

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Специальность: 06.04.01 – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
Магистерская диссертация

Особенности двигательной активности кинурениновых
мутантов *D. melanogaster* в условиях высокоуглеводной диеты

Работа завершена:

« 6 » 06 2023 г.



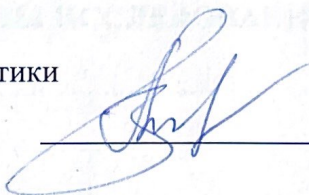
(Р.Р. Нигматулина)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

к.б.н., ст.преп. кафедры генетики

« 7 » 06 2023 г.



(В. В. Костенко)

Заведующий кафедрой

д.б.н., доцент кафедры генетики

« 7 » 06 2023 г.



(А. Р. Каюмов)

Казань – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1 Сахарный диабет – особенности патологии	8
1.1.2 Генетическая предрасположенность в развитии диабета	10
1.1.3 Дрозофила как модель для изучения сахарного диабета.....	12
1.2 Кинурениновый путь обмена триптофана	18
1.2.1 Физиологическая роль основных метаболитов КП	20
1.2.3 Патофизиология продуктов КП в нейродегенеративных и метаболических нарушениях.....	25
1.2.4 Мутанты дрозофилы с измененным содержанием кинуренинов как модельные объекты для изучения молекулярных процессов нейродегенерации	28
1.2.5 Метоболиты КП при нейропатологиях и сахарном диабете	33
1.3. Экспрессия генов при сахарном диабете	36
1.3.1 Транскрипционный фактор FOXO	36
1.3.2 Роль серотониновых рецепторов при сахарном диабете	37
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	40
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Объект исследования	40
2.2 Методы исследования	42
2.2.1 Методика учета массы тела.....	42
2.2.2 Методика учёта локомоторной активности.....	42
2.2.3 Методика оценки проницаемости кишечника методом СМУРФ теста	42
2.2.4 Методика окраски жировых капель Суданом черным	42

2.2.3 Анализ относительной экспрессии генов FOXO и 5HT1-b <i>D. melanogaster</i>	43
2.3 Статистическая обработка данных	45
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	46
3.1 Влияние высокоуглеводной диеты на ломотную активность дрозофилы с мутациями в генах <i>cinnabar</i> , <i>vermilion</i> , <i>scarlet</i>	Ошибка!
Закладка не определена.	
3.2 Влияние высокоуглеводной диеты на накопление липидов в различных органах дрозофилы с мутациями в генах <i>cinnabar</i> , <i>vermilion</i> , <i>scarlet</i>	47
3.3 Влияние высокоуглеводной диеты на изменение массы тела дрозофилы с мутациями в генах <i>cinnabar</i> , <i>vermilion</i> , <i>scarlet</i>	49
3.4 Влияние высокоуглеводной диеты на повреждение кишечника дрозофилы с мутациями в генах <i>cinnabar</i> , <i>vermilion</i> , <i>scarlet</i>	51
3.5 Влияние высокоуглеводной диеты на экспрессию генов FOXO и 5HT1-B у дрозофилы с мутациями в генах <i>cinnabar</i> , <i>vermilion</i> , <i>scarlet</i>	56
ВЫВОДЫ	58
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	59

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 3-ГК (3-НК) – 3-гидроксикинуренин (3-hydroxykynurenine)
- 3-HANA -3-гидроксиантраниловая кислота
- АТФ – аденозинтрифосфат
- БА – болезнь Альцгеймера
- БХ – болезнь Хантингтона
- ВА – высокоактивные
- ВУД – высокоуглеводная диета
- ГД – гестационный диабет
- ИДО(IDO) – индоламин-2,3-диоксигеназа (indolamine-2,3-dioxygenase)
- ИР - инсулин
- ИРС - белок-субстрат рецептора инсулина
- КМО – кинуренин3-монооксигеназа
- КП – кинурениновый путь
- КПОТ- кинурениновый путь обмена триптофана
- НА – низкоактивные
- ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклиновая кислота
- мРНК – матричная РНК
- СД - сахарный диабет
- СД 2(TD2) - сахарный диабет 2-го типа
- СД 1(TD1) - сахарный диабет 1-го типа
- СП – синдром Паркинсона
- ТДО (TDO) – триптофан-2,3-диоксигеназа (tryptophan-2,3-dioxygenase)
- ТРП (Trp) – триптофан (tryptophan)
- ЦНС – центральная нервная система
- АКН- Адипокинетический гормон

CC - корпусов сердца
C-S – Canton-Special
Cn - cinobar
DILP -инсулиноподобные пептиды дрозофилы
IIS – инсулиноподобный фактор роста
FOXO – транскрипционный фактор *Forkhead Box O*
Куп – кинуренин
KYNA – кинурениновая кислота
MODY– диабет зрелого типа у молодых
NAD⁺ - nicotinamide adenine dinucleotide
NADPH - метилентетрагидрофолатредуктаза
ND-не страдающих диабетом
NMJ -нервно-мышечное соединение
PBS- фосфатно-солевой буфер
PDK1- фосфоинозитидзависимая протеинкиназа1
PFA- Параформальдегид
PIP3 - фосфатидилинозитол (3,4,5) - трифосфат
QUIN (QA) – хинолиновая кислота
st – scarlet
v – vermilion
ХА- Ксантуреновая кислота

ВВЕДЕНИЕ

Введение диеты с высоким содержанием сахара (ВУД) является экспериментальной моделью резистентности к инсулину (ИР и диабета 2 типа (СД2)) у млекопитающих и насекомых. У дрозофилы ИР, индуцированная ВУД, задерживает появление куколок из личинок и эклозию имаго из куколок. Понимание механизмов ИР / СД2 важно для уточнения стратегий профилактики и лечения СД2. Было высказано предположение, что нарушение регуляции пути триптофан (Trp)-кинуренин (Kyn) может являться одним из механизмов развития ИР/СД2. Вероятно, активация КПОТ является физиологической реакцией на стрессоры, такие как воспаление, инфекция, метаболические нарушения, старение и другие. Таким образом, дисбаланс между полезными и вредными кинуренинами обуславливает патогенез различных расстройств. Аномальное соотношение между нейропротекторными и нейротоксическими метаболитами было установлено в патогенезе нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера, психических расстройств (шизофрения и депрессия), и ряда других заболеваний. Недавние данные свидетельствуют о том, что нарушение метаболизма КПОТ может также влиять на патогенез заболеваний метаболизма, включая сахарный диабет, а также сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек или рака (Kozielec, Urbanska 2023). Дрозофила является идеальным модельным объектом для изучения влияния дисбаланса метаболитов триптофана, так как у дрозофил выведены мутантные линии с нарушением кинуренинового метаболизма: *vermilion (v)* – мутация в гене триптофан 2,3-диоксигеназы (TDO) кинуренинов нет, *cinnabar (cn)* – мутация в гене КМО; недостаток 3-НОК, избыток KYNA и *scarlet (st)* - мутация ABC-транспортера, ответственного за транспорт метаболитов, таких как 3-гидроксикинуренин. Было показано, что получавшие ВУД мутанты по ферменту TRP 2,3-диоксигеназы (TDO)

(ген *vermilion*), необходимого для превращения триптофана в кинуренин, демонстрировали пониженную резистентность к инсулину, тем самым подтверждая гипотезу о связи метаболизма триптофана с диабетом (Oxenkrug G., 2013; Oxenkrug G., 2015; Navrotskaya et al., 2015). Нарушение регуляции КПОТ является одним из патофизиологических механизмов и потенциальной мишенью для ранней диагностики, профилактики и лечения ИР / СД2 (Navrotskaya et al., 2015).

Таким образом, **цель** данной работы – определить особенности двигательной активности мух с мутациями в генах КПОТ при действии ВУД.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- 1) Определить изменение уровня двигательной активности самок и самцов с мутациями в генах КПОТ при действии ВУД;
- 2) Проанализировать влияние ВУД на накопление липидов в разных тканях мух с мутациями в генах КПОТ при действии ВУД;
- 3) Определить изменение массы тела в зависимости от типа диеты и уровня двигательной активности у самок и самцов с мутациями в генах КПОТ;
- 4) Определить влияние ВУД в группах высоко- и низкоактивных мух на степень повреждения кишечника у мух с мутациями в генах КПОТ;
- 5) Оценить изменение экспрессии генов транскрипционного фактора FOXP2 и серотонинового рецептора 5HT1-b в группах высоко- и низкоактивных мух с мутациями в генах КПОТ при действии ВУД.

СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

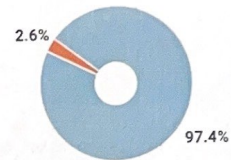
ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ STRUCTURE

Автор работы: Нигматулина Роза Рафаильевна
Самоцитирование
рассчитано для: Нигматулина Роза Рафаильевна
Название работы: ВКР Нигматулина 2023
Тип работы: Не указано
Подразделение:

РЕЗУЛЬТАТЫ

СОВПАДЕНИЯ	2.6%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	97.4%
ЦИТИРОВАНИЯ	0%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%

ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 03.06.2023



Структура документа:

Проверенные разделы: основная часть с.1-25

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: аналитика; СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Коллекция НБУ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика; Перефразирования по Интернету; Перефразирования по Интернету (EN); Патенты СССР, РФ, СНГ; СМИ России и СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Издательство Wiley; 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.