

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

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

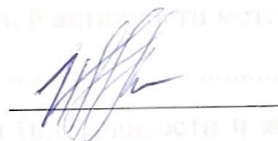
КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Специальность: 06.03.01 – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
АНАЛИЗ КОМПОНЕНТОВ ПРИСПОСОБЛЕННОСТИ У
КИНУРЕНИНОВЫХ МУТАНТОВ ДРОЗОФИЛЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ
РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА *P. GRANDIFLORA*

Работа завершена:

«9» 06 2023 г.



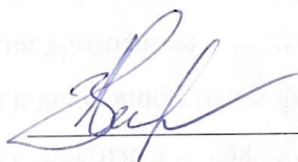
(Харисова Ж.Р.)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

к.б.н., стар.преп.

«9» 06 2023 г.



(Костенко В.В.)

Заведующий кафедрой

д.б.н., доцент

«9» 06 2023 г.



(Хамов А.Р.)

Казань – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Роль кинуренинового пути обмена триптофана в НДЗ	9
1.2 Особенности КПОТ у <i>Drosophila melanogaster</i>	16
1.3 Применение лекарственных растений различной этиологии в лечении заболеваний	17
1.4 <i>Drosophila melanogaster</i> как модельный объект фармакогенетики	19
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	22
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	22
2.1 Линии <i>D. melanogaster</i> и условия культивирования.....	22
2.2 Методы оценки воздействия на модели <i>Drosophila melanogaster</i>	24
2.2.1 Метод оценки продолжительности жизни.....	24
2.2.2 Анализ нейро-мышечной активности методом вертикального подъема	25
2.2.3 Анализ фертильности (плодовитости и жизнеспособности) в первом поколении потомства	25
2.2.4 Анализ летальных мутаций в период эмбрионального и предимагинального развития дрозофилы	26
2.2.5 Анализ устойчивости к действию стресс-фактора.....	27
2.3 Методы статистического анализа данных	27
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	28
3.1. Анализ параметров жизнеспособности дрозофил с мутациями в генах, кодирующих ферменты КПОТ при воздействии растительного экстракта <i>P. grandiflora</i>	28

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	Аденозинтрифосфат
АФК	Активные формы кислорода
ДЛМ	Доминантные летальные мутации
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
кДНК	Комплементарная ДНК
КК	Кинуреновая кислота
КПОТ	Кинурениновый путь обмена триптофана
НАДН	Никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФН	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
НДЗ	Нейродегенеративные заболевания
НЕКИ	Нейрокинуренины
ПЖ	Продолжительность жизни
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СМЖ	Спинномозговая жидкость
ХК	Хинолиновая кислота
ЦНС	Центральная нервная система
3-НК	3 гидрокскинуренин
iGluR	Ионотропный рецептор глутамата
NAD ⁺	Никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
NMDA	N-метил-D-аспартат
NMDAR	Рецептор, связывающий N-метил-D-аспартат
nAChR	Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы
LimK1	Lim киназа 1
IDO	Индолеамин 2,3 диоксигеназа
TDO	2,3-триптофандиоксигеназа

5HT	5-гидрокситриптамин
MCP-1	Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
TNF α	Фактор некроза опухоли
KAT	Кинуренинаминотрансфераза
AMPA	Амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
KMO	Кинуренин-3-моноксигеназа
GFAP	Глиальный фибриллярный кислый белок
IL-1 β	Интерлейкин-1-бета
IL-8	Интерлейкин 8
MAP-киназы	Серин/треонин-специфичные протеин-киназы

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) представляют собой значительную группу заболеваний, общими чертами которых являются (i) медленно прогрессирующая гибель определенных групп клеток нервной системы и (ii) постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга, а также сопровождающиеся моторными и когнитивными нарушениями, прогрессирующим течением и приводящая к смерти [Никитина, 2015]. Таким образом, можно выделить три базисных диагностических признака НДЗ: 1) нарушение памяти, 2) двигательную дисфункцию и 3) наличие белковых образований. Именно эта триада симптомов должна быть воспроизведена при создании животных моделей НДЗ. Простые животные модели, особенно с коротким жизненным циклом, позволяют изучать механизмы функциональных нарушений, лежащих в основе НДЗ человека, большинство из которых являются болезнями старения, и помогают в разработке терапевтических подходов. К таким модельным объектам относится дрозофила.

Согласно данным литературы, сравнительный анализ геномов человека и дрозофилы показал, что значительное количество генов человека, связанных с развитием наследственных болезней имеют ортологи у мухи. [Reiter *et al.*, 2001]. Также благодаря геномным исследованиям стало известно, что молекулярная основа патологических процессов, обуславливающих развитие НДЗ и прочих функциональных патологий, одинакова у млекопитающих и высших беспозвоночных. Головной мозг дрозофилы является достаточно высокоорганизованной структурой, обеспечивающей реализацию всех базовых форм когнитивной активности. Это обуславливает удобство использования дрозофилы в качестве модельного объекта при изучении молекулярно-физиологических механизмов нормальных и патологических процессов, протекающих в центральной нервной системе (ЦНС). Важным направлением исследований после завершения проектов

«Геном человека» и «Геном дрозофилы» стал анализ проявлений мутаций генов дрозофилы для установления функции гомологичных генов болезней человека и выявление групп тех генов, дисфункция которых провоцирует развитие полигенных заболеваний, к которым относятся НДЗ.

Реорганизация актинового цитоскелета имеет важное значение для обеспечения пластичности нервной системы. Важнейшую роль в этих процессах играют нейрокипуренины (НЕКИ). НЕКИ образуются в результате метаболизма незаменимой аминокислоты триптофана по кинурениновому пути (КПОТ). Показано, что повышение уровня ряда метаболитов КПОТ, например, кинуреновой и хиноленовой кислот, 3-гидроксикинуренина, приводят к нейродегенеративным разрушениям тканей мозга [Schwarcz, Pellicciari 2002; Nikitina *et al.* 2018; Никитина и др., 2021].

КПОТ является высоко консервативным и встречается у всех представителей животного царства – от беспозвоночных до млекопитающих. Используя в качестве модельных объектов, таких беспозвоночных как дрозофила и пчела, были получены обширные знания о нейрофизиологической активности кинуренинов. Показано, что генетическое блокирование тех или иных стадий КПОТ у мутантов *D. melanogaster* и *A. mellifera* приводит к отсутствию или накоплению определенных метаболитов этого пути, предшествующих мутационному блоку, что сопровождается заметными изменениями поведенческой активности насекомых и нарушением ряда физиологических процессов в ЦНС.

Терапевтические подходы, нацеленные на излечение пациентов с НДЗ, еще не привели к удовлетворительному улучшению в лечении таких патологий у человека. Однако в ряде работ была показана нейропротекторная роль некоторых природных соединений, полученных из растительного сырья (женьшень, гинго, центелла) [Ratheesh *et al.*, 2017], при этом растительное сырье предпочтительно брать из региона проживания.

Поэтому **цель** данной работы – выявление нейро- и геропротекторных свойств растительного экстракта *Prunella grandiflora* на модели дрозофилы с мутациями генов КПОТ.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) Охарактеризовать действие *P. grandiflora* в отношении признаков приспособленности *Drosophila* с мутациями генов КПОТ
- 2) Изучить действие *P. grandiflora* на продолжительность жизни имаго *Drosophila* с мутациями генов КПОТ
- 3) Проанализировать действие *P. grandiflora* на поведение *Drosophila* с мутациями генов КПОТ.

СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Харисова Жанна Рустемовна
Самоцитирование
рассчитано для: Харисова Жанна Рустемовна
Название работы: АНАЛИЗ КОМПОНЕНТОВ ПРИСПОСОБЛЕННОСТИ У КИНУРЕНИНОВЫХ МУТАНТОВ ДРОЗОФИЛЫ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА P. GRANDIFLORA
Тип работы: Выпускная квалификационная работа
Подразделение:

РЕЗУЛЬТАТЫ

■ ОТЧЕТ О ПРОВЕРКЕ КОРРЕКТИРОВАЛСЯ: НИЖЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ ДО КОРРЕКТИРОВКИ

СОВПАДЕНИЯ	29.52%	СОВПАДЕНИЯ	29.52%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	70.48%	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	70.48%
ЦИТИРОВАНИЯ	0%	ЦИТИРОВАНИЯ	0%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%	САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%

ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 29.05.2023

ДАТА И ВРЕМЯ КОРРЕКТИРОВКИ: 29.05.2023 15:21

Структура документа: Проверенные разделы: основная часть с.1-19
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); Переводные заимствования издательства Wiley; 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); Перефразирования по коллекции издательства Wiley; Патенты СССР, РФ, СНГ; СМИ России и СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Издательство Wiley; Переводные заимствования

Работу проверил: Каюмов Айрат Рашитович
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.