

«Циклические процессы в физиологии и иммунологии»

Доцент А.В.Киташов

Программа курса

Колебания. Общие подходы к определению времени и процессов. Обратимость и необратимость процессов. Колебания: гармонические и агармонические, периодические и непериодические процессы. Повсеместная распространенность колебаний. Примеры колебаний в биологических и небиологических системах. Временная шкала скоростей физических и биологических процессов. Общее значение колебаний в физиологии. Значение колебаний в поддержании гомеостаза. Роль колебаний в организации жизненного и иных биологических циклов. Колебания и время. Биологические колебания. Биологическое время. Биологические таймеры и контрольные точки. Примеры контрольных точек в биологических системах. Предел Хейфлика. Теломеразы. Сочетание действия колебаний и контрольных точек в сложной регуляции биологических процессов: клеточный цикл, фотосинтез.

Подходы к описанию колебательных систем. Динамическая система. Фазовое пространство: оператор развития системы, закон развития системы. Аттрактор, бассейн аттрактора. Точечный аттрактор, странный аттрактор. Работа Э.Н.Лоренца: аттрактор Лоренца и история его изучения. «Эффект бабочки», его значение в биологии. Детерминистический и стохастических подходы к описанию биологических систем, их взаимодополняемость. Линейные и нелинейные системы, математические подходы к их моделированию. Причины нелинейности биологических систем.

Химические колебания. Закон действующих масс, элементарные химические реакции, ферментативные реакции, уравнение Михаэлиса-Ментен. Аллостерические ферменты. Спонтанные колебания ферментативной активности: колебания АТФазной активности в растворах миозина. Когерентные колебания активности в растворах ферментов. Стохастические факторы в работе ферментативных систем. Реакция Б.П.Белюсова, реакция Белюсова-Жаботинского, история открытия. Химический осциллятор и Второй закон термодинамики. Общий обзор механизма колебаний

“Cyclic processes in physiology and immunology”

Assoc. Prof. Andrei Kitashov

Course description

Oscillations. General approach to determining timing and a process. Reversible vs. irreversible processes. Harmonic and nonharmonic oscillations. Periodic and non-periodic processes. Timescale of rates of physical and biological processes. General role of oscillations in physiology. Role of oscillations in maintaining homeostasis. Role of oscillations in lifecycle and other biological cycles. Oscillations and time. Biological oscillations. Biological time. Biological timers and checkpoints. Examples of checkpoints in biological systems. The Hayflick limit. Telomerase. Joint effects of oscillations and checkpoints in complex regulation of biological processes: cell cycle, photosynthesis.

Approaches to describing oscillatory systems. Dynamical system. Phase-space (state space): evolution operator, evolution rule. Attractor, basin of attraction. Fixed point, strange attractor. Work of Edward Norton Lorenz: Lorenz attractor and the history of its description. “Butterfly effect”, its biological meaning. Deterministic and stochastic methods in describing biological system, complementarity of the two. Linear and non-linear systems, mathematical approaches to modeling. Causes of non-linearity of biological systems.

Chemical oscillations. The law of mass action, elementary chemical reactions, enzymatic reactions. Michaelis–Menten kinetics. Allosteric enzymes. Spontaneous oscillations of enzymatic activity: oscillations of ATPase activity in myosin solutions. Coherent oscillations of activity in enzymatic solutions. Stochastic factors in function of enzymatic systems. Belousov reaction, reaction of Belousov-Zhabotinsky, history. Chemical oscillator and the Second law of thermodynamics. General review of the

Программа курса

Course description

в реакции Белоусова-Жаботинского. Химические таймеры. Примеры искусственных химических и физико-химических осцилляторов.

mechanism of oscillations in Belousov-Zhabotinsky reaction. Chemical timers. Examples of artificial chemical and physico-chemical oscillators.

Гликолитический осциллятор. Аллостерическая регуляция ключевого фермента гликолиза — фосфофруктокиназы АМФ и АДФ. Экспериментальное наблюдение работы гликолитического осциллятора у дрожжей *in vivo* и в модельных системах. Возможные механизмы синхронизации гликолитического осциллятора в культуре микроорганизмов, осуществляющих брожение по спиртовому пути. Система с двумя параметрами (субстрат и продукт): торможение субстратом и активация продуктом. Значение обратной связи в колебательных системах. Устойчивость двух- и многокомпонентных систем к стохастическим воздействиям.

Glycolytic oscillator. Allosteric regulation of glycolysis key enzyme – phosphofruktokinase – by AMP and ADP. Experimental observation of the glycolytic oscillator in yeast model systems *in vivo*. Possible mechanisms of synchronization of glycolytic oscillator in microorganism cultures performing alcoholic fermentation. Two-parameters system (substrate/product): inhibition by substrate and activation by product. Role of feedback in oscillatory systems. Stability of two- and multicomponent systems against stochastic influences.

Внутриклеточные и межклеточные колебания концентрации ионов кальция. История изучения, работы В.А.Энгельгардта, открытие АТФазной активности миозина. Саркоплазматический ретикулум. Эффекторы и ингибиторы кальциевого канала. Инозитол-1,4,5-трифосфат как внутриклеточный медиатор, его универсальная роль и механизм действия. Рианодиновый рецептор. Межклеточные волны кальция и проблема синхронизации клеток в культуре и ткани.

Intracellular and intercellular calcium ions concentration oscillation. History of detection; works by V. Engelgardt; discovery of ATPase activity of myosin. Sarcoplasmic reticulum. Effectors and inhibitors of Ca-channel. Inositol-1,4,5-triphosphate as intracellular messenger, its universal role and mechanism of action. Intercellular waves of Ca^{2+} concentration and the problem of synchronizing of cells in culture and tissue.

Значение колебаний в организации сложного жизненного цикла амёбы *Dictyostelium discoideum*. История открытия организма Брефельдом, первоначальные сложности систематики. Сексуальный, вегетативный и социальный жизненные циклы. Псевдоплазмодий. Внешние факторы, влияющие на поведение слизевика: температура, спектральный состав света. Колебания концентрации цАМФ, механизм возникновения. Вспомогательные химические регуляторы: цГМФ, Ca^{2+} , NH_4^+ . Влияние характеристик субстрата и скорости диффузии регуляторов. Внутрипопуляционный отбор и цАМФ. Подходы к моделированию жизненного цикла, достижения и ограничения.

Importance of oscillations for organization of complex lifecycle of *Dictyostelium discoideum* amoeba. Discovery by Brefeld, original obscurity of systematics. Sexual, vegetative and social lifecycle. Pseudoplasmodium. External factors affecting slug behavior: temperature, light spectrum. Oscillations of cAMP concentration, mechanism. Supplementary chemical factors: cGMP, Ca^{2+} , NH_4^+ . Effects of substrate and rate of diffusion of the factors. Intrapopulation selection and cAMP. Approaches to modeling of lifecycle: achievements and limitations.

Принципы организации **клеточного цикла прокариот** на примере *Caulobacter crescentus* как представителя α -подраздела протеобактерий. Удобство изучения, история исследования. Асимметричное клеточное деление у бактерий, его примеры и роль. Хемотактическая роящаяся и стебельковая формы, их

Principles of **prokaryotic cell cycle** in α -proteobacteria represented by *Caulobacter crescentus*. Ease of study, history of research. Asymmetric cell division in bacteria, examples and role. Chemotactic swarmer and stalk forms, mutual transitions and phases of cell

Программа курса

Course description

взаимные переходы и фазы клеточного цикла. Однократная и многократная репликация ДНК у прокариот на примере *C. crescentus* и *Escherichia coli*, значение для синхронизации клеточного цикла. Секвенирование полного генома *C. crescentus* и определение генов, участвующих в организации клеточного цикла. Стадии биосинтеза жгутика: гены классов I-IV. Каскадные процессы. Фактор CtrA, его роль в биосинтезе белков жгутика. Гистидиновые киназы как регуляторы клеточных процессов. CtrA как посттранскрипционный активатор и репрессор, многоуровневая регуляция его действия: транскрипция, протеолиз, фосфорилирование.

cycle. Single and multiple passes of DNA replications in prokaryotes as in *C. crescentus* and *Escherichia coli*. Importance for synchronizing cell cycle. Sequencing of complete genome of *C. crescentus* and identification of genes participating in the cell cycle administration. Stages of flagellum assembly: genes of I-IV classes. Cascade processes. CtrA factor, its role in synchronization of flagellum assembly stages. Histidine kinases as intracellular regulators. CtrA as posttranscriptional activator and repressor; multilevel regulation of its activity: transcription, proteolysis and phosphorylation.

Принципы организации **клеточного цикла эукариот**. История изучения, присуждение Нобелевской премии Л.Хартвеллу, Т.Ханту и П.Нерсу в 2001 г. Значение координации основных процессов: репликации ДНК, расхождения хромосом, клеточного деления и клеточного роста. Многообразие механизмов организации клеточного цикла у эукариот. Система циклина и циклин-зависимой киназы в клетках амфибий, механизм действия. Взаимодействие двух циклических систем. Роль взаимного ингибирования, возможность странного аттрактора. Общая оценка особенности организации клеточного цикла у дрожжей, иглокожих, млекопитающих. Фактор MPF. Маркировка убиквитином, «поцелуй смерти». Баланс активатора транскрипции p53 в клетке, его значение и последствия нарушения для клеточного цикла. Циклические колебания системы факторов p53/Mdm2.

Principles of **eukaryotic cell cycle**. History of research, Nobel prize awarded to Hartwell, Hunt and Nurse, 2001. Importance of coordination of basic processes of DNA replication, chromosome segregation, cell division and cell growth. Diverse mechanisms of cell cycle organization in eukaryotes. System of cyclin/cyclin-dependent kinase in amphibians, its function. Interaction of two oscillators. Role of reciprocal inhibition, strange attractor possible. General characteristics of peculiar cell cycle in yeast, echinoderms and mammals. MPF factor. Ubiquitination and a “kiss of death”. The balance of p53 in the cell, and possible consequences for its disruption. Fluctuations in p53/Mdm2 system.

Цикл развития **малярийного плазмодия** и его взаимодействие с иммунной системой. Эволюционное положение *Plasmodium falciparum* и его жизненный цикл. Особенности ансамбля поверхностных маркеров эритроцитов, осложняющие борьбу с плазмодием. Характерная клиническая картина с циклическим течением болезни. Синхронизация популяции плазмодиев как стратегия снижения уязвимости к иммунным реакциям.

Plasmodium malariae and its interactions with immune system. Evolutionary position of *Plasmodium falciparum*, and its lifecycle. Peculiar surface markers in erythrocytes entangling fight with plasmodium. Characteristic clinical picture with cyclic exacerbations. Synchronization of plasmodia across population as a strategy of decreasing susceptibility to immune response.

Циркадные ритмы, их универсальное распространение и роль. История наблюдения и изучения. Критерии циркадных ритмов: температурная независимость, возможность перезапуска внешним стимулом, период близкий к 24 часам. Циркадный осциллятор цианобактерий:

Circadian cycles, their universal occurrence and role. History of research. The criteria for circadian oscillators: temperature compensation, possibility to be entrained by environmental cues, ~24h periodicity. Circadian oscillator in cyanobacteria. History

Программа курса

Course description

история открытия, физиологическое значение в разобщении процессов оксигенного фотосинтеза и азотфиксации. Возможные объяснения отклонений периода циркадных ритмов в большую или меньшую сторону. Транскрипционно-трансляционная модель циркадного осциллятора у цианобактерий. Минимальная «биохимическая» модель циркадного осциллятора у *Synechococcus elongatus*, опыт реконструкции *in vitro*. Аналогия циркадных осцилляторов различных групп организмов: сходство архитектуры и различия в организации. Циркадный осциллятор у грибов на примере *Neurospora crassa*: механизм действия, важность ночной репликации ДНК. Обзор циркадных осцилляторов у растений (на примере *Arabidopsis* sp.), насекомых (на примере *Drosophila melanogaster*), млекопитающих.

of discovery, physiological significance in separating processes of nitrogen fixation and oxygenic photosynthesis. Possible explanations of period deviations. Transcription/translational model of circadian oscillator in cyanobacteria. Minimal biochemical model of circadian oscillator in *Synechococcus elongatus* and its reconstruction *in vitro*. Analogous circadian oscillators in various groups of organisms: similarity of architecture and differences in realization. Circadian oscillator in fungi (*Neurospora crassa*): mechanism, importance of night DNA replication. Review of plant circadian oscillator (as in *Arabidopsis* sp.), insects (*Drosophila melanogaster*), and mammals.

Механизм формирования сомитов у позвоночных животных. Обзор сегментации у разных групп животных (annelids, членистоногих и пиявок, позвоночных). Взаимодействие градиента фактора FGF8 и циклической экспрессии генов. Модель «часов и волнового фронта» Кука и Зеемана. Система с отрицательной обратной связью с участием Notch-рецепторов.

Somitogenesis in vertebrates. Review of segmentation processes in various taxons (annelids, arthropods and leeches, vertebrates). Interaction of FGF8 gradient and cyclic gene expression. A “Clock and wavefront” model. Negative feedback system, involving Notch receptors.

Временная регуляция активации **транскрипционного фактора NF-κB**. Роль транскрипционного фактора NF-κB в инициации иммунного ответа, клеточном цикле, реакции на стресс и апоптозе, распространённость в животном мире. История открытия Дэвидом Балтимором. Стимулы, регулирующие и активирующие NF-κB. Толл-подобные рецепторы. Семейство ингибиторов IκB. Регуляция NF-κB как пример колебательной системы с множественной отрицательной обратной связью.

Temporal regulation for **NF-κB transcriptional factor** activation. Role of NF-κB transcriptional factor in initiation of immune response, cell cycle, reaction to stress, and apoptosis. Distribution across animal regnum. History of discovery by David Baltimore. Stimuli to activate and regulate NF-κB. Toll-like receptors. IκB inhibitor family. NF-κB regulation as an example of oscillatory system with multiple negative feedbacks.