

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

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

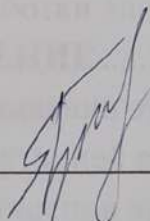
Специальность: 06.04.01 – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
Магистерская диссертация

**АНАЛИЗ ПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ *PRUNELLA GRANDIFLORA L.*  
ОТНОСИТЕЛЬНО ГЕНО- И ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ  
ЭТОПОЗИДА НА МОДЕЛИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*,  
МУТАНТНЫХ ПО ГЕНУ *FOXO***

Работа завершена:

« 4 » 06 2022 г.



---


(Я.Н. Бобков)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

ст. преподаватель, к.б.н.

« 4 » 06 2022 г.



---

(В. В. Костенко)

И.о. заведующий кафедрой

д.б.н., доцент

« 4 » 06 2022 г.



---

(А.Р. Каюмов)

Казань – 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	2
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	6
1.1. Противоопухолевые препараты: классификация, молекулярный механизм действия на примере этопозида .....	6
1.2. Роль транскрипционного фактора <i>FOXO</i> в канцерогенезе .....	11
1.3. Применение лекарственных растений в химиотерапии .....	20
1.4 <i>Drosophila</i> – модельный организм генотоксикологии и фармакогенетики. ....	25
1.5 Молекулярно-генетическая характеристика гена <i>FOXO D. melanogaster</i> .30	
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	34
2.1. Линии дрозофил, используемые в эксперименте.....	34
2.2. Методы оценки гено- и цитотоксического воздействия на модели <i>Drosophila melanogaster</i> .....	35
2.2.1. Метод оценки нейро-мышечной активности <i>Drosophila melanogaster</i> .35	
2.2.2. Метод оценки продолжительности жизни.....	36
2.2.3. Оценка плодовитости мух и жизнеспособности эмбрионов в первом поколении потомства .....	36
2.2.4. Метод ДНК-комет.....	37
2.2.5. Анализ морфологии кишечника мух .....	38
2.3. Метод математической обработки данных.....	38
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	39
3.1. Влияние <i>P. grandiflora</i> в отношении этопозида на параметры жизнеспособности дрозофил с мутацией в гене <i>FOXO25</i> .....	39
3.2. Влияние <i>P. grandiflora</i> в отношении этопозида на нейро-мышечную активность дрозофил с мутацией в гене <i>FOXO25</i> .....	42
3.3. Влияние <i>P. grandiflora</i> и этопозида на жизнеспособность клеток кишечника дрозофил с мутацией в гене <i>FOXO25</i> .....	44
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	49
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	50
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	61

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛП	– лекарственный препарат
миРНК	– малые некодирующие РНК
РНК	– рибонуклеиновая кислота
(PI3K)/Akt	– фосфатидилинозитол-3-киназа
AMPK	– АМР-активируемая протеинкиназа
apaf1	– фактор активации апоптотической протеазы 1
ARMS	– альвеолярная рабдомиосаркома
BIM	– Bcl-2-подобный белок 11
Ck1	– казеинкиназа 1
DDB1	– белок 1, связывающий повреждение ДНК
DGRP	– справочная группа по генетике дрозофилы
DPPH	– дифенилпикрилгидразильный радикал
EMT	– эпителиально-мезенхимальный переход
FasL	– Fas-лиганд
GADD45	– ген индуцируемый остановкой роста и повреждением ДНК
GWAS	– полногеномные ассоциативные исследования
JNK	– N-концевая киназа c-Jun
KIP1, p27	– ингибитор циклинзависимой киназы 1B
MnSOD	– марганецзависимая супероксиддисмутаза
Sgk	– глюкокортикоиды
SNP	– Однонуклеотидный полиморфизм
TopoI	– топоизомераза типа I
TopoII	– топоизомераза типа II
TRAIL	– цитокин семейства факторов некроза опухоли

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема раковых заболеваний остается одной из наиболее острых. Опасность заключается не только в патологическом воздействии на организм самой опухоли, но и в токсическом влиянии химиотерапии. Побочные действия лекарственных препаратов зачастую снижают иммунитет, приводят к множественным осложнениям [King *et al.*, 2014].

Факторы транскрипции *FOXO* регулируют несколько сигнальных путей и являются ключевыми регуляторами экспрессии генов, участвующих во многих клеточных процессах, и их дерегуляция связана с раком. *FOXO* обычно считаются супрессорами опухолей, но есть данные, которые также свидетельствуют о том, что они могут играть роль в регуляции метаболизма рака и ангиогенеза [Veretta *et al.*, 2019].

В связи с высокой распространенностью онкологических заболеваний в человеческой популяции поиск лекарственных препаратов, протекторов и адаптогенов является крайне важным направлением исследований. Используемые в химиотерапии цитостатики характеризуются наличием как основного (противоопухолевого) эффекта, так и множеством побочных, в частности общим токсическим и генотоксическим [Anttila *et al.*, 2019].

Для снижения побочного действия исследуются различные протекторы, большую часть из которых составляют экстракты лекарственных растений, обладающих комплексом разнообразных компонентов [Антосюк *и др.*, 2021]. Выявление протекторных свойств таких веществ оценивают на модельных организмах, биология, физиология, а также геном, которых хорошо изучены [Zhou *et al.*, 2016].

*Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*) является моделью для предварительной оценки влияния неблагоприятных факторов на организм человека [Rasool and Ganai, 2013]. Из данных литературы известно, что

дрозофилинный ген *dFOXO* проявляет высокую гомологию к гену *FOXO* человека [Kramer *et al.*, 2003].

**Целью** данной работы является оценка протекторные свойства *Prunella grandiflora* L. по отношению к токсическому и генотоксическому воздействию этопозида на модели *Drosophila* с мутациями в гене *dFOXO*.

**Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать действие *P. grandiflora* L. в отношении токсичности этопозида на выживаемость *Drosophila* с мутациями в гене *dFOXO*
2. Изучить действие *P. grandiflora* L. в отношении этопозида на продолжительность жизни имаго *Drosophila* с мутациями в гене *dFOXO*
3. Проанализировать действие *P. grandiflora* L. в отношении этопозида на поведение *Drosophila* с мутациями в гене *dFOXO*
4. Проанализировать действие *P. grandiflora* L. в отношении токсичности этопозида на жизнеспособность клеток кишечника *Drosophila* с мутациями в гене *dFOXO*

## СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа  
на наличие заимствований

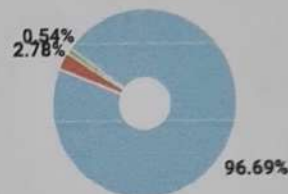
### ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Бобков Ярослав Николаевич  
Самоцитирование  
рассчитано для: Бобков Ярослав Николаевич  
Название работы: АНТИПЛАГИАТ Бобков Я.Н. 01-040-1  
Тип работы: Выпускная квалификационная работа  
Подразделение:

### РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАИМСТВОВАНИЯ	2.78%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	96.69%
ЦИТИРОВАНИЯ	0.54%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%

ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 03.06.2022



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 (RuEn); eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по Интернету; Перефразирования по коллекции издательства Wiley; 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.