

## НАЗВА ДИСЦИПЛІНИ: СИГНАЛЬНІ СИСТЕМИ КЛІТИНИ

Навчальні дисципліни аспірантури.

Дисципліни вільного вибору аспіранта (ДВА.3.01.06)

### ВИКЛАДАЧ:

Філоненко Валерій Вікторович, доктор біологічних наук, професор, e-mail: filonenko@imbg.org.ua

### ЗАГАЛЬНЕ НАВАНТАЖЕННЯ: 3 ECTS

Заняття в аудиторії: 30 години (12 годин – лекційні заняття, 10 годин – семінарські заняття, 2 години – консультація, 6 годин – модульні контрольні роботи)

Самостійна робота слухачів курсу: 60 годин.

### АНОТАЦІЯ

Дисципліна «Сигнальні системи клітини» належить до переліку дисциплін вільного вибору аспіранта. Вона забезпечує особистісний і професійний розвиток аспіранта та спрямована на формування бази знань, достатньої для подальшої успішної самостійної дослідницької роботи при вивченні особливостей механізмів сигнальної трансдукції клітин в умовах норми та при патологічних станах.

### МЕТА І ЗАВДАННЯ КУРСУ:

Мета курсу – дати аспірантам уявлення про сучасні погляди на роль сигнальних систем клітини в регуляції клітинного росту, проліферації, диференціації, апоптозу та ін.; розглянути організацію найбільш досліджених сигнальних каскадів та молекулярні механізми їх функціонування; з'ясувати структурно-функціональну організацію сигнальних мереж в цілому; розглянути низку функціональних порушень організму та їхній зв'язок з порушеннями на рівні сигнальних систем клітин; розглянути головні методичні підходи, що застосовуються для досліджень сигнальних механізмів.

### РЕЗУЛЬТАТИ НАВЧАННЯ, МЕТОДИ ВИКЛАДАННЯ І ФОРМИ ОЦІНЮВАННЯ

Результати навчання	Методи викладання і навчання	Форми оцінювання
Мати загальні уявлення про структурно-функціональну організацію сигнальних систем клітини, головні компоненти та особливості будови, роль в регуляції клітинних функцій	Лекції, семінарські заняття, самостійна робота	Модульний контроль, іспит
Знати загальні методичні підходи для дослідження сигнальних систем клітини Уживати мовні одиниці з якнайбільшою комунікативною доцільністю.	Лекції, семінарські заняття, самостійна робота	Модульний контроль, іспит
Вміти творчо використовувати у навчальній, дослідницькій та	Лекції, семінарські заняття, самостійна робота	Модульний контроль, іспит

викладацькій діяльності знання щодо закономірностей та механізмів сигнальної трансдукції клітин		
Вміти аналізувати роль тих чи інших сигнальних молекул у функціонуванні сигнальних шляхів клітини в нормі та при патології	Лекції, семінарські заняття, самостійна робота	Модульний контроль, іспит

## ЗМІСТ КУРСУ

### Вступне слово

Курс є необхідною складовою вивчення молекулярної біології. Курс охоплює історичний розвиток сигнальних систем клітини та сучасні досягнення у вивченні питань організації та функціонування сигнальних систем клітини, що призводять до запуску і регуляції різноманітних клітинних процесів.

Основним завданням курсу є поглиблене вивчення здобувачами особливостей функціонування сигнальних систем клітини в нормі та при патологічних станах; поглиблене теоретичне вивчення структурно-функціональної організації сигнальних молекул та особливостями передачі сигналу всередину клітини.

Вивчення курсу «Сигнальні системи клітини» забезпечує особистісний і професійний розвиток здобувача та спрямоване на формування бази знань, достатньої для подальшої успішної самостійної дослідницької роботи при вивченні особливостей механізмів сигнальної трансдукції клітин в умовах норми та при патологічних станах. Сучасні та майбутні досягнення новітніх технологій залежатимуть від здатності науковців виважено впливати на регуляцію метаболічних процесів та експресію певних генів в живих організмах на основі характеристик систем сигнальної трансдукції.

З огляду на вищевикладене, окрім фундаментальних знань, у програмі курсу «Сигнальні системи клітини» наведено матеріал щодо можливості застосування знань у практичній діяльності людини, насамперед у медицині тощо. Знання, отримані у результаті засвоєння курсу, можуть бути використані здобувачами у подальшій практичній діяльності у сучасній молекулярній біології, біотехнології та генній інженерії. Зважаючи на такі потреби, до програми курсу із врахуванням міждисциплінарних зв'язків залучено теми із суміжних дисциплін, зокрема, біохімії, імунології, генної інженерії та біотехнології. Крім того, дана дисципліна передбачає вивчення можливості використання сучасної комп'ютерної техніки для вирішення завдань біологічних наук.

Курс розраховано на здобувачів, які вже ознайомилися з базовими біологічними дисциплінами, зокрема такими як: молекулярна біологія, біохімія, загальна та молекулярна генетика, імунологія, біотехнологія, загальна мікробіологія, вірусологія, генна інженерія, біосинтез білка.

### Тематичний план лекцій і семінарських занять

№ п/п	Назва лекції	Кількість годин				
		лекції	семінарські заняття	консультації	самостійна робота	контрольна робота
<i>Змістовий модуль 1. Механізм передачі позаклітинних стимулів в клітину</i>						
1	<b>Тема 1.</b> Загальні відомості про сигнальні системи клітини	1			6	
2	<b>Тема 2.</b> Рецепція сигналу	1			6	
3	<b>Тема 3.</b> Передача сигналу в середині клітини	2			8	
	<i>Семінар 1.</i> Роль ядерних рецепторів в регуляції експресії генів		2			
	<i>Модульна контрольна робота 1</i>					2
<i>Змістовий модуль 2. Регуляція сигнальних шляхів клітини</i>						
4	<b>Тема 4.</b> Ковалентна модифікація сигнальних попередників	1			6	
5	<b>Тема 5.</b> Протеази та сигналінг	1			6	
6	<b>Тема 6.</b> Роль сигнальних систем в життєдіяльності клітини	2			8	
	<i>Семінар 2.</i> Роль протеасом в клітинних процесах		2			
	<i>Семінар 3.</i> Рецептори і фактори росту в механізмі канцерогенезу		2			
	<i>Модульна контрольна робота 2</i>					2
<i>Змістовий модуль 3. Порушення внутрішньоклітинної трансдукції за патологічних станів</i>						
7	<b>Тема 7.</b> Наслідки порушення функціонування сигнальних систем	2			6	
8	<b>Тема 8.</b> Методичні підходи до дослідження функціонування сигнальних каскадів за умов патологій	2			6	
	<i>Семінар 4.</i> Сигнальна трансдукція та дизайн ліків		2		8	
	<i>Семінар 5.</i> Методичні аспекти аналізу функціонування сигнальних шляхів		2			
	<i>Модульна контрольна робота 3</i>					2
	<i>Консультації</i>			2		
	<b>ВСЬОГО</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>60</b>	<b>6</b>

## **ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1**

### *Механізм передачі позаклітинних стимулів в клітину*

#### **Лекція 1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО СИГНАЛЬНІ СИСТЕМИ КЛІТИНИ ТА РЕЦЕПЦІЯ СИГНАЛУ**

**Завдання для самостійної роботи** Клітинна теорія; особливості формування та етапи регуляції клітинної відповіді; методичні підходи до вивчення сигнальних систем клітини; загальна характеристика ліганд-зв'язуючих рецепторів; локалізація рецепторів; структурно-функціональні особливості рецепторів; поверхневі рецептори (рецептор-подібні кінази, серпентинові рецептори, гістидинові кінази); внутрішньоклітинні рецептори

#### **Лекція 2. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛУ В СЕРЕДИНІ КЛІТИНИ**

**Завдання для самостійної роботи** Ростові фактори; родина Ras-білків та їх цикли активації; фосфоліпази; іони  $Ca^{2+}$  в системі передачі сигналу; адаптерні молекули; ферменти-медіатори клітинної сигналізації; кінцеві мішені; двокомпонентні сигнальні системи клітини.

#### **Семінар 1. РОЛЬ ЯДЕРНИХ РЕЦЕПТОРІВ В РЕГУЛЯЦІЇ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ**

*Контрольні питання:*

- 1 Структурні та функціональні особливості ядерних рецепторів.
- 2 Класифікація ядерних рецепторів залежно від їх механізму дії.

*Література [1-9]*

#### **Модульний контроль № 1**

**Контрольні запитання:**

1. Кальмодулінові кінази
2. Двокомпонентні сигнальні системи
3. Характеристика ліганд-зв'язуючих рецепторів
4. Класифікація рецепторів залежно від їх локалізації
5. Модуляція функціональної активності рецепторів
6. Механізми формування зв'язуючої поверхні.
7. Особливості внутрішньоклітинних рецепторів гормонів
8. Мономерні сигнальні G-білки
9. Каталіз та особливості регуляції фосфоліпази
10. Роль шаперонів в сигнальній трансдукції
11. Трансферази та ізомерази

**Рекомендована література:** [1 – 8]

## **ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2**

### *Регуляція сигнальних шляхів клітини*

## **Лекція 1. КОВАЛЕНТНА МОДИФІКАЦІЯ СИГНАЛЬНИХ ПОПЕРЕДНИКІВ. ПРОТЕЇНКІНАЗИ ТА СИГНАЛІНГ**

**Завдання для самостійної роботи** Бази даних для визначення сайтів фосфорилування; кальмодулін-залежні кінази; протеїфосфатази подвійної специфічності; протеасомний апарат клітини; убіквітінування

## **Лекція 2. РОЛЬ СИГНАЛЬНИХ СИСТЕМ В ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ КЛІТИНИ**

**Завдання для самостійної роботи** Асамблеювання та організація макромолекулярних комплексів; аналіз сигнальних шляхів, що опосередковують ріст і розмір клітини; аналіз сигнальних шляхів, що опосередковують диференціацію клітини; аналіз сигнальних шляхів, що опосередковують міграцію клітини; аналіз сигнальних шляхів, що опосередковують аутофагію клітини; аналіз сигнальних шляхів, що опосередковують гіпоксію та окислювальний стрес клітини; сигналінг стовбурових клітин; старіння та апоптоз

## **Семінар 2. РОЛЬ ПРОТЕАСОМ В КЛІТИННИХ ПРОЦЕСАХ**

*Контрольні питання:*

1. Субординична організація протеасом.
2. Регуляція активності протеасомного апарату.
3. Ферментативна активність протеасом.

*Література [2,3,6,7]*

## **Семінар 3. РЕЦЕПТОРИ І ФАКТОРИ РОСТУ В МЕХАНІЗМІ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ**

*Контрольні питання:*

1. Шляхи передачі інформації в ядро
2. Роль факторів росту в механізмі пухлиноутворення
3. Біологія рецепторів та їх участь в контролі проліферації.
4. Зв'язок факторів росту з регуляцією мітотичного циклу.

*Література [1, 8]*

## **Модульний контроль № 2**

**Контрольні запитання:**

1. Класи протеїнкіназ.
2. Компоненти РІЗК-mTOR сигнального каскаду
3. Класи фосфатаз. Консенсусні мотиви для дефосфорилування.
4. Компоненти Erk та JNK сигнального каскаду
5. РКВ – роль в апоптозі.
6. Фосфорилування як головний механізм передачі сигналу в клітині.
7. Протеїнкіназа А
8. РІЗК –кінази: класифікація, субстрати
9. МАРК-кіназний шлях
10. Сигнальні каскади, що залучені до активації апоптозу у відповідь на сигнали різної етіології
11. WNT-сигнальний шлях
12. Різноманітність кіназ Акт в клітині

13. Роль Сер/Тре кінази mTOR в сигнальній трансдукції
14. p38 сигнальний шлях
15. Основні бази даних для визначення сайтів фосфорилування

*Рекомендована література: [2, 6, 13 – 23]*

### **ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 3**

*Порушення внутрішньоклітинної трансдукції за патологічних станів*

#### **Лекція 1. НАСЛІДКИ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИГНАЛЬНИХ СИСТЕМ**

**Завдання для самостійної роботи** Сигнальні шляхи, опосередковані інсуліном; нейродегенеративні розлади; фолдинг білків; імунопатології; сигнальні білки як мішені в терапії

#### **Лекція 2. МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИГНАЛЬНИХ КАСКАДІВ ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЙ**

**Завдання для самостійної роботи** Принцип роботи конфокального мікроскопа; принцип інвазії та метастазування пухлин; методики прижиттєвого вивчення клітин

#### **Семінар 4. СИГНАЛЬНА ТРАНСДУКЦІЯ ТА ДИЗАЙН ЛІКІВ**

*Контрольні питання:*

1. Яка роль сигнальної трансдукції в дизайні ліків?
2. Які типи методів сигнальної трансдукції використовуються для дизайну ліків та пояснить, в чому їх перевага?
3. Основні етапи дизайну ліків.
4. Наведіть сигнальні молекули, які є потенційними мішенями для дизайну ліків.
5. На прикладі типової схеми сигнального каскаду для GPCR- рецепторів пояснить основні підходи до проведення скринінгу.

*Література [9 – 12, 24 - 29]*

#### **Семінар 5. МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ АНАЛІЗУ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ**

*Контрольні питання:*

1. Методичні підходи до вивчення регуляції експресії генів на рівні транскрипції.
2. Методи аналізу білок-білкових взаємодій всередині клітини.

*Література [3, 7]*

#### **Модульний контроль № 3**

**Контрольні запитання:**

1. Сигнальні білки як мішені в терапії
2. Головні структурні мотиви сигнальних молекул та їхня функція.
3. Патології пов'язані з порушеннями на рівні сигналювання.

4. Методичні підходи для визначення сигнальних комплексів.
5. Терапевтичні підходи на основі корегування сигналінгу.
6. Порушення у функціонуванні сигнальних шляхів, що призводить до розвитку діабету.

*Рекомендована література: [6 - 8, 17, 18, 20 - 22]*

## УМОВИ ВИЗНАЧЕННЯ НАВЧАЛЬНОГО РЕЙТИНГУ

Форми оцінювання	Кількість	Максимум балів за 1	Разом
Змістовий модуль	3	25	75
Комплексний підсумковий модуль (іспит)	1	25	25
Разом			100

## ВИМОГИ І КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ

Оцінювання успішності студента за кожним із запланованих видів робіт здійснюється у відповідності до таких критеріїв:

Комплексна контрольна робота спрямована на виявлення базового рівня знань та здатності їх використовувати здобувачами вищої освіти ступеня доктора філософії.

**Виконання робота оцінюється за 4-х бальною системою: відмінно, добре, задовільно, незадовільно.**

**На оцінку “відмінно” (А, 91-100 балів)** оцінюється робота, якщо здобувач: виявив високу теоретичну підготовку та показав всебічні, систематичні і глибокі знання навчально-програмного матеріалу з дисципліни; показав вміння логічно і послідовно викладати фактичний матеріал, робити висновки; може вільно виконувати завдання, передбачені ККР; проявив творчі здібності у розумінні, викладанні та використанні навчально-програмного матеріалу.

**На оцінку “добре” (В, 81-90 балів)** оцінюється робота, якщо здобувач:

- виявив високий рівень теоретичних знань та показав повне знання навчально-програмного матеріалу дисципліни;
- виявив вміння послідовно викладати матеріал та в основному виконав ККР;
- показав системний характер знань.

**На оцінку “добре” (С, 71-80 балів)** оцінюється робота, якщо здобувач:

- виявив високий рівень теоретичних знань, проте допустив деякі неточності у викладенні навчально-програмного матеріалу дисципліни;
- виявив вміння послідовно викладати матеріал, хоча й не у повному обсязі.

**На оцінку “задовільно” (D, 66-70 балів)** оцінюється робота, якщо здобувач: виявив достатню теоретичну підготовку згідно програми дисципліни, допустив деякі помилки при виконанні ККР, але в основному володіє необхідними знаннями.

**На оцінку “задовільно” (E, 60-65 балів)** оцінюється робота, якщо здобувач:

виявив достатню теоретичну підготовку згідно програми дисципліни, хоча матеріал викладений з суттєвими помилками.

**На оцінку «незадовільно» (F, менше, ніж 60 балів)** оцінюється робота, якщо здобувач: виявив поверхневі, фрагментарні знання з теоретичного курсу дисципліни,

- допустив принципові помилки при виконанні ККР.

### Порядок перерахунку рейтингових показників нормованої 100-бальної шкали оцінювання в національну шкалу та шкалу ECTS

За 100-бальною шкалою	За національною шкалою		За шкалою ECTS
	Екзамен	Залік	
90 – 100	Відмінно	Зараховано	<b>A</b> (відмінно)
85 – 89			Добре
75 – 84	<b>C</b> (добре)		
65 – 74	Задовільно		
60 – 64			<b>E</b> (достатньо)
40 – 59	Незадовільно		Не зараховано
1 – 39		<b>F</b> (неприйнятно – з обов’язковим повторним вивченням дисципліни)	

Мінімальний пороговий рівень оцінки за роботу в семестрі (допуск до іспитуу) складає 40 балів. У разі отримання оцінки «неприйнятно» (нижче 40 балів) студент зобов’язаний повторно вивчити дисципліну. У разі отримання оцінки «незадовільно» студент має право на два перескладання: викладачеві та комісії. При цьому максимальна підсумкова оцінка після перескладання може бути лише «достатньо». Замість перескладання комісії студент може обрати повторне вивчення дисципліни.

### ПОЛІТИКА ДОБРОЧЕСНОСТІ



Виконання навчальних завдань і робота в курсі має відповідати вимогам «Кодексу академічної доброчесності в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України» (затверджений Вченою радою Інституту молекулярної біології і генетики НАН України протокол № 12 від 10 вересня 2019 року)

[http://www.imbg.org.ua/docs/education/IMBG\\_academic\\_integrity\\_code.pdf](http://www.imbg.org.ua/docs/education/IMBG_academic_integrity_code.pdf)

## РЕКОМЕНДОВАНІ ДЖЕРЕЛА

### Рекомендовані посібники

#### Основна:

1. Черезов А. Е. Общая теория рака: тканевый подход. Изд-во МГУ, 1997.- 252 с. - М.
2. Зинченко В.П., Долгачева Л.П. Внутриклеточная сигнализация. Пуццино, 2003
3. Methods in Molecular Biology. Edited by David M. Terrian Cancer Cell Signaling. HUMANA PRESS.
4. B.Lewin. Genes VII. Oxford University Press. Inc., New York. 2006.
5. Molecular Biology of the Cell, 5th Edition, Alberts et al, 2007
6. F. Marks et al, Cell Signal Processing, Garland Science, 2008.
7. Handbook "Cell Signalling" by John T. Hancock, Oxford Oxford University Press 2010
8. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3 т.: Пер. с англ. М.: Мир, 2013
9. Novel Approaches to Drug Discovery in Signal Transduction Volume 3, Issue 4, April 2008.
10. Williams, C. Nature Reviews Drug Discovery 3:125-135, 2004
11. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. Nature Reviews Drug Discovery 5:993-996, 2006
12. Parra S, Bond RA. Current Opinion in Pharmacology 7: 146-50, 2007

#### Додаткова:

13. Zebisch A, Czernilofsky AP, Keri G, Smigelskaite J, Sill H, Troppmair J. Signaling through RAS-RAF-MEK-ERK: from basics to bedside Curr Med Chem. 2007;14(5):601-23.
14. Whitmarsh AJ. Biochim Biophys Acta. 2006 Nov 17; Regulation of gene transcription by mitogen-activated protein kinase signaling pathways.
15. Bardwell L. Mechanisms of MAPK signalling specificity. Biochem Soc Trans. 2006 Nov; 34(Pt 5):837-41.
16. Birnbaumer L. Expansion of signal transduction by G proteins. The second 15 years or so: From 3 to 16 alpha subunits plus betagamma dimmers. Biochim Biophys Acta. 2007 Apr;1768(4):772-93.
17. Offermanns S. Conditional mutagenesis of G-protein coupled receptors and G-proteins. Handb Exp Pharmacol. 2007;178:491-509.
18. Melien O. Heterotrimeric G proteins and disease. Methods Mol Biol. 2007; 361:119-44.
19. Bogoyevitch MA, Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-terminal kinases. Microbiol Mol Biol Rev. 2006 Dec; 70(4):1061-95.
20. Zick Y. Sci STKE. 2005 Jan 25; 2005(268). Ser/Thr phosphorylation of IRS proteins: a molecular basis for insulin resistance.
21. Dillon RL, White DE, Muller WJ. The phosphatidylinositol 3-kinase signaling network: implications for human breast cancer. Oncogene. 2007 Feb 26;26(9):1338-45.
22. Averous J, Proud CG. Oncogene. When translation meets transformation: the mTOR story. 2006. 16;25(48):6423-35.

23. Attwood PV, Piggott MJ, Zu XL, Besant PG Focus on phosphohistidine // *Amino Acids* 32 (2007) (1) С. 145–56. DOI:10.1007/s00726-006-0443-6.
24. Siehler, S. *Biotechnology Journal* 3:471-483, 2008
25. Berg JM, Tymoczko J, Stryer L. *Biochemistry*, 6th edition, W.H. Freeman, 2007
26. Joseph G, Lombardino & John A. Lowe, III. *Nature Reviews Drug Discovery* 3:853-862, 2004
27. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P. *Molecular Cell Biology*, 6th edition, W.H. Freeman, 2008
28. *Neuroscience* (2nd edition) Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, Lawrence C. Katz, Anthony-Samuel LaMantia, James O. McNamara, S. Mark Williams, editors. Published by Sinauer Associates, Inc. (2001).
29. Шуба Я. М. (2010). *Основи молекулярної фізіології іонних каналів: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів*. К.: Наукова думка. с. 446.

### Рекомендовані електронні ресурси

1. <https://sites.google.com/site/cellsignalingtutorialphsapbio/types-of-cell-signaling>
2. [http://www.wiley.com/college/boyer/0470003790/animations/signal\\_transduction/signal\\_transduction.htm](http://www.wiley.com/college/boyer/0470003790/animations/signal_transduction/signal_transduction.htm)
3. <http://biochemweb.org/signaling.shtml>
4. <http://learn.genetics.utah.edu/content/begin/cells/insidestory/>
5. <http://bcs.whfreeman.com/thelifewire/content/chp15/15020.html>
6. <http://www.hartnell.edu/tutorials/biology/signaltransduction.html>
7. <http://www.cellsignal.com/reference/signalvids/>  
[http://www.biology.arizona.edu/cell\\_bio/problem\\_sets/signaling/07t.html](http://www.biology.arizona.edu/cell_bio/problem_sets/signaling/07t.html)