

# Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор Інституту  
академік НАН України



С.В. Комісаренко

04 2023 року

## РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

### Біохімічні засади функціонування живих систем

**Спеціальність:** 091 Біологія та біохімія

**Освітньо-наукова програма:** 091 Біологія та біохімія

**Освітній рівень:** доктор філософії (PhD)

**Статус дисципліни:** дисципліна вибору Інституту (основна)

**Мова викладання:** українська

**КИЇВ – 2023**



## 1. Опис навчальної дисципліни

Найменування показників	Галузь знань, напрям підготовки, освітньо-кваліфікаційний рівень	Характеристика навчальної дисципліни	
		денна форма навчання	заочна форма навчання
Кількість кредитів – 2	Галузь знань 09 Біологія (шифр і назва)	Дисципліна вибору Інституту (ДВІ.01)	
Модулів – 1	Спеціальність (професійне спрямування): 091 – Біологія та біотехнологія	<b>Рік підготовки:</b>	
Змістових модулів – 2		1-й	1-й
Індивідуальне науково-дослідне завдання _____		<b>Семестр</b>	
(назва)			
Загальна кількість годин - 60		1-й	1-й
	<b>Лекції</b>		
Розподіл годин для денної форми навчання: аудиторних – 32 самостійної роботи аспіранта - 28	Освітньо-кваліфікаційний рівень: третій (доктор філософії)	30 год.	30 год.
		<b>Практичні, семінарські</b>	
		0 год.	0 год.
		<b>Лабораторні</b>	
		0 год.	0 год.
		<b>Самостійна робота</b>	
		28 год.	28 год.
<b>Консультації: 2 год.</b>			
Вид контролю: Іспит			

### Примітка.

Співвідношення кількості годин аудиторних занять до самостійної і індивідуальної роботи становить:

для денної форми навчання – 32/28

для заочної форми навчання – 32/28

## 2. Мета та завдання навчальної дисципліни

Дисципліна «**Біохімічні засади функціонування живих систем**» належить до переліку навчальних дисциплін вибору Інституту. Вона відіграє важливу роль в системі теоретичної та професійної підготовки аспіранта, сприяє формуванню наукового розуміння сутності життя, молекулярних механізмів та регулювання процесів, що лежать в основі обміну речовин та енергії, забезпечує професійний розвиток аспіранта та спрямована на формування у нього компетенцій у сфері розуміння закономірностей протікання біохімічних процесів, зокрема у нервової системі та регуляторної ролі біологічно-активних ліпідів. Призначення дисципліни, як науки, полягає у з'ясуванні основних хімічних та фізико-хімічних засад функціонування біомакромолекул, що формують особливу систему закономірностей – молекулярну логіку живого стану.

**Мета** навчальної дисципліни полягає у формуванні системного розуміння молекулярних принципів функціонування живих організмів на основі комплексності у володінні інформацією щодо сучасного стану і тенденцій розвитку світової біохімічної науки, а також вмінь залучати засвоєні навички до вирішення актуальних проблем фундаментальної і прикладної біохімії, нейрохімії, біомедицини та біотехнології.

#### **Завдання**

- На основі сучасних уявлень щодо структурно-функціональної організації живих систем оволодіти принципами системного регулювання клітинного метаболізму;
- Обґрунтувати універсальність механізмів оборотних, ковалентних, посттрансляційних модифікацій у регулюванні активності ензимів. Продемонструвати багатоступеневий рівень регулювання складних регуляторних ензимів і мультиензимних комплексів шляхом поєднання оборотних ковалентних модифікацій та алостеричних взаємодій.
- Продемонструвати унікальні особливості каталізу та регулювання в мультиензимних системах та у асоціатах ензимів – метаболонах з залученням тунелювання (ченелінгу) інтермедіатів і протеїн-протеїнових взаємодій.
- Виявити закономірності та встановити внесок процесу тунелювання у функціонування та регулювання мультиензимних систем синтезу і деградації протеїнів
- Сформувати системні знання щодо функціонування нервової системи тварин
- Застосувати фундаментальні знання біохімії нервової системи у медицині, нанонейротехнологіях та інших сферах життя людини
- Обґрунтувати роль ліпідів в загальній мережі клітинного сигналіngu.
- З'ясувати участь біологічно-активних ліпідів у формуванні адаптаційних реакцій організму у відповідь на дію стресових чинників.

*Структура курсу* – дисципліна «Біохімічні засади функціонування живих систем» скерована на розвиток логічного мислення аспірантів на основі засвоєння фундаментальних, універсальних принципів молекулярної організації та функціонування живих систем. У процесі вивчення дисципліни аналізуються молекулярні механізми інтеграції та принципи системного регулювання внутрішньоклітинного метаболізму. Обґрунтовується універсальність механізмів регулювання активності ензимів, мультиензимних комплексів та асоціатів ензимів – метаболонів з залученням оборотних, ковалентних, посттрансляційних модифікацій протеїнів-ензимів, алостеричних взаємодій, тунелювання (ченелінгу) інтермедіатів і протеїн-протеїнових взаємодій.

У процесі вивчення дисципліни аналізуються сучасний стан і тенденції розвитку світової і вітчизняної біохімії нервової системи та закономірності перебігу основних біохімічних процесів у нервовій системі; особливості методології дослідження процесів у нервовій системі в межах сучасної біохімічної парадигми.

Обґрунтовується роль біологічно-активних ліпідів класу N-ацилетаноламінів у регулюванні біологічних процесів, спрямованих на формування адаптивної відповіді організму на дію стресових чинників чи патологічних факторів.

У результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен

#### **знати:**

- біохімічні та молекулярні основи фізіологічних функцій клітин, органів і систем людського організму;

- біохімічні перетворення біомолекул та механізми регулювання біокаталізу;
- молекулярні механізми інтеграції внутрішньоклітинного метаболізму;
- сучасний стан і тенденції розвитку світової і вітчизняної біохімії нервової системи;
- закономірності перебігу основних біохімічних процесів у нервовій системі;
- особливості методології дослідження процесів у нервовій системі в межах сучасної біохімічної парадигми;
- залучення біологічно-активних ліпідів у клітинний сигналінг та регулювання біохімічних процесів;
- особливості методології дослідження системних процесів.

#### **вміти:**

- на основі аналізу структури біологічно активних сполук вміти передбачати та обґрунтовувати їх фізіологічні функції;
- створювати нові знання через оригінальні експериментальні дослідження, якість яких буде визнана на національному та міжнародному рівнях;
- аналізувати та структурувати проблеми сучасної біохімії нервової системи тварин;
- аналізувати та систематизувати сучасні уявлення щодо ролі біологічно-активних ліпідів у регулюванні біохімічних процесів в організмі.
- моделювати зміни метаболічних станів та розробляти шляхи їх корегування;
- використовувати набуті знання у вирішенні проблем сучасної біомедицини, біотехнології та нанобіотехнології;

#### **розуміти:**

- Структурно-функціональну інтегрованість метаболічних процесів у клітині та універсальність принципів їх регулювання з залученням рецепторних, транспортних, регуляторних протеїнів та сигнальних мереж.

**Місце дисципліни** (в структурно-логічній схемі підготовки фахівців відповідного напрямку). Навчальна дисципліна «Біохімічні засади функціонування живих систем» є базовою складовою освітньо-наукової програми підготовки фахівців за третім рівнем вищої освіти, спеціалізація біохімія, освітньо-наукова програма 091 «Біологія». Вона передуює викладу інших дисциплін, оскільки формує розуміння структурно-функціональної інтегрованості метаболічних процесів в різних тканинах та універсальність принципів їх регулювання.

**Зв'язок з іншими дисциплінами.** Навчальна дисципліна «Біохімічні засади функціонування живих систем» є складовою освітньо-наукової програми підготовки фахівців за третім рівнем вищої освіти «Доктор філософії», освітньо-наукова програма 091 «Біологія» і нерозривно пов'язана із подальшим викладом таких дисциплін як «Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму», «Кінетика та енергетика біохімічних процесів», «Сигнальні механізми клітини», «Внутрішньоклітинне  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналювання», «Молекулярна імунологія», «Системна регуляція гомостазу», «Сучасні методи в біохімії та клітинній біології», «Біотехнологія», «Біобезпека та біоетика як умова інтеграції до світової наукової спільноти».

### 3. Програма навчальної дисципліни

**Змістовий модуль 1.** Структурно-функціональні принципи інтеграції та регулювання клітинного метаболізму.

**Тема 1.** Основні принципи регулювання біокаталізу та інтегрованості метаболічних процесів в клітині.

Просторова організація, векторність та інтегрованість метаболічних процесів у клітині. Механізми ефективної стабілізації співвідношення концентрації субстрату і продукту та зміни потоку інтермедіатів в метаболічному шляху: субстратна активація ензимів, каталіз в мультиензимних комплексах, позитивна і негативна кооперативність, аллостерична регуляція активності ензимів, регуляція активності ензимів шляхом їх ковалентної модифікації. Лімітуючі і регуляторні ензими в метаболічних шляхах.

Контроль активності регуляторних ензимів метаболізму шляхом регулювання експресії генів та синтезу протеїнів-ензимів, зміни активності існуючих у клітині ензимів, зміни концентрації ефекторних сполук та факторів системної регуляції в клітині. Регулювання експресії генів та синтезу ензимів-протеїнів: 1) на рівні структурної організації геному (генетичні рекомбінації, ампліфікація генів); 2) на рівні транскрипції (регуляція генної активності за участю транскрипційних факторів, енхансерів, атенуаторів, сайленсерів); 3) на рівні посттранскрипційних модифікацій РНК (альтернативний сплайсинг, мікро-РНК); 4) на рівні трансляції; на рівні збирання протеїну-ензиму (роль шаперонів); 5) за участю систем руйнування (деградації) ензиму-протеїну (лізосомні системи, протеасоми). Дві складові регулювання за механізмом негативного зворотного зв'язку (ретроінгібування): інгібування активності та репресія біосинтезу першого ензиму метаболічного шляху кінцевим продуктом.

Принципи внутрішньоклітинної компартменталізації ензимів і метаболічних шляхів: особливості функціонування та регулювання метаболічних шляхів, окремі етапи яких протікають в різних компартментах; механізми функціонування специфічних протеїнів-транслокаторів іонів та метаболітів. Фундаментальна роль біомембран у створенні та підтриманні градієнтів концентрації, як універсальний біохімічний принцип становлення живих систем. Сучасні концепції мікрокомпартменталізації біохімічних процесів на субклітинних структурах, формування метаболонів – структурних та регуляторних одиниць метаболічних шляхів.

**Тема 2.** Оборотні посттрансляційні ковалентні модифікації у регулюванні індивідуальних ензимів та мультиензимних комплексів.

Оборотні та необоротні посттрансляційні ковалентні модифікації у регулюванні активності ензимів. Необоротні ковалентні модифікації: обмежений протеоліз – ензиматична активація каталітично неактивних зимогенів (пепсину, трипсину, хімотрипсину, факторів згортання крові, системи кромплементу та інших протеолітичних ензимів) за якої відщеплення олігопептиду певної довжини відкриває активний центр протеолітичного ензиму. Кон'юговані протеїни глікопротеїни, ліпопротеїни, флавопротеїни, гемпротеїни, металопротеїни, тощо – продукти ковалентної модифікації.

Регулювання активності ензимів шляхом їх оборотних, пост трансляційних, ковалентних модифікацій – фосфорилування-дефосфорилування, аденілювання-деаденілювання, уридилування-деуридилування, АДФ-рибозилування, ацетилювання, метилування, убіквітинування, тощо. Фосфорилування-дефосфорилуванні ензимів-протеїнів по залишках серину, треоніну та тирозину за участю специфічних протеїніназ та протеїн-

фосфатаз. Моно- та полі-ADP-рибозилування протеїнів-ензимів за участю моно(ADP-рибозил) трансфераз та полі(ADP-рибозо) полімераз. Участь ADP-рибозилування ензимів-протеїнів у наступних клітинних функціях: трансмембранній передачі сигналу за участю вторинних месенджерів (регулювання аденілатциклази); контролі біосинтезу протеїнів; регулюванні клітинного диференціювання та проліферації; регулюванні клітинного циклу; репарації ДНК; онтогенезі та мутагенезі. Моно-(ADP-рибозил) трансферази бактерійних токсинів (дифтерійний токсин модифікує дифтамід в факторі 2 елонгації (EF-2, транслоказа та інгібує біосинтез протеїнів у клітинах хазяїна, холерний і кашлюковий токсини модифікують  $G_s$ -протеїн аденілатциклазної системи та спричиняють неконтрольоване зростання вмісту cAMP. Доменна структура полі(ADP-рибозо) полімерази 1 та її участь у репарації одно- та дволанцюгових розривів ДНК обумовлених дією генотоксичних агентів.

Принцип багатоступеневої регуляції складних регуляторних ензимів і мультиензимних комплексів. Поєднання регулювання активності ензимів шляхом оборотної ковалентної модифікації та алостеричних взаємодій на прикладі мультиензимного піруватдегідрогеназного комплексу, який не регулюється алостерично, та істинно алостеричного ензиму – глутамінсинтетази.

**Тема 3.** Тунелювання (ченелінг) метаболітів у мультиензимних комплексах та асоціатах ензимів – метаболонах, як спосіб підвищення ефективності біокаталізу та регулювання.

Ченелінг (тунелювання, каналювання) – каталіз в мультиензимних системах в ході якого проміжні продукти (інтермедіати) реакцій не нагромаджуються, вони не дифундують в середовище, а відразу стають субстратами наступних ензимів. Інтермедіати передаються від активного центру одного ензиму до іншого, рухаючись по тунелю (каналю) сформованому ензимом-протеїном. Роль протеїн-протеїнових взаємодій у ефекті ченелінгу: зближення активних центрів та безпосередня передача метаболітів. У мономерних ензимах тунелювання забезпечує перенесення інтермедіатів по сформованому каналю між двома (глутамін-амідотрансфераза) або між трьома активними центрами (карбамоїлфосфат-синтетаза). В тетрамері триптофан-синтетази прокаріот ( $\alpha\beta\beta\alpha$ ) формуються канали між  $\alpha$ - $\beta$  субодинами за діаметром відповідає розміром молекули індолу – інтермедіата, який в ході повної реакції переноситься від  $\alpha$ - до  $\beta$ -субодинами.

Біохімічні „поворотні важелі” – нове структурно-функціональне надбання мультиензимних комплексів в яких проміжні продукти взагалі не відділяються від унікальних довголанцюгових кофакторих “важелів”. Завдяки обертальному руху цих довголанцюгових важелів інтермедіати передаються від активного центру одного ензиму до активного центру іншого ензиму, залишаючись постійно зв’язаними в комплексі і не дифундують в середовище. Функціонування ліпоїл-лізинового залишку в ПДГ-комплексі, лізил-біотинового залишку в піруваткарбоксилазі та фосфопантотеїн-серинового залишку в синтетазі жирних кислот.

Ченелінг інтермедіатів у асоціатах ензимів – метаболонах, що об’єднують ензими метаболічних шляхів. Метаболони – надмолекулярні комплекси структурних елементів клітини та ензимів, що каталізують реакції одного метаболічного шляху. Метаболон гліколітичних ензимів на каналюутворюючому протеїні смуги-3 формує єдину „транспортно-метаболічну” систему, на скоротливих протеїнах м’язів та утворює єдину „механо-хімічну” систему. Метаболон циклу трикарбонових кислот (ЦТК), локалізований на внутрішній мембрані мітохондрій, разом з протеїнами-ензимами ланцюга транспорту електронів утворює

єдину енергопродукуючу систему. Модель „естафета біля поверхні” у функціонуванні метаболонів.

Ченелінг у мультиензимних системах синтезу та деградації протеїнів: Синтез протеїнів – функціонування апарату трансляції в режимі ченелінгу тРНК; Фолдінг протеїнів – GroEL/GroES-залежний фолдінг за участю шаперонів – Hsp60 протеїнів; Протеосомна деградація протеїнів.

**Тема 4.** Компартменталізація та мікро-компартменталізація ензимів і метаболічних процесів у клітині.

Принципи просторової структурно-функціональної організації біохімічних процесів в клітинах еукаріотів. Компартменталізація ензимів та метаболічних процесів. Внутрішньоклітинний розподіл ензимів, як фактор упорядкованості біохімічних процесів і організації метаболічних шляхів. Ензими та метаболічні процеси, локалізовані в певних компартментах клітини: ядрі, ендоплазматичному ретикулумі, апараті Гольджі, лізосомах, пероксисомах, мітохондріях та цитозолі. Особливості функціонування метаболічних процесів, окремі етапи яких протікають в різних компартаментах клітини. Взаємодія цитозольного і мітохондріального компартментів у процесах глюконеогенезу, літогенезу, у синтезі та використанні АТФ. Унікальність організації систем транспорту відновних еквівалентів через внутрішню мембрану мітохондрій.

Мікрокомпартменталізація біохімічних процесів. Передумови та свідчення (докази) мікрокомпартменталізації біохімічних процесів в цитозолі. Мікрофази протеїнів у клітинних органелах (цитозоль, мітохондрії). Структурна роль мікротрабекулярної сітки у внутрішньоклітинній компартменталізації метаболічних процесів. Теорії організації та моделі мікрокомпартменталізації ензимів і метаболічних процесів. Роль структурних елементів клітини та протеїн-протеїнових взаємодій у формуванні асоціатів ензимів метаболічного шляху. Особливості локалізації ензимів гліколізу в різних типах клітин та їх функціональне значення.

Модель мікрокомпартмента – метаболону. Біогенез і основні принципи організації асоціатів ензимів метаболічного шляху – метаболонів. Внутрішньоклітинна локалізація, функціонування та регуляція метаболонів. Структурно-функціональна організація метаболону ензимів гліколізу та циклу трикарбонових кислот. Регулювання метаболону як надмолекулярного комплексу ензимів.

**Змістовий модуль 2.** Фундаментальні біохімічні механізми функціонування нервової системи та ліпідного сигналювання.

**Тема 5.** Біохімія нервової системи. Сучасний стан і тенденції розвитку світової і вітчизняної науки - біохімії нервової системи та закономірності перебігу основних біохімічних процесів у нервовій системі.

Сучасні теоретичні уявлення про функціонування нервової системи. Фундаментальні біохімічні механізми, які лежать у основі функціонування нервової системи тварин. Комунікація нейронів забезпечується процесом вивільнення низькомолекулярних хімічних сполук, нейромедіаторів, з пресинаптичних нервових терміналей та їх взаємодією зі специфічними структурами - рецепторами постсинаптичних нейронів. Основною мікроструктурою, що забезпечує передачу інформації від одного нейрону до іншого є синапс. Глутамат та гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) у центральній нервовій системі є основними збуджуючим та гальмівним медіаторами, відповідно, які беруть участь у



здійсненні більшості функцій головного мозку, зокрема розпізнаванні, пам'яті, навчанні тощо.

Екзоцитоз та активний транспорт нейромедіаторів у пресинапсі в нормі та за умов розвитку нейропатологій: регулювання та рецептор-опосередкована модуляція. Регуляторні механізми накопичення та вивільнення глутамату та ГАМК у нервових терміналях головного мозку. Особлива роль високоафінних натрійзалежних транспортерів глутамату в процесі нейротрансмісії та у тромбоцитах крові. Роль структурної організації плазматичної мембрани в регуляції процесів активного накопичення та вивільнення нейромедіаторів, ендо- та екзоцитозу, зокрема важливих етапів останнього – агрегації синаптичних везикул та їх злиття з плазматичною мембраною нервових терміналей. Модуляторна роль пресинаптичних рецепторів глутамату та ГАМК в процесі нейротрансмісії, як фактору забезпечення пластичності синаптичних процесів.

Компенсаторні механізми, активація яких дозволяє збалансувати нейрональну активність. Ідентифікація та аналіз молекулярних механізмів дії нових мембранотропних та нейроактивних сполук, в тому числі переносників, пороформуючих білків і їхніх фрагментів. Субстратні та несубстратні інгібітори мембранних транспортерів нейромедіаторів, агоністи, антагоністи та алостеричні модулятори пресинаптичних рецепторів, агенти, що впливають на ліпідний склад, а отже на структуру плазматичної мембрани пресинаптичних нервових терміналей, скавенжери активних форм кисню.

Методологія нейрохімії. Аналізування та структурування проблем сучасної біохімії нервової системи тварин. Створювання нових знань через оригінальні експериментальні нейрохімічні дослідження, якість яких буде визнана на національному та міжнародному рівнях. Використовування знань у вирішенні проблем сучасної медицини.

**Тема 6.** Сучасні нанонейротехнології. Принципи та заходи нейропротекції, що уповільнюють розвиток патологічних станів нервової системи.

Характерною рисою патогенезу майже усіх нейрологічних захворювань є порушення транспортер-залежного накопичення та вивільнення глутамату (основного збуджуючого медіатору у ЦНС) з пресинаптичних терміналей, внаслідок чого надлишок глутамату накопичується у позаклітинному середовищі, що призводить до загибелі постсинаптичних нейронів. Це явище ексайтотоксичності є частиною ішемічного каскаду і специфічною рисою інсульту, а також спостерігається при багатьох нейропатологіях (аміотрофічному склерозі, хворобі Альцгеймера та інших) та черепно-мозковій травмі.

Нова стратегія та методологія нейропротекції для попередження розвитку ексайтотоксичності, яка базується на комбінації таргетних та неспецифічних підходів модуляції транспорту нейромедіаторів у нервових терміналях головного мозку. На сьогодні не існує специфічних агентів для модуляції активності транспортерів глутамату, на відміну від селективних інгібіторів GAT1 і GAT3 ГАМК транспортерів, тіагабіну і бета-аланіну, відповідно. У цьому контексті неспецифічна модуляція активності транспортерів глутамату є єдиним шляхом зниження патологічного транспортеропосередкованого вивільнення глутамату з нервових закінчень - механізму, що призводить до розвитку ексайтотоксичності за умов гіпоксії, ішемії, інсульту, черепно-мозкової травми. Підвищена концентрація глутамату в синаптичній щілині також супроводжує і епілептичні напади. Неспецифічна модуляція транспорту нейромедіаторів може бути досягнута за допомогою гіпотермії, а також зниженням рівня холестеролу у мембранних компартментах нервової клітини.

Пошук та скрінінг нових синтетичних та природних нейроактивних сполук з таргетною антиексайтотоксичною, нейропротекторною та антиепілептичною дією. Використання різноманітних наночастинок, специфічних існуючих та нових синтезованих, а також природних сполук, модуляторів транспорту нейромедіаторів, спільно з потужними неспецифічними нейропротектантами, такими як гіпотермія та зміна рівня холестеролу в мембранних структурах нервових клітин, є найбільш ефективним підходом для попередження розвитку ексайтотоксичності. Шляхи до вирішення проблеми контролю нейрональної активності та попередження розвитку нейрологічних розладів.

**Тема 7.** Біологічно-активні ліпіди, участь ліпідів у клітинному сигналюванні.

Фосфоліпіди мембран – джерело вторинних месенджерів. Поліфосфоінозитидні вторинні посередники в регуляції внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{2+}$ . Похідні сфінгомеліну – керамід та сфінгозин 1-фосфат як месенджерні молекули. Роль кераміду в передачі проапоптотичного сигналу. Вільні жирні кислоти як сигнальні молекули. Характеристика рецепторів жирних кислот (FFARs). Роль структури ацильного залишку в реалізації рецептор-опосередкованої дії вільних жирних кислот. Внутрішньоклітинний акцептор жирних кислот (fatty acid binding proteins (FABPs) та його роль в регуляції сигналювання жирних кислот. Транскрипційні фактори, що безпосередньо активуються вільними жирними кислотами (PPARs, SREBPs, LXR, FXR, Nrf2) та їх роль у регуляції ліпідного обміну.

Поліненасичені жирні кислоти фосфоліпідів – джерело сигнальних молекул (простагландини, лейкотриєни). Продукти каскаду арахідонової кислоти (ейкозаноїди) та їх роль у реакціях запалення. Ендоканабіноїдна сигнальна система організму – одна з найдавніших регуляторних систем організму. Характеристика канабіноїдних рецепторів та їх ендogenous лігандів. Участь ендоканабіноїдної системи у регуляції біологічних процесів в організмі.

**Тема 8.** N-ацилетаноламіни – клас мінорних ліпідів з адаптогенними властивостями.

Загальні уявлення про клас мінорних ліпідів – N-ацилетаноламінів (NAEs). Особливості ендogenous синтезу та деградації NAEs. Біологічні ефекти N-ацилетаноламінів. Рецепторний та позарецепторний механізми біологічної дії NAEs. Мембранотропні властивості сполук цього класу. N-ацилетаноламіни – компоненти ендоканабіноїдної системи організму.

Особливості біологічної дії NAEs з насиченим ацильним залишком (N-пальмітоїлетаноламін та N-стеароїлетаноламін). Роль N-ацилетаноламінів у формуванні адаптивних змін в тканинах організму за дії стресових факторів та патогенних чинників.

#### 4. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин											
	денна форма						Заочна форма					
	усього	у тому числі					усього	у тому числі				
л		п	лаб	інд	с.р.	л		п	лаб	інд	с.р.	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>Модуль 1</b>												
<b>Змістовий модуль 1. Структурно-функціональні принципи інтеграції та регулювання клітинного метаболізму</b>												
Тема 1. Основні принципи регулювання	7,5	4	0	0	0	3,5	7,5	4	0	0	0	3,5

біокаталізу та інтегрованості метаболічних процесів в клітині												
Тема 2. Оборотні посттрансляційні ковалентні модифікації у регулюванні індивідуальних ензимів та мультиензимних комплексів	7,5	4	0	0	0	3,5	7,5	4	0	0	0	3,5
Тема 3. Тунелювання (ченелінг) метаболітів у мультиензимних комплексах та асоціатах ензимів – метаболонах, як спосіб підвищення ефективності біокаталізу та регулювання	7,5	4	0	0	0	3,5	7,5	4	0	0	0	3,5
Тема 4. Компартменталі-зація та мікро-компартменталі-зація ензимів і метаболічних процесів у клітині.	7,5	4	0	0	0	3,5	7,5	4	0	0	0	3,5
Разом за змістовим модулем 1	30	16				14	30	16				14
<b>Змістовий модуль 2. Фундаментальні біохімічні механізми функціонування нервової системи та ліпідного сигналювання</b>												
Тема 5. Біохімія нервової системи. Сучасний стан і тенденції розвитку світової і вітчизняної науки - біохімії нервової системи та закономірності перебігу основних біохімічних процесів у нервовій системі	7,5	4	0	0	0	3,5	7,5	4	0	0	0	3,5
Тема 6. Сучасні нанонейротехнології. Принципи та заходи нейропротекції, що уповільнюють розвиток патологічних станів нервової системи	7,5	4	0	0	0	3,5	7,5	4	0	0	0	3,5
Тема 7. Біологічно-	6,5	3	0	0	0	3,5	6,5	3	0	0	0	3,5

активні ліпіди, участь ліпідів у клітинному сигналюванні												
Тема 8. N-ацилетаноламіни – клас мінорних ліпідів з адаптогенними властивостями	6,5	3	0	0	0	3,5	6,5	3	0	0	0	3,5
Консультації	2		0	0	0		2		0	0	0	
Разом за змістовим модулем 2	30	14	0	0	0	14	30	14	0	0	0	14
Усього годин	60	30	0	0	0	28	60	30	0	0	0	28

### 5. Самостійна робота

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Основні принципи регулювання біокаталізу та інтегрованості метаболічних процесів в клітині	3,5
2	Оборотні посттрансляційні ковалентні модифікації у регулюванні індивідуальних ензимів та мультиензимних комплексів	3,5
3	Тунелювання (ченелінг) метаболітів у мультиензимних комплексах та асоціатах ензимів – метаболонах, як спосіб підвищення ефективності біокаталізу та регулювання	3,5
4	Компартменталізація та мікро-компартменталізація ензимів і метаболічних процесів у клітині	3,5
5	Сучасні нейроактивні сполуки та механізми їх дії. Інгібітори та алостеричні модулятори рецепторів і транспортерів нейроактивних сполук.	3,5
6	Нанонейротоксикологія: Залежність токсичного потенціалу мікро-та наночастинок від форми, заряду поверхні та їх поверхневої біокорони.	3,5
7	Регуляторна роль ліпоксинів, нітропохідних жирних кислот і похідних холестеролу (оксистеролів) у клітинному сигналюванні.	3,5
8	Ендогенні ліганди канабіноїдних рецепторів: біологічні ефекти та шляхи реалізації	3,5
	Разом	28

### 6. Методи навчання

Лекції та підсумкові заняття. Використання дистанційного навчання – з залученням аспірантів до освітніх ресурсів та міжнародновизначених курсів.

### 7. Методи контролю

**Питання до підсумкового контролю:**

**Змістовий модуль 1: Структурно-функціональні принципи інтеграції та регулювання клітинного метаболізму.**

1. Клітина як цілісна організована система: хімічні передумови інтеграції метаболізму; векторний характер метаболічних процесів; сполуки – посередники (трансдуктори).

2. Внутрішньоклітинний розподіл (локалізація, компартменталізація) ензимів, як фактор упорядкованості біохімічних процесів і організації метаболічних шляхів.
3. Роль ензим-субстратного комплексу в механізмі каталізу. Оптимізація співвідношення значень  $K_m$  та концентрації субстрату. Зміна спорідненості ензиму до субстрату – основний механізм регулювання активності ензимів.
4. Принципи алостеричної регуляції активності ензимів. Позитивна і негативна кооперативність. Олігомерна структура протеїнів - ензимів як основа кооперативності.
5. Механізми адаптації організму до змін середовища – активація-інгібування, індукція-репресія ензимів; конститутивні та адаптивні ензими.
6. Оборотні та необоротні посттрансляційні ковалентні модифікації у регулюванні активності ензимів.
7. Обмежений протеоліз – необоротна ковалентна модифікація за якої відщеплення олігопептиду відкриває активний центр протеолітичного ензиму (зимогени шлунково-кишкового тракту, фактори згортання крові, системи кромплементу та інших протеолітичних ензимів).
8. Оборотні посттрансляційні ковалентні модифікації як універсальний механізм регулювання активності ензимів. Фосфорилування-дефосфорилування ензимів – зворотна модифікація за участь двох типів ензимів: протеїнкіназ та протеїн фосфатаз.
9. Роль метилування, ацетилювання, пренілювання та інших пост трансляційних модифікацій у регулюванні активності ензимів та регуляторних протеїнів.
10. Моно-ADP-рибозилування за участю ADP-рибозил трансфераз бактерійних токсинів (дифтерійний, холерний, кашлюковий токсини).
11. Полі-ADP-рибозилування ядерних протеїнів. Участь полі(ADP-рибозо) полімерази 1 в репарації одно- та дволанцюгових розривів ДНК та регуляції клітинних функцій.
12. Багатоступеневе регулювання складних регуляторних ензимів і мультиензимних комплексів ензимів шляхом оборотної ковалентної модифікації та алостеричних взаємодій.
13. Каскадне регулювання піруватдегідрогеназного комплексу та двоциклічний каскадний механізм регулювання активності глутамінсинтетази.
14. Тунелювання (ченелінг) – передача інтермедіатів від активного центру одного ензиму до іншого рухаючись по тунелю (каналу) сформованому ензимом-протеїном.
15. Роль протеїн-протеїнових взаємодій у ефекті тунелювання: зближення активних центрів і безпосередня передача метаболітів без дифузії у середовище.
16. Тунелювання метаболітів у мультиензимних комплексах та асоціатах ензимів – метаболонах, як спосіб підвищення ефективності біокаталізу та регулювання.
17. Тунелювання інтермедіатів у мономерних ензимах, що містять два активних центри (глутамін-амідотрансфераза) та три активних центри (карбамоїлфосфат-синтетаза).
18. Структурна організація каналу і тунелювання інтермедіату – індолу між  $\alpha$ - $\beta$  субодиницями в тетрамері ( $\alpha\beta\beta\alpha$ ) триптофан-синтетази прокариот.
19. Коензимні „поворотні важелі” – унікальне структурно-функціональне надбання мультиензимних комплексів. Механізм функціонування ліпоїл-лізинового залишку в ПДГ-комплексі, лізил-біотинового залишку в піруваткарбоксилазі та фосфопантотеїн-серинового залишку в синтетазі жирних кислот.

20. Біогенез, основні принципи організації та функціональні надбання тунелювання інтермедіатів в асоціатах ензимів метаболічного шляху – метаболонах.

21. Моделі динамічної компартменталізації, естафети біля поверхні та мікрокомпартамента – метаболону – механізм передачі інтермедіатів від ензиму до ензиму (з руку в руки).

22. Біохімічна доцільність внутрішньоклітинної локалізації метаболону ензимів гліколізу на мембрані еритроцитів, міозині саркомерів м'язів та рибосомах гепатоцитів.

23. Каналювання в мультиензимній системі синтезу протеїнів (функціонування апарату трансляції в режимі ченелінгу тРНК).

24. Каналювання в процесах фолдингу та протеасомної деградації протеїнів.

*Змістовий модуль 2: Фундаментальні біохімічні механізми функціонування нервової системи та ліпідного сигналювання.*

1. Особливості структурної організації біологічних мембран. Методичні підходи, які дозволяють модулювати рівень мембранного холестеролу в мембрані. Роль ліпідних рафтів у функціонуванні мембран.

2. Функціональна роль білкових та ліпідних компонентів мембран. Активний та пасивний транспорт через плазматичну мембрану.

3. Штучні фосfolіпідні мембрани та їх використання в біотехнології.

4. Функціонування транспортерів нейромедіаторів у нервових клітинах.

5. Рецептори нейромедіаторів у нервових клітинах.

6. Процес екзоцитозу та ендоцитозу у нервових клітинах.

7. Рециклінг синаптичних везикул у нервових терміналях головного мозку.

8. Нейропротекція за таргетними та неспецифічними механізмами.

9. Використання наночастинок у нанонейротехнології.

10. Периферичні маркери для оцінювання функціонального статусу нервових клітин.

11. Нейроактивні сполуки для корекції функціонування нервової клітини.

12. Вторинні месенджери ліпідної природи в загальній схемі клітинного сигналювання.

13. Фосfolіпідні біологічних мембран – джерело вторинних посередників клітинного сигналіну.

14. Роль цераміду у реалізації проапоптотичного сигналу в клітині.

15. Сигнальна функція вільних жирних кислот. Роль рецепторів жирних кислот (FFARs) та протеїну FABP у реалізації сигнальної дії вільних жирних кислот.

16. Похідні поліненасичених жирних кислот фосfolіпідів біологічних мембран та їх сигнальна дія.

17. Характеристика ендоканабіноїдної сигнальної системи.

18. Роль ендоканабіноїдів у регуляції біологічних процесів в організмі.

19. N-ацилетаноламіни – клас мінорних сигнальних ліпідів.

20. Ендоканабіноїдна та канабіміметична дія різних представників класу N-ацилетаноламінів.

21. Роль N-ацилетаноламінів у процесах адаптації організму до дії стресових та патогенетичних факторів.

### 8. Розподіл балів, які отримують аспіранти

Поточне тестування та самостійна робота								Підсумковий тест (екзамен)	Сума
Змістовий модуль 1				Змістовий модуль 2				40	100
T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8		
5	5	10	10	5	5	10	10		

T1, T2 ... T12 – теми змістових модулів.

### Шкала оцінювання: національна та ECTS

Сума балів за всі види навчальної діяльності	Оцінка ECTS	Оцінка за національною шкалою	
		для екзамену, курсового проекту (роботи), практики	для заліку
90 – 100	<b>A</b>	відмінно	зараховано
82-89	<b>B</b>	добре	
74-81	<b>C</b>		
64-73	<b>D</b>	задовільно	
60-63	<b>E</b>		
35-59	<b>FX</b>	незадовільно з можливістю повторного складання	не зараховано з можливістю повторного складання
0-34	<b>F</b>	незадовільно з обов'язковим повторним вивченням дисципліни	не зараховано з обов'язковим повторним вивченням дисципліни

#### Контроль знань і розподіл балів, які отримують аспіранти.

Контроль здійснюється за модульно-рейтинговою системою.

У змістовий модуль 1 (ЗМ1) входять теми 1-4, у змістовий модуль 2 (ЗМ2) – теми 5-8. Обов'язковим для допуску до іспиту є отримання 40 балів (критичний мінімум).

Дисципліна завершується **іспитом**

#### 9. Компетентності, яких аспірант набуває в процесі вивчення дисципліни

<b>Інтегральна компетентність</b>	Здатність розв'язувати комплексні завдання в галузі біології у процесі проведення дослідницько-інноваційної діяльності, що передбачає переосмислення наявних та створення нових цілісних знань, оволодіння методологією наукової та науково-педагогічної діяльності, проведення самостійного наукового дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне
-----------------------------------	---

	значення і інтегруються у світовий науковий простір через публікації.
<b>Загальні компетентності</b>	<p>ЗК01. База знань. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності</p> <p>ЗК02. Інтегрованість. Здатність працювати в міжнародному контексті</p> <p>ЗК03. Керування проектами. Здатність розробляти та управляти науковими проектами</p> <p>ЗК05. Критичність. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт</p>
<b>Спеціальні (фахові, предметні) компетентності (СК)</b>	<p>СК01. <b>Самостійність.</b> Здатність планувати і здійснювати комплексні оригінальні дослідження, досягати наукових результатів, які створюють нові знання у біології та дотичних до неї міждисциплінарних напрямках і можуть бути опубліковані у наукових виданнях з біології та суміжних галузей.</p> <p>СК05. <b>Наукове мислення.</b> Здатність виявляти, формулювати та вирішувати проблеми дослідницького характеру в галузі біології, оцінювати та забезпечувати якість досліджень, які проводять.</p> <p>СК06. <b>Ініціативність.</b> Здатність ініціювати, розробляти і реалізовувати комплексні інноваційні проекти в біології та дотичні до неї міждисциплінарні проекти.</p> <p>СК07. <b>Етичність.</b> Здатність дотримуватись етики досліджень, а також правил академічної доброчесності в наукових дослідженнях та науково-педагогічній діяльності.</p> <p>СК08. <b>Систематичність.</b> Здатність сформувати системний науковий світогляд та загальнокультурний кругозір.</p>

### 10. Програмні результати навчання

РН01. Мати концептуальні та методологічні знання з біології і на межі предметних галузей, а також дослідницькі навички, достатні для проведення наукових і прикладних досліджень на рівні світових досягнень з відповідного напрямку, отримання нових знань та/або здійснення інновацій.

РН03. Формулювати і перевіряти гіпотези; використовувати для обґрунтування висновків належні докази, зокрема, результати аналізу джерел літератури, експериментальних досліджень (опитувань, спостережень, експерименту) і математичного та/або комп'ютерного моделювання.

РН05. Знати праці провідних зарубіжних вчених, наукові школи та фундаментальні праці у галузі дослідження, формулювати мету власного наукового дослідження.

РН09. Планувати і виконувати експериментальні та/або теоретичні дослідження з біології та дотичних міждисциплінарних напрямів з використанням сучасного інструментарію, критично аналізувати результати власних досліджень і результати інших дослідників у контексті всього комплексу сучасних знань щодо досліджуваної проблеми.

РН12. Розробляти та реалізовувати наукові та/або інноваційні проекти, які дають можливість переосмислити наявне та створити нове цілісне знання та/або професійну практику і розв'язувати важливі теоретичні та практичні проблеми біології з дотриманням норм



академічної етики і врахуванням соціальних, економічних, екологічних та правових аспектів.

## 11. Рекомендована література

### *Базова*

1. Ye J, Medzhitov R. Control strategies in systemic metabolism. *Nat Metab.* 2019 Oct;1(10):947-957. doi: 10.1038/s42255-019-0118-8. Epub 2019 Oct 7. PMID: 32694839 Review.
2. Straube R. Analysis of network motifs in cellular regulation: Structural similarities, input-output relations and signal integration. *Biosystems.* 2017 Dec;162:215-232. doi: 10.1016/j.biosystems.2017.10.012. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29107640 Review.
3. Xiao W, Wang RS, Handy DE, Loscalzo J. NAD(H) and NADP(H) Redox Couples and Cellular Energy Metabolism. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Jan 20;28(3):251-272. doi: 10.1089/ars.2017.7216. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28648096. Review.
4. Fürtauer L, Nägele T. Approximating the stabilization of cellular metabolism by compartmentalization. *Theory Biosci.* 2016 Jun;135(1-2):73-87. doi: 10.1007/s12064-016-0225-y. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27048513.
5. Kessler AC, Silveira d'Almeida G, Alfonzo JD. The role of intracellular compartmentalization on tRNA processing and modification. *RNA Biol.* 2018;15(4-5):554-566. doi: 10.1080/15476286.2017.1371402. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28850002 Free PMC article. Review.
6. Lewis CA, Parker SJ, Fiske BP, McCloskey D, Gui DY, Green CR, Vokes NI, Feist AM, Vander Heiden MG, Metallo CM. Tracing compartmentalized NADPH metabolism in the cytosol and mitochondria of mammalian cells. *Mol Cell.* 2014 Jul 17;55(2):253-63. doi: 10.1016/j.molcel.2014.05.008. Epub 2014 May 29. PMID: 24882210.
7. Zhang Y, Fernie AR. Stable and Temporary Enzyme Complexes and Metabolons Involved in Energy and Redox Metabolism. *Antioxid Redox Signal.* – 2020. doi: 10.1089/ars.2019.7981. Online ahead of print. PMID: 32368925.
8. Sweetlove LJ, Fernie AR. The role of dynamic enzyme assemblies and substrate channelling in metabolic regulation. *Nat Commun.* 2018 May 30;9(1):2136. doi: 10.1038/s41467-018-04543-8. PMID: 29849027. Review.
9. Svedružić ŽM, Odorčić I, Chang CH, Svedružić D. Substrate Channeling via a Transient Protein-Protein Complex: The case of D-Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase and L-Lactate Dehydrogenase. *Sci Rep.* 2020 Jun 26;10(1):10404. doi: 10.1038/s41598-020-67079-2. PMID: 32591631.
10. Wang N, McCammon JA. Substrate channeling between the human dihydrofolate reductase and thymidylate synthase. *Protein Sci.* 2016 Jan;25(1):79-86. doi: 10.1002/pro.2720. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26096018.
11. Fleming JR, Schupfner M, Busch F, Baslé A, Ehrmann A, Sterner R, Mayans O. Evolutionary Morphing of Tryptophan Synthase: Functional Mechanisms for the Enzymatic Channeling of Indole. *J Mol Biol.* 2018 Dec 7;430(24):5066-5079. doi: 10.1016/j.jmb.2018.10.013. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30367843.
12. Figlia G, Willnow P, Teleanu AA. Metabolites Regulate Cell Signaling and Growth via Covalent Modification of Proteins. *Dev Cell.* 2020 Jul 20;54(2):156-170. doi: 10.1016/j.devcel.2020.06.036. PMID: 32693055 Review.
13. Czuba LC, Hillgren KM, Swaan PW. Post-translational modifications of transporters. *Pharmacol Ther.* 2018 Dec;192:88-99. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.013. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29966598 Free PMC article. Review.
14. Humphrey SJ, James DE, Mann M. Protein Phosphorylation: A Major Switch Mechanism for Metabolic Regulation. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Dec;26(12):676-687. doi: 10.1016/j.tem.2015.09.013. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26498855 Review.

15. Chen Z, Zhang Y. Role of Mammalian DNA Methyltransferases in Development. *Annu Rev Biochem.* 2020 Jun 20;89:135-158. doi: 10.1146/annurev-biochem-103019-102815. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31815535
16. Cohen MS, Chang P. Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. *Nat Chem Biol.* 2018 Feb 14;14(3):236-243. doi: 10.1038/nchembio.2568. PMID: 29443986 Free PMC article. Review.
17. Kim DS, Challa S, Jones A, Kraus WL. PARPs and ADP-ribosylation in RNA biology: from RNA expression and processing to protein translation and proteostasis. *Genes Dev.* 2020 Mar 1;34(5-6):302-320. doi: 10.1101/gad.334433.119. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029452 Free PMC article. Review.
18. Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science.* 2019 Nov 15;366(6467):818-822. doi: 10.1126/science.aax3769. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31727826 Review.
19. Leestemaker Y, Ovaa H. Tools to investigate the ubiquitin proteasome system. *Drug Discov Today Technol.* 2017 Dec;26:25-31. doi: 10.1016/j.ddtec.2017.11.006. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29249239 Free article. Review.

### *Допоміжна*

1. Chen AH, Silver PA. Designing biological compartmentalization. *Trends Cell Biol.* 2012 Dec;22(12):662-70. doi: 10.1016/j.tcb.2012.07.002. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22841504 Review.
2. Ovádi J, Saks V. On the origin of intracellular compartmentation and organized metabolic systems. *Mol Cell Biochem.* 2004 Jan-Feb;256-257(1-2):5-12. doi: 10.1023/b:mcbi.0000009855.14648.2c. PMID: 14977166 Review.
3. Huang YM, Huber GA, Wang N, Minter SD, McCammon JA. Brownian dynamic study of an enzyme metabolon in the TCA cycle: Substrate kinetics and channeling. *Protein Sci.* 2018 Feb;27(2):463-471. doi: 10.1002/pro.3338. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29094409.
4. Wu F, Minter S. Krebs cycle metabolon: structural evidence of substrate channeling revealed by cross-linking and mass spectrometry. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015 Feb 2;54(6):1851-4. doi: 10.1002/anie.201409336. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25537779.
5. Dunn M.F. Allosteric regulation of substrate channeling and catalysis in the tryptophan synthase holoenzyme complex // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2012. – V. 519, № 2. – P. 154–166. Review.
6. Hopp AK, Grüter P, Hottiger MO. Regulation of Glucose Metabolism by NAD(+) and ADP-Ribosylation. *Cells.* 2019 Aug 13;8(8):890. doi: 10.3390/cells8080890. PMID: 31412683 Free PMC article. Review.
7. Munnur D, Bartlett E, Mikolčević P, Kirby IT, Rack JGM, Mikoč A, Cohen MS, Ahel I. Reversible ADP-ribosylation of RNA. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jun 20;47(11):5658-5669. doi: 10.1093/nar/gkz305. PMID: 31216043 Free PMC article.
8. Liu C, Fang Y. New insights of poly(ADP-ribosylation) in neurodegenerative diseases: A focus on protein phase separation and pathologic aggregation. *Biochem Pharmacol.* 2019 Sep;167:58-63. doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.028. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31034795 Review
9. Дрель В.Р., Шиманський І.О., Сибірна Н.О., Великий М.М. Роль ензимів родини PARP та процесу полі-ADP-рибозилування протеїнів у регулюванні клітинних функцій // *Укр. біохім. журнал.* – 2011. – Т. 83, № 6. – С. 5-34.
10. Gaczynska M, Osmulski PA. Targeting Protein-Protein Interactions in the Ubiquitin-Proteasome Pathway. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2018;110:123-165. doi: 10.1016/bs.apcsb.2017.09.001. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29412995 Review.

11. Sommer T, Wolf DH. The ubiquitin-proteasome-system. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Jan;1843(1):1. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.09.009. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055503 No abstract available.
12. Wilson VG. Introduction to Sumoylation. *Adv Exp Med Biol*. 2017;963:1-12. doi: 10.1007/978-3-319-50044-7\_1. PMID: 28197903 Review.

## 12. Інформаційні ресурси

1. [https://vufind.carli.illinois.edu/vf-uic/Record/uic\\_2083101/TOC](https://vufind.carli.illinois.edu/vf-uic/Record/uic_2083101/TOC)
2. [https://www.hse.ru/data/2013/10/09/1280379806/Fundamental%20Neuroscience%20\(3rd%20edition\)%202008.pdf](https://www.hse.ru/data/2013/10/09/1280379806/Fundamental%20Neuroscience%20(3rd%20edition)%202008.pdf)
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19526857>
4. <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/09/180920101101.htm>
5. <https://uk.dralexjimenez.com>