Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0215U003384

Державний реєстраційний номер: 0110U005969

Відкрита

Дата реєстрації: 28-01-2015

1. Етапи виконання

Номер етапу: 1

Назва етапу: Дослідження механізмів регуляторного впливу антитіл проти нікотинових ацетилхолінових рецепторів в імунних клітинах.

Початок етапу: 09-2010

Закінчення етапу: 12-2014

Вид звітного документа: Остаточний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 05417288

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Адреса: 01601, Київ, вул. Леонтовича, 9

Телефон: 234-59-74

Телефон: 279-63-65

E-mail: secretar@biochem.kiev.ua

WWW: www.biochemistry.org.ua

3. Власник результатів НДДКР (продукції)

Назва організації: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна Національної академії наук України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 05417288

Адреса: вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Київська обл., 01054, Україна

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Телефон: 380442796365

Телефон: 380442345974

E-mail: secretar@biochem.kiev.ua

WWW: http://www.biochemistry.org.ua

4. Джерела та напрями фінансування

Підстава для проведення робіт: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

КПКВК: 6541030

Напрям фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 - кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 226 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Дослідження механізмів регуляторного впливу антитіл проти нікотинових ацетилхолінових рецепторів в імунних клітинах.

Назва роботи (англ)

Study of regulatory mechanisms of nicotinic acetylcholine receptor -specific antibodies in immune cells.

Реферат (укр)

В процесі виконання проекту проаналізовано субтипи нікотинових ацетилхолінових рецепторів (нАХР), експресовані в клітинах моноцитарного (U937), астроцитарного (U373) та В-лімфоцитарного походження (Daudi). Визначено, що одним із внутрішньоклітинних компартментів, що містять альфа7 нАХР, є мітохондрії. Встановлено, що антитіла проти позаклітинного домену (1-208) нАХР збільшували кількість молекул міжклітинної адгезії ICAM-1 на поверхні клітин Daudi і викликали продукцію про-запалювального інтерлейкіну-6 клітинами U937 і U373. Механізм дії цих антитіл не був обумовлений блокуванням відповідних рецепторів або про-запалювальними властивостями Fc-фрагменту. Натомість, зв'язування антитіл генерувало самостійний внутрішньоклітинний сигнал за участю кінази p38. Внутрішньовенне введення альфа7(1-208)-специфічних антитіл мишам зменшувало експресію альфа7 нАХР в їх мозку на рівні як протеїну, так і мРНК, і знижувало стійкість мітохондрій мозку до дії Ca2+. Продуковані in vivo, антитіла проти альфа7 нАХР стимулювали продукцію інтерлейкіну-6 і викликали астроцитоз, знижували вміст алфа7 нАХР і сприяли накопиченню патологічної форми бетта-амілоїду в мозку і мітохондріях мозку мишей. Найбільші зміни спостерігались в гіпокампі і супроводжувались погіршенням епізодичної пам'яті експериментальних тварин. Отримані дані свідчать про те, що запалення, індуковане антитілами проти альфа7 нАХР, викликає в мозку симптоми, подібні до таких при ранній хворобі Альцгеймера. Відповідно, наявність антитіл проти альфа7 нАХР в крові людей у комбінації з умовами, полегшуючими їх проникнення у мозок, можуть вважатись факторами ризику розвитку хвороби Альцгеймера.

Реферат (англ)

In the course of the project, the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subtypes expressed in the cells of monocyte (U937), astrocyte (U373) or B-lymphocyte origin (Daudi) have been analyzed. It was found that mitochondria are one of the intracellular compartments containing alpha7 nAChRs. Antibodies elicited against extracellular domain (1-208) nAChR increased the number of intracellular adhesion molecules ICAM-1 on the surface of Daudi cells and stimulated the production of pro-inflammatory interleukin-6 by U937 and U373 cells. The mechanism of the antibody effect was not related to the blockade of corresponding receptors or to pro-inflammatory properties of the Fc-fragment. The antibody binding itself generated intracellular signaling mediated by p38 kinase. Intravenous injections of alpha7(1-208)-specific antibodies in mice decreased alpha7 nAChR protein and mRNA expression in the brain and diminished the brain mitochondria resistance to the effect of Ca2+. Produced in vivo, alpha7 nAChR-specific antibodies stimulated interleukin-6 production and astrocytosis, decreased alpha7 nAChR level and favoured accumulation of pathological amyloid-betta in the brain and brain mitochondria of mice. The strongest changes have been observed in the hippocampus and were accompanied by the worsening of episodic memory of experimental animals. The data obtained indicate that inflammation induced by the alpha7 nAChR-specific antibodies stimulated the Alzheimer disease-like symptoms in mice. Correspondingly, the presence of alpha7 nAChR-specific antibodies in the human blood, combined with the conditions facilitating the antibody penetration into the brain, can be regarded as risk factors for the development of Alzheimer disease.

Індекс УДК: 577.27, 577.27

Коди тематичних рубрик НТІ: 34.15.33

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): АНТИТІЛА ПРОТИ НІКОТИНОВИХ АЦЕТИЛХОЛІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ В ІМУННИХ КЛІТИНАХ.

Назва продукції (англ): NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR -SPECIFIC ANTIBODIES IN IMMUNE CELLS.

Очікувані результати: науковий звіт

Галузь застосування: 73.10.1 - Дослідження і розробки в галузі природничих наук

Опис продукції (укр): Субтипи нікотинових ацетилхолінових рецепторів (нАХР), експресовані в клітинах моноцитарного (U937), астроцитарного (U373) та В-лімфоцитарного походження (Daudi). Визначено, що одним із внутрішньоклітинних компартментів, що містять альфа7 нАХР, є мітохондрії. Встановлено, що антитіла проти позаклітинного домену (1-208) нАХР збільшували кількість молекул міжклітинної адгезії ICAM-1 на поверхні клітин Daudi і викликали продукцію про-запалювального інтерлейкіну-6 клітинами U937 і U373. Механізм дії цих антитіл не був обумовлений блокуванням відповідних рецепторів або про-запалювальними властивостями Fc-фрагменту. Натомість, зв'язування антитіл генерувало самостійний внутрішньоклітинний сигнал за участю кінази p38. Внутрішньовенне введення альфа7(1-208)-специфічних антитіл мишам зменшувало експресію альфа7 нАХР в їх мозку на рівні як протеїну, так і мРНК, і знижувало стійкість мітохондрій мозку до дії Ca2+. Продуковані in vivo, антитіла проти альфа7 нАХР стимулювали продукцію інтерлейкіну-6 і викликали а

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: не встановлені

Виробник продукції: Інститут біохімії ім О.В.Палладіна

Споживачі продукції: науково-дослідні інститути

Перспективні ринки: ринки України та зарубіжжя

Права інтелектуальної власності: За договорами

Форми та умови передачі продукції: Продаж ліцензії

7. Бібліографічний опис

СТАТТІ 1.Lykhmus O., Koval L., Pavlovych S., Zouridakis M., Zisimopoulou P., Tzartos S., Tsetlin V., Volpina O., Clo?z-Tayarani I., Komisarenko S., Skok M. Functional effects of antibodies against non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Immunology Letters, 2010, 128, 68-73. 2.Chernyavsky A.I., Arredondo J., Skok M.V., Grando S.A. Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like u937 cells through nicotinic receptors. International Immunopharmacology, 2010, 10 : 308-315. 3.Koval L., Lykhmus O. , Zhmak M. , Khruschov A. , Tsetlin V. , Magrini E. , Viola A. , Chernyavsky A. , Qian J. , Grando S. , Komisarenko S. and Skok M. Differential involvement of and nicotinic acetylcholine receptors in B lymphocyte activation in vitro. Int. J. Biochem. Cell Biol., 43, 516-524, 2011. 4.Lykhmus O. Yu., Koval L.M., Skok M.V., Zouridakis M., Zisimopoulou P., Tzartos S.J., Tsetlin V.I., Granon S., Changeux J.-P., Komisarenko S.V., Clo?z-Tayarani I. Antibodies against extracellular domains of alpha4 and alpha7 subunits alter the levels of nicotinic receptors in the mouse brain and affect memory: possible relevance to Alzheimer pathology. J Alz Dis, 24, 693-704, 2011. 5.Koval L., Lykhmus O., Kalashnyk O., Bachinskaya N., Kravtsova G., Soldatkina M., Zouridakis M., Stergiou C., Tzartos S., Tsetlin V., Komisarenko S. and Skok M. The presence and origin of autoantibodies against alpha4 and alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the human blood: possible relevance to Alzheimer pathology. J Alzheimer Disease, 25, 747-761, 2011. 6.Гергалова Г., Лихмус О., Скок М. Можливий вплив активації 7 нікотинових ацетилхолінових рецепторів мітохондріальної мембрани на розвиток апоптозу. Neirofiziologia/Neurophysiology, 43(3), 225-228, 2011. 7.Гергалова Г., Скок М. Вплив нікотину на мембранний потенціал мітохондрій: участь нікотинових ацетилхолінових рецепторів. Укр. Біохім. журн., 83(5), 13-21, 2011. 8.Gergalova G.L., Lykhmus O.Yu., O.M.Kalashnyk, Koval L.M., Chernyshov V.O., Kryukova E.A., Tsetlin V.I., Komisarenko S.V. & Skok M.V. Mitochondria express 7 nicotinic acetylcholine receptors to regulate Ca2+ accumulation and cytochrome c release: study on isolated mitochondria PLoS One 2012;7(2):e31361.

9.Kalashnyk O.M., Gergalova G.L., Komisarenko S.V. and Skok M.V. Intracellular localization of nicotinic acetylcholine receptors in human cell lines. Life Sci, 2012, 91: 1033-1037. 10.Skok M.V., Koval L.M., Lykhmus O.Yu., Kalashnyk O.M., Gergalova G.L., Komisarenko S.V. Nicotinic acetylcholine receptors: specific antibodies and functions in humoral immunity. Ukr. Biochim. Zhurn, 2013, 85(6), 134-143. 11.Skok M.V. Nicotinic acetylcholine receptors: specific antibodies and functions in humoral immunity. In: Biochemistry and Biotechnology for Modern Medicine, Ed. S.V.Komisarenko. Publishing House Moskalenko O.M., Kyiv, 2013, 704 p. (271-286). 12.Gergalova G, Lykhmus O, Komisarenko S, Skok M. ?7 Nicotinic acetylcholine receptors control cytochrome c release from isolated mitochondria through kinase-mediated pathways. Int J Biochem Cell Biol. 2014, 49, 26-31. 13.O. Lykhmus, G. Gergalova, L. Koval, M. Zhmak, S. Komisarenko, M. Skok. Mitochondria express several nicotinic acetylcholine receptor subtypes to control various pathways of apoptosis induction. Int J Biochem Cell Biol. 2014, 53, 246-252. 14.Kalashnyk O.M., Lykhmus O.Yu., Oliinyk O.A., Komisarenko S.V. and Skok M.V. ?7 nAChR-specific antibodies stimulate pro-inflammatory reaction in human astrocytes through p38-dependent pathway. Int Immunopharmacol. 2014, 23(2), 475-479. ТЕЗИ 1.Скок М.В. Різноманітність функцій та механізмів сигналингу нікотинових ацетилхолінових рецепторів в різних типах клітин. Матеріали Х Українського біохімічного з'їзду, 13-17 вересня 2010 р., м. Одеса; Укр. Біохім. Журн., 2010, т. 82, №4 (додаток 1), с. 41. 2.Коваль Л.М., Лихмус О.Ю., Скок М.В., Комісаренко С.В. Диференційні функції різних субтипів нікотинових ацетилхолінових рецепторів в активації В-лімфоцитів. Там же, с. 189. 3.Гергалова Г.Л., Лихмус О.Ю., Скок М.В. Дослідження ролі нікотинових ацетилхолінових рецепторів в функціонуванні мітохондрій. Там же, с. 61 4.Лихмус О.Ю., Коваль Л.М., Бачинська Н.Ю., Рибальченко Г.К., С.Гранон, Комісаренко С.В., Скок М.В. Автоантитіла проти нейронального нікотинового ацетилхолінового рецептора: потенційна роль при хворобі Альцгеймера. Там же (додаток 2), с.25. 5.Skok M., Koval L., Lykhmus O., Gergalova G., Tsetlin V., Grando S., Viola A. Expression and functions of and nicotinic acetylcholine receptors in B lymphocytes and in mitochondria. A Wellcome Trust Scientific Conference "Nicotinic Acetylcholine Receptors 2011", May 18-21, 2011, Hinxton, UK. 6.Skok M. Implications of nicotinic acetylcholine receptors in mitochondrial functions. Third International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine, August 24-26, 2011, Groningen, the Netherlands. 7.L. M. Koval, O. Y. Lykhmus, S. V. Komisarenko and M. V. Skok. Involvement of differential nicotinic acetylcholine receptor subtypes in B lymphocyte activation. FEBS Journal, Vol. 278, Suppl. 1, P. 300 (Abstracts of the 36th FEBS Congress "Biochemistry for Tomorrow's Medicine", Torino, Italy, June 25-30, 2011.). 8.O.M. Kalashnyk, O.Yu. Lykhmus, M.V. Skok. Nicotinic acetylcholine receptors in monocytic, astrocytic and lymphoid cells studied by flow cytometry and confocal microscopy // Acta Biochimica Polonica. Abstracts VIII Parnas Conference - Warsaw, Poland. - August 27-31, 2011. - Vol.58 (Suppl. 1/2011). - P.82. 9.L.M. Koval, O.Yu. Lykhmus, S.V. Komisarenko, M.V. Skok. Nicotinic acetylcholine receptor subtypes in B lymphocytes. Acta Biochimica Polonica, Vol. 58, Suppl. 1, P.81 (Abstracts of the 8th Parnas Conference, Warsaw, Poland, August 27-31, 2011.). 10.Gergalova G., Skok M. Lykhmus O., Kalashnik O., Koval L., Tsetlin V., Komisarenko S., Mitochondria express alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors involved in Ca2+ buffering and apoptosis. Acta Biochimica Polonica, Vol. 58, Suppl. 1, P.89 (Abstracts of the 8th Parnas Conference, Warsaw, Poland, August 27-31, 2011.). 11.Gergalova G.L., Lykhmus O.Yu., Skok M.V. The role of nicotinic acetylcholine receptors in mitochondria-driven apoptosis. International Symposium on Cell Biology jointly with 3rd Ukrainian Congress for Cell Biology (3-й з'їзд Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом), 16-20 травня 2012 р., Лівадія, Україна, с. 88. 12.Kalashnyk O.M., Skok M.V. Intracellular localization of nicotinic acetylcholine receptors in human cell lines. 3-й з'їзд Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом, 16-20 травня 2012 р., Лівадія, Україна, с. 138. 13.Koval L.M., Lykhmus O.Yu., Skok M.V. The role of different nicotinic acetylcholine receptor subtypes in B lymphocyte activation. 3-й з'їзд Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом, 16-20 травня 2012 р., Лівадія, Україна, с. 143. 14.Lykhmus O.Yu., Koval L.M., Clo?z-Tayarani I., Granon S., Skok M.V. Antibodies against neuronal nicotinic acetylcholine receptors penetrate the brain and affect memory: relevance to Alzheimer pathology. 3-й з'їзд Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом, 16-20 травня 2012 р., Лівадія, Україна, с.142. 15.Skok M.V. Cholinergic regulation of B lymphocytes through nicotinic acetylcholine receptors. 3-й з'їзд Українського товариства клітинної біології з міжнародним представництвом, 16-20 травня 2012 р., Лівадія, Україна, с. 134. 16.Skok M., Lykhmus O., Koval L., Clo?z-Tayarani I., Granon S., Tzartos S., Tsetlin V., Komisarenko S., Changeux J.-P. Antibodies against neuronal nicotinic acetylcholine receptors penetrate the brain and affect memory: relevance to Alzheimer pathology. Abstracts VI World Immune Regulation Meeting (WIRM-VI), March 18-21, 2012, Davos, Switzerland. P236, p. 210. 17.Skok M., Koval L., Lykhmus O., Grailhe R., Changeux J.-P., Viola A. Cholinergic regulation of B cell subsets and antibody immune response through nicotinic acetylcholine receptors. VI World Immune Regulation Meeting (WIRM-VI), March 18-21, 2012, Davos, Switzerland, W51, p. 102. 18.Gergalova G.L., Lykhmus O.Yu., Kalashnyk O.M., Tsetlin V.I., Skok M.V., Nicotinic acetylcholine receptors in mitochondria: subtypes, tissue distribution and functions. 2-й Міжнародний симпозіум "Молекулярні механізми регуляції синаптичної передачі", присвячений пам'яті В.І.Скока (II International symposium "Molecular mechanisms of synaptic transmission regulation", in memory of Professor Vladimir Skok), 6-9 жовтня 2012 р., Київ, с. 16. 19.Lykhmus O.Yu., Koval L.M., Kholin V.A., Peschana K. O., Skok M.V. Nicotinic acetylcholine receptor-specific antibodies as potential risk factors of Alzheimer disease. Abstracts of the IX Jakub K.Parnas Conference "Proteins from Birth to Death" Sept 29 - Oct 2, 2013, Jerusalem, Israel, P.76. 20.Koval L.M., Skok M.V. Nicotinic acetylcholine receptors regulate the production of anti-inflammatory cytokines in B lymphocytes. Abstracts of the IX Jakub K.Parnas Conference "Proteins from Birth to Death" Sept 29 - Oct 2, 2013, Jerusalem, Israel, P. 107. 21.Skok M.V. Nicotinic acetylcholine receptors: immune surveillance and neurodegenerative diseases. Abstracts of the IX Jakub K.Parnas Conference "Proteins from Birth to Death" Sept 29 - Oct 2, 2013, Jerusalem, Israel, P.42. 22.Skok M., Gergalova G., Lykhmus O., Kalashnyk O. Nicotinic acetylcholine receptors in mitochondria: New role for the old player. Abstracts of the 38th FEBS Congress, St. Petersburg, Russia, July 6-11, 2013; FEBS J., 280 (Suppl.1), 2013, p. 332 (SW04.S16-176). 23.Koval L., Lykhmus O., Skok M, Komisarenko S. Cholinergic regulation of B lymphocyte activation and antibody immune response. Abstracts of the 38th FEBS Congress, St. Petersburg, Russia, July 6-11, 2013; FEBS J., 280 (Suppl.1), 2013, p. 473 (SW05.S24-5). 24.Skok M.V. Nicotinic acetylcholine receptors: specific antibodies and functions in humoral immunity. Abstracts of the International Conference "Biochemistry and biotechnology for modern medicine", Kyiv, Ukraine, September 19-20, 2013, p. 25.Lykhmus O.Yu., Kalashnyk O.M., Voitenko L.P., Kholin V.A., Koval L.M., Peschana K. O., Bachynska N.Yu., Skok M.V. Autoimmune component of Alzheimer disease: the role of nicotinic acetylcholine receptor-specific antibodies in neuroinflammation and memory impairments. Тези XI Українського біохімічного конгресу, Київ, 6-10 жовтня 2014 р. Укр. Біохім. Журн., т.86, № 5 (Додаток 2), с.19-20. 26.Середницька К.Р., Гергалова Г.Л., Лихмус О.Ю., Скок М.В. Препарати аміксин та агматин впливають на функціонування нікотинового ацетилхолінового рецептора мітохондрій. . Тези XI Українського біохімічного конгресу, Київ, 6-10 жовтня 2014 р. Укр. Біохім. Журн., т.86, № 5 (Додаток 2), с. 137. 27.Скок М.В. Холінергічні механізми регуляції мітохондріального шляху апоптозу. . Тези XI Українського біохімічного конгресу, Київ, 6-10 жовтня 2014 р. Укр. Біохім. Журн., т.86, № 5 (Додаток 1), с. 11-12. 28.Koval L., Skok M. Nicotinic acetylcholine receptors influence the activity of regulatory B lymphocytes. International Symposium on Cell Biology jointly with 4rd Ukrainian Congress for Cell Biology, September 17-20, 2014, Abstracts, p. 90. 29.Skok M., Gergalova G., Lykhmus O. Signaling pathways of nicotinic acetylcholine receptors in mitochondria. International Symposium on Cell Biology jointly with 4rd Ukrainian Congress for Cell Biology, September 17-20, 2014, Abstracts, p. 3. 30.Skok M., Gergalova G., Lykhmus O., Kalashnyk O., Tsetlin V. Nicotinic acetylcholine receptors in mitochondria: new role for the old players. A Wellcome Trust Scientific Conference "Nicotinic Acetylcholine Receptors 2014; Cambridge, UK, July 23-26, 2014, Abstracts, S53. 31.Skok M.V., Gergalova G.L., Lykhmus O,Yu. Nicotinic acetylcholine receptors in mitochondria: subunit composition, function and signaling pathways. 4th International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine, Giessen, Germany, August 28-30, 2014, Abstracts, p.20.

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 55

Мова звіту: Українська

Умови поширення в Україні: Не заборонено

Умови передачі іншим країнам: Не заборонено

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Гергалова Галина Леонідівна

Калашник Олена Миколаївна

Коваль Людмила Миколаївна

Лихмус Олена Юріївна

Керівник організації:

Комісаренко Сергій Васильович (д. мед. н., професор, акад.)

Керівники роботи:

Скок Марина Володимирівна (д. б. н., професор, акад.)

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності УкрІНТЕІ Юрченко Т.А.