Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0413U005632

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 15-10-2013

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Новосьолова Наталія Сергіївна
2. Novosolova Nataliya

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.02

Назва наукової спеціальності: Біофізика

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 08-10-2013

Спеціальність за освітою: 8.070408

Місце роботи здобувача: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.198.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології ім. Богомольця Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00000000

Місцезнаходження: вул. Богомольця, 4, м. Київ, Київ, 01024, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417093

Місцезнаходження: 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.17.15

Тема дисертації:

1. Десенситизація P2X3 рецепторів: залежність від структури рецептора та фармакологічна чутливість
2. P2X3 receptor desensitization: the dependence on the structure of the receptor and the pharmacological sensitivity

Реферат:

1. Дисертація присвячена дослідженню структурно-функціональних особливостей P2X3 рецептора, пов'язаних з процесом десенситизації. Робота має як фундаментальне значення, так і практичне. В роботі вивчалась роль серину 275 з так званого "лівого плавника" моделі P2X3 рецептора. Показано, що серин 275 грає важливу роль у визначенні високого рівня десенситизації, повільного відновлення і чутливості до наномолярних концентрацій агоністів P2X3 рецептора, що скоріше за все пов'язано з утриманням агоніста у сайті зв'язування за рахунок полярного бічного ланцюга серину. Також вивчалась фармакологічна чутливість P2X3 рецептора. Досліджено вплив синтетичного аналога діаденозинових поліфосфатів, що не гідролізується, AppNHppA, на різні типи P2X рецептора. Було встановлено, що AppNHppA викликає інгібування швидких P2X3 струмів в концентраціях, що не генерують макроскопічний струм, впливаючи на десенситизований рецептор. Такі речовини можуть стати прототипом для створення нових анальгетичних

препаратів, активних при боротьбі з хронічними болями. Вперше було встановлено, що у клінічно допустимих концентраціях відомий антимігренний препарат напроксен інгібує агоніст-індуковані струми через десенситизований P2X3 рецептор, діючи у комплексі з вже дослідженим механізмом роботи цього лікарського препарата шляхом інгібування циклооксигенази.

2. The present work is devoted to the investigation of structural and functional characteristics of P2X3 receptors related to the process of desensitization. ATP-activated P2X3 receptors expressed in nociceptive sensory neurons play an important role in pain signaling. Basic properties of this receptor subtype, including very strong desensitization, depend on the rate of dissociation of the agonist from the binding site. Even though the rough structure of the ATP binding site has been proposed on the basis of the X-ray structure of the zebrafish P2X4 receptor and mutagenesis studies, the fine subunit-specific structural properties predisposing the receptor to tight capture of the agonist inside the binding pocket have not been elucidated. In this work, by exploring in silico the functional role for the left flipper located in the ectodomain region, we identified within this loop a candidate residue S275, which could contribute to the closure of the agonist-binding pocket. Testing of the S275 mutants using the patch?clamp technique revealed a crucial role for S275 in agonist binding and receptor desensitization. The S275A mutant showed a reduced rate of onset of desensitization and accelerated resensitization and was weakly inhibited by nanomolar agonist. Extracellular calcium application produced inhibition instead of facilitation of membrane currents. Moreover, some full agonists became only partial agonists when applied to the S275A receptor. These effects were stronger with the more hydrophobic mutants S275C and S275V. Taken together, our data suggest that S275 contributes to the closure of the agonist-binding pocket and that effective capture of the agonist provided by the left flipper in calcium-dependent manner determines the high rate of desensitization, slow recovery, and sensitivity to nanomolar agonist of the P2X3 receptor. In addition to investigation of fundamental processes observed in P2X3 receptors, we also studied some pharmacological sensitivity of P2X3 receptor. P2X3 receptors are highly susceptible to the fast and long-term desensitization, and this property can be used as an alternative and very promising method to reduce the ATP-mediated participation of P2X3 receptors in the process of chronic pain. Drugs available nowadays lack specificity, versatility and potency. Synthetic, non-hydrolysable analogue of diadenosine tetraphosphate (Ap4A), tested in the current work, could become potent analgesic drugs. It was shown that AppNHppA selectively inhibited P2X3 receptor transmembrane current in the patch clamp experiments. AppNHppA induces current depression at concentrations that don't generate macroscopic current, affecting desensitized receptor. Inhibitory effect of AppNHppA on fast current of P2X3 receptors correlates with expression of such in trigeminal, dorsal root and nodose (with no inhibition of slow current) ganglions. The same depressant action was observed on recombinant receptors in HEK293 cells: inhibition of current through the P2X3 receptors and no significant effect on P2X2 receptors. Our results indicate that in in vitro experiments diadenosine tetraphosphates analogues show prospective features to be used as a prototype for the creation of anti-nociceptive drugs in future. Another example of a drug affecting desensitized receptor is naproxen. Naproxen is one of the most commonly used medicines for the treatment of migraine attack. Using patch clamp recordings from HEK293 cells expressing P2X3 receptors, for the first time we tested the direct action of naproxen on P2X3 receptor-mediated membrane current. In clinically relevant concentrations of 0.5 mM, naproxen produced a use-dependent blocking effect on ATP receptors. Naproxen inhibited P2X3 receptors via facilitation of desensitization, which determines current decay in the continuous presence of the agonist. In summary, we present a novel fast mechanism for the antimigraine action of naproxen, which can act in synergy with the cyclooxygenase inhibition to attenuate headaches.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кришталь Олег Олександрович
2. Kryshtal Oleg O.

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гініатуллін Рашид Асхатович
2. Giniatullin Rashid A.

Кваліфікація: д.мед.н., 14.00.17

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тишкін Сергій Михайлович
2. Тишкін Сергій Михайлович

Кваліфікація: д.б.н., 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мірошниченко Микола Степанович
2. Мірошниченко Микола Степанович

Кваліфікація: д.б.н., 03.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Кришталь Олег Олександрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Кришталь Олег Олександрович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Т.А.