

Г О У В П О Р О С С И Й С К О - А Р М Я Н С К И Й (С Л А В Я Н С К И Й) У Н И В Е Р С И Т Е Т

Составлен в соответствии с
государственными требованиями к
минимуму содержания и уровню
подготовки выпускников по указанным
направлениям и Положением «Об УМКД
РАУ».



УТВЕРЖДАЮ:

Директор А.А. Аракелян

24.06.2021г.

Институт: Биомедицины и Фармации

Кафедра: Медицинской биохимии и биотехнологии

АВТОР: к.б.н., доцент Тирацуян С.Г.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина: Молекулярно-клеточные основы нейродегенеративных болезней

Специальность: 30.05.01 Медицинская биохимия

ЕРЕВАН 2021

1. Аннотация:

Число пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями и другими нарушениями центральной нервной системы в последнее десятилетие постоянно растет, что связано со старением населения, со стрессами, особенно вызванными пандемией. Болезнь Альцгеймера (БА) наиболее распространенное когнитивное заболевание людей пожилого возраста. Она характеризуется отложением бета-амилоида, нейрофибриллярных клубков, астроглиозом и микроглиозом, что приводит к дисфункции нейронов и нейродегенерации. БА - критическая проблема общественного здравоохранения во многих странах мира. Около 5 миллиона американцев страдают БА, которая в США является пятой по значимости причиной смерти среди пожилых людей. Ежегодно требуется около 200 миллиардов долларов для ухода за больными деменцией, тем временем во всем мире их число достигает 35-и миллиона. Ожидается, что к 2030-ому году это число возрастет до 65 миллиона. Однако эффективных терапевтических средств для лечения большинства этих заболеваний все еще нет, в основном из-за сложных многофакторных патогенетических механизмов.

2. Требования к исходным уровням знаний и умений студентов:

Основы молекулярной биологии, молекулярной иммунологии, медицинской биохимии, клеточной биологии,

3. Цель и задачи дисциплины:

Целью освоения дисциплины «Молекулярно-клеточные основы нейродегенеративных болезней» является ознакомление студентов с междисциплинарными достижениями в области медицины .

Задачи дисциплины: изучение

4. Требования к уровню освоения содержания дисциплины

После прохождения дисциплины студент должен:

знать

Основные причины возникновения нейродегенеративных заболеваний, прогрессии, рискованные факторы, генетическую детерминированность, спорадические факторы

уметь

*** владеть ***

Разработкой и применением новейших технологий для обнаружения и подходов для лечения нейродегенеративных заболеваний

5. Объем дисциплины и виды учебной работы по рабочему учебному плану

Виды учебной работы	Всего часов	Количество часов по семестрам							
		11 сем.							
1	2	3							
1. Общая трудоемкость изучения дисциплины по семестрам, в т. ч.:	54	54							
1.1. Аудиторные занятия, в т. ч.:	54	54							
1.1.1. Лекции	32	32							
1.1.2. Практические занятия тренингового типа, в т. ч.									
1.1.2.1. Обсуждение прикладных проектов (с защитой тезисов)									
1.1.2.2. Кейсы (анализ практич. ситуаций)									
1.1.2.3. Деловые игры, тренинги (а также ролевые игры, имитация ситуаций)									
1.1.3. Семинары (а также групповые обсуждения)									
1.1.4. Лабораторные работы (практич. эксперименты, демонстрац. опыты)									
1.1.5. Другие виды аудиторных занятий: Моделирование игрового взаимодействия (компьютерный тренажер)									
1.2. Самостоятельная работа									
2. Консультации									

3. Письменные домашние задания									
4. Контрольные работы									
5. Курсовые работы									
6. Эссе и рефераты									
7. Расчетно-графические работы									
8. Другие методы и формы занятий **									
9. Форма текущего контроля: семинар									
10. Форма промежуточного контроля: Контрольная работа									
11. Форма итогового контроля: зачет									

6. Методика формирования итоговой оценки

Распределение весов по формам контроля и оценки академической успеваемости

	Вес формы текущего контроля в результирующей оценке текущего контроля			Вес формы промежуточного контроля в итоговой оценке промежуточного контроля			Вес итоговых оценок промежуточных контролей в результирующей оценке промежуточного контроля	Вес оценки посещаемости, результирующе й оценки промежут. контролей и оценки итог. контроля в результирующе й оценке итогового контроля
Вид учебной работы/контроля	M1¹	M2	M3	M1	M2	M3		
Контрольная работа					0,5	0,5		
Тест								
Курсовая работа								
Лабораторные работы								
Письменные домашние задания								
Эссе (реферативного типа)								
Устный опрос (семинарс.)		1	1					
Реферат								
Вес результирующей оценки текущего контроля в итоговых оценках промежут. Контролей					0,5	0,5		
Вес итоговой оценки 1- го промежуточного							0	

контроля в результатирующей оценке промежут. контролей								
Вес итоговой оценки 2- го промежуточного контроля в результатирующей оценке промежут. контролей							0,5	
Вес итоговой оценки 3- го промежуточного контроля в результатирующей оценке промежут. контролей т.д.							0,5	
Вес результирующей оценки промежуточных контролей в результир. оценке итогов. контроля								0,5
Экзамен/зачет (оценка итогового контроля)								0,5
	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$	$\Sigma = 1$

7. Содержание дисциплины:

7.1. Тематический план (Разделы дисциплины и виды занятий) по учебному плану:

Разделы и темы дисциплины	Всего часов	Лекции, часов	Практ. занятия, часов	Семи- нары, часов	Лабор., часов	Другие виды занятий, часов
Модуль I Тема 1. Введение. Суть нейродегенеративных заболеваний, статистика, распространенность	4	2			2	
Тема 2. Самоорганизация белка <i>in vivo</i> .	8	4			4	
Тема 3. <u>Везикулярный транспорт.</u> <u>Аутофагия</u>	8	4			4	
Тема 4. <u>Пост-трансляционные</u> <u>модификации.</u>	4	2			2	
Тема 5. <u>Шаперонный цикл Hsp70-</u> <u>Hsp90.</u>	4	2			2	

Тема 6. <u>Hsp 90</u>	4	2			2	
Тема 7. <u>Шапероны Hsp 100 (AAA+)</u>	4	2			2	
Тема 8. <u>Протеасомная деградация</u>	4	2			2	
Тема 9. <u>Нейрогенез спинного и головного мозга. Молекулярные аспекты нейродегенеративных болезней.</u>	8	4			4	
Тема 10. Болезнь Паркинсона	8	4			4	
Тема 11. Болезнь Альцгеймера	8	4			4	
ИТОГО	54	32			32	

7.2. Содержание разделов и тем дисциплины:

Модуль 1

Тема 1. Введение.

Суть нейродегенеративных заболеваний, статистика, распространенность ,
рисковые факторы. Стадии развития болезни Альцгеймера. Рисковые
факторы и Типы БА. Соотношения возрастных и семейных форм БА.

Протеинопатии при БА. Основные модели возникновения
(Амилоидный предшественник, тау и «металлическая»).

Тема 2. Самоорганизация белка in vivo.

Ко-трансляционный фолдинг белка, секреторный путь, первичный сортинг в ЭПР, вторичный сортинг –аппарат Гольджи. Сигнальный пептид, SRP, рецептор SRP на мембране ЭПР, транслокон, сигнальная пептидаза.

Пептидил цис-транс-пролил-изомераза. Пептидил дисульфид изомераза, Уникальные шапероны ЭПР -N- и О гликозилирование, система калнексин-калретикулин. Гликозилирование проколлагена. 4 типа образования одно- и многодоменных интегральных белков. Сигналы **стоп- и старт-**транслокация.

Созревание первого комплекса гистосовместимости как пример
котрансляционного фолдирования. Связывание иммунопептида.
Созревание второго комплекса гистосовместимости как пример
котрансляционного фолдирования

Тема 3. Везикулярный транспорт

Везикулярный транспорт раннего ретроградного и антероградного
секреторного пути. COP1 и COPII, малые ГТФазы
Конститутивный и секреторный эндоцитоз. Клатрин и адапторные белки,
полимеризация с участием малых ГТФ-аз в позднем ретроградном
везикулярном транспорте. Роль динамина.

Фузия мембран, суперсемейство белков SNARE, SNAP 25, малых
ГТФаз, Rab, с помощью которых осуществляется фузия
мембран. Интрафлагеллярный транспорт, структурные компоненты .
Антероградный и ретроградный IFT. IFT A, IFT B, Роль белков BBS в
сборке IFT . BBS-сомы

Везикулярный транспорт и трансмиссия нервного сигнала. Докинг,
прайминг, фузия. Механизмы заполнения везикул и опорожнения.
Паралич, вызванный действием токсинов и мутаций. Роль малых ГТФ-аз и
комплексов SNARE в фузии мембран. Роль шаперонов в фузии
(синуклеин)

Тема 4. Пост-трансляционные модификации.

Пост-трансляционный фолдинг. и шапероновые системы бактерий, археев
и эукариот.

Индукцибельные Hsp. Схема активации факторов теплового шока в ответ на стресс. Элементы теплового шока.

Общая характеристика шаперонов , обладающих (Hsp100, Hsp90, Hsp70 и Hsp60) и не обладающих АТР-азной активностью (малые белки теплового шока).

Тема 5. Шаперонный цикл Hsp70-Hsp90,

Шаперонный цикл Hsp70-Hsp90 ,роль белков Hsp, Hsp, CHIP. Шаперонный цикл и АТФ/АДФ. Механизм действия Hsp70-Hsp40(Hdj1,2)-Bac1, Hsp . Мультифункциональная роль Hsp70: Hsp70и апоптоз, некроз, воспаление, канцерогенез, иммунный ответ и презентация антигена.

Тема 6. Hsp 90

Hsp 90 = структура, функции, кошапероны (CDC37, P23, HOP, CHIP, Aha1, FKBP51 FKBP52, PPI5, Cyp). Фолдинг и транспорт стероидных гормонов с помощью динеина и участием иммуофилинов в ядро. Импортины, NUP, Роль P23. Фолдинг протеинкиназ.

Участие шаперонов Hsp 90 в клеточных процессах

Тема 7. Шапероны Hsp 100 (AAA+)

Шапероны Hsp 100 (AAA+), доменная структура, пространственная организация.

Участие шаперонов Hsp 100 (AAA+) в клеточных процессах (протеолиз, репликация ДНК, протеасомы, динеин, везикулярный

транспорт, мембранные белки, ERAD, дезагрегация, ABC кассеты, CFTR, TAP тапазин вход иммунопептида)

Тема 8. Протеасомная деградация

Роль шаперонов в презентации белков для деградации.

Протеасомная деградация короткоживущих белков и долгоживущих клеточных белков. Структура, самосборка, генная регуляция.

Протеолитический кор. Основные отличия у прокариот, низших и высших эукариот, регуляторные частицы. Структура протеасом 20S и 26S.

Убиквитин, лигазы, эндопептидазы, АТФазы, РНК-азы

Роль протеасом в клеточных процессах. Иммунопротеасомы. Индукция иммунопротеасом под действием интерферона Аутоимунные реакции

Убиквитинзависимая и убиквитиннезависимая протеасомная деградация. Убиквитиннезависимая протеасомная деградация и участие в клеточных процессах. Роль протеасом в развитии патологий.

Убиквитин, роль убиквитина в клеточных процессах.

Роль ферментов E1 E2 и E3

Шапероны и старение. Роль белков долголетия в процессах старения.

Аутофагия. Типы аутофагии, гены. Основная машинерия аутофагии: инициация, элонгация, созревание-деградация. Молекулярные стадии: Atg5 – Atg12, Atg16L. LC3

Тема 9. Нейрогенез спинного и головного мозга. Молекулярные аспекты нейродегенеративных болезней.

Ретиноевая кислота как первичный морфоген в развитии зародыша
 Нейрогенез спинного и головного мозга. Какие участки нервной трубки секретируют *Hedgehog*. Как создается концентрационный градиент *Hedgehog* в межклеточном пространстве (HSPG, HIP, CDO/BOCA, Patch, heparanase...), роль Megalin-a. Схематически изобразите градиент концентрации *Hedgehog* для экспрессии генов в дорзо-вентральной частях мозга, активацию BMP and Wnt и позиционирование с помощью морфогена предшественников и генов *Pax7*, *Pax6* and *Irx3*, репрессируемых *Hedgehog*-ом и *Dbx1*, *Dbx2*, *Nkx6.1*, *Olig2*, *Nkx2.2* and *Foxa2*, активируемых *Hedgehog*-ом. передача сигналов *hedgehog* опосредует клеточную детерминацию посредством одновременной репрессии Class I гомеодоменных транскрипционных факторов (например, *Pax6*, *Pax7*, *Irx3* и *Dbx1/2*) и индукции Class II гомеодоменных Стволовые клетки субвентрикулярной и субгранулярной зон. Сигналы астроцитов для разных участков головного мозга. Комбинаторная экспрессия транскрипционных факторов . Как вы понимаете, что каждый домен-предшественник идентифицируется кодом своих транскрипционных факторов, который определяет субтип предшественника. Градиент *Hedgehog* для различных групп нейронов (моторных, промежуточных и т.д.) FP (floor plate), p3, pMN and p2-p0 и какие транскрипционные факторы (*Foxa2*, *Nkx2.2* and *Olig2*) кодируют их и с помощью какого градиента .

Источники SHH сигналов развивающегося переднего мозга, влияющих на паттернирование и спецификацию этой области. Экспрессия SHH в эмбриональном промежуточном мозге. Роль SHH в паттернировании и билатеральности зрительной системы. Голопроценцефалии и циклопия
 Роль SHH в дорсовентральном паттернировании и его функции в развитии мозжечка. Образование медулобластомы или **Синдром Горлина**.

Молекулярные аспекты нейродегенеративных болезней.

Окислительный стресс, сбой антиоксидантной защиты организма, дисфункция митохондрий, апоптоз и нейродегенеративные болезни.

Особенности окислительного стресса в мозгу. Происхождение и роль антиоксидантов. Ко-антиоксиданты. Закись азота как антиоксидант и прооксидант. Антиоксидантная система митохондрий. Митохондрии – источник АФК.

Тема 10. Болезнь Паркинсона

Эпидемиология и рисковые факторы болезни Паркинсона. Роль ДОФА в развитии БП. «Бермудский треугольник» потери нейрона при болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона как дисфункция митохондрий. Основные подходы к лечению БП

Белки (Dj1, PINK1, LRRK, UCH1, HTRA2, паркин) и болезнь Паркинсона.

α -Synuclein - ЭПР - аппарат Гольджи. α -Synuclein и нарушение везикулярного транспорта. α -Synuclein и митохондрии. α -синуклеин и ядро.

α -Synuclein и микротрубочки. α -Synuclein и тау-патии и болезнь

Альцгеймера. Нитрозилирование и окисление α -синуклеина. α - Роль синуклеинов и белка паркина в развитии болезни Паркинсона. Доменная структура α -синуклеина и модели взаимодействия с мембранами.

Образование агрегатов и фибрилл. α -Synuclein и нарушение синаптической передачи. α -синуклеин и развитие воспалительного ответа и

распространение в соседние нейроны. α -Synuclein / шапероны/ ранний и поздний везикулярный транспорт взаимодействие с элементами докинга прайминга и фузии, α -синуклеин и развитие БП. Паркинсон и апоптоз.

Паркинсон и атерогенез, лечение статинами, холестерол

Тема 11. Болезнь Альцгеймера

Стадии развития болезни Альцгеймера. Рисковые факторы и Типы БА

Соотношения возрастных и семейных форм БА. Протеинопатии при БА. Основные модели возникновения (Амилоидный предшественник, тау и «металлическая»). Белок APP его физиологическая и патологическая роль. Белок APP его физиологическая и патологическая роль. Белок APP в нейронах и ненеурональных клетках. APP 770—доменная структура, цис и транс димеризация, APP и апоптоз

Секреция и локализация. Амилоидогенный и неамилоидогенный пути при БА. Растворимые формы APP после действия α и β -секретаз, их роль. γ -секретаза и A β 40 and A β 42, связь последнего с БА(причины). Какой фрагмент A β -42 ответственен за неправильное фолдирование и образование β -амилоида. Общее действие белка APP на клеточную активность зависит от соотношения уровней водорастворимых и нерастворимых метаболитов. Токсическое воздействие β -амилоида на синапсы и нейроны, причины деменции.

Эндоцитоз- это амилоидогенный путь

БА и депрессия (серотонин), серотонин -индукция и активация α -секретазы, Роль рецептора 5-HT_{4d}

БА и обучаемость (глутамат), рецепторы NMDAR, AMPAR, GluR.

Альцгеймер и апоптоз-все возможные варианты. DR-6 -апоптоз-Альцгеймер

Альцгеймер и некроз. Роль Ca²⁺ в этом процессе. Альцгеймер и воспаление.

A β 42, связь со STAT5 БА и атерогенез.

A β 42 - лептин, A β 42 –действие на митохондрии, секретазы.

A β 42, амилоидогенез, A β 42 –действие на митохондрии, Роль апоЕ в развитии БА и атерогенеза. Роль апоЕ в развитии БА , E2, E3, E4, структуры, взаимодействие с рецепторами, сортилином, внеклеточным матриксом, А β пептидом, холестерином, преодоление BBB, интернализация. Фазы M1 и M2.

Основные подходы к лечению нейродегенеративных болезней. Использование ДГК и ЭПК. Возможность использования антидепрессантов.

7.3 Примерные темы контрольных работ

1. Везикулярный транспорт и трансмиссия нервного сигнала.
2. Паралич, вызванный действием токсинов и мутаций.
3. Роль малых ГТФ-аз и комплексов SNARE в фузии мембран. Роль шаперонов в фузии (синуклеин)
4. *Цитоскелет клетки. Структура микротрубочек, полярность, роль ГТФ и. Роль MAP-ов и tau белков в стабилизации микротрубочек. Инициация сборки микротрубочек*
5. *Центриоли и базальное тело. Структура аксоном первичной реснички*
6. *Источники SHH сигналов развивающегося переднего мозга, влияющих на паттернирование и спецификацию этой области. Экспрессия SHH в эмбриональном промежуточном мозге.*
7. *Роль SHH в паттернировании и билатеральности зрительной системы. Голопроцерефалии и циклопия*
8. *Градиент Hedgehog для различных групп нейронов (моторных, промежуточных и т.д.) FP (floor plate), p3, pMN and p2-p0 и какие транскрипционные факторы (Foxa2, Nkx2.2 and Olig2) кодируют их и с помощью какого градиента .*

9. Роль SHH в дорсовентральном паттернировании и его функции в развитии мозжечка. Образование медуллобластомы или Синдром Горлина.

10. БА и депрессия (серотонин), серотонин -индукция и активация α -секретазы, Роль рецептора 5-HT_{4d}. Возможность использования антидепрессантов. лечение статинами,

11. БА и обучаемость (глутамат), рецепторы NMDAR, AMPAR, Основные подходы к лечению нейродегенеративных болезней. Использование ДГК и ЭПК.

8. Учебно-методическое обеспечение дисциплины

8.1. Рекомендуемая литература:

а) Базовый учебник

1. *Alzheimer's Association*. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2017, 13, 325–373.
2. **Lodish HF/Mol.Cell Biol. 2014**
3. Альбертс Б. Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж Источник:
<http://meduniver.com/Medical/Book/111.html> MedUniver 2014
- 4.

Основная литература

1. Hasegawa M. Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Alzheimer's disease and
2. Tauopathies-Prion-Like Seeded Aggregation and Phosphorylation. *Biomolecules*. 2016; 6.
3. *Eurostat*. Population Structure and Ageing. Available online:
http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Population_structure_and_ageing
4. [ПРОТЕАСОМА: НАНОМАШИНЕРИЯ СОЗИДАТЕЛЬНОГО РАЗРУШЕНИЯ А. А. КУДРЯЕВА, А. А. БЕЛОГУРОВ](#)

Дополнительная

1. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577427>
2. Sharma, P.; Sharma, A.; Fayaz, F.; Wakode, S.; Pottoo, F.H. Biological Signatures of Alzheimer's Disease. *Curr. Top. Med. Chem*. 2020, 20, 770–781.

3. Uddin, M.S.; Al Mamun, A.; Rahman, M.A.; Behl, T.; Perveen, A.; Hafeez, A.; Bin-Jumah, M.N.; Abdel-Daim, M.M.; Ashraf, G.M. Emerging proof of protein misfolding and interactions in multifactorial Alzheimer's disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 2020, 20.
4. Ali G-C, Guerchet M, Wu Y-T, Prince M, Prina M. Chapter 2: The global prevalence of dementia. In: Prince M, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M, editors. *The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.* London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2015. p. 10–29.
5. Venugopal, C., et al.: Beta-secretase: structure, function, and evolution. *CNS Neurol Disord Drug Targets* (Formerly *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*) 7, 278–294 (2008)

б) Другие источники

1.

8.2. Материально-техническое обеспечение дисциплины

Компьютер.

Интернет.

Компьютерный проектор.