

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной
работе ИНИ РАН д.б.н.

Скарлато С.О.

" " 2014 г.



РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

**ВЕЗИКУЛЯРНЫЙ ТРАНСПОРТ И ПЕРЕДАЧА ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО
СИГНАЛА**

по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки

Направленность подготовки 03.01.03. Молекулярная биология

Квалификация "Исследователь. Преподаватель-исследователь"

Форма обучения Очная

Вид промежуточной аттестации Дифференцированный зачет
(Зачет/ Дифференцированный зачет/Экзамен)

Санкт-Петербург
2014

Рабочую программу дисциплины в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки

06.06.01. Биологические науки

разработали:

д.б.н., профессор Е.С. Корнилова
к.б.н. П.С. Грудинкин

1. Цели и задачи освоения дисциплины

Цель дисциплины:

Подготовка специалистов высшей квалификации для фундаментальной и прикладной науки в области молекулярной биологии обладающих современными теоретическими знаниями о механизмах, лежащих в основе передачи внеклеточного и внутриклеточного сигналов, о фундаментальных концепциях регуляции внутриклеточных процессов, способных формулировать научные и прикладные задачи для решения проблем клеточной биологии на молекулярном уровне, нацеленных на совершенствование и развитие своего научного потенциала и своей личности.

Основными задачами дисциплины являются изучение:

- теоретических основ механизмов, лежащих в основе передачи внеклеточного и внутриклеточного сигналов;
- механизмов, обеспечивающих поступление высокомолекулярных веществ в клетку;
- патологии, связанные с нарушениями систем, ответственных за внутриклеточный транспорт.

2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

2.1. Учебная дисциплина Везикулярный транспорт и передача внутриклеточного сигнала относится к дисциплинам по выбору.

2.2. Трудоемкость освоения дисциплины составляет 4 зачетные единицы (з.е.) или 144 академических часа, в том числе 54 часа аудиторных занятий и 90 часов самостоятельной работы, контроль освоения дисциплины - дифференцированный зачет.

2.3. Изучение дисциплины опирается на знания, умения и навыки, приобретенные аспирантами при изучении дисциплин «Клеточная биология, цитология, гистология» и «Молекулярная биология».

3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения учебной дисциплины

Процесс изучения дисциплины направлен на формирование элементов следующих компетенций (табл. 1):

Таблица 1

Формируемые учебной дисциплиной знания, умения, навыки

Код компетенции	Знания, умения, владения	
УК-5- способностью планировать и решать задачи собственного профессионального и личностного развития	<i>Знать</i>	Теоретических основ механизмов, лежащих в основе передачи внеклеточного и внутриклеточного сигналов.
	<i>Уметь</i>	На основе целостного, системного научного мировоззрения формулировать научные идеи, предлагать пути и методы реализации этих идей с привлечение философских и мировоззренческих знаний;

ОПК-1 - способностью самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий	<i>Знать</i>	Теоретические основы механизмов, обеспечивающих поступление высокомолекулярных веществ в клетку.
	<i>Владеть</i>	Навыками участия в научной дискуссии, принятия независимых суждений и самостоятельных решений, свободно ориентироваться в теоретической и методической базе, отстаивать свою точку зрения; навыками пользования электронными ресурсами различных уровней.
ПК-2 - способность вскрыть физическую, естественнонаучную сущность проблем, возникающих в ходе профессиональной деятельности, провести их структурный и функциональный анализ	<i>Знать</i>	Современное состояние науки в области исследования путей и процессов передачи внеклеточных и внутриклеточных сигналов, функционально значимых молекул и механизмов, ответственных за эти процессы.
	<i>Уметь</i>	Ориентироваться в научной литературе, отечественной и зарубежной, критически оценивать методы для решения экспериментальных задач.

4. Структура и содержание дисциплины

4.1. Разделы (модули) и темы дисциплины и виды занятий

№ п/п	Наименование темы (раздела)	Трудоемкость по видам учебной работы (час.)						Формы самостоятельной работы*
		Всего	Очная форма обучения					
			ЛЗ	ПЗ	ЛР	С	К	
1.	Введение. Рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR). Рецепторы факторов роста.	4	2				2	РЛ
2.	Малая регуляторная ГТФаза Ras.	6	2				4	РЛ
3.	Каскады MAP-киназ.	6	2				4	РЛ
4.	Цитокиновые рецепторы. Транскрипционные факторы семейства STAT.	4	2				2	РЛ
5.	Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K). Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K).	4	2				2	РЛ
6.	Трансактивация рецепторов и взаимодействие сигнальных путей. Элементы негативной регуляции	4	2				2	РЛ

	тирозинкиназной передачи сигнала.								
7.	Регуляция клеточного цикла.	4	2					2	РЛ
8.	Определение везикулярного транспорта. Основные методические подходы. Пути поступления высокомолекулярных веществ в клетку	8	4					4	РЛ
9.	Эндоцитозный путь. Формирование транспортных везикул. Роль окаймлений	4	2					2	РЛ
10	Регуляция слияния мембран. SNARE-рецепторы. Малые ГТФазы Rab-семейства, их роль в везикулярном транспорте организации сортирующих платформ	10	2					8	РЛ
11	Две стадии слияния мембран (Rab-зависимая и SNARE-зависимая). Транспортные функции Rab-белков, отличные от регуляции слияния мембран	10	4					8	РЛ
12	Rab-белки как «топ-менеджеры» клетки. Роль убиквитинирования в регуляции везикулярного транспорта белков	12	4					8	РЛ
13	Полифункциональность убиквитин-лигазы с-Sbl. Убиквитин-подобные белки	12	4					8	РЛ
14	АДФ-рибозилирование	4	2					2	РЛ
15	Липиды и везикулярный транспорт	10	2					6	РЛ
16	Роль цитоскелета в позиционировании органелл. Цитоскелет и везикулярный транспорт	10	4					6	РЛ
17	Как функционирует транспортная машинерия (на примере эндоцитоза рецептора ЭФР).	6	4					2	РЛ
18	Везикулярный транспорт в митозных клетках	6	2					4	РЛ
19	Эндоцитоз и передача сигнала	6	4					2	РЛ
20	Патологии, связанные с нарушениями функционирования транспортных систем.	6	2					4	РЛ
	Итоговый контроль: дифференцированный зачет.	8						8	ПИК
	Итого:	144	54					90	

**Формы самостоятельной работы: РЛ - работа с литературой; ПИК- подготовка к дифференцированному зачету*

Примечание: ЛЗ – лекционное занятие, ПЗ – практическое занятие, ЛР – лабораторные работы, С – семинары, К – индивидуальные консультации, СР – самостоятельная работа обучающихся.

4.2. Содержание лекционных занятий

№ п/п	Содержание	Кол- во уч. часов
1.	<p>Тема: Введение. Рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR). Рецепторы факторов роста.</p> <p>Введение. Понятие о передаче сигнала в клетке. Стимулы внешние и внутренние, роль межклеточной коммуникации. Этапы прохождения внешнего сигнала. Рецепция, типы рецепторов. Основные типы внутриклеточных систем передачи сигнала. Варианты ответа клетки на внешний стимул. Сигнальные молекулы – белковые и небелковые, требования к вторичному мессенджеру. Механизмы регуляции количества белка. Посттрансляционные модификации белков и их функции. Доменная структура организации сигнальных белков.</p> <p>Рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR). Структура GPCR, принцип передачи сигнала через плазматическую мембрану. Гетеротримерные G-белки - регуляция, типы α-субъединиц. Основные пути сигнализации от GPCR - регуляция аденилатциклазы (α_s, α_i), фосфолипазы Cβ (α_q), Rho-GTPазы ($\alpha_{12/13}$). Лиганды GPCR. Значение GPCR в физиологии. Рецепторы факторов роста. Факторы роста, рецепторы факторов роста. Семейства рецепторов ростовых факторов, физиологические ответы на факторы роста. Роль димеризации в проведении сигнала вообще и от однократно-пронизывающих мембрану рецепторов в частности. Механизмы лиганд-зависимой димеризации рецепторов. Роль рецепторной тирозинкиназы и сайтов тирозинового автофосфорилирования рецептора. Механизмы активации субстратов. Адапторные белки, их роль. Основные пути передачи сигнала от рецепторов ростовых факторов.</p>	2
2.	<p>Тема: Малая регуляторная ГТФаза Ras.</p> <p>Ras. Принцип работы и функции малых регуляторных ГТФаз, их роль в передаче сигнала, везикулярном и ядерном транспорте. Регуляция – GEFs и GAPs. Активация Ras, путь через Shc, Grb2, Sos. Множественные пути активации и регуляция Ras.</p> <p>Raf – классическая мишень Ras. Регуляция активации Raf. Другие мишени Ras и Ras-зависимые пути. Роль различных Ras-зависимых путей в контроле пролиферации и апоптоза.</p>	2
3.	<p>Тема: Каскады MAP-киназ.</p> <p>Каскады MAP-киназ. Каскады MAP-киназ, принципы каскадной организации - фильтрация “шума” и возможности регуляции. Каскад ERK. Стимулы к активации ERK. Субстраты ERK киназ - транскрипционные факторы, киназы, структурные белки, элементы обратной связи. Регулируемые транскрипционные факторы. AP-1, регуляция экспрессии c-fos и c-jun. Тройной комплекс - транскрипционные факторы TCF и SRF. Влияние ERK-каскада на пролиферацию, выживание/апоптоз и дифференцировку.</p> <p>Каскады "стрессорных" MAP-киназ - JNK и p38. Условия и пути активации, роль ГТФаз Rho-семейства, киназ 4-го этажа (Ste-20 гомологов) и 3-го этажа MAP-киназных каскадов, адапторных белков Crk, Nck, белков TRAF и Rip. Ответы клетки на их активацию JNK и p38, их субстраты. Регуляция NFκB. Каскады стрессорных MAP-киназ в индукции и амплификации апоптоза.</p>	2

	Взаимодействие MAP-киназных каскадов, механизмы обеспечения специфичности. Scaffold-белки.	
4.	<p>Тема: Цитокиновые рецепторы. Транскрипционные факторы семейства STAT.</p> <p>Цитокиновые рецепторы. Цитокины, их роли в регуляции гомеостаза. Особенности передачи сигнала от цитокиновых рецепторов. JAK-киназы. Транскрипционные факторы семейства STAT. STAT-белки - гены, строение, механизмы активации. Роль тирозинового фосфорилирования и димеризации. Активация, гены-мишени и функции конкретных STAT-белков. Специальные функции STAT 2, 4, 6. STAT 1, 3, 5 в проведении сигнала к пролиферации/остановке цикла, апоптозу, дифференцировке. Значение серинового фосфорилирования STAT-белков. Базальная активность STAT1. Латентные комплексы сигнальных молекул, статосомы. Негативная регуляция STAT-пути.</p>	2
5.	<p>Тема: Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K). Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K).</p> <p>Виды фосфорилированных фосфатидинозитидов в клетке, пути биосинтеза. PI-3-монофосфат, FYVE-домены. Типы PI-3-киназ. Пути активации p110/p85 PI3K типа I. Мишени PI-3,5-бифосфата и PI-3,4,5-трифосфата, PH-домены. PKB/Akt - основной нижележащий передатчик сигнала от PI-3 киназы. Активация PKB. Субстраты PKB в предотвращении апоптоза. GSK-3β – различные способы ее ингибирования, мишени, значение. Инсулин и регуляция синтеза гликогена. mTOR, TSC и p70S6K, интеграция сигналов от неблагоприятных условий внешней среды. Регуляция трансляции. PKB в регуляции клеточного цикла, выход на ингибиторы циклин-зависимых киназ, на циклины D и G. Другие мишени продуктов деятельности PI-3 киназы - атипические изоформы PKC, Btk (Tec-киназы) и PLCγ, GEFs. Негативная регуляция PI-3 киназы - PTEN и SHIP. Роль PI3K в норме и в онкогенезе.</p>	2
6.	<p>Тема: Трансактивация рецепторов и взаимодействие сигнальных путей. Элементы негативной регуляции тирозинкиназной передачи сигнала.</p> <p>Трансактивация рецепторов и взаимодействие сигнальных путей. Пересечение и взаимодействие путей от GPCR и рецепторов факторов роста. Необходимость примембранных посадочных площадок для сигнальных белков. Трансактивация рецепторов ростовых факторов - внутриклеточный и аутокринный механизмы. Роль нерецепторных тирозинкиназ и металлопротеаз семейства ADAM.</p> <p>Киназы Src-семейства - экспрессия и функции в клетках, строение, способы активации. Src в онкогенезе, в трансактивации и проведении сигнала от рецепторов ростовых факторов.</p> <p>Элементы негативной регуляции тирозинкиназной передачи сигнала. Проблема специфичности ответа. Взаимодействие различных сигнальных путей, важность их взаимной регуляции, понятие сигнальной сети. Тирозинфосфатазы - рецепторные и нерецепторные. Фосфатазы MAP-киназ. Серин-треониновые фосфатазы. Липидные фосфатазы. Двойственная роль «негативных регуляторов». GAPs. SOCS и процесс дифференцировки Т-хелперов. PIAS. Смысл систем адаптерных белков. Cbl. Роль эндоцитоза в передаче сигнала, регуляция эндоцитоза сигнальными путями.</p>	2
7.	<p>Тема: Регуляция клеточного цикла.</p> <p>Регуляция клеточного цикла. Фазы клеточного цикла, контрольные точки.</p>	2

	<p>Циклины/циклин-зависимые киназы (cdk), их действие в клеточном цикле. Регуляция активности циклин-зависимых киназ. Механизмы регуляции экспрессии циклинов. Роль фосфорилирования циклин-зависимых киназ. Ингибиторы cdk семейств KIP/CIP и INK4.</p> <p>Фаза G1. Фосфорилирование Rb - ключевое событие при прохождении G1/S контрольной точки. Циклины D, E, A - последовательность и механизм экспрессии, активация циклин-киназных комплексов. Точка рестрикции и действие внешних факторов. Фаза G0 - особый вариант бока клеточного цикла. S-фаза, контроль правильности репликации. Переход к митозу. cdc25 и PLK. APC и метафазная контрольная точка.</p> <p>Клеточное старение (senescence) как необратимый блок клеточного цикла. Теломер-независимое старение: старение, индуцируемое онкогенами или стрессом (STASIS). Сигнальные пути.</p> <p>Взаимосвязь апоптоза и пролиферации, онкоген-индуцируемый апоптоз. Взаимодействие сигнальных путей при передаче пролиферативного сигнала.</p>	
8.	<p>Тема: Определение везикулярного транспорта. Основные методические подходы. Пути поступления высокомолекулярных веществ в клетку</p> <p>Функции, обеспечиваемые везикулярным транспортом на уровне организма (секреция, синаптическая передача, фагоцитоз, репарация мембранных повреждений, подвижность клеток, морфогенез) и на уровне клетки (биогенез и гомеостаз органелл). Квазистабильность внутриклеточных компартментов. Общие представления о везикулярном транспорте: основные стадии транспортного процесса (формирование транспортной везикулы на мембране-доноре, транспортировка к мембране-акцептору; узнавание, нацеливание, заякоривание; слияние мембран; рециклирование регуляторных белков к мембране-донору). Основные группы белков, участвующих в регуляции этих стадий. Роль молекул-грузов. Малые ГТФазы семейств Rab и Arf. Структура GPCR, принцип передачи сигнала через плазматическую мембрану. Гетеротримерные G-белки - регуляция, типы α-субъединиц. Основные пути сигнализации от GPCR - регуляция аденилатциклазы (α_s, α_i), фосфолипазы Cβ (α_q), Rho-GTPазы ($\alpha_{12/13}$). Лиганды GPCR. Значение GPCR в физиологии.</p> <p>Пиноцитоз, макропиноцитоз, клатрин-зависимый эндоцитоз и клатрин-независимый рецептор-опосредованный эндоцитоз. Характеристики, пространственная организация и размер инвагинаций. Частные случаи: фагоцитоз, путь через кавеолы.</p>	4
9.	<p>Тема: Эндоцитозный путь. Формирование транспортных везикул. Роль окаймлений.</p> <p>Компартменты эндоцитозного пути: ранние эндосомы, рециклирующие эндосомы, поздние эндосомы и лизосомы. Ранние эндосомы – основная сортирующая станция эндоцитозного пути. Морфология эндосом, их локализация. Внутривезикулярный pH эндосом и лизосом. Основные гипотезы регуляции транспорта из ранних в поздние эндосомы: гипотеза везикул-переносчиков и гипотеза созревания; гипотеза эндоцитозной сети. Мультивезикулярные эндосомы, их роль в доставке грузов в лизосомы и в презентации антигенов в иммунокомпетентных клетках. Взаимодействие поздних эндосом и лизосом. Судьба вторичных лизосом.</p> <p>Формообразование в ходе транспортных процессов (поддержание или изменение формы везикул и их доменов: везикулярные и тубулярные органеллы и/или их домены, образование инвагинаций и т.д.). Физико-</p>	2

	химические основы изменения формы мембраны. Механизмы формирования транспортных пузырьков. Регуляторная роль окаймлений. Известные типы окаймлений (COP I, COPII, клатрин-зависимые окаймления и др.) Их структура, локализация, принципы формирования. Отделение сформированных транспортных пузырьков от мембраны. Роль атипичной ГТФазы динамина в отрывании пузырьков и тубуляции мембран. Роль молекул-грузов в формировании окаймлений. Как грузы попадают в транспортные пузырьки. Рецепторы для грузов. Участие клатрина и элементов COPII-окаймления в функционировании плоских сортирующих платформ на эндосомах. Участие грузов в определении судьбы везикулы.	
10.	<p>Тема: Регуляция слияния мембран. SNARE-рецепторы. Малые ГТФазы Rab-семейства, их роль в везикулярном транспорте организации сортирующих платформ.</p> <p>NSF-SNAP-SNARE – комплекс. Структура NSF и SNAP. V- и t-SNARE. Структура SNARE-комплекса. “Q+R” номенклатура. Стадии слияния, опосредуемые SNARE-комплексом. Активация t-SNARE. Протекторный белок семейства p-Sec1. Роль NSF. Как SNARE –комплекс обеспечивает специфичность слияний на каждой стадии транспортного пути. Как состав SNARE-комплексов оркеструет различные стадии одного и того же пути.</p>	2
11.	<p>Тема: Две стадии слияния мембран (Rab-зависимая и SNARE-зависимая). Транспортные функции Rab-белков, отличные от регуляции слияния мембран. Транспортные функции Rab-белков, отличные от регуляции слияния мембран</p> <p>Структура Rab-белков. Компарментспецифичность. Эффекторы, регулирующие цикл обмена нуклеотидов на Rab-белках (GAPs and GEFs). Механизмы, используемые клеткой для координации прохождения грузов по определенным транспортным путям. Цикл Rab-белка после синтеза. REP-белок. Рабочий цикл Rab-белка. GDI, GDF белки. Белковые эффекторы, обеспечивающие функционирование Rab-белков как регуляторов слияния мембран - факторы дистанционного сближения (tethers). Примеры EEA1, рабаптин 5, Exocyst). Их координация (как Rab-белки регулируют образование SNARE-комплексов). Роль ионов Ca²⁺ в регуляции слияния. Кальциевые каналы как грузы и как регуляторы слияний. Ремоделирование липидных бислоев, приводящее к слиянию мембран. Пора слияния. Фликеринг. Роль субъединицы Vo протонной вакуолярной помпы в опосредовании слияния мембран.</p>	4
12.	<p>Тема: Rab-белки как «топ-менеджеры» клетки. Роль убиквитинирования в регуляции везикулярного транспорта белков.</p> <p>Представление о мозаичности мембран (доменной структуре) и сортирующих платформах. Роль Rab-белков в формировании сортирующих платформ (на примере Rab5, Rab4 и рабаптина4). Rab-белки и координация сигнальных и транспортных процессов.</p> <p>Ферменты убиквитинирующей системы. Классификация убиквитин-лигаз. Примеры убиквитин-лигаз. Типы убиквитинирования: моно-, мульти- и полиубиквитинирование. Убиквитинирование белков-грузов и регуляторных белков. Убиквитин-узнающие домены. Моноубиквитинирование – сигнал интернализации и механизм негативной регуляции, мультиубиквитинирование – сигнал доставки грузов во внутренние пузырьки мультивезикулярных тел. Полиубиквитинирование – сигнал протеасомной деградации. Примеры.</p>	4

13.	<p>Тема: Полифункциональность убиквитин-лигазы c-Cbl. Убиквитин-подобные белки.</p> <p>Доменная структура. Ассоциация c-Cbl с адаптерами и ферментами, участие в процессах сигнализации. Регуляция активности через фосфорилирование по тирозину. Негативная регуляция. Убиквитинирование тирозинкиназных рецепторов. Связь убиквитин-зависимых механизмов сортировки белков с направлением инвагинации мембраны. (Sumo, Nedd8, Apg), их роль в транспортных процессах (эндоцитоз, аутофагия). Ферменты убиквитин-подобных систем. Стадии развития аутофагоцитозного процесса. Проблема биогенеза мембран аутофагосом.</p>	4
14.	<p>Тема: АДФ-рибозилирование.</p> <p>Действие Брефельдина А на мембраны аппарата Гольджи, эндосом и лизосом. Брефельдина А препятствует сборке COPI-окаймления. Роль истощения клеток по АДФ-рибозе в развитии эффекта Брефельдина А. BARS50 и глицерофосфатдегидрогеназа GADPH, их участие в регуляции тубуляции мембран.</p>	2
15.	<p>Тема: Липиды и везикулярный транспорт.</p> <p>Классификация мембранных липидов. Представление о гелевой и жидкой фазах. Гипотеза «инертной платформы». Ассиметричная локализация липидов в мембранах. Липидные «территории». Взаимодействия с белками. Понятие о рафтах. Свойства, примеры. Роль липидов в сортировке белков. Избирательный транспорт липидов в зависимости от их свойств. Участие липидов в формообразовании и изменении кривизны мембран.</p>	2
16.	<p>Тема: Роль цитоскелета в позиционировании органелл. Цитоскелет и везикулярный транспорт.</p> <p>Микрофиламенты, промежуточные филаменты, микротрубочки. Динамическая нестабильность. Тредмиллинг. Моторные белки. Позиционирование органелл. Роль микротрубочек и актина в определении положения аппарата Гольджи, лизосом и эндосом. Поляризация клеток.</p>	4
17.	<p>Тема: Как функционирует транспортная машинерия (на примере эндоцитоза рецептора ЭФР).</p> <p>«Груз» регулирует свой собственный эндоцитоз: активированный рецептор ЭФР стимулирует RIN1- GEF для Rab5. Роль Rab5 в регуляции слияний на ранних этапах эндоцитоза. Роль Rab5 как организатора сортирующей платформы для доставки рецепторов ЭФР в поздние эндосомы. Рекрутирование фосфоинозитол-3-киназы Vps34. Убиквитинирование рецептора убиквитин-лигазой c-Cbl. Роль Vps34 и Cbl в координации последовательного взаимодействия рецептора ЭФР с сортирующими комплексами HRS/SNX1, ESCRTI, II и III.</p>	4
18.	<p>Тема: Везикулярный транспорт в митозных клетках.</p> <p>Что происходит с везикулярным транспортом в митозе. Поведение мембран аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулума в митозе. Роль экзоцитоза в образовании мембран при разделении дочерних клеток.</p>	2
19.	<p>Тема: Эндоцитоз и передача сигнала.</p> <p>История вопроса. Участие эндоцитоза в процессах внутриклеточной</p>	4

	сигнализации. Даун-регуляция сигнальных рецепторов. Методические подходы к разделению сигналов с поверхностных и эндоцитированных рецепторов, их недостатки. Доказательства стимуляции сигналов с интернализированных рецепторов (примеры). «Нестабильность динамики» эндоцитоза. Синаптическая передача. Транспорт в системе меланоцит-кератиноциты	
20.	Тема: Патологии, связанные с нарушениями функционирования транспортных систем. Синдромы, связанные с нарушениями механизмов сортировки (липидозы, или болезни накопления; синдром Хермански-Пудлака). Заболевания, вызываемые нарушениями в функционировании компонентов Rab-системы (синдромы Грисцелли, X-связанной ментальной ретардации, хороидермия). Нейродегенеративные заболевания. Эндоцитоз – путь попадания в клетку многих вирусов и бактерий. Сайты выхода интернализированных вирусов в цитоплазму. Фагоцитоз и бактериальные инфекции. Стратегии, используемые бактериями для подавления их доставки в лизосомы. Судьба холерного токсина после попадания в эндосомы. Токсин ботулизма и синаптические SNARE.	2

4.3. Перечень тем лекционных занятий

№ п/п	Наименование темы	Трудоемкость, ч.	Формируемые компетенции	Методы преподавания
1.	Введение. Рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR). Рецепторы факторов роста.	4	УК-5, ОПК-1, ПК-2	Чтение лекций с использованием авторских
2.	Малая регуляторная ГТФаза Ras.	6		
3.	Каскады MAP-киназ.	6		
4.	Цитокиновые рецепторы. Транскрипционные факторы семейства STAT.	4		
5.	Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K). Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K).	4		
6.	Трансактивация рецепторов и взаимодействие сигнальных путей. Элементы негативной регуляции тирозинкиназной передачи сигнала.	4		
7.	Регуляция клеточного цикла.	4		
8.	Определение везикулярного транспорта. Основные методические подходы. Пути поступления высокомолекулярных веществ в клетку.	8		
9.	Эндоцитозный путь. Формирование транспортных везикул. Роль окаймлений.	4		
10.	Регуляция слияния мембран. SNARE-рецепторы.	10		

	Малые ГТФазы Rab-семейства, их роль в везикулярном транспорте организации сортирующих платформ.			презентаций
11.	Две стадии слияния мембран (Rab-зависимая и SNARE-зависимая). Транспортные функции Rab-белков, отличные от регуляции слияния мембран.	12		
12.	Rab-белки как «топ-менеджеры» клетки. Роль убиквитинирования в регуляции везикулярного транспорта белков.	12		
13.	Полифункциональность убиквитин-лигазы с-Cbl. Убиквитин-подобные белки.	12		
14.	АДФ-рибозилирование.	4		
15.	Липиды и везикулярный транспорт.	10		
16.	Роль цитоскелета в позиционировании органелл. Цитоскелет и везикулярный транспорт.	10		
17.	Как функционирует транспортная машинерия (на примере эндоцитоза рецептора ЭФР).	6		
18.	Везикулярный транспорт в митозных клетках.	6		
19.	Эндоцитоз и передача сигнала.	6		
20.	Патологии, связанные с нарушениями функционирования транспортных систем.	6		

4.5. Перечень заданий для самостоятельной работы

№ п/п	Содержание	Кол-во уч. часов	Формируемые компетенции
1.	Заболевания и синдромы, связанные с нарушениями функционирования Rab- системы	4	УК-5, ОПК-1, ПК-2
2.	Модификации белков внутриклеточного транспорта	4	
3.	Цитоскелет. Строение цитоскелета и о его роль в жизнедеятельности клетки.	6	
4.	Цитоскелет. Сократительный аппарат мышечных клеток. Его структура и молекулярная организация. Структура и функции актина. Полимеризация актина и ее регуляция. Миозин. Строение и физико-химические свойства.	8	
5.	Работа с лекционным материалом и литературой, подготовка к дифференцированному зачету	68	

5. Текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация по дисциплине

Контроль качества освоения дисциплины включает в себя текущий контроль успеваемости и промежуточный контроль в виде дифференцированного зачета с оценкой.

5.1. Текущий контроль успеваемости по дисциплине.

Консультации с преподавателями

5.2. Оценочные средства промежуточной аттестации.

Контроль знаний аспирантов осуществляется в форме дифференцированного зачета с оценкой, который является формой промежуточной аттестации по дисциплине. Дифференцированный зачет проходит в виде ответов на тестовые задания.

Тестовые задания:

1. Рецепторы, сопряженные с G-белками

- А. трансмембранными тирозинкиназами
- Б. обладают ГТФазной активностью
- В. пронизывают плазматическую мембрану несколько раз
- Г. способны дефосфорилировать белки

2. Не относится к ростовым факторам (классификация по гомологии лигандов или по гомологии рецепторов)

- а. Интерлейкин
- б. Эпидермальный фактор роста (EGF)
- в. Инсулин
- г. Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)

3. ERK-каскад находится под контролем малой регуляторной ГТФазы

- А. Ral
- Б. Ras
- В. Rho
- Г. Rac

4. Транскрипционный фактор фосфорилируется JNK, но не другими MAP-киназами

- А. c-jun
- Б. ATF-2
- В. Elk-1
- Г. p53

5. Правильная последовательность событий при активации STAT5 от рецептора пролактина (относится к цитокиновым рецепторам)

А:

1. Связывание пролактина
2. Димеризация рецептора
3. Активация тирозинкиназы рецептора
4. Фосфорилирование сайтов на рецепторе
5. Связывание STAT5
6. Фосфорилирование STAT5
7. Димеризация STAT5
8. Транспорт STAT5 в ядро

Б:

1. Связывание пролактина
2. Димеризация рецептора
3. Фосфорилирование сайтов на рецепторе
4. Активация Jak-киназ

5. Связывание STAT5
6. Фосфорилирование STAT5
7. Димеризация STAT5
8. Транспорт STAT5 в ядро

В:

1. Связывание пролактина
2. Димеризация рецептора
3. Активация Jak-киназ
4. Фосфорилирование сайтов на рецепторе
5. Связывание STAT5
6. Фосфорилирование STAT5
7. Димеризация STAT5
8. Транспорт STAT5 в ядро

Г:

1. Связывание пролактина
2. Димеризация рецептора
3. Фосфорилирование сайтов на рецепторе
4. Активация Jak-киназ
5. Связывание STAT5
6. Димеризация STAT5
7. Фосфорилирование STAT5
8. Транспорт STAT5 в ядро

6. Способен при активации эффективно предотвращать апоптоз белок

- а. PKB/Akt
- б. STAT1
- в. PKC
- г. Fas

7. Основную роль в трансактивации рецепторов факторов роста по пути аутокринной секреции играют

- А. Каспазы
- Б. Цистеиновые протеазы
- В. Металлопротеазы
- Г. Факторы, снижающие экспрессию рецепторов факторов роста

8. Анти-апоптотическим является белок семейства Bcl-2

- а. Bcl-2
- б. Bax
- в. Bad
- г. Bid

9. Полное прохождение какой фазы клеточного цикла в нормальных фибробластах зависит от присутствия во внешней среде ростовых факторов

- А. G1
- Б. S
- В. G2
- Г. M

10. Фосфорилирование Rb осуществляют киназы, ассоциированные с

- А. Циклином D
- Б. Циклином E

- В. Циклином А
- Г. Циклинами D и E

11. Роль везикулярного транспорта состоит в

- А. обеспечении переноса молекул между клетками
- Б. переносе веществ через мембрану в цитоплазму
- С. переносе молекул между органеллами
- Д. поддержании постоянного белкового и липидного состава внутриклеточных компартментов

12. Транспортный процесс (цикл переноса молекулы-груза из одной органеллы в другую) состоит из

- А. 2-х стадий
- Б. 3-х стадий
- С. 4-х стадий
- Д. более чем 4-х стадий

13. Секреторный путь является частью

- А. эндоцитозного пути
- Б. экзоцитозного пути
- С. трансцитозного пути
- Д. пути в лизосомы

14. Основной сортирующей станцией на эндоцитозном пути являются

- А. поздние эндосомы
- Б. ранние эндосомы
- С. эндоплазматический ретикулум
- Д. транс-сеть аппарата Гольджи

15. Лизосомные ферменты доставляются из аппарата Гольджи в лизосомы

- А. напрямую
- Б. через поздние эндосомы
- С. через пероксисомы
- Д. через ЭПР

16. Основную роль в формировании транспортного пузырька играют

- А. окаймления
- Б. Rab-белки
- С. рецепторы SNARE
- Д. дегидрогеназы

17. Какие из перечисленных окаймлений нуждаются в клатрине

- А. COPI
- Б. AP-2
- С. AP-3
- Д. GGA

18. Малая ГТФаза ARF1 инициирует сборку окаймления

- А. COPI
- Б. COPII
- С. AP-1
- Д. AP-2

19. Роль окаймлений заключается

- А. в искривлении мембраны при формировании транспортной везикулы
- Б. в регуляции накопления груза
- С. в посттрансляционной модификации грузов
- Д. в подавлении активности иницирующих ГТФаз

20. Рецепторы ростовых факторов поступают в клетку с помощью

- А. макропиноцитоза
- Б. фагоцитоза
- С. клатрин-зависимого эндоцитоза
- Д. кавеолин-зависимого эндоцитоза

21. Процессу созревания подвергаются

- А. эндосомы
- Б. лизосомы
- С. митохондрии
- Д. цистерны аппарата Гольджи

22. Rab-белки

- А. расщепляют АТФ
- Б. расщепляют ГТФ с высокой скоростью
- С. расщепляют ГТФ с низкой скоростью
- Д. расщепляют ГДФ

23. Активация малой ГТФазы – это

- А. активация ее ферментативной активности
- Б. изменение конформации за счет гидролиза ГТФ
- С. изменение конформации за счет связывания ГТФ
- Д. изопренилирование

24. В регуляции слиянии мембран участвуют

- А. Rab-белки
- Б. окаймления
- С. рецепторы SNARE
- Д. NSF

25. Искривление мембран в ходе транспортных процессов происходит в результате

- А. действия белков или белковых комплексов- окаймлений
- Б. модификации липидов
- С. активации рецепторных тирозинкиназ
- Д. АДФ-рибозилирования белков

26. Основным компонентом всех типов рафтов является

- А. промиелин
- Б. кавеолин
- С. холестерин
- Д. фосфатидилэтаноламин

27. Перемещение везикул в ходе эндоцитоза в дифференцированных клетках млекопитающих обеспечивается

- А. актиновыми микрофиламентами

- Б. микротрубочками
- С. промежуточными филаментами
- Д. не зависит от цитоскелета

28. Убиквитинирование молекул-грузов на эндоцитозном пути является сигналом

- А. интернализации
- Б. рециклирования
- С. доставки во внутренние пузырьки мультивезикулярных тел
- Д. транцитоза

29. Моноубиквитинированию подвергаются внутриклеточные белки

- А. направляемые на деградацию в лизосомы
- Б. подвергающиеся протеасомной деградации
- С. регулирующие процесс слияния везикул
- Д. участвующие в регуляции эндоцитозного пути молекул-грузов

30. В митозе

- А. аппарат Гольджи в основном фрагментируется и существует в виде набора везикул
- Б. аппарат Гольджи в основном сливается с мембранами ЭПР
- С. ЭПР фрагментируется
- Д. эндосомы сливаются с лизосомами

По результатам теста аспирантам выставляется зачет с оценкой.

Результаты дифференцированного зачета определяются оценками «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно»

- для оценки «отлично» необходимо наличие глубоких и исчерпывающих знаний в объеме пройденного программного материала, знание дополнительных источников информации;

- для оценки «хорошо» - наличие твердых и достаточно полных знаний программного материала, незначительные ошибки при ответе на вопросы тестов;

- для оценки «удовлетворительно» - недостаточно твердые знания пройденного материала, около 50% неправильных ответов теста;

- для оценки «неудовлетворительно» - наличие грубых ошибок в ответе, непонимание сущности вопросов теста,

6. Образовательные технологии по дисциплине

6.1. В процессе обучения применяются следующие образовательные технологии:

- лекции;

1. Лекции сопровождаются визуальным материалом в виде презентаций с использованием компьютерной презентационной программы Power Point).

7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

7.1. Основная литература

1. *Корнилова Е.С.* Везикулярный транспорт и передача внутриклеточного сигнала. Учебное пособие. УМО Техническая физика. СПб: Изд-во СПбГПУ, 2011 г. 231 с.

7.2. Дополнительная литература

1. Нельсон Д., Кокс М. «Основы биохимии Ленинджера»: В 3 т. / Пер. с англ. Т. П. Мосоловой и др.; под ред. А. А. Богданова, С. Н. Кочеткова. -М.: Изд-во БИНОМ, 2014. т.1. 694 с., т.2. 636 с.

2. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts., Walter P. Molecular Biology of the Cell .6Ed. Garland Science, 2015.

-http://www.cytspb.rssi.ru/manuals/Alberts_Molecular-Biology-of-the-Cell.

7.3. Электронные ресурсы:

<http://www.nature.com/nature>

<http://www.nature.com/methods>

<http://www.nature.com/materials>

<http://www.nature.com/nanotechnology>

<http://www.nature.com/biotechnology>

<http://www.publ.asc.org>

<http://www.annualreviewws.org>

<http://www.oxfordjournals.org>

<http://www.tandf.co.uk/journals/>

<http://www.springerlink.com>

<http://www.sciencedirect.com/science>

7.4. Электронные образовательные ресурсы:

1. Научная электронная библиотека e-Library

2. www.e-science.ru – портал естественных наук, теоретическая база по биологии (бесплатный ресурс).

7.5. Электронно-образовательные ресурсы свободного доступа:

1. Федеральный портал "Российское образование" – <http://www.edu.ru/>

2. Национальная педагогическая энциклопедия – <http://didacts.ru>

3. Единое окно доступа к образовательным ресурсам/Федеральный портал – <http://window.edu.ru/>

4. Портал естественных наук, теоретическая база по биологии – www.e-science.ru

5. Российская государственная библиотека – <http://www.rsl.ru>

6. Научная библиотека СПбГУ – <http://www.library.spbu.ru>

7. ЭБС издательства Лань – <http://e.lanbook.com>

8. Материально-техническое обеспечение учебной дисциплины

1. Чтение курса лекций осуществляется в учебной аудитории или малом конференц-зале Института цитологии РАН.

2. Преподаватель может использовать компьютер ACER Model ZL1 с приставкой In FOCUS Model LP70 и любое иллюстративное оборудование, которым располагает Институт цитологии РАН.

3. Чтение лекций осуществляется с использованием интерактивной презентации авторской разработки.

4. Фонды Библиотеки РАН.