

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту
академік НАН України


Сергій КОМІСАРЕНКО

«29» листопада 2024 року



РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Біохімічні засади функціонування живих систем

Галузь знань: 09 Біологія

Спеціальність: 091 Біологія та біохімія

Освітньо-наукова програма: Біологія та біохімія

Освітній рівень: доктор філософії (PhD)

Шифр за ОНП: ОНД7

КИЇВ - 2024

Робоча програма навчальної дисципліни «Біохімічні засади функціонування живих систем» для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії (третього освітньо-наукового рівня) за спеціальністю 091 Біологія та біохімія, «29» 10 2024 року, 24 с.

Розробники:

Великий Микола Миколайович – завідувач відділу біохімії вітамінів і коензимів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, доктор біологічних наук, професор;

Косякова Галина Василівна – завідувачка відділу біохімії ліпідів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, кандидат біологічних наук, старший дослідник.

Робочу програму дисципліни «Біохімічні засади функціонування живих систем» затверджено на засіданні Вченої ради Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

Протокол № 8 від «29» жовтня 2024 року

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



Сергій КОМІСАРЕНКО

«29» жовтня 2024 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 – 4	Галузь знань 09 Біологія (шифр і назва)	Нормативна (обов'язкова)	
	Напрямок підготовки 091 Біологія та біохімія (шифр і назва)		
Модулів – 1	Спеціальність (професійне спрямування): 091 Біологія та біохімія	Рік підготовки:	
Змістових модулів – 2		1-й	-й
Індивідуальне науково-дослідне завдання _____ (назва)		Семестр	
Загальна кількість годин - 120		1-й	-й
Тижневих годин для денної форми навчання: аудиторних – 42 самостійної роботи студента - 76	Освітньо-кваліфікаційний рівень: третій (доктор філософії)	30 год.	0 год.
		Семінарські	
		12 год.	0 год.
		Лабораторні	
		0 год.	0 год.
		Самостійна робота	
		76 год.	0 год.
		Індивідуальні завдання: 0 год.	
Вид контролю: Іспит			

2. Мета та завдання навчальної дисципліни

Мета дисципліни. Дисципліна «Біохімічні засади функціонування живих систем» належить до переліку обов'язкових навчальних дисциплін. 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, 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 активності в мультиензимних системах та у асоціатах ензимів – метаболонів з залученням тунелювання (ченелінгу) інтермедіатів і протеїн-протеїнових взаємодій.
- Виявити закономірності регуляторного впливу інгібіторів ензимів на рівні транскрипції, трансляції та посттрансляційних модифікацій у реалізації експресії геному прокаріот та еукаріот.
- Обґрунтувати перспективність застосування підходів генної терапії у попередження розвитку ензимопатій, як вроджених вад метаболізму.
- Продемонструвати універсальність принципів обміну енергії живих систем. Розкрити механізми генерування енергії у гетеротрофних, автотрофних та хемотрофних організмів, а також шляхи її використання.
- Обґрунтувати роль ліпідів в загальній мережі клітинного сигналювання.
- З'ясувати участь біологічно-активних ліпідів у формуванні адаптаційних реакцій організму у відповідь на дію стресових чинників.
- Розкрити роль ендоканабіноїдної системи у відновленні гомеостатичного балансу організму.

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.

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 студент повинен

знати:

- біохімічні та молекулярні основи фізіологічних функцій клітин, органів і систем людського організму;
- біохімічні перетворення біомолекул та механізми регулювання біокаталізу;
- молекулярні механізми інтегрування внутрішньоклітинного метаболізму;
- залучення біологічно-активних ліпідів у клітинне сигналювання та регулювання біохімічних процесів;
- особливості методології дослідження системних процесів.

вміти:

- на основі аналізу структури біологічно активних речовин 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 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, спеціальності 091 Біологія та біохімія, освітньо-наукова програма «Біологія та біохімія». 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», спеціальності 091 Біологія та біохімія, освітньо-наукова програма «Біологія та біохімія» і нерозривно пов'язана із подальшим викладом таких дисциплін як «Кінетика та енергетика біохімічних процесів», можливих дисциплін вибору

«Сигнальні механізми регулювання клітинних процесів», «Молекулярна організація міжклітинних взаємодій», тощо.

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, ехансерів, 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 комплементу 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 протеїнкіназ 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 прокариот ($\alpha\beta\beta\alpha$) формуються канали між α - β субодинамиці за діаметром відповідає розміром молекули індолу – інтермедіата, який в ході повної реакції переноситься від α - до β -субодинамиці.

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 піруваткарбоксілазі 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 каналоутворюючому 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 асоціативних ензимів метаболічного шляху. Особливості локалізації ензимів гліколізу в різних типах клітин та їх функціональне значення.

Модель мікрокомпартмента – метаболону. Біогенез і основні принципи організації асоціативних 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.

Тема 5. Активація та інгібування ензимів як основа регулювання метаболізму клітин.

Загальні механізми інгібування активності ензимів у клітинах: інгібування на рівні транскрипції, інгібування на рівні трансляції, інгібування за участю посттранскрипційних та посттрансляційних модифікацій протеїнів-ензимів.

Механізми інгібування індивідуальних ензимів метаболічних шляхів.

Інгібітори простагландин синтази (циклооксигенази) – потужні протизапальні засоби (аспірин, ібупрофен).

Антибіотики – інгібітори біосинтезу протеїну на рівні транскрипції, трансляції, та посттрансляційних модифікацій протеїнів-ензимів.

Сульфаніламідні препарати – антагоністи пара-амінобензойної кислоти – потужні протимікробні засоби.

Протипухлинні засоби: інгібітори тимідилат-синтази та дигідрофолат-редуктази.

Алопуринол – інгібітор ксантиноксидази, ключового ензиму катаболізму пуринів до сечової кислоти.

Інгібітори ренін-ангіотензинової системи (інгібітори ангіотензин-перетворюючого ензиму).

Інгібітори калікреїн-кінінової системи (брадикінін, лізил-брадикінін).

Статини – інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-CoA-редуктази, ключового, регуляторного ензиму біосинтезу холестеролу.

Тема 6. Ензимопатії, молекулярна діагностика та генна терапія генетично детермінованих, вроджених вад метаболізму.

Генетично детерміновані дефекти ензимів (ензимопатії) – молекулярна основа вроджених вад метаболізму, спричинені мутаціями в складі генів, які відповідають за синтез певних протеїнів-ензимів.

Геномні, хромосомні, точкові мутації. Генні мутації викликають зміни послідовності амінокислот в новосинтезованому поліпептидному ланцюгу, а отже зміни структури і функції протеїнів-ензимів.

Мутагени: аналоги азотистих основ; хімічні мутагени (дезамінувальні, алкілювальні агенти); ультрафіолетове та іонізуюче випромінювання, окислювальне ушкодження ДНК.

Завдання молекулярної діагностики генетичних захворювань: виявлення носіїв генів спадкових захворювань; симптоматична діагностика генетичних порушень; встановлення генетичної схильності до певного захворювання (виявлення генів спадкової схильності до певного захворювання);

Принципи та методи пошуку мутацій: скринінгові методи специфічності нуклеотидного спарювання при утворенні подвійного ланцюга ДНК та впізнавання ензимами послідовностей ДНК. Полімеразна ланцюгова реакція.

Особливості проведення генної терапії *ex vivo* та *in vivo*.

Генна терапія *ex vivo* (зовнішня) включає: отримання клітин з генним дефектом від пацієнта; виправлення генетичного дефекту шляхом перенесення потрібного «терапевтичного» гену в ці клітини; інфузію (трансфузію) або трансплантацію цих клітин пацієнту.

Генна терапія *in vivo* (внутрішня) включає: клонування «терапевтичного» ген, що кодує синтез протеїну, який здійснить корекцію генетичного дефекту; доставку «терапевтичного» гену безпосередньо в клітини певної тканини пацієнта зі спадковим захворюванням; експресію «терапевтичного» гену в клітинах пацієнта.

Системи доставки генного конструкту в клітини.

Тема 7. Універсальні принципи обміну енергії живих систем. Механізми генерування енергії.

Механізми генерування енергії у гетеротрофних організмів. Три стадії окислення речовин у клітинах:

Стадія-1. Окислення глюкози (гліколіз), амінокислот та жирних кислот з утворенням ацетил-СоА. Стадія-2. Цикл лимонної кислоти – універсальний шлях окислення ацетил-СоА до CO_2 і H_2O . Енергія, що вивільняється в процесі окислення двокарбонового фрагменту ацетил-S-СоА запасається у високоенергізованих електронах NADH, FADH_2 та фосфорноєфірному зв'язку АТР. Стадія-3. Енергія електронів NADH та FADH_2 (відновні еквіваленти) використовується в ланцюгу транспорту електронів та в процесі окисного фосфорилування для синтезу АТР.

У процесі окислення речовин у клітинах відбувається розрив ковалентних зв'язків у молекулі субстрату та вивільняються високоенергізовані електрони (e^-) і протони (H^+). NAD^+ та FAD – універсальні збирачі вивільнених електронів та протонів.

Механізми генерування енергії у аутотрофних організмів.

Механізми генерування енергії у хемотрофних організмів.

Тема 8. Універсальні принципи обміну енергії живих систем. Біологічні процеси, що протікають з використанням енергії.

Активний транспорт – основний енергоспоживаючий процес у клітинах (-АТФ-ази.

Забезпечення функціонування «моторних» протеїнів. Моторні протеїни: динеїни і кінезини здійснюють транспортування везикул на поверхні мікротрубочок. Динеїни переміщують частинки з периферійних ділянок клітини до centrosоми. Кінезини, навпаки, переміщують частинки в напрямку до клітинної периферії. Процес іде з витратою енергії АТФ, а отже динеїн і кінезин є АТФ-азами.

Джгутики і війки – структури на поверхні клітин, що забезпечують рух з використанням енергії.

Скорочення м'язів. Укорочення саркомера за участю тропоніну, тропоміозину, актинового філаменту та міозину з використанням енергії гідролізу АТФ.

Зміна мембранного потенціалу (генерування потенціалу дії) як фізична основа нервового або м'язового імпульсу. Синаптична передача нейротрансмітерів.

Фосфорилування та зміна конформації регуляторних протеїнів у функціонуванні сигнальних мереж клітин.

Використання енергії гідролізу АТФ для продукування тепла організму.

Змістовий модуль 2. Фундаментальні біохімічні механізми ліпідного сигналювання.

Тема 9. Біологічно-активні ліпіди, участь ліпідів у клітинному сигналюванні.

Фосфоліпіди мембран – джерело вторинних месенджерів. Поліфосфоінозитидні вторинні посередники в регуляції внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} .

Похідні сфінгом'єліну – церамід та сфінгозин 1-фосфат як месенджерні молекули. Роль цераміду 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.

Тема 10. Гомеостатична роль продуктів каскаду арахідонової кислоти.

Циклооксигеназний та ліпоксигеназний шляхи окисного перетворення арахідонової кислоти та їх метаболіти (лейкотриєни, простагландини, ліпоксини). Плазматичні та ядерні рецептори простагландинів та лейкотриєнів. Роль метаболітів арахідонової кислоти у реалізації реакції запалення. Простаноїди та ліпоксини в регулюванні функцій ендотелію. Роль простагландинів у формуванні больової чутливості. Взаємозв'язок простаноїдної та опіоїдної систем в організмі.

Тема 11. Молекулярна фізіологія ендоканабіноїдної системи організму.

Канабіноїдні рецептори (CB1 та CB2) та їх ендogenous ліганди (анандамід та 2-арахідоноїлгліцерол). Ензими синтезу та деградації ендоканабіноїдів. Ендоканабіноїдна система та синаптична пластичність: механізм ретроградного

гальмування вивільнення нейромедіаторів. Регуляторна роль ендоканабіноїдної системи в модулюванні імунної відповіді.

Тема 12. N-ацилетаноламіни – клас мінорних ліпідів з адаптогенними властивостями.

Загальні уявлення про клас мінорних ліпідів – N-ацилетаноламінів (NAEs). Особливості ендогенного 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.

Тема 13. Оксистероли як регулятори гомеостазу холестеролу та імунної відповіді.

Тема 14. Нітропохідні жирних кислот та їх роль у клітинному сигналюванні.

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	се м	с.р .		л	п	ла б	ін д	с.р .
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Модуль 1												
Змістовий модуль 1. Структурно-функціональні принципи інтеграції та регулювання клітинного метаболізму												
Тема 1. Основні принципи регулювання біокаталізу та інтегрованості метаболічних процесів у клітині	8	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Тема 2. Оборотно-посттрансляційні ковалентні модифікації у регулюванні індивідуальних ензимів та мультиензимних	8	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0

КОМПЛЕКСІВ												
Тема 3. Тунелювання (ченелінг) метаболітів у мультиензимних комплексах та асоціатах ензимів – метаболонах, як спосіб підвищення ефективності біокаталізу та регулювання	8	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Тема 4. Компартменталізація та мікро-компартменталізація ензимів і метаболічних процесів у клітині.	8	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Тема 5. Активація та інгібування ензимів як основа регулювання метаболізму клітин.	8	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Тема 6. Ензимопатії, молекулярна діагностика та генна терапія генетично детермінованих, вроджених вад метаболізму.	8	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Тема 7. Семінарське заняття. Універсальні принципи обміну енергії живих систем. Механізми генерування енергії у гетеротрофних, автотрофних та хемотрофних організмів.	10	0	0	0	3	7	0	0	0	0	0	0
Тема 8. Семінарське заняття.	10	0	0	0	3	7	0	0	0	0	0	0

Біологічні процеси, що протікають з використанням енергії розщеплення високоенергізованих (макроергічних) зав'язків.												
Разом за змістовим модулем 1	68	1 8	0	0	6	44	0	0	0	0	0	0
Змістовий модуль 2. Фундаментальні біохімічні механізми ліпідного сигналювання												
Тема 9. Біологічно-активні ліпіди, участь ліпідів у клітинному сигналюванні.	8	3	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
Тема 10. Гомеостатична роль продуктів каскаду арахідонової кислоти.	8	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Тема 11. Молекулярна фізіологія ендоканабіноїдної системи організму.	8	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Тема 12. N-ацилетаноламіни – клас мінорних ліпідів з адаптогенними властивостями.	8	3	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
Тема 13. Семінарське заняття. Оксистероли як регулятори гомеостазу холестеролу та імунної відповіді.	10	0	0	0	3	7	0	0	0	0	0	0
Тема 14. Семінарське заняття. Нітропохідні жирних кислот та їх роль у клітинному сигналюванні.	10	0	0	0	3	7	0	0	0	0	0	0
Разом за змістовим	52	1	0	0	6	32	0	0	0	0	0	0

модулем 2		2										
Консультація	0					0						
Усього годин	120	3 0	0	0	12	76	0	0	0	0	0	0

5. Теми семінарських занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Універсальні принципи обміну енергії живих систем. Механізми генерування енергії у гетеротрофних, автотрофних та хемотрофних організмів.	3
2	Біологічні процеси, що протікають з використанням енергії розщеплення високоенергізованих (макроергічних) зав'язків.	3
3	Оксистероли як регулятори гомеостазу холестеролу та імунної відповіді.	3
4	Нітропохідні жирних кислот та їх роль у клітинному сигналюванні.	3

6. Самостійна робота

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Світ РНК. Каталітична активність РНК – рибозими. Регулювання експресії генів за участь інтерферуючих РНК. Біотехнологія застосування інтерферуючих РНК.	11
2	Фолдинг протеїнів, молекулярні шаперони в нормі і за патологій обумовлених «неправильним» згортанням протеїнів	11
3	Убіквітин-залежна протеасомна та лізосомна деградація протеїнів. Убіквітинування протеїнів та функціонування протеасомних комплексів.	11
4	Молекулярно-клітинні механізми розвитку апоптозу та некрозу.	11
5	Транскрипційні фактори, що активуються вільними жирними кислотами (PPARs, SREBPs, LXR, FXR, Nrf2) та їх роль у регуляції ліпідного обміну.	16
6	Алостеричні модулятори канабіноїдних рецепторів: біологічні ефекти та регуляторна роль.	16

7. Методи навчання

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

8. 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 алостеричного регулювання активності ензимів. Позитивна і негативна кооперативність. Олігомерна структура протеїнів - ензимів як основа кооперативності.
5. Оборотні та необоротні посттрансляційні ковалентні модифікації у регулюванні активності ензимів.
6. Обмежений протеоліз – необоротна ковалентна модифікація ензимів.
7. Оборотні посттрансляційні ковалентні модифікації як універсальний механізм регулювання активності ензимів. Фосфорилування-дефосфорилування ензимів – зворотна модифікація за участь двох типів ензимів: протеїнкіназ та протеїн фосфатаз.
8. Моно-ADP-рибозилування за участю ADP-рибозил трансфераз бактерійних токсинів (дифтерійний, холерний, кашлюковий токсини).
9. Полі-ADP-рибозилування ядерних протеїнів. Участь полі(ADP-рибозо) полімерази 1 в репарації одно- та дволанцюгових розривів ДНК та регуляції клітинних функцій.
10. Багатоступеневе регулювання складних регуляторних ензимів і мультиензимних комплексів ензимів шляхом оборотної ковалентної модифікації та алостеричних взаємодій.
11. Тунелювання (ченелінг) – передача інтермедіатів від активного центру одного ензиму до іншого рухаючись по тунелю (каналі) сформованому ензимом-протеїном.
12. Роль протеїн-протеїнових взаємодій у ефекті тунелювання: зближення активних центрів і безпосередня передача метаболітів без дифузії у середовище.

13. Тунелювання метаболітів у мультиензимних комплексах та асоціатах ензимів – метаболонах, як спосіб підвищення ефективності біокаталізу та регулювання.
14. Коензимні „поворотні важелі” – унікальне структурно-функціональне надбання мультиензимних комплексів. Механізм функціонування ліпоїл-лізинового залишку в ПДГ-комплексі, лізил-біотинового залишку в піруваткарбоксілазі та фосфопантотеїн-серинового залишку в синтетазі жирних кислот.
15. Моделі динамічної компартменталізації, естафети біля поверхні та мікрокомпартмента – метаболону – механізм передачі інтермедіатів від ензиму до ензиму (з руки в руки).
16. Біохімічна доцільність внутрішньоклітинної локалізації метаболону ензимів гліколізу на мембрані еритроцитів, міозині саркомерів м'язів та рибосомах гепатоцитів.
17. Інгібування ензимів як основа регулювання метаболізму клітин: інгібування на рівні транскрипції, трансляції, за участю посттранскрипційних та посттрансляційних модифікацій протеїнів-ензимів.
18. Інгібітори ензимів як інструменти лабораторних досліджень та лікарські засоби.
19. Ензимопатії – молекулярна основа вроджених вад метаболізму.
20. Молекулярна діагностика генетичних захворювань: виявлення носіїв генів спадкових захворювань; симптоматична діагностика генетичних порушень; встановлення генетичної схильності до певного захворювання.
21. Особливості проведення генної терапії *ex vivo* (зовнішня) та *in vivo* (внутрішня). Системи доставки генного конструкту в клітини.

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 фосфоліпідні мембрани та їх використання в біотехнології.
4. Вторинні месенджери ліпідної природи в загальній схемі клітинного сигналювання.
5. Фосфоліпіди біологічних мембран – джерело вторинних посередників клітинного сигналіngu.
6. Роль цераміду у реалізації проапоптотичного сигналу в клітині.
7. Сигнальна функція вільних жирних кислот. Роль рецепторів жирних кислот (FFARs) та протеїну FABP у реалізації сигнальної дії вільних жирних кислот.

8. Похідні поліненасичених жирних кислот фосфоліпідів біологічних мембран та їх сигнальна дія.
9. Характеристика ендоканабіноїдної сигнальної системи.
10. Роль ендоканабіноїдів у регуляції біологічних процесів в організмі.
11. N-ацилетаноламіни – клас мінорних сигнальних ліпідів.
12. Ендоканабіноїдна та канабіміметична дія різних представників класу N-ацилетаноламінів.
13. Роль N-ацилетаноламінів у процесах адаптації організму до дії стресових та патогенетичних факторів.

8. Розподіл балів, які отримують студенти

Поточне тестування та самостійна робота														Підсумковий тест (екзамен)	Сума
Змістовий модуль 1								Змістовий модуль 2						20	100
T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	T14		
5	5	5	5	5	5	6	6	5	5	5	5	9	9		

T1, T2 ... T14 – 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	A	відмінно	зараховано
82-89	B	добре	
74-81	C		
64-73	D	задовільно	
60-63	E		
35-59	FX	незадовільно з можливістю повторного складання	не зараховано з можливістю повторного складання
0-34	F	незадовільно з обов'язковим повторним вивченням дисципліни	не зараховано з обов'язковим повторним вивченням дисципліни

Контроль знань і розподіл балів, які отримують студенти.

Контроль здійснюється за модульно-рейтинговою системою.

У змістовий модуль 1 (ЗМ1) входять теми 1-8, у змістовий модуль 2 (ЗМ2) – теми 9-14. Обов'язковим для допуску до іспиту є отримання 50 балів (критичний мінімум).

Дисципліна завершується заліком/іспитом.

9. Компетентності, яких аспірант набуває в процесі вивчення дисципліни

Інтегральна компетентність	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.
Загальні компетентності	ЗК01. База знань. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності. ЗК02. Інтегрованість. Здатність працювати в міжнародному контексті. ЗК03. Керування проектами. Здатність розробляти та управляти науковими проектами. ЗК05. Критичність. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.
Спеціальні (фахові, предметні) компетентності (СК)	СК01. Самостійність. 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. СК05. Наукове мислення. Здатність виявляти, формулювати та вирішувати проблеми дослідницького характеру в галузі біології, оцінювати та забезпечувати якість досліджень, які проводять. СК06. Ініціативність. Здатність ініціювати, розробляти і реалізовувати комплексні інноваційні проекти в біології та дотичні до неї міждисциплінарні проекти. СК07. Етичність. Здатність дотримуватись етики досліджень, а також правил академічної доброчесності в наукових дослідженнях та науково-педагогічній діяльності. СК08. Систематичність. Здатність сформувати системний науковий світогляд та загальнокультурний кругозір.

Програмні результати навчання

Програмні	РН01. Мати концептуальні та методологічні знання з
------------------	--

результати навчання	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. Знання методологічних принципів та методів біологічних досліджень. РН11. 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

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

Базова

1. Комісаренко, С. В. Під знаком Нобеля: лідери наукового прогресу або роздуми вченого - біохіміка й імунолога про розвиток і значення наук про життя : монографія / С. В. Комісаренко ; укладач В. М. Данилова. - К. : ФОП Мишалов Д.В., 2020. - 240 с.
2. Лідери наукового прогресу: під знаком Нобеля / С.В. Комісаренко, В.М. Данилова, Р.П. Виноградова, С.І. Романюк, О.П. Матишевська, М.В. Григор'єва, Т.В. Данилова. За ред. С.В. Комісаренка, укл. В.М. Данилова. Видання друге, доповнене. Київ: Наукова думка, 2023. 678 с.
3. Нельсон Д., Кокс М. Основи біохімії за Ленінджером. – Львів: В-во БаК. – 2015. – 1280 с.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Figlia G, Willnow P, Teleman 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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. Основи ксенобіохімії: Підручник / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий, Л.І. Остапченко – Чернівці : Чернівецький національний університет ім. Ю.Федьковича, 2022. – 408 с. ISBN 978-966-423-709-0
11. 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.
12. 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.
13. 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.

Змістовий модуль 2: Фундаментальні біохімічні механізми ліпідного сигналювання.

Базова

1. Комісаренко, С. В. Під знаком Нобеля: лідери наукового прогресу або роздуми вченого - біохіміка й імунолога про розвиток і значення наук про життя : монографія / С. В. Комісаренко ; укладач В. М. Данилова. - К. : ФОП Мишалов Д.В., 2020. - 240 с.
2. Лідери наукового прогресу: під знаком Нобеля / С.В. Комісаренко, В.М. Данилова, Р.П. Виноградова, С.І. Романюк, О.П. Матишевська, М.В. Григор'єва, Т.В. Данилова. За ред. С.В. Комісаренка, укл. В.М. Данилова. Видання друге, доповнене. Київ: Наукова думка, 2023. 678 с.
3. Нельсон Д., Кокс М. Основи біохімії за Ленінджером. – Львів: В-во БаК. – 2015. – 1280 с.

4. Гула Н.М., Маргітич В.М. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах. К.: Наукова думка, 2009, 334 с.
5. Mutlu AS, Duffy J, Wang MC. Lipid metabolism and lipid signals in aging and longevity. *Dev Cell*. 2021 May 17;56(10):1394-1407. doi: 10.1016/j.devcel.2021.03.034.
6. Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 Feb;9(2):139-50. doi: 10.1038/nrm2329.
7. Murakami M, Nakatani Y, Atsumi GI, Inoue K, Kudo I. Regulatory Functions of Phospholipase A2. *Crit Rev Immunol*. 2017;37(2-6):127-195. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.20.
8. Foo CX, Bartlett S, Ronacher K. Oxysterols in the Immune Response to Bacterial and Viral Infections. *Cells*. 2022 Jan 7;11(2):201. doi: 10.3390/cells11020201.
9. Carboneau BA, Breyer RM, Gannon M. Regulation of pancreatic β -cell function and mass dynamics by prostaglandin signaling. *J Cell Commun Signal*. 2017 Jun;11(2):105-116. doi: 10.1007/s12079-017-0377-7.

Допоміжна

1. Scipioni L, Ciaramellano F, Carnicelli V, Leuti A, Lizzi AR, De Dominicis N, Oddi S, Maccarrone M. Microglial Endocannabinoid Signalling in AD. *Cells*. 2022 Apr 6;11(7):1237. doi: 10.3390/cells11071237.
2. Maccarrone M. Deciphering Complex Interactions in Bioactive Lipid Signaling. *Molecules*. 2023 Mar 14;28(6):2622. doi: 10.3390/molecules28062622.
3. Masoodi M., Kuda J., Rossmeisl M. Lipid signaling in adipose tissue: connecting inflammation and metabolism // *Biochim.Biophys.Acta.* – 2015. – V.1851 (4). –P. 503-518.
4. Papackova Z., Cahova M. Fatty Acid Signaling: The New Function of Intracellular Lipases // *Int. J. Mol. Sci.* –2015, –V. 16. –P. 3831-3855.
5. Mallat A., Teixeira-Clerc F., Lotersztajn S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics // *J Hepatol.* – 2013. –V.59(4). –P. 891-896.
6. Kim J., Li Y., Watkins B.A. Endocannabinoid signaling and energy metabolism: a target for dietary intervention // *Nutrition.* –2011. –V.27(6). –P. 624-632.
7. Carbonare M., Giudice E., Stecca A., et al. A saturated N-acylethanolamine other than N-palmitoylethanolamine with anti-inflammatory properties: a neglected story...// *J Neuroendocrinol.* –2008. –V. 20 Suppl 1. –P. 26-34.
8. Oz M. Receptor-independent actions of cannabinoids on cell membranes: focus on endocannabinoids // *Pharmacology and Therapeutic III.* –2006. –P.114-144.
9. Nyilas R., Dudok B., Urbán G.M., et al. Enzymatic machinery for endocannabinoid biosynthesis associated with calcium stores in glutamatergic axon terminals // *The Journal of Neuroscience.* –2008. –V. 28 № 5. –P. 1058-1063.

10. Farrell E.K., Merkler D.J. Biosynthesis, degradation and pharmacological importance of the fatty acid amides. //Drug discovery today. –2008. –V.13, № 13-14. –P. 558-568.
11. Гула Н. М., Косякова Г.В. N-ацилетаноламіни (NAE): нові аспекти біологічної дії // Медичний всесвіт. -2003. -3, №2. -С.62-67.

Інформаційні ресурси

1. 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>