«УТВЕРЖДАЮ»
Декан биологического факультета МГУ

Академик М.П.Кирпичников
«___» _____ 2015 г.

Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Код и наименование дисциплины (модуля): **«Биохимия мышц и биологическая подвижность»**

2. Уровень высшего образования – подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре.

3. Направление подготовки – **06.06.01 Биологические науки**. Направленность (профиль) программы – **Биохимия**.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП (осенний семестр), спецкурс по выбору (читается на кафедре биохимии)

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции *(код компетенции)*	**Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)**
***УК-1**: Способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях*	***Владеть:*** навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код **В1 (УК-1)** ***Владеть:*** навыками критического анализа и оценки современных научных

	достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код **В2 (УК-1)**
УК-2 *Способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки.*	***Знать:*** методы научно-исследовательской деятельности Код **З1 (УК-2)**
УК-3: *Готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач*	***Владеть:*** технологиями оценки результатов коллективной деятельности по решению научных и научно-образовательных задач, в том числе ведущейся на иностранном языке Код **В2 (УК-3)**
УК-4: *Готовность использовать современные методы и технологии научной коммуникации на государственном и иностранном языке*	***Владеть:*** навыками анализа научных текстов на государственном и иностранном языках Код **В1 (УК-4)** ***Знать:*** стилистические особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках Код **З2 (УК-4)**
ОПК-1 *Способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий*	***Уметь:*** собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) приведены в Приложении.

6. Объем дисциплины (модуля) составляет 3 зачетных единицы, всего 108 академических часов, из которых 28 часов составляет контактная работа аспиранта с преподавателем (28 часов занятий лекционного типа) и 80 часов составляет самостоятельная работа аспиранта (написание реферата).

7. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия:
ЗНАТЬ: неорганическую и органическую химию, физическую химию, биохимию, основы молекулярной биологии, клеточной биологии и физиологии (на уровне программ специалиста/магистра), теоретические и методологические основы биологических научных исследований.
УМЕТЬ: вырабатывать на основе рационального анализа экспериментальных результатов свою точку зрения в вопросах биохимии мышц и биологической подвижности и отстаивать ее во время дискуссии со специалистами и неспециалистами; читать и реферировать научную литературу в области биохимии биологической подвижности, в том числе на иностранных языках, при условии соблюдения научной этики и авторских прав.
ВЛАДЕТЬ: современными информационно-коммуникационными технологиями, иностранным языком.

8. Образовательные технологии: классические лекционные технологии.

9. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и виды учебных занятий

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля), **форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)**	**Всего (часы)**	В том числе								
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них						**Самостоятельная работа обучающегося, часы** из них		
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Групповые консультации	Индивидуальные консультации	Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости коллоквиумы, практические контрольные занятия и др)*	**Всего**	Выполнение домашних заданий	Подготовка рефератов и т.п.	**Всего**
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОТОРЫ: МИОЗИН, КИНЕЗИН, ДИНЕИН. Структура миозина, упаковка миозина в толстые нити, минорные белки миозинового филамента. АТРазная активность миозина. Преобразование химической энергии АТР в механическую работу. Изомиозины. Сравнение Кинезина и миозина. Изоформы кинезина. Динеин.	**18**	6					**6**	12		**12**
АКТИН, ТУБУЛИН И БЕЛКИ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ФИЛАМЕНТОВ Структура актина. Механизмы полимеризации и деполимеризации	**20**	8					**8**	12		**12**

актина. Механизмы инициации полимеризации актина. Актин-связывающие белки. Классификация актин-связывающих белков. Сравнение актина и тубулина. Полимеризация тубулина, тубулин-связывающие белки Белки промежуточных филаментов, классификация строение и свойства										
ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ. Транспортные АТРазы, потенциал покоя и потенциал действия. Дигидропиридиновый и рианодиновый рецепторы. Са-АТРазы плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума. Передача сигнала от синапса внутрь мышечной клетки	**10**	2					**2**	8		**8**
СА-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ. Классификация белков EF-руки, строение, структура и свойства. Механизмы связывания двухвалентных ионов. Специфичность связывания кальция. Участие белков EF руки в регуляции различных внутриклеточных процессов. Химерные белки, имеющие в своей структуре Са-связывающие участки.	**18**	6					**6**	12		**12**

Аннексины. Белки семейства С2.										
МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ПОДВИЖНОСТИ И МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ. Миозиновый тип регуляции в мышцах моллюсков. Миозиновый тип регуляции в гладких мышцах позвоночных. Актиновый тип регуляции поперечно-полосатых мышц. Особенности регуляции сократительной активности кардиомиоцитов. Структура и свойства тропомиозина, тропонина, кальдесмона, кальпонина.	**42**	6					**6**	12	24	**36**
Промежуточная аттестация - зачет										
Итого:	**108**	**28**					**28**	**56**	**24**	**80**

10. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы аспирантов.
Конспекты лекций, аудио- и видеозаписи лекций, файлы презентаций лекций, основная и дополнительная учебная литература (см. п.11)

11. Ресурсное обеспечение:

Основная литература

1. Б.Альбертс, Д.Брей, Дж.Льюис, М.Рэфф, К.Робертс, Дж.Уотсон Молекулярная биология клетки М.Мир, 1994
2. Д.И.Левицкий, С.Ю.Хайтлина, Н.Б.Гусев. Двигательные белки в Сб. Белки и пептиды, том 1, Москва, Наука 1995
3. Н.Б.Гусев Внутриклеточные Са-связывающие белки. Соросовский образовательный журнал 1998, № 5, стр.2-16
4. Н.Б.Гусев Молекулярные механизмы мышечного сокращения. Соросовский образовательный журнал 2000, том. 6, № 8, стр.24-32

5. А.М.Рубцов Роль саркоплазматического ретикулума в регуляции сократительной активности мышц. Соросовский образовательный журнал 2000, том 9, № 6, стр. 17-24.
6. Н.Б.Гусев Движение немышечных клеток и реорганизация актиновых микрофиламентов. Соросовский образовательный журнал 2001, том 7, №7, стр. 9-1
7. Е.А.Шубникова, Н.А.Юрина, Н.Б.Гусев, О.П Балезина, Г.Б.Большакова Мышечные ткани. Москва, Медицина, 2001.

Дополнительная литература

1. Б.Ф. Поглазов. Д.И.Левицкий Миозин и биологическая подвижность М, Наука, 1982
2. П Каппуччинелли Подвижность живых клеток. Москва, М. 1982
3. Л. Бэгшоу Мышечное сокращение. Москва, Мир, 1985
4. Е.С. Северин, М.Н.Кочеткова Роль фосфорилирования в регуляции клеточной активности. Москва, Наука, 1985
5. В.С. Гурфинкель, Ю.С. Левик Скелетная мышца, структура и функции. Москва, Наука. 1985
6. А. Фултон Цитоскелет. Архитектура и хореография клетки. Москва, Мир, 1987
7. Сб. Структура и функции белков сократительных систем. Ленинград, Наука, 1987
8. В.И. Мельгунов. Са-зависимые, фосфолипидсвязывающие белки. Итоги науки и техники ВИНИТИ Биофизика т.34. 1990
9. G.H.Pollack Muscles and Molecules. Uncovering the principles of biological motion. Ebner and Sons Publishers, 1990
10. Е.А. Пермяков. Кальцийсвязывающие белки. Москва, Наука, 1993
11. Guidebook to the Cytoskeletal and Motor proteins. Ed. T.Kreis, R.Vale. Oxford University Press 1993
12. I. Rayment, H.M. Holden The three-dimensional structure of molecular motor. Trends in Biochemical Sciences. 19, 129-134, 1994
13. B.G. Allen, M.P. Walsh The biochemical basis of the regulation of smooth-muscle contraction. Trends in Biochemical Sciences 19, 362-368, 1994
14. Biochemistry of smooth muscle contraction. Ed. M.Barany, Academic Press, 1995
15. M.Jamie, T.V.Cope, J. Whisstock, I.Rayment, J. Kendrick-Jones Conservation within the myosin motor domain: implications for structure and function. Structure, 4, 969-987, 1996
16. Н.В.Богачева, Н.Б.Гусев Структура и функции кальдесмона и кальпонина. Успехи биологической химии 1997, т.37, стр.3-48.
17. J. Von der Ecken, M.Muller, W.Lehman, D. J.Mannstein, P. A Penczek, S.Raunser Structure of the F-actin-tropomyosin complex. Nature 2015, 519, 114-117.
18. Н.А.Кубасова, А.К. Цатурян Молекулярные механизмы работы актин-миозинового мотора в мышце. Успехи биологической химии 2011, 50, 233-282

19. И.А. Катруха Тропониновый комплекс сердца человека. Структура и функции. Успехи биологической химии 2013, 53, 149-194.
20. B. Schwaller Cytosolic Ca2+ buffers, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010;2:a004051
21. H. Tidow, P. Nissen Structural diversity of calmodulin binding to its target sites FEBS Journal 280 (2013) 5551–5565
22. K. Mizuno Signaling mechanisms and functional roles of cofilin phosphorylation and dephosphorylation Cellular Signalling 25 (2013) 457–469
23. B. Constantin Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins Biochimica et Biophysica Acta 1838 (2014) 635–642
24. L. Jiang et al. CLIC proteins, ezrin, radixin, moesin and the coupling of membranes to the actin cytoskeleton: A smoking gun? Biochimica et Biophysica Acta 1838 (2014) 643–657
25. C. Batters, C.Veigel, E. Homsher, J. R.Sellers To understand muscle you must take it apart Frontiers in Physiology 2014, 5, 1-14.

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/

Перечень используемых информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы (при необходимости):

Интернет-браузер, базы данных PubMed (NCBI, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Protein Data Bank (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do)

Описание материально-технической базы.

Кафедра биохимии биологического факультета МГУ располагает необходимым аудиторным фондом, компьютерами, проекторами и экранами, аудиоаппаратурой.

12. Язык преподавания: русский

13. Преподаватель (преподаватели): профессор кафедры биохимии Н.Б.Гусев

Приложение

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине (модулю) «Биохимия мышц и биологическая подвижность» на основе карт компетенций выпускников

РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	**КРИТЕРИИ и ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю), баллы БРС**					**ОЦЕНОЧНЫЕ СРЕДСТВА**
	1,	2	3	4	5	
Владеть: навыками анализа методологических проблем, возникающих при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В1 (УК-1)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- *индивидуальное собеседование, реферат, зачет*
Владеть: навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях Код В2 (УК-1)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- - *индивидуальное собеседование, реферат, зачет*
Знать: методы научно-исследовательской деятельности Код З1(УК-2)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- *индивидуальное собеседование, реферат, зачет*
Владеть:	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- *индивидуальное собеседование, реферат,*

технологиями оценки результатов коллективной деятельности по решению научных и научно-образовательных задач, в том числе ведущейся на иностранном языке Код В2(УК-3)						*зачет*
Знать: стилистические особенности представления результатов научной деятельности в устной и письменной форме на государственном и иностранном языках Код З2(УК-4)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- *индивидуальное собеседование, реферат, зачет*
Владеть: навыками анализа научных текстов на государственном и иностранном языках Код В1(УК-4)	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- *индивидуальное собеседование, реферат, зачет*
Уметь: собирать, отбирать и использовать необходимые данные и эффективно применять количественные методы их анализа	0	1-29	30-59	60-89	90-100	- *индивидуальное собеседование, реферат, зачет*

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

Примеры вопросов к промежуточному контролю (темы рефератов, вопросы для индивидуального собеседования):

1. Разнообразие форм подвижности. Типы скелетов, функции, выполняемые мышцами.
2. Классификация мышечных волокон. Эмбриогенез различных типов мышц.
3. Ультраструктура мышц. Строение молекулы миозина. Способы упаковки миозина в толстые филаменты.
4. Минорные белки миозиновых филаментов (С-белок, титин, белок F, AMP-дезаминаза). Ферментативные системы, поддерживающие постоянство концентрации ATP вблизи миозиновых филаментов.
5. Структура головки миозина. Схема гидролиза ATP и сопряженное с ним перемещение головки миозина по нити актина (схема Раймента)
6. Сравнение семейств миозина и кинезина.
7. Семейство белков AAA и структура динеина.
8. Строение актина. Регуляция процессов полимеризации актина. (ADF, кофилин, профилин, тимозин, белки семейства WASP, ARP2/3).
9. Сборка актиновых филаментов в примембранном пространстве. Механизмы передачи химических сигналов снаружи внутрь клетки
10. Сравнение процессов полимеризации актина с участием белков семейства Arp2/3 и форминов.
11. Классификация актин-связывающих белков. Белки, взаимодействующие с мономерным актином, белки, кепирующие острый конец нити актина, белки, повреждающие нити актина.
12. Актин-связывающие белки. «Сшивающие белки» (филамин, альфа-актинин, спектрин, бревин, виллин, фимбрин)
13. Белки, обеспечивающие прикрепление актина к мембране. Белки семейства ERM, дистрофин, кадгерины, катенины, десмоплакины
14. Белки, располагающиеся вдоль актиновых филаментов (небулин, тропомиозин, кальдесмон, тропонин, кальпонин и др).
15. Сравнение структуры и свойств тубулина и актина.
16. Белки промежуточных филаментов. Сходство и различие трех типов филаментов (микрофиламенты, микротрубочки, промежуточные филаменты).
17. Схема передачи сигнала снаружи внутрь клетки. Представления о строении синапса и внутреннего синапса. Медленные потенциал-зависимые Са-каналы.
18. Дигидропиридин и рианодин-зависимые каналы. Строение внутреннего синапса.
19. Механизмы регуляции внутриклеточной концентрации кальция (транспортные АТРазы, мембранные переносчики, митохондрии).
20. Структура участка связывания кальция в белках EF-руки. Механизмы связывания кальция в структуре этого участка. Конформационные изменения, происходящие при связывании кальция.

21. Классификация Са-связывающих белков семейства EF-руки. Белки, содержащие по 2 и 3 EF-руки. Функции, выполняемые этими белками.

22. Белки семейства EF-руки, имеющие 4 Са-связывающих участка. Механизм функционирования кальмодулина и тропонина С. Визинины и рековерины. Представление о миристоильном переключателе.
23. Химерные Са-связывающие белки (альфа-актинин, кальпаины, спектрин, дистрофин и т.д.)
24. Аннексины. Строение и свойства. Белки семейства С2. Внеклеточные Са-связывающие белки.
25. Миозиновый тип регуляции сократительной активности мышц моллюсков.
26. Регуляция сократительной активности гладких мышц. Строение киназы и фосфатазы легких цепей миозина. Доказательство того, что фосфорилирование является необходимым элементом регуляции сократительной активности гладких мышц.
27. Механизмы регуляции активности киназы и фосфатазы легких цепей миозина. Участие других протеинкиназ (Rho-, протеинкиназа С) в регуляции сократительной активности гладких мышц.
28. Кальдесмон и кальпонин как возможные участники регуляции сокращения гладких мышц и немышечной подвижности.
29. Тропонин-тропомиозиновый комплекс, строение и локализация. Состав и строение тропонина. Гипотетический механизм функционирования тропонина.
30. Различные способы регуляции тропонинового комплекса. Фосфорилирование компонентов тропонина, изоформный состав и альтернативный сплайсинг.
31. Современные представления о регуляции сократительной активности сердца и скелетных мышц тропонин-тропомиозиновым комплексом (модели Лимна-Тейлора, Лерера-Дживса). Стерический и аллостерический способы регуляции актинового филамента.
32. Сравнение механизмов регуляции сократительной активности поперечно-полосатых (сердечных) и гладких мышц. Роль актинового и миозинового типов регуляции в каждом из типов мышц.
33. Фосфорилирование как один из наиболее универсальных способов регуляции активности сократительных и регуляторных белков.

ПРОГРАММА
зачета по спецкурсу «Биохимия мышц и биологическая подвижность»

Аннотация

Спецкурс посвящен рассмотрению структуры и свойств основных сократительных и регуляторных белков. Подробно анализируется механизм функционирования биологических моторов (миозина, кинезина, динеина). Рассматривается строение цитосклета и механизмы регуляции его активности. Описывается структура и функции различных кальций-связывающих белков и молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции сократительной активности различных типов мышц.

Лекция 1. Разнообразие форм биологической подвижности (сокращение хвоста бактериофага, движения растений, перемещение бактерий, амебоидные движения, движение, генерируемое жгутиками простейших, асинхронные летательные мышцы насекомых и запирательные мышцы моллюсков). Функции, выполняемые мышцами (движение, генерация тепла, эластические свойства мышц и соединительных тканей). Типы скелетов (внутренний с жесткими стенками, наружный с жесткими стенками, гидравлический с мягкими и жесткими стенками). Основы миогенеза. Различие путей формирования поперечно-полосатых, сердечных и гладких мышц. Регенерация мышц. Классификация мышечных волокон. Различия в скоростях сокращения, скоростях утомления и развиваемого усилия. Классификации, построенные на морфологических, биохимических и физиологических критериях. Сходство и различие приведенных классификаций.

Морфология поперечно-полосатых мышц. Саркомер, тонкие и толстые филаменты. Строение анизотропной и изотропной зон. М-линия и Н-зона. Гипотеза скользящих нитей. Экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу правильности гипотезы скользящих нитей. Альтернативные гипотезы, объясняющие механизм мышечного сокращения.

Лекции 2-3. Строение миозина. Представление о легких и тяжелых цепях миозина. Протеолитические фрагменты миозина и функции, выполняемые различными участками молекулы миозина. Строение хвоста молекулы миозина. Суперспирали типа coiled-coil и их роль в создании надмолекулярных структур. Различные способы упаковки двухголового миозина 2. Минорные белки, связанные с миозиновым филаментом. Строение М-линии, миомезин, белок М и креатинкиназа. Роль М-линии в упорядоченном расположении толстых филаментов. С-белок и его аналоги, упаковка центральной части миозинового филамента. Дистальный конец толстого филамента, АМФ-дезаминаза. Система ферментов, связанных с миозиновым филаментом и участвующих в метаболизме АТФ (миокиназа, креатинкиназа, АМФ-дезаминаза, фосфофруктокиназа). Роль титина в поддержании целостности саркомера. Альтернативные способы упаковки миозина в гладких мышцах и мышцах нематод. Изоформы миозина. Современная классификация изомиозинов. Строение миозинов, относящихся к классам 1, 2, 3, 5, 6, 9. Роль различных изоформ миозина в перемещении органелл, создании цитоскелета, рецепции различных внешних сигналов. Сходство и различие изоформ миозина. Направленность перемещения миозина по нити актина. Современные представления о

функционировании миозинового «мотора». Структурные факторы, определяющие величину шага миозиновой головки по нити актина. Кинетические модели АТФ-азной активности актомиозина.

Лекции 4-7. Строение и свойства актина. Посттрансляционные модификации актина. Процесс полимеризации актина. Представление о критической концентрации актина. Полярность нити актина, представление о тредмилинге. Роль нуклеотидов в процессе полимеризации актина. Строение фибриллярного актина, роль отдельных доменов актина в формировании межсубъединичных контактов. Участие белков групп WASP, SCAR и ERM, а также малых G-белков в регуляции процесса полимеризации актина. Белки комплекса ARP2/3 и их роль в полимеризации актина и ветвлении нитей актина.

Классификация актин-связывающих белков. Белки, взаимодействующие с мономерным актином (кофилин, профилин, ДНКаза). Участие этих белков в регуляции процесса полимеризации актина. Белки, кепирующие минус-конец актина (β-актинин). Роль этих белков и тропомодулина в регуляции длины актиновых филаментов. Белки, кепирующие плюс-конец актина (гельзолин, cap-Z, другие белки). Строение Z-линии, роль α-актинина и cap-Z. Белки, повреждающие нити актина. Семейство белков гельзолина (гельзолин, северин, виллин, бревин, профилин). Белки, сшивающие нити актина. Филамин (актин-связывающий беолок. ABP) и «гибкие сшивки». Роль «гибких сшивок» в поддержании определенной вязкости цитоплазмы. «Жесткие сшивки», строение α-актинина, виллина, фимбрина, спектрина, фодрина, белков семейства TW 240/260. Ультраструктура микроворсинки кишечника, цитоскелет эритроцитов. Белки, обеспечивающие прикрепление актина к мембране (винкулин, метавинкулин, талин, интегрин, α-актинин). Строение фокальных контактов. Структура и свойства дистрофина. Дистрофин и утрофин. Различные виды мышечных дистрофий (дистрофия Дюшена, дистрофия Беккера). Белки, участвующие в регуляции длины нитей актина (небулин), и белки, располагающиеся вдоль нитей актина (тропомиозин, тропонин, кальдесмон, кальпонин). Гликолитические ферменты, взаимодействующие с нитями актина. Представление о метаболоне. Роль сорбированных на нити актина ферментов в стабилизации концентрации АТФ вблизи сократительного аппарата. Взаимодействие и взаимовлияние различных актин-связываюших белков.

Микротрубочки. Строение и свойства тубулина. Сравнение тубулина и актина. Полимеризация тубулина и полярность микротрубочек. Движения простейших, основанные на полимеризации и деполимеризации тубулина. Белки, связанные с микротрубочками. Строение аксонемы, возможные механизмы генерации движения в жгутиках простейших и хвостах сперматозоидов. Белки-моторы, динеин и кинезин. Сравнение структуры и свойств кинезина и миозина. Роль кинезина и динеина в перемещении органелл и хромосом. Изоформы кинезина. Другие белки-моторы, перемещающиеся по микротрубочкам.

Белки промежуточных филаментов. Строение белков промежуточных филаментов, роль суперспиральной структуры в формировании филаментов, механизм полимеризации белков промежуточных филаментов. Классификация белков промежуточных филаментов

(цитокератины, виментин и десмин, нейрофиламенты, ламины). Участие протеинкиназ в регуляции сборки и разборки промежуточных филаментов. Роль промежуточных филаментов в формировании цитоскелета. Межклеточные контакты.

Лекция 8. Ионные градиенты и механизм инициации мышечного сокращения. Представление о потенциале покоя и потенциале действия. Ион-транспортирующие мембранные АТФазы. Na/K-АТФаза, строение, механизмы функционирования. Система Т-трубочек, сопряжение Т-системы с саркоплазматическим ретикулумом. Дигидропиридиновый рецептор и Са-каналы трансверзальных каналов. Рианодиновый рецептор, возможная роль этого рецептора в передаче сигнала с Т-трубочек на терминальные цистерны ретикулума. Триадин и кальсеквестрин. Са-АТФаза саркоплазматического ретикулума, сходство и различие Са-транспортирующих систем ретикулума и наружных мембран. Регуляция активности транспортных АТФаз кислыми фосфолипидами, фосфоламбаном и кальмодулином. Возможные пути передачи сигнала с наружной мембраны на различные депо кальция внутри клетки. Роль инозитолтрифосфата, циклической АДФ-рибозы и ионов кальция в передаче внешнего сигнала внутрь клетки. Различные системы, участвующие в поддержании определенной концентрации кальция внутри клетки (потенциал-зависимые и гормон-зависимые каналы наружной мембраны, Na/Ca-обменник, каналы, управляемые циклическими нуклеотидами, транспортные АТФазы и каналы саркоплазматического ретикулума, транспорт кальция в митохондриях). Общая схема инициации сокращения в поперечно-полосатых, сердечных и гладких мышцах.

Лекции 9-10. Внутриклеточные Са-связывающие белки. Методы определения параметров связывания кальция растворимыми внутриклеточными белками. Непрямые методы определения связывания кальция (оптические методы исследования, использование методов кругового дихроизма, ЭПР и ЯМР для изучения Са-связывающих свойств, химическая модификация белка). Прямые методы исследования связывания кальция с белками. Методы равновесного диализа, ультрафильтрации, гель-фильтрации и ионообменных смол для определения параметров связывания кальция растворимыми белками.

Строение Са-связывающих белков EF-руки. Функции отдельных аминокислотных остатков, входящих в состав Са-связывающей петли. Пространственное расположение лигандов, координирующих кальций в катион-связывающем центре. Попытки предсказать катион-связывающие свойства на основе первичной структуры белка. Роль спиралей, фланкирующих кальций-связывающую петлю. Создание фармакологических соединений, способных изменять параметры связывания кальция внутриклеточными белками. Кинетика и термодинамика связывания кальция белками семейства EF-руки.

Классификация белков EF-руки. Белки, имеющие 2 катион-связывающих центра (кальбиндин, белки семейства S100, метастазин). Димерные и мономерные Са-связывающие белки. Белки, содержащие 3 кальций-связывающих центра (парвальбумины, онкомодулин). Возможная роль этих белков в регуляции мышечного сокращения и функционирования немышечных клеток. Белки, содержащие 4 кальций-связываюших центра (легкие цепи миозина, тропонин С, кальмодулин, визинин, рековерин). Сходство и различие в строение этих белков. Изменения структуры, вызываемые связыванием ионов кальция. Регуляция активности различных ферментов кальмодулином.

Представление о автоингибиторном участке, роль кальмодулина в устранении автоингибрования. Белки, содержащие в своей структуре более 4 кальций-связывающих участков (кальретикулин, кишечные Са-связывающие белки). Эволюция Са-связывающих белков. Использование мотива EF-руки для создания химерных белков, активность которых регулируется ионами кальция. Примеры белков-химер (кальпаин, Са-зависимая протеинкиназа растений, актинины, спектрин, дистрофин, аквеорин).

Кальций-фосфолипид-связывающие белки. Сравнение структуры этих белков со строением белков семейства EF-руки. Классификация Са-фосфолипид-связывающих белков. Возможное родство с белками EF-руки. Функции, выполняемые Са-фосфолипид-связывающими белками внутри клетки.

Внеклеточные Са-связывающие белки. Связывание кальция белками, содержащими кластеры фосфорилированных остатков серина и треонина (казеин и фосвитин). γ-Карбоксилглутаминовая кислота и связывание кальция белками системы свертывания крови. Механизм посттрансляционной модификации этих белков. Внеклеточные Са-связывающие белки с низким сродством к кальцию (трипсин, термолизин). Сходство и различие в структурах Са-связывающих центров.

Лекция 11-12.Регуляция активности мышц на уровне сократительных белков. Миозиновый тип регуляции. Участие регуляторных и щелочных легких цепей миозина в регуляции сокращения мышц моллюсков. Необычный центр связывания кальция, формируемый в области контакта тяжелых и легких цепей миозина. Регуляция сокращения гладких мышц путем фосфорилирования регуляторных легких цепей миозина. Строение и свойства киназы легких цепей миозина. Три белковых продукта, кодируемых в гене киназы легких цепей миозина. Киназа легких цепей миозина и телокин. Регуляция активности киназы легких цепей миозина кальмодулином и фосфорилирование фермента под действием других протеинкиназ. Протеинкиназы, отличные от киназы легких цепей миозина, способные фосфорилировать регуляторные легкие цепи миозина. Влияние фосфорилирования легких цепей миозина на свойства миозина гладких мышц. Сборка миозиновых филаментов гладких мышц. Фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина поперечно-полосатых мышц и сердца. Роль этого процесса в модуляции сократительной активности.

Актиновый тип регуляции. Строение и свойства тропомиозина. Изоформы тропомиозина, упаковка тропомиозина на актиновом филаменте. Строение тропонина. Структура тропонина С, сравнение структуры и свойств тропонина С и кальмодулина. Молекулярно-биологические подходы, используемые для изучения структуры и функций тропонина С. Тропонин I и ингибирование АТФ-азной активности актомиозина. Ингибиторные участки тропонина I. Взаимодействие тропонина I с актином и тропонином С. Способность тропонина С обращать ингибирующее влияние тропонина I. Фосфорилирование тропонина I и роль этого процесса в регуляции сократительной активности сердца. Строение тропонина Т. Альтернативный сплайсинг как способ получения большого количества изоформ тропонина Т с одного гена. Соответствие изоформ тропонина Т и тропомиозина друг другу. Модуляция сократительной активности мышц путем синтеза изоформ сократительных белков. Роль тропонина Т в функционировании полного тропонинового комплекса. Индуцируемые

кальцием изменения структуры полного тропонинового комплекса. Фосфорилирование тропонина Т и тропомиозина, возможная роль в сборке актинового филамента и регуляции сократительной активности. Стерическая и аллостерическая модели регуляции сократительной активности мышц на уровне актинового филамента.

Лекции 13-14. Регуляторные белки актинового филамента гладких мышц. Кальдесмон и кальпонин, сходство и различие с тропонином. Роль Са-связывающих белков и фосфорилирования в регуляции активности кальдесмона и кальпонина. Возможное участие кальдесмона и кальпонина в формировании цитоскелета. Согласованное действие актиновой и миозиновой систем регуляции в гладких мышцах и мышцах некоторых беспозвоночных.

Современные представления о механизме перемещения головки миозина по поверхности актина. Регуляция сила-генерирующего перемещения головки миозина на уровне шарнира в структуре молекулы миозина и на уровне замыкания определенных контактов на поверхности актина.

Представление о молекулярных механизмах сократительной активности мышц различного типа.