

Биофизика опухолевой клетки

Д.б.н., профессор Кобляков Валерий Александрович

Цель курса - сформировать базовые знания по регуляторным механизмам, определяющим рост нормальных и опухолевых клеток, для дальнейшего использования в других областях биофизики и молекулярной биологии, способности применять полученные знания на практике.

Содержание курса:

1. Канцерогенез.

Общее понятие об опухолевом росте. Понятие о доброкачественных и злокачественных новообразованиях, номенклатура опухолей. Роль химических, физических факторов в возникновении и развитии опухоли. Вирусный канцерогенез. Понятие об многостадийности канцерогенеза, прогрессия опухоли. Опухоль как клеточная система с нарушенной системой регуляции деления. Признаки новообразования, прогрессия опухоли. Основные «физиологические» отличия опухоли от нормальных клеток. Исторический аспект в развитии онкологии.

2. Биология нормальных и опухолевых клеток.

Понятие о дифференцировке клеток; дифференцировка опухолевых клеток, различия опухоль-норма, маркеры опухолевого роста. Эмбриональные свойства опухолевых клеток, теория Конгейма. Клональное происхождение опухоли. Принципиальные различия в функционировании опухолевых клеток от нормы: инвазия, метастазирование «бессмертие». Культивирование клеток в культуре как основной метод исследования в клеточной биологии. Механизм реализации эффекта Хейфлика. Различия в поведении нормальных и опухолевых клеток в культуре. Понятие о клеточных сигналах, типы передачи сигналов.

3. Регуляция клеточного деления.

Онкогены, онкобелки, гены- супрессоры. Понятие о циклинах и циклин-зависимых киназах. Фосфорилирование как один из основных способов передачи сигналов, другие типы регуляции передачи сигналов. Убиквитирование. Понятие о клеточном цикле. Роль белка ретинобластомы, как центрального регулятора передачи сигнала в ядре. Другие белки семейства "pocket". Транскрипционный фактор E2F/DP-1, теория Кнудсона. Ацетилирование и деацетилирование гистонов как регулятор транскрипции. Рецепторы, типы рецепторов, их структура. Нерецепторные протеинкиназы типа Src. Фосфолипаза C и протеинкиназа C. Передача пролиферативных сигналов от мембраны к ядру. MAP-киназные каскады. Понятие о малых G белках и их роль в передаче сигналов. Понятие об адапторных белках. Понятие о доменах узнавания, SH домены. STAT белки как особый тип белков передачи сигнала. Конечные звенья MAP-киназных каскадов: ERK1/2, JNK, p38. Активация транскрипционных факторов, как конечное звено в передаче митотического сигнала от внешней мембраны в ядро. Ядерный белок Мус, его регуляция, понятие о белках семейства GSK-3 (glycogen synthase kinase). Генетические нарушения в структуре генов, кодирующих белки MAP-киназного каскада, как важный фактор в появлении опухолей у человека. Фосфатазы, как регуляторы пролиферации. Регуляция обратной связи в передаче сигналов.

4. Белки-супрессоры и «стражи генома».

Понятие о белках - супрессорах, их функции в клетках. Регуляция белков-супрессоров, места их действия в цепи передачи сигналов. Семейства Ink4 и Cip/kip. Различия в

механизмах их действия. Метилирование CpG островков в молекуле ДНК как способ регуляции активности генов. Белки семейства TGF, их роль в регуляции клеточных функций. Белки семейства SMAD. Белок p53, "страж генома". Белок Mdm2, как основной регулятор белка p53. Его функция, регуляция, взаимодействие с другими клеточными регуляторами. Понятие "Checkpoint".

5. Клеточный морфогенез.

Нарушение клеточного морфогенеза как основа опухолевого роста. Цитоскелет, как основа морфогенетических реакций клеток. Структуры цитоскелета. Внеклеточный матрикс, его роль в морфогенезе, типы белков, образующих внеклеточный матрикс. Псевдоподальная активность и фокальные контакты. Механизм прикрепления клеток к субстрату в культуре клеток. Интегрины, как белки, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие сигнал в ядро. G-белки семейства Rho, как регуляторы клеточного морфогенеза. Взаимосвязь между MAP-киназным каскадом и интегриновыми сигналами. Аноиксис. Межклеточное взаимодействие. Белки семейства кадхеринов, как основа межклеточного взаимодействия. Другие типы межклеточного взаимодействия. Межклеточные щелевые контакты как основа внутритканевой регуляции. Коннексины, как составляющая межклеточных щелевых контактов. β -катенин, как регулятор межклеточного роста и роль в развитии некоторых типов опухолей. Система Wnt передачи сигнала

6. Апоптоз.

Механизмы передачи про- и анти-апоптотических сигналов. Роль митохондрий в реализации апоптоза. Морфологические характеристики апоптоза. Каспазы, адапторные белки апоптоза, белки семейства Bcl-2 и их роль в про- и анти-апоптотическом действии. "Bystander" эффект. Белок NF- κ B, как важный фактор антиапоптоза, белки семейства IAP. Схемы апоптоза. Роль протеинкиназы B и фосфоинозитол-3-киназы в апоптозе. Белок AIF. Стимуляция апоптоза как основной фактор противоопухолевого действия цитостатиков.

Рекомендованная литература:

1. Канцерогенез, руководство, под редакцией Д.Г.Заридзе М., Медицина, 2004
2. Ю.М.Васильев, И.М.Гельфанд Взаимодействие нормальных и неопластических клеток со средой М. Наука, 1981
3. Журнал Биохимия 2000 №1, посвященный проблемам канцерогенеза.
4. Б.Албертс и др., Молекулярная биология клетки, 3 тома.
5. Г.И.Абелев, Соросовский образовательный журнал 1997. N10
6. Ю.М.Васильев Соросовский образовательный журнал 1997. N4
7. Горбунова В.Н., Е.Н. Имянитов «Генетика и канцерогенез. Методическое пособие для студентов медицинских вузов», СПб.: Изд-во СПбГПМА, 2007.

Интернет-ресурсы:

<http://molbiol.ru>

<http://cancerres.aacrjournals.org/>