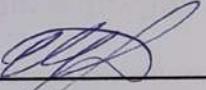


Министерство образования и науки РФ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**  
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ  
КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ  
Направление: 06.03.01 – биология  
ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
Дипломная работа  
**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИЗНАКОВ ПРИСПОСОБЛЕННОСТИ  
И ПОВЕДЕНИЯ ИМАГО *D.melanogaster* С ДЕФИЦИТОМ  
ТРИПТОФАН-2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ В УСЛОВИЯХ  
ВЫСОКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ**

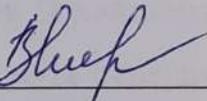
Работа завершена:

«08 06 2021 г.  (М.О.Разумова)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

(ст.преп., к.б.н.)

«01 06 2021 г.  (В. В. Костенко)

Заведующий кафедрой

д.б.н.

«03 06 2020 г.  (В. М. Чернов)

Казань-2021

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	9
1.1. Сахарный диабет как эпидемия современного мира.....	9
1.1.1 Отличительные аспекты сахарного диабета 2 типа.....	11
1.1.2 Молекулярные и биохимические механизмы, которые участвуют в развитии сахарного диабета 2 типа .....	13
1.2 Генетические маркеры сахарного диабета 2 типа.....	16
1.3 Жизнеспособная модельная система <i>D.melanogaster</i> в изучении диабетических состояний .....	17
1.3.1 Гомология генетических маркеров сахарного диабета 2 типа у человека и <i>D.melanogaster</i> .....	19
1.3.2 Мутантный ген <i>vermillion</i> <i>D.melanogaster</i> – роль кинуренинового обмена триптофана в развитии инсулинерезистентности .....	21
1.4 Метаболизм углеводов <i>D.melanogaster</i> .....	22
1.4.1 Внутриклеточный путь передачи сигналов инсулина <i>D.melanogaster</i> .....	24
1.4.2 Характеристика инсулиноподобных белков <i>D.melanogaster</i> .....	26
1.5 Развитие IR и состояние СД2 посредством культивирования при <i>HSD</i> .....	30
<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>	
1.5.1 Механизм развития и роста <i>D.melanogaster</i> по схеме инсулин-экдизон.....	28
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	32
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	32
2.1. Материал исследования.....	32
2.2. Методы исследования.....	34

2.2.1 Методика учета плодовитости, жизнеспособности и смертности на стадии куколки .....	34
2.2.2 Методика учёта массы тела.....	35
2.2.3 Методика учёта локомоторной активности.....	35
2.2.4 Методика оценки реакции на стресс-факторы.....	36
2.2.5 Методика окраски нуклеиновых кислот акридиновым оранжевым.36	
2.2.6 Методика количественного определения содержания глюкозы и триглицеридов в гемолимфе <i>D.melanogaster</i> .....	37
2.2.7 Методы статистического анализа данных .....	37
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>38</b>
3.1 Анализ реальной плодовитости потомков дрозофилы с мутацией в гене <i>vermillion</i> , полученных при культивировании на высокоуглеводной среде .38	
3.2 Анализ общей жизнеспособности потомков дрозофилы с мутацией в гене <i>vermillion</i> , полученных при культивировании на высокоуглеводной среде.....	41
3.3 Влияние высокоуглеводной диеты на изменение массы тела потомков дрозофилы с мутацией в гене <i>vermillion</i> .....	44
3.4 Влияние высокоуглеводной диеты на формирование поведения мутантов <i>vermillion</i> .....	46
3.5 Влияние высокоуглеводной диеты на уровень глюкозы и триглицеридов в гемолимфе <i>D.melanogaster</i> .....	48
3.6 Анализ частоты домinantных летальных мутаций у <i>D.melanogaster</i> после введения <i>HSD</i> .....	52
3.7 Оценка адаптивных механизмов <i>D.melanogaster</i> , отвечающие стрессовым факторам после культивирования при <i>HSD</i> .....	54
<b>ГЛАВА 4. ВЫВОДЫ .....</b>	<b>59</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>60</b>

## ВВЕДЕНИЕ

То, как и чем мы питаемся отражается на нашем здоровье и образе жизни. Углеводы являются важными компонентами диеты для многих всеядных и растительноядных существ, в том числе и для человека, дают энергию для клеточных реакций и процессов, однако, многие из них при чрезмерном потреблении вызывают изменения в обмене веществ и приводят к развитию заболеваний. Физиологические эффекты углеводов зависят от их вида и дозировки, а также от физиологического состояния организма [Wheeler, Pi-Sunyer, 2008]. В ряде работ было показано, что фруктоза в высоких дозах может привести к ожирению и метаболическому синдрому [Tappy, *et al.*, 2010], высокое потребление глюкозы вызывает диабетическое состояние в организме [Moran, 2004], а галактоза может ускорять старение [Parameshwaran, *et al.*, 2010].

Во всем мире за последние три десятилетия число людей, страдающих сахарным диабетом, увеличилось в четыре раза, и сахарный диабет является девятой основной причиной смерти. По оценкам 9-го издания «*IDF Diabetes Atlas*» в 2019 году диабетом болело 463 миллиона человек, и, по прогнозам, это число достигнет 578 миллионов к 2030 году и 700 миллионов к 2045 году [IDF diabetes atlas, 2019]. Заболеваемость растет как среди взрослых, так и среди детей, что по-разному влияет на различные этнические группы. Около 1 из 11 взрослых во всем мире в настоящее время страдают сахарным диабетом, 90% из которых имеют сахарный диабет 2 типа (СД2). Хотя нездоровое питание и малоподвижный образ жизни играет решающую роль нынешней глобальной эпидемии, генетическая предрасположенность также частично определяет индивидуальную восприимчивость к СД2. Более того, ранние факторы развития, такие как внутриутробное воздействие, также играют определенную роль в восприимчивости к СД2 в более позднем возрасте [Zheng, *et al.*, 2018].

Прогрессирование от преддиабета к СД2 и от СД2 к потребности в инсулине протекает с неоднородной скоростью среди групп пациентов, и риск

развития различных типов вторичных осложнений также очень вариабелен у болеющих. Постановка диагноза преддиабета и СД2, основанный исключительно на измерениях уровня глюкозы в крови, не может охватить эту гетерогенность, тем самым препятствуя предложению терапевтических стратегий, адаптированных к индивидуальным потребностям и патогенетическим механизмам. Таким образом, существует необходимость в выявлении новых способов стратификации популяции пациентов на основе молекулярных знаний о различных первопричинах заболевания [Zheng, et al., 2018].

*D. melanogaster* представляет собой подходящую систему для моделирования дефектов связанных с метаболизмом углеводов, поскольку механизмы гомеостаза глюкозы являются консервативными между мухами и людьми, кроме того, использование ее в качестве модельного объекта позволяет значительно упростить экспериментальные и генетические манипуляции, по сравнению с экспериментами на грызунах. Плодовой мушке присущ короткий и четко определенный жизненный цикл, что способствует изучению влияния генетических манипуляций на развитие и рост в течение всего жизненного цикла в относительно короткие сроки. Помимо всего прочего, геном *Drosophila* полностью секвенирован. Также, существуют мутантные формы почти для каждого гена, включая гены, связанные с инсулином и его секрецией [Broughton S.J., 2005; Kohler R.E., 1994]. Более того, *D. melanogaster* имеет органы, аналогичные большинству органов, участвующих как в энергетическом обмене человека, так и в процессах развития диабетических осложнений: сердце, мозг, почки (нефроциты, мальпигиевые канальцы), печень и жировое тело, желудочно-кишечный тракт и кровь (гемолимфа) [Musselman, et al., 2011]. Также важно отметить, что метаболическая регуляция и общий состав нейроэндокринной системы *D. melanogaster* имеет важное сходство с млекопитающими. Например, у мух идентифицированы клетки сходные по функциям с  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетками поджелудочной железы млекопитающих [Rulifson, et al., 2002].

**Цель работы:** провести генетический анализ формирования адаптационного потенциала мутантов дрозофилы по гену *vermillion*, характеризующихся дефицитом триптофан-2,3-диоксигеназы (*TDO*) в условиях культивирования мух на высокоуглеводной среде (*HSD*).

**Задачи исследования:**

- 1) Проанализировать влияние высокоуглеводной диеты на изменчивость признаков приспособленности *D. melanogaster* с дефицитом фермента триптофан-2,3-диоксигеназой;
- 2) Изучить влияние высокоуглеводной диеты на изменчивость параметра «масса тела» *D. melanogaster* с дефицитом фермента триптофан-2,3-диоксигеназой;
- 3) Определить влияние высокоуглеводной диеты на изменчивость локомоторной активности *D. melanogaster* с дефицитом фермента триптофан-2,3-диоксигеназой;
- 4) Оценить частоту доминантных летальных мутаций на ранней или поздней стадии эмбриогенеза *D. melanogaster* после введения высокоуглеводной диеты;
- 5) Изучить влияние высокоуглеводной диеты на формирование стресс-ответа у *D. melanogaster* с дефицитом фермента триптофан-2,3-диоксигеназой.



## СПРАВКА

Казанский (Приволжский) федеральный  
университет

о результатах проверки текстового документа  
на наличие заимствований

### ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Разумова Мария Олеговна

Самоцитирование

рассчитано для: Разумова Мария Олеговна

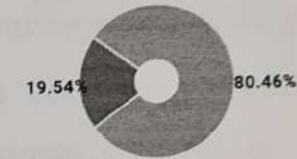
Название работы: диплом\_РазумоваМО\_2021.1

Тип работы: Не указано

Подразделение:

### РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАИМСТВОВАНИЯ	19.54%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	80.46%
ЦИТИРОВАНИЯ	0%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%



ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 26.05.2021

Модули поиска: ИПС Адилет; Библиография; Сводная коллекция ЭБС; Интернет Плюс; Сводная коллекция РГБ; Цитирование; Переводные заимствования (RuEn); Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu); Переводные заимствования по Интернету (EnRu); eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по Интернету; Патенты СССР, РФ, СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Переводные заимствования

Работу проверил: Бабынин Эдуард Викторович

ФИО проверяющего

Дата подписи:

Подпись проверяющего



Чтобы убедиться  
в подлинности справки, используйте QR-код,  
который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование  
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.  
Предоставленная информация не подлежит использованию  
в коммерческих целях.