

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



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор Інституту  
академік НАН України

*[Signature]*  
С.В. Комісаренко

« 11 » 08 2023 року

## РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

### Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму

**Спеціальність:** 091 Біологія та біохімія

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

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

**Статус дисципліни:** дисципліна вільного вибору аспіранта (вибіркова)

**Мова викладання:** українська

**КИЇВ – 2023**

Робоча програма дисципліни: «Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму» для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії (третього освітньо-наукового рівня) за спеціальністю 091 Біологія та біохімія  
„11” 07, 2023 року.

Розробник:

Мінченко Олександр Григорович – член-кор. НАН України, завідувач відділу молекулярної біології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, доктор біологічних наук, професор.

Робоча програма дисципліни «Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму» затверджена на засіданні Вченої ради Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

Протокол № 7... від «11» 07 2023 року

Директор Інституту біохімії  
ім. О.В. Палладіна НАН України  
академік НАН України



*[Handwritten signature]*

С.В. Комісаренко

«11» 07 2023 року

### 1. Опис навчальної дисципліни

Найменування показників	Галузь знань, напрям підготовки, освітньо-кваліфікаційний рівень	Характеристика навчальної дисципліни	
		денна форма навчання	заочна форма навчання
Кількість кредитів – 1	Галузь знань 09 Біологія (шифр і назва)	За вибором Дисципліна вільного вибору аспіранта (ДВА.03)	
Модулів – 1	Спеціальність (професійне спрямування): 091 – Біологія та біохімія	<b>Рік підготовки:</b>	
Змістових модулів – 1		1-й	1-й
Індивідуальне науково-дослідне завдання _____ (назва)		<b>Семестр</b>	
Загальна кількість годин - 30		1-й	1-й
Тижневих годин для денної форми навчання: аудиторних – 30 самостійної роботи студента - 0	Освітньо-кваліфікаційний рівень: третій (доктор філософії)	30 год.	
		<b>Практичні, семінарські</b>	
		0 год.	
		<b>Лабораторні</b>	
		0 год.	
		<b>Самостійна робота</b>	
		0 год.	
		<b>Консультації: 0 год.</b>	
Вид контролю: Іспит			

#### Примітка.

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

для денної форми навчання – 30/0

для заочної форми навчання – 30/0

## **2. Мета та завдання навчальної дисципліни**

**Мета дисципліни** – У процесі вивчення спеціальної дисципліни “Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму” аспіранти формують уявлення про молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму, роль генів біологічного годинника у циклічній регуляції різних метаболічних процесів, а також ключової ролі стресу ендоплазматичного ретикулула у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань шляхом репрограмування геному.

Розглядаються особливості регуляції метаболізму клітини в організмі та в ізольованій клітині на рівні плазматичної мембрани, ендоплазматичного ретикулула, мітохондрій і ядра, роль рецепторних систем плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулула у підтриманні гомеостазу клітини.

Представляється детальний аналіз молекулярно-генетичних механізмів добових циклів контролю процесів метаболізму та роль генів біологічного годинника у циклічній регуляції різноманітних біосинтетичних процесів, а також механізмів адаптації клітин до змін гомеостазу і значення порушень цих механізмів у розвитку патологій.

### **Завдання:**

1. Розглянути особливості інтегральної регуляції метаболізму в ізольованій клітині та в організмі на рівні плазматичної мембрани, ендоплазматичного ретикулула, мітохондрій і ядра, а також сигнальні шляхи інтеграції метаболізму.

2. З'ясувати молекулярні основи циклічної регуляції метаболізму та роль ключових транскрипційних факторів і асоційованих із ними протеїнів у підтриманні добових циклів.

3. Науково обґрунтувати молекулярно-генетичні основи порушення функції біологічного годинника та їх роль у розвитку патологічних станів.

4. Засвоїти закономірності молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму та роль змін експресії ключових регуляторних ензимів метаболізму через репрограмування геному.

5. Обґрунтувати ключову роль стресу ендоплазматичного ретикулула у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань.

*Структура курсу* – По-перше, курс “Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму” націлений на вивчення особливостей регуляції метаболізму в ізольованих клітинах та в клітинах в організмі на рівні

плазматичної мембрани, ендоплазматичного ретикулула, мітохондрій, а також ядра.

По-друге, у ході вивчення дисципліни детально аналізується значення молекулярних компонентів біологічного годинника у підтриманні гармонійного функціонування сигнальних мереж клітини, а також молекулярні основи порушення функції біологічного годинника за патологічних станів.

По-третє, донести до слухачів ключову роль стресу ендоплазматичного ретикулула у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань шляхом змін у регуляції метаболізму клітин через репрограмування геному.

Аспіранти також одержують актуальну інформацію стосовно сучасних методичних підходів до вивчення молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму та аналізу отриманих результатів.

В результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен **знати:**

- основні структурно-функціональні особливості сенсорних систем клітини, в тому числі і внутрішньоклітинні сигнальні системи;
- шляхи взаємодії сигнальних систем клітини із геномом та молекулярні механізми регуляції експресії генів;
- структурно-функціональні особливості сенсорних систем ендоплазматичного ретикулула клітини, а також молекулярні механізми репрограмування геному в нормі та за патологічних процесів;
- роль молекулярних компонентів біологічного годинника у функціонуванні клітин та життєдіяльності організмів;
- основні сучасні методичні підходи до вивчення молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму та аналізу отриманих результатів..

**вміти:**

- використовувати набуті теоретичні знання молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму з метою науково-обґрунтованого пошуку та вивчення біохімічних мішеней, перспективних для створення сучасних лікарських препаратів;
- володіти сучасними методами та підходами для оцінки функціонального стану метаболічних процесів на рівні експресії регуляторних генів;
- селективно впливати на певні метаболічні процеси змінюючи експресію ключових регуляторних генів.

**Місце дисципліни** (в структурно-логічній схемі підготовки фахівців відповідного напрямку). Навчальна дисципліна "Молекулярно-генетичні

основи регуляції метаболізму" є складовою циклу професійної підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня "доктор філософії" за напрямом "Біологія".

В ній вивчаються особливості регуляції метаболізму в організмі та в ізольованих клітинах на рівні плазматичної мембрани, ендоплазматичного ретикулула, мітохондрій, а також ядра, аналізується значення молекулярних компонентів біологічного годинника у підтриманні гармонійного функціонування сигнальних мереж клітини, а також молекулярні основи порушення функції біологічного годинника за патологічних станів, ключова роль стресу ендоплазматичного ретикулула у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань шляхом змін у регуляції метаболізму клітин через репрограмування геному. Аналізуються можливості фармакологічного впливу на окремі ланки метаболізму в лікувальних цілях.

**Зв'язок з іншими дисциплінами.** Курс "Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму" є складовою циклу професійної підготовки фахівців освітньо-кваліфікаційного рівня "доктор філософії" за напрямом "Біологія" і нерозривно пов'язаний із такими дисциплінами як "Біохімія", "Молекулярна біологія", "Молекулярна фізіологія".

### **3. Програма навчальної дисципліни**

**Змістовий модуль 1.** *Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму у клітинах людини і тварин.*

**Тема 1.** Особливості інтегральної регуляції метаболізму в ізольованій клітині та в організмі на рівні плазматичної мембрани, ендоплазматичного ретикулула, мітохондрій і ядра, а також сигнальні шляхи інтеграції метаболізму.

Представляється детальний аналіз молекулярно-генетичних механізмів інтегральної регуляції процесів метаболізму, опосередкований тісною взаємодією різних сигнальних шляхів, які починаються як із рецепторів плазматичної мембрани, так і ендоплазматичного ретикулула і мітохондрій і доходять до клітинного ядра, специфічно змінюючи експресію генів, а також можливість ієрархії шляхів регуляції метаболізму, зокрема метаболізму глюкози.

**Тема 2.** Молекулярні основи циклічної регуляції метаболізму та роль ключових транскрипційних факторів і асоційованих із ними протеїнів у підтриманні добових циклів контролю процесів метаболізму.

Молекулярні основи вищих рівнів регуляції найважливіших метаболічних процесів у клітинах різних організмів, головним чином тих, що визначають циклічний характер протікання основних процесів

життєдіяльності та поведінку організмів і які генеруються на молекулярному рівні біологічним годинником вивчаються досить інтенсивно. Біологічний годинник – це група взаємопов'язаних між собою генів, які кодують синтез ключових регуляторних факторів (PER1, PER2, PER3, CLOCK, BMAL1, CRY1, CRY2 та ряд інших) і функція яких контролюється рядом протеїнкіназ та фосфатаз.

**Тема 3.** Роль генів біологічного годинника у механізмах адаптації клітин до змін гомеостазу і значення порушень цих механізмів у розвитку патологій.

Більшість основних процесів в організмі мають циклічний характер і контролюються генами біологічного годинника, експресія яких також змінюється циклічно, залежить від дії численних чинників і регулюється протеїнкіназами, зокрема казеїнкіназою-1ε. Молекулярні компоненти біологічного годинника є надзвичайно важливими факторами, що відіграють важливу роль у регуляції різноманітних метаболічних процесів, а також контролюють процеси проліферації клітин та їх виживання. Ключові фактори біологічного годинника задіяні також і у процесах злоякісного росту, причому такі циркадіальні фактори як PER1, PER2, CLOCK, BMAL1 та CRY1 функціонують як супресори пухлинного росту. Для цих генів характерне явище зворотного зв'язку в механізмах регуляції, що надзвичайно важливо для точної і чіткої роботи біологічного годинника. Порушення циклічності добових ритмів має сильний вплив на енергетичний обмін і є важливим чинником ожиріння, резистентності до інсуліну та діабету 2 типу. Більше того, фактори біологічного годинника відіграють захисну роль у процесах злоякісної трансформації і надекспресія гена *PER1* або *PER2* у клітинах злоякісних пухлин призводить до значного пригнічення росту пухлин та посилення процесів апоптозу.

**Тема 4.** Закономірності молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму через сигнальні шляхи стресу ендоплазматичного ретикулума.

Ендоплазматичний ретикулум (ЕР) є унікальною структурою клітин, оскільки він пов'язаний із усіма іншими структурами у клітині: від плазмолем до ядра і мітохондрій. На мембранах ЕР відбувається синтез протеїнів, велика частина яких транспортується у люмен ЕР для пост-трансляційних модифікацій та їх правильного згортання/фолдингу і ЕР чітко контролює правильність згортання протеїнів. Процеси пост-трансляційних модифікацій протеїнів та їх правильного згортання є надзвичайно чутливими до змін клітинного гомеостазу і порушуються у клітинах за дії на них різноманітних чинників, обумовлюючи накопичення в ендоплазматичному

ретикулумі незгорнутих чи неправильно згорнутих протеїнів, змінюючи функціональний стан ендоплазматичного ретикулума, що і отримало назву “стрес ендоплазматичного ретикулума”. За умов стресу ЕР всі незгорнуті чи неправильно згорнуті протеїни затримуються в ЕР і обов’язково знищуються. А тому реакція клітин на не згорнуті в ЕР протеїни є необхідною для збереження його функціональної цілісності і має надзвичайно важливе значення.

**Тема 5.** Ключова роль стресу ендоплазматичного ретикулума у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань.

Стрес ЕР є фундаментальним процесом, оскільки забезпечує протікання різних метаболічних та фізіологічних процесів в нормі, особливо у деяких спеціалізованих клітинах з високим рівнем синтезу секреторних протеїнів, зокрема таких, як  $\beta$ -клітини, гепатоцити та остеобласти і є необхідним протягом усього життя. Більшість патологічних процесів також пов’язані зі стресом ЕР: злоякісний ріст, ожиріння, діабет, інтоксикації, запалення та ін. Стрес ендоплазматичного ретикулума опосередковується трьома сенсорно-сигнальними системами, локалізованими в ендоплазматичному ретикулумі: PERK, ERN1/IRE1 та ATF6.

#### 4. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин											
	денна форма						Заочна форма					
	усь ого	у тому числі					усьог о	у тому числі				
		л	п	ла б	ін д	с. р.		л	п	ла б	ін д	с.р .
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>Модуль 1</b>												
<b>Змістовий модуль 1. Молекулярно-генетичні основи регуляції метаболізму у клітинах людини і тварин</b>												
Тема 1. Особливості інтегральної регуляції метаболізму в ізольованій клітині та в організмі на рівні плазматичної мембрани,	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0



ендоплазматичного ретикулума, мітохондрій і ядра, а також сигнальні шляхи інтеграції метаболізму												
Тема 2. Молекулярні основи циклічної регуляції метаболізму та роль ключових транскрипційних факторів і асоційованих із ними протеїнів у підтриманні добових циклів контролю процесів метаболізму	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
Тема 3. Роль генів біологічного годинника у механізмах адаптації клітин до змін гомеостазу і значення порушень цих механізмів у розвитку патологій	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
Тема 4. Закономірності молекулярно-генетичних основ регуляції метаболізму через сигнальні шляхи стресу	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0

ендоплазматичного ретикулула												
Тема 5. Ключова роль стресу ендоплазматичного ретикулула у розвитку метаболічних та онкологічних захворювань	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
Разом за змістовим модулем 1	30	30	0	0	0	0	30	30	0	0	0	0
<b>Усього годин</b>	30	30	0	0	0	0	30	30	0	0	0	0

### 5. Методи навчання

Лекції та підсумкові заняття. Використання методу коадресованого навчання.

### 6. Методи контролю

#### Питання для підготовки до іспиту

1. Особливості інтегральної регуляції метаболізму в ізольованій клітині та в організмі.
2. Регуляція метаболізму на рівні плазматичної мембрани.
3. Регуляція метаболізму на рівні ендоплазматичного ретикулула.
4. Регуляція метаболізму на рівні ядра.
5. Регуляція метаболізму на рівні мітохондрій.
6. Сигнальні шляхи інтегральної регуляції метаболізму.
7. Регуляція метаболізму на рівні міжклітинного матриксу.
8. Можливі механізми комунікації клітин із міжклітинним матриксом.
9. Можливі шляхи внутрішньоклітинної комунікації в регуляції метаболізму.
10. Стрес ендоплазматичного ретикулула і його роль у підтриманні гомеостазу.
11. Роль стресу ендоплазматичного ретикулула в розвитку патологічних станів.
12. Сигнальні шляхи стресу ендоплазматичного ретикулула.
13. Біологічний годинник і його роль у регуляції метаболізму.

14. Механізми взаємодії біологічного годинника із сигнальними шляхами стресу ендоплазматичного ретикулула.

15. Порушення біологічного годинника і розвиток метаболічних та онкологічних захворювань.

### 7. Розподіл балів, які отримують аспіранти

		Поточне тестування та самостійна робота			Підсумковий тест (екзамен)	Сума	
Змістовий модуль 1						40	100
T1	T2	T3	T4	T5			
10	10	15	10	15			

T1, T2 ... T5 – 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 іспиту
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

### 8. 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>СК05. Наукове мислення. Здатність виявляти, формулювати та вирішувати проблеми дослідницького характеру в галузі біології, оцінювати та забезпечувати якість досліджень, які проводять.</p> <p>СК06. Ініціативність. Здатність ініціювати, розробляти і реалізовувати комплексні інноваційні проекти в біології та дотичні до неї міждисциплінарні проекти.</p> <p>СК07. Етичність. Здатність дотримуватись етики досліджень, а також правил академічної доброчесності в наукових дослідженнях та науково-педагогічній діяльності.</p> <p>СК08. Систематичність. Здатність сформувати системний науковий світогляд та загальнокультурний кругозір.</p>

### 9. 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.

PH08. 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.

PH11. 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.

## 10. Рекомендована література

### Базова

1. Карбовський Л.Л., Мінченко Д.О., Гармаш Я.А., Мінченко О.Г. Молекулярні механізми функціонування циркадального годинника // Укр. біохім. ж. – 2011. – 83, № 3. – С. 5-24.

2. Minchenko D.O. Dominant-negative constructs of inositol requiring enzyme-1alpha as an effective way to suppression of tumor growth through the inhibition of cell proliferation and angiogenesis and activation of apoptosis. J. Mod. Med. Chem., 2015; 3 (1), 35-43.

3. Auf et al. High epiregulin expression in human U87 glioma cells relies on IRE1 $\alpha$  and promotes autocrine growth through EGF receptor. BMC Cancer, 2013, 13 (1), 597.

4. Minchenko et al. Mechanisms of regulation of PFKFB expression in pancreatic and gastric cancer cells. World J. Gastroenterology, 2014, 20 (38), 13705-13717.

5. Minchenko et al. Molecular mechanisms of ERN1-mediated angiogenesis. Int. J. Physiol. Pathophysiol., 2014, 5 (1), 1-22.

6. Lhomond S. et al. Dual IRE1 RNase functions dictate glioblastoma development. EMBO Mol Med. 2018; 10: 7929.

7. Kovac J., Husse J., Oster H. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock // Molecules and Cells. – 2009. – 28, N 2. – P. 75 – 80.

8. Pfeffer M., Muller C.M., Mordel J., Meissl H., Ansari N., Deller T., Korf H.W., von Gall C. The mammalian molecular clockwork controls rhythmic expression of its own input pathway components. J. Neuroscience. – 2009. – 29, N 19. – P. 6114 – 6123.

9. Rudic R.D., McNamara P., Curtis A.M., Boston R.C., Panda S., Hogenesch J.B., Fitzgerald G.A. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biology*, 2004; 2 (11): E377.
10. Minchenko et al. Endoplasmic reticulum stress and angiogenesis in cancer. *Int. J. Physiol. Pathophysiol.*, 2014, 5 (3), 261-281.
11. Weijer M. L. et al. Quality Control of ER Membrane Proteins by the RNF185/Membralin Ubiquitin Ligase Complex. *Mol Cell*. 2020; 79: 768 – 781.
12. Simon M, Saez G, Muggiolu G, Lavenas M, Le Trequesser Q, Michelet C, Devès G, Barberet P, Chevet E, Dupuy D, Delville MH, Sez nec H. In Situ Quantification of Diverse Titanium Dioxide Nanoparticles Unveils Selective Endoplasmic Reticulum Stress-Dependent Toxicity. *Nanotoxicology* 2017; 11(1): 134-145.
13. Chevet E, Hetz C, Samali A. Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis. *Cancer Discov*, 2015; 5, 586-597.
14. Borgs L., Beukelaers P., Vandenbosch R., Belachew S., Nguyen L., Malgrange B. Cell "circadian" cycle: new role for mammalian core clock genes. *Cell Cycle*, 2009; 8: 832–837.
15. Sicari D. et al. A guide to assessing endoplasmic reticulum homeostasis and stress in mammalian systems. *FEBS J*. 2020; 287: 27 – 42.
16. Hisae Kadowaki and Hideki Nishitoh. Endoplasmic reticulum quality control by garbage disposal. *FEBS Journal*. – 2019; 286: 232 – 240.
17. Tamaru T., Hirayama J., Isojima Y., Nagai K., Norioka S. et al. CK2alpha phosphorylates BMal1 to regulate the mammalian clock. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2009; 16: 446 – 448.
18. Sasaki M., Yoshitane H., Du N.H., Okano T., Fukada Y. Preferential inhibition of BMAL2-CLOCK activity by PER2 reemphasizes its negative role and a positive role of BMAL2 in the circadian transcription // *J. Biol. Chem.* – 2009. – 284, N 37. – P. 25149 – 25159.
19. Almanza1A. et al. Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. *The FEBS Journal*. 2019.. 286: 241 – 278.
20. Minchenko et al. Expression of casein kinase genes in glioma cell line U87: effect of hypoxia and glucose or glutamine deprivation. *Nat. Sci.*, 2012, 4(1), 38-46.
21. Sáez T., Toledo F., Sobrevia L. Impaired signalling pathways mediated by extracellular vesicles in diabetes. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019. 18: 1 – 8.

22. Minchenko D.O., Kubajchuk K.I., Ratushna O.O., Komisarenko S.V., Minchenko O.H. The effect of hypoxia and ischemic condition on the expression of VEGF genes in glioma U87 cells is dependent from *ERN1* knockdown. *Adv. Biol. Chem.*, 2012, 2 (2), 198-206.
23. Stefan J. Marciniak. Endoplasmic reticulum stress: a key player in human disease. *The FEBS Journal*. 2019; 286: 228 – 231.
24. Мінченко та ін. Стрес ендоплазматичного ретикулума, його сенсорно-сигнальні системи та роль у регуляції експресії генів за злякисного росту і гіпоксії. *Укр. біохім ж.*, 2013, 85 (5), 5-16.
25. Ramsey K.M., Marcheva B., Kohsaka A., Bass J. The clockwork of metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 2007; 27: 219 – 240.
26. Pluquet O, Dejeans N, Chevet E. Watching the clock: endoplasmic reticulum-mediated control of circadian rhythms in cancer. *Ann Med*. 2014; 46(4): 233-243.

#### **Допоміжна**

1. Minchenko et al. Inhibition of ERN1 signaling enzyme affects hypoxic regulation of the expression of *E2F8*, *EPAS1*, *HOXC6*, *ATF3*, *TBX3* and *FOXF1* genes in U87 glioma cells. *Ukr. Biochem. J.*, 2015, 87 (2): 76-87.
2. Minchenko et al. Expression of insulin-like growth factor binding protein genes and its hypoxic regulation in U87 glioma cells depends on ERN1 mediated signaling pathway of endoplasmic reticulum stress. *Endocr. Regulation*, 2015, 49 (1), 25-35.
3. Reverendo M., Mendes A., Arguello R. J., Gatti E., Pierre P. At the crossway of ER-stress and proinflammatory responses. *The FEBS Journal*. 2019; 286: 297 – 310.