

Рабочий экземпляр № Бис-3604

Белорусский государственный университет

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе



А.Л. Толстик

« 05 » апреля 2012 г.

Регистрационный № УД - 6067/уч.

Молекулярные основы биологии развития

Учебная программа для специальности:

1-31 01 01 Биология

специализаций 1-31 01 01-01 25 Молекулярная биология

и 1-31 01 01-02 25 Молекулярная биология

2012 г.

СОСТАВИТЕЛЬ:

Алина Михайловна Ходосовская, доцент кафедры молекулярной биологии
Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук,
доцент

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

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

Татьяна Олеговна Сухан, кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник НИЛ физиологии кафедры физиологии человека и животных
Учреждения образования Белорусский государственный университет

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНОЙ:

Кафедрой молекулярной биологии Белорусского государственного
университета
(протокол № 9 от 30 января 2012 г.);

Научно-методическим советом Белорусского государственного университета
(протокол № 7 от 14 марта 2012 г.);

Научно-методическим советом по специальности 1-31 01 01 Биология
Учебно-методического объединения по естественнонаучному образованию
(протокол № 4 от 30 марта 2012 г.)

Ответственный за редакцию: Алина Михайловна Ходосовская

Ответственный за выпуск: Алина Михайловна Ходосовская

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Учебная программа учреждения высшего образования по учебной дисциплине «Молекулярные основы биологии развития» составлена в соответствии с требованиями образовательного стандарта высшего образования первой ступени по специальности 1-31 01 01 «Биология» (по направлениям).

Развитие биологии нескольких последних десятилетий характеризуется значительным прогрессом в области молекулярной биологии индивидуального развития – науки, которая возникла в результате синтеза достижений молекулярной биологии, генетики, цитологии, биохимии, генной инженерии, с одной стороны, и классической эмбриологии животных, эволюционной теории, с другой стороны. Благодаря такой интеграции появилась возможность расшифровки механизмов реализации генетической программы онтогенеза. Освоение студентами знаний о достижениях в понимании закономерностей индивидуального развития, в совершенствовании экспериментальных методов данной науки является важным этапом подготовки высококвалифицированных специалистов-биологов.

Целью курса «Молекулярные основы биологии развития» является рассмотрение молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе индивидуального развития организма. Основное внимание уделяется процессу формирования из оплодотворенной яйцеклетки многоклеточного организма, состоящего из разнообразных типов специализированных клеток. В программе курса освещаются вопросы о фундаментальных составляющих процесса развития, к которым относятся пролиферация клеток, их дифференцировка и морфогенез – образование надклеточных структур, включая избирательные межклеточные взаимодействия и миграцию клеток, образование тканей и надтканевых систем. В программу включены также вопросы, касающиеся механизмов контроля поддержания стабильной целостности многоклеточного организма и его взаимоотношений с окружающей средой в постнатальном периоде онтогенеза, рассматриваемые с молекулярно-биологических позиций.

Основная задача курса – дать современное представление о достижениях экспериментальной биологии развития на базе молекулярно-биологических исследований.

Поскольку материал курса включает сведения об особенностях развития, строения и функционирования органов, клеток и молекул, то он базируется на знаниях, полученных студентами при изучении таких дисциплин как «Биология индивидуального развития», «Биохимия», «Цитология и гистология», «Генетика», «Иммунология», «Анатомия человека», «Физиология человека и животных».

В результате изучения дисциплины обучаемый должен:

знать:

- основные понятия и закономерности молекулярной регуляции онтогенеза на примере модельных объектов исследования данной науки;
- основные методические подходы к изучению процессов формирования и развития многоклеточных организмов;
- новейшие достижения в области исследования молекулярных аспектов развития

уметь:

- корректно пользоваться терминами молекулярной биологии онтогенеза;
- применять знания о регуляции дифференциальной активности генов на различных этапах ее реализации для объяснения процессов пролиферации и дифференцировки клеток, межклеточной коммуникации при формировании тканей и органов и создании региональной специфичности строения многоклеточных организмов;
- анализировать современную научную литературу, касающуюся молекулярных закономерностей онтогенеза.

Основными методами (технологиями) обучения, отвечающими целям изучения дисциплины, являются:

- элементы проблемного обучения, реализуемые на лекционных и практических занятиях;
- компетентностный подход, реализуемый на лекциях, практических занятиях и при организации самостоятельной работы студентов;
- учебно-исследовательская деятельность, реализуемая на практических занятиях;
- рейтинговая и блочно-модульная система оценки знаний.

При чтении лекционного курса необходимо применять технические средства обучения для демонстрации слайдов и презентаций, наглядные материалы в виде таблиц и схем.

Для организации самостоятельной работы студентов по курсу рекомендуется использовать современные информационные технологии: разместить в сетевом доступе комплекс учебных и учебно-методических материалов (программа, методические указания к практическим занятиям, список рекомендуемой литературы и информационных ресурсов, задания в тестовой форме для самоконтроля и др.).

Программа рассчитана на 94 часа, в том числе 44 часа аудиторных: 26 – лекционных, 14 – лабораторных занятий и 4 часа управляемой самостоятельной работы студентов.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

I. ВВЕДЕНИЕ

Предмет и задачи молекулярной биологии онтогенеза. Терминологическая база данной научной дисциплины: образование морфогенетических полей и специфическая структурная и функциональная интеграция молекул,

клеточных и тканевых процессов в пространстве и во времени; иерархические каскады взаимодействия регуляторных генов и механизм передачи межклеточных сигналов (эмбриональная индукция).

Методы, используемые в изучении молекулярных аспектов развития: классические методы экспериментальной эмбриологии, основанные на изменении нормальных связей между частями развивающегося зародыша по принципу утрата/приобретение функции, и современные методы, включающие перенос генов и их частей, «выключение» генов или изменение уровня их экспрессии, создание трансгенных животных, методы культивирования клеток и тканей и их маркировка.

Характеристика основных модельных объектов для изучения молекулярных аспектов онтогенеза.

II. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ

Избирательная экспрессия генов во времени и пространстве – основа индивидуального развития организма. Факторы регуляции активности генома: внутренние (цитоплазматические детерминанты яйца), внешние (сигнальные молекулы). Факторы роста, гормоны. Рецепторы внешних сигналов – мембранные, цитоплазматические и ядерные рецепторы. Концепция сигналинга, основанная на передаче информации клеткам за счет избирательного взаимодействия между молекулами.

Регуляция активности генов на уровне инициации транскрипции.

Цис-элементы промоторов и транс-регуляторы транскрипции. Общие и специальные транскрипционные факторы. ДНК-белковые и белок-белковые взаимодействия. Роль белковых факторов, взаимодействующих с хроматином. Гиперчувствительные сайты ДНК.

Доменная структура факторов транскрипции, важных для раннего развития животных: гомеодомен (helix – turn – helix), Paired-домен, basicHLH.

Роль метилирования ДНК в регуляции экспрессии генов. Влияние 5-азациитидина на дифференцировку клеток *in vitro*.

Регуляция активности генов на посттранскрипционном и претрансляционном уровне.

Процесс созревания РНК: кэпирование. полиаденилирование, сплайсинг. Регуляция транспорта РНК из ядра в цитоплазму. Транспорт экзогенных мРНК в яйца насекомых. Хранение запасенной мРНК в цитоплазме яйцеклеток *Drosophila melanogaster* (гены «материнского эффекта»), *Xenopus laevis* и активация мРНК (вторичное полиаденилирование, взаимодействие РНК-связывающих белков с 3'-UTR) в раннем развитии указанных организмов.

III. ИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТОК

Межклеточный сигналинг с участием паракринных факторов: использование белок-белковых взаимодействий и ферментативных

модификаций белков (фосфорилирование, специфическое расщепление и др.). Трансдукция сигналов при взаимодействии клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом.

Адгезионные молекулы клеточной поверхности (Ca-зависимые и Ca-независимые); щелевые контакты (коннексины и коннексоны). Избирательные взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом (интегрины, селектины, гликозилтрансферазы), участие базальных мембран (ламинин, коллаген IV, эластин, протеогликаны) и рыхлого внеклеточного матрикса во взаимодействиях (фибронектин, хондронектин, коллагены I-III, V-VIII, протеогликаны).

Миграция клеток как результат избирательных взаимодействий.

IV. ГАМЕТОГЕНЕЗ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Миграция первичных половых клеток в гонады. Факторы детерминации бипотенциальных гонад. Молекулярные механизмы детерминации пола у дрозофилы, гены *Sxl*, *tra*, *Dsx*.

Сперматогенез. Функции генов *Sry* и *Sox9* в формировании семенников. Молекулярные механизмы регуляции дифференцировки сперматогоний. Структурно-функциональная роль клеток Лейдига и Сертоли и выделяемых ими гормонов. Изменение хроматина в ходе спермиогенеза.

Оогенез. Этапы размножения, роста и деления ооцитов. Блок мейоза и его регуляция в ходе созревания ооцитов (MPF- и CSF-факторы). Вителлогенез, синтез макромолекул, контролирующих последующее развитие зародыша.

Оплодотворение и его биологическое значение. Факторы активации сперматозоидов: ионный баланс, активирующие спермии пептиды (сперакт, резакт). Капацитация спермиев млекопитающих: функции галактозилтрансферазы. Роль рецепторов *zona pellucida* (*Zp3* и *Zp2*) в связывании сперматозоидов. Акросомная реакция, роль белка *bindin*.

Участие G-белков, инозитолтрифосфатов и фосфолипазы C в активации ооцита. Механизмы предотвращения полиспермии у различных организмов (быстрый и медленный блок полиспермии).

Слияние мужского и женского пронуклеусов. Условия возобновления синтеза ДНК и стимуляция белкового синтеза в зародыше.

V. ООПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ ПОЛЯРНОСТЬ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ СУДЬБУ ЗАРОДЫША НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ

Ооплазматическая сегрегация в ходе дробления как следствие ооплазматической полярности (распределение «материнских детерминант»). Биологическая функция дробления (становление многоклеточности, нормализация ядерно-цитоплазматических отношений), точка перехода на средней бластуле – *midblastula transition* и гипотеза истощения репрессора.

Факторы, определяющие пространственную организацию делений дробления. Роль белков цитоскелета в процессах поляризации ооцита и кортикальной реакции.

Особенности клеточного цикла в период дробления, роль MPF и циклинов.

VI. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ РАННЕГО РАЗВИТИЯ ДРОЗОФИЛЫ

Формирование передне-задней оси у *Drosophila*. Градиенты Bicoid и Nanos. Гены материнского эффекта и сегментации (*gap*-гены, *pair-rule*-гены и *segment-polarity*-гены). Каскады транскрипционных факторов в синцитиальном зародыше дрозофилы. Механизм целлюляризации зародыша. Сегменты и парасегменты. Гомеотические гены, гомеобоксы. Кластерная организация гомеотических генов. Консерватизм *Hox*-генов в эволюции.

Формирование дорсо-вентральной оси у зародыша дрозофилы. Передача сигналов между фолликулярными клетками, ооцитом и зародышем (факторы сигналинга Gurken, Torpedo, Spatzle, Toll-рецептор). Ядерный градиент Dorsal в целлюляризованном зародыше. Гомология путей сигналинга у дрозофилы и млекопитающих.

VII. ФОРМИРОВАНИЕ ОСЕЙ И СТАНОВЛЕНИЕ ОБЩЕГО ПЛАНА СТРОЕНИЯ В РАННЕМ РАЗВИТИИ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

Роль белковых факторов Wnt и TGF- β в становлении дорсо-вентральной оси зародыша амфибий. Формирование центра Ньюкопа и последующая индукция «организатора Шпемана». Роль сигнальных каскадов Wnt, BMP4 и TGF- β в образовании организатора. Транскрипционные факторы и секретируемые белки, продуцируемые в области организатора. Формирование лево-правой асимметрии с помощью каскада белковых факторов.

VIII. НЕЙРОГЕНЕЗ

Спецификация нейроэктодермальных клеток у зародышей позвоночных (паракринный фактор BMP). Роль производных организатора Шпемана в образовании нервной трубки. Дифференцировка нейроэпителиальных клеток на нейральные и глиальные клетки. Сигналинг с участием Delta/Notch.

Формирование передне-заднего и дорсо-вентрального характера спецификации нервной трубки (*Hox*-гены, паракринные факторы Shh, Wnt, BMP). Роль транскрипционных факторов basicHLH-, НТН-, факторов Pax-семейства.

Нервный гребень и его производные. Образование нервного гребня и его производных. Дифференцировка клеток нервного гребня в симпатические нейроны (роль NGF) и хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников (роль глюкокортикоидов) Участие молекул клеточной адгезии и отталкивания (Ephrin, Ephr-рецептор) в миграции клеток нервного гребня. Роль паракринных факторов в выборе пути дифференцировки клеток нервного гребня.

Участие паракринных (нейротрофины), хемотропных (нейтрины) и репеллентных (семафорины, эфрины) факторов в выборе направления роста конуса нервных клеток.

IX. МЕЗОДЕРМА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В ХОДЕ СПЕЦИФИКАЦИИ ЗАЧАТКОВ ВДОЛЬ ОСЕЙ ЗАРОДЫША. РАЗВИТИЕ КОНЕЧНОСТЕЙ У ВЫСШИХ ПОЗВОНОЧНЫХ

Эпителиально-мезенхимные взаимодействия и миграция клеток при формировании тканей и органов мезодермального происхождения. Сомитогенез у позвоночных с участием транскрипционных факторов Pax1, 3, 7; basicHLH. «Молекулярные часы» сомитогенеза - роль Delta/Notch-сигналинга. Роль сигналинга Ephrin-Ephrin-receptor в сегментации. Индуцирующие сигналы от хорды, нервной трубки и мезодермы боковой пластинки (Shh, Wnt1, 3; NT-3, BMP4, FGF). Факторы, принимающие участие в мышечной дифференцировке.

Морфогенетические поля конечности. Мезенхимно-эпителиальные взаимодействия клеток. Гомеотические гены, принимающие участие в формировании передне-задней оси конечности. Роль фактора роста фибробластов FGF10. Индукция апикального эктодермального гребня (АЭГ) и его значение для морфогенеза конечности, паракринный фактор FGF8.

Зона поляризующей активности (ЗПА) в спецификации передне-задней оси: участие секретируемых факторов Shh, FGF4, 8; BMP2, 4; гена *Hoxb-8*. Роль генов *Hoxa* и *Hoxd-9-13* в спецификации структур конечности вдоль проксимо-дистальной оси. Образование дорсо-вентральной оси конечности (роль генов *Wnt3a, 7a; engrailed*).

X. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ АПОПТОЗА

Сущность явления апоптоза – программируемой клеточной гибели, отличия апоптоза и некроза. Механизмы активации процесса (рецептор-опосредованный и митохондриальный пути развития клеточной гибели), основные участники апоптоза. Роль апоптоза в эмбриогенезе, участие апоптоза в физиологических и патологических процессах в постнатальном периоде онтогенеза.

№ п/п	Наименование разделов, тем	Количество часов				Самост. работа
		Аудиторные				
		Лекции	Практич., семинар.	Лаб. занятия	УСР	
I.	Введение	2				2
II.	Дифференциальная экспрессия генов как основа индивидуального развития организма	2		2		6
III.	Избирательные взаимодействия клеток	4		2		4
IV.	Молекулярные основы гаметогенеза и оплодотворения	4		2		4
V.	Ооплазматическая сегрегация как фактор, определяющий судьбу зародыша	2				4
VI.	Молекулярные механизмы раннего развития дрозофилы	4		2	2	8
VII.	Становление общего плана строения в раннем развитии позвоночных животных	2		2		8
VIII.	Молекулярные основы нейрогенеза	2		2		4
IX.	Мезодерма и ее производные в ходе спецификации зачатков вдоль осей зародыша	2		2	2	6
X.	Молекулярные основы апоптоза	2				4
	Итого:	26		14	4	50

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Дондуа А.К. Биология развития / А.К.Дондуа. СПб, 2005
2. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития (генетический аспект). М.:МГУ, 2002.
3. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. М., 2000.
4. Gilbert S. F. Developmental Biology (9th Edition) / S.F. Gilbert (<http://9e.devbio.com>)

5. *Gilbert S. F.* Developmental Biology (7th Edition) / S.F.Gilbert. Sunderland: Sinauer Associates Inc, 2003.
6. *Alberts B.* Molecular Biology of the Cell (Fourth Edition) / B. Alberts, D. Bray, J. Levin, M. Paff, K. Roberts, J. D. Watson. New York, London, 2002.
7. *B.Lewin.* Genes VIII / Lewin B. Prentice Hall, 2004.
8. *Watson J. D.* Molecular Biology of the Gene, Fifth Edition / J. D. Watson, T. A. Baker, S. P. Bell, A. Gann, M. Levine, R. Losick. CSH Laboratory Press, 2004.

Д о п о л н и т е л ь н а я

1. *Гилберт С.* Биология развития / С.Гилберт. В 3-х Т. М.:Мир, 1993-1995 г.г.
2. *Альбертс Б.* Молекулярная биология клетки / Б.Альбертс, Д.Брей, Дж.Льюис, М. Рефф, К.Робертс, Дж. Уотсон. М.: Мир. М.: Мир, 1994. Т. 1-3.
3. *Фаллер Д.М.* Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей / Д.М.Фаллер, Д. Шилдс. М.:БИНОМ-Пресс, 2003.
4. *Мушкамбаров Н.Н.* Молекулярная биология / Н.Н.Мушкамбаров, С.Л. Кузнецов. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003.
5. *Воронина А.С.* Трансляционная регуляция в раннем развитии / А.С. Воронина. Успехи биол. химии. 2002.Т.42. С. 139-160.
6. *Ashe H.L.* The interpretation of morphogen gradients / H.L.Ashe, J.Briscoe. Development. 2006. V.133.P.385-394.
7. *Heasman J.* Patterning the early *Xenopus* embryo / J.Heasman. Development. 2006. V.133. P.1205-1217.
8. *Salazar-Cuidad I.* Mechanisms of pattern formation in development and evolution / I.Salazar-Cuidad, J. Jernvall, S.F.Newman. Development. 2003. V.130. P.2027-2037.
9. *Schoenwolf G.C.* Cutting, pasting and painting: experimental embryology and neural development / G.C. Schoenwolf. Nature reviews. Neuroscience. 2001.V.2.P.763-771/ www.nature.com/reviews/neuro.

Информационные ресурсы:

1. [http:// www.mdlinets.narod.ru](http://www.mdlinets.narod.ru)
2. [http:// www.molbiol.ru](http://www.molbiol.ru)
3. [http:// www.cellbio.com](http://www.cellbio.com)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Для организации самостоятельной работы студентов по учебной дисциплине 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. Для общей оценки качества усвоения студентами учебного материала рекомендуется использование рейтинговой системы.

ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДУЕМЫХ СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ

Учебным планом специальности 1-31 01 01 Биология (по направлениям) направления специальности 1-31 01 01-03 Биология (биотехнология) 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.