

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

_____ В.А. Кратасюк

«_____» _____ 2021 г.

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

06.03.01 – Биология

Дифференциальный анализ экспрессии МСТ1 и МСТ2 в клетках НВЕ
гиппокампа мыши при экспериментальной болезни Альцгеймера

Научный руководитель _____ проф., д. б. н., PhD О.Л. Лопатина
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия

Научный консультант _____ научн. сотрудин., к. фарм. н. Е.В. Харитонова
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия

Выпускник _____ С.А. Марченко
подпись, дата

Красноярск 2021

РЕФЕРАТ

Бакалаврская работа по теме «Дифференциальный анализ экспрессии МСТ1 и МСТ2 в клетках НВЕ гиппокампа мыши при экспериментальной болезни Альцгеймера» содержит 51 страницу текстового документа, 13 рисунков, 5 таблиц, 57 источников литературы.

Ключевые слова: БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА, МСТ1, МСТ2, НЕЙРОВАСКУЛЯРНАЯ ЕДИНИЦА, НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ, БЕТА-АМИЛОИД, ЛАКТАТ, АТФ, НАДФ, ПАТОГЕНЕЗ, ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР, ГОМОГЕНАТ, МИКРОДИАЛИЗ, ЭКСПРЕССИЯ.

Целью работы является выявление взаимосвязи между литературными сведениями относительно процессов патогенеза болезни Альцгеймера и данными проведённых экспериментов по определению концентраций важных маркерных белковых транспортёров МСТ1 и МСТ2.

Актуальность работы обусловлена тем, что транспортёры МСТ1 и МСТ2 являются одним из важнейших элементов в цепи патологических изменений, обуславливающих возникновение (этиологию) неизлечимой болезни Альцгеймера.

Результатом данной работы является подтверждение снижения экспрессии транспортёров МСТ1 и МСТ2, показанное на моделях мышей линии C57/BL6.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕФЕРАТ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 Обзор литературы	7
1.1 Обмен β -амилоида а организме человека.....	7
1.2 Нейроваскулярная единица (НВЕ).....	8
1.2.1 Перициты	9
1.2.2 Астроциты.....	9
1.2.3 Микроглия.....	11
1.2.4 Эндотелиальные клетки.....	11
1.2.5 Патологическое функционирование ГЭБ.....	12
1.3 Метаболические и сигнальные пути патогенеза болезни Альцгеймера ...	12
1.3.1 МАРК путь.....	12
1.3.2 Монокарбоксильные транспортёры МСТ1 и МСТ2	13
1.3.3 Роль лактата в патогенезе болезни Альцгеймера	15
1.3.4 Роль АТФ при болезни Альцгеймера.....	16
1.3.5 Роль никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в патогенетических процессах.....	17
1.3.6 АДФ-рибозил циклаза/ циклическая АДФ-рибозилгидрозилаза 1 (CD38).....	18
2 Экспериментальная часть.....	20
2.1 Моделирование болезни Альцгеймера у экспериментальных животных	20
2.2 Реагенты	20
2.3 Методы определения содержания соединений в тканях организма.....	21
2.4 Подготовка гомогенатов мозговой ткани экспериментальных мышей	22
2.5 Сбор диализатов	23
2.5.1 Проведение операции	24
2.5.2 Проведение микродиализного эксперимента.....	25
2.6 Подготовка образцов лактата к эксперименту.....	26
2.7 Подготовка образцов для количественного анализа содержания CD38 ...	26
2.8 Подготовка образцов АТФ к эксперименту	27
2.9 Подготовка образцов НАДФН к эксперименту	28
2.10 Подготовка образцов МСТ1 и МСТ2 к эксперименту	28
3 Результаты и обсуждение.....	30

3.1 Концентрация лактата в тканях и диализатах гиппокампа	30
3.2 Концентрация АТФ в тканях и диализатах гиппокампа.....	31
3.3 Концентрация НАДФН в тканях и диализатах гиппокампа.....	33
3.4 Концентрация АДФ-рибозил циклазы/циклической АДФ-рибозил гидрозилазы 1 (CD38) в тканях гиппокампа	36
3.5 Дифференциальная экспрессия монокарбокисильных транспортёров МСТ1 и МСТ2	37
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	43
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
ВЫВОДЫ.....	47
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	48

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративным неизлечимым заболеванием, развивающимся в результате накопления β -амилоида ($A\beta$) или τ -белка в нервной ткани головного мозга человека и млекопитающих животных. Болезнь приводит к инвалидизации человека и, в дальнейшем, к летальному исходу. Данная патология характеризуется поведенческими изменениями (апатия, приступы тревоги, изменения повседневных привычек, потеря способности к запоминанию информации и другие) и изменениями биохимического профиля, описанными в настоящей работе (1).

В ходе проведённых многочисленных исследований были выявлены метаболические и сигнальные пути этиологических изменений в клетках и тканях млекопитающих. Однако до настоящего времени не найдено препаратов и мишеней для них, приемлемых для подавления болезни.

Известно, что болезнь Альцгеймера характеризуется нарушением синаптических нейронных связей, деградацией глиальных клеток и нейровоспалительными процессами, известную роль в которых играет нарушения функциональности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), зависимой от обеспеченности энергетическими ресурсами, поставляемыми в том числе специальными транспортёрами, такими как МСТ1 и МСТ2.

Целью данной работы является выявление взаимосвязи между литературными сведениями относительно процессов патогенеза болезни Альцгеймера и данными проведённых экспериментов по определению концентраций важных маркерных белковых транспортёров МСТ1 и МСТ2.

Задачи исследования:

1. Провести измерения концентраций соединений, оказывающих влияние на патобиохимические процессы в организме (лактат, аденозинтрифосфат (АТФ), никотинадениндинуклеотидфосфат восстановленный (НАДФН), АДФ-рибозил циклаза/ циклическая АДФ-рибозил гидрозилаза 1 (CD38)).
2. Провести оценку содержания белковых транспортёров МСТ1 и МСТ2 в срезах ткани области гиппокампа CA1.
3. Выявить возможные причины изменения концентрации соединений при индукции экспериментальной болезни Альцгеймера.

Данные задачи были решены с использованием ряда методов:

- ИФА со спектрофотометрией/флуориметрией;
- Микродиализ;
- Конфокальная микроскопия;
- Гистохимическая окраска;
- Статистические тесты:
 - а. тест Стьюдента;
 - б. тест Мана-Уитни.

Болезнь Альцгеймера характеризуется потерей синаптических связей в ключевых областях неокортекса (2). Она вызывает прогрессирующую умственную отсталость, утрату способности к выполнению повседневных задач,

изменение эмоционального состояния человека, зрительно-ориентировочные искажения. А β способен также вызывать повышенную агрегацию тромбоцитов, что ведёт к закупориванию капилляров тканей и ишемии (3).

Изъято с 7 по 42 страницы в связи с авторскими правами

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AGE – англ. N-acylglucosamine 2-epimerase (N-ацилглюкозамин-2-эпимераза);
- АКТ – англ. RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, семейство неспецифических серин-треониновых киназ;
- АМРК – англ. adenosine monophosphate-activated protein kinase (аденозин монофосфат-активированная протеинкиназа);
- AP-1 – англ. adaptor protein-1 (адаптационный белок-1), транскрипционный фактор;
- APC – англ. anaphase-promoting complex (комплекс стимуляции анафазы);
- ApoE – англ. apolipoprotein E (аполипопротеин E);
- APP – англ. amyloid precursor protein (белок-предшественник амилоида)
- AQP4 – англ. aquaporin 4 (аквапорин 4);
- A β – англ. amyloid-beta (бета амилоид);
- BDNF – англ. brain-derived neurotrophic factor (синтезируемый мозгом нейротрофический фактор);
- CA1 – лат. cornu ammonis, область гиппокампа 1;
- CD38 – АДФ-рибозил циклаза / циклическая АДФ-рибозилгидролаза 1, англ. cluster differentiation 38 (кластер дифференцировки);
- CDK4 – англ. cyclin-dependent kinase 4 (циклин-зависимая киназа 4);
- c-jun – ядерный фактор, онкоген;
- CN – англ. cap nut («гайка», накидная гайка);
- cypD – англ. peptidyl-prolyl cis-trans isomerase (пептидил-пропил цис-транс изомераза);
- DC – англ. dummy canula (затыкающая канюля);
- EAAT – англ. excitatory amino acid transporter (переносчик аминокислот, вызывающих возбуждение);
- ERK – англ. extracellular signal-regulated kinase (внеклеточная сигнал-регулируемая киназа);
- GC – англ. guide canula (направляющая канюля);
- GFAP – англ. glial fibrillary acidic protein (глиальный фибриллярный окисленный белок);
- GLUT – англ. glucose transporter (транспортёр глюкозы);
- GR – англ. glutathione reductase (глутатион редуктаза);
- GSH – англ. glutathione (глутатион);
- GSK-3 β – англ. glycogen synthase kinase-3 β (гликоген синтаза киназа-3 β);
- GSSH – англ. glutathione dioxide (диоксид глутатиона);

- HIF-1 α – англ. hypoxia-inducible factor 1-alpha (индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа);
- IBA-1 – англ. allograft inflammatory factor-1 (воспалительный фактор аллотрансплантата-1);
- ICAM-1 – англ. intercellular adhesion molecule-1 (межклеточная адгезионная молекула-1);
- IDH2 – англ. isocitrate dehydrogenase 2 (изоцитрат дегидрогеназа 2);
- IGF-1 – англ. insulin-like growth factor-1 (инсулиноподобный фактор роста-1);
- IL-1 β – англ. interleukin-1 β (интерлейкин-1 β);
- IOD – англ. integrated optical density (интегрированная оптическая плотность);
- JNK – англ. jun nuclear kinase (ядерная киназа гена jun);
- LC3 – англ. light chain 3B (лёгкая цепь 3B), часть комплекса, ассоциированная с микротрубочками;
- LCAD – англ. long-chain alkyl-Coa dehydrogenase (длинноцепочечная алкил-КоА дегидрогеназа);
- LDHB – англ. lactate dehydrogenase B (лактатдегидрогеназа B);
- LRP1 – англ. prolown-density lipoprotein receptor-related protein 1 (рецептор-связанный липопротеин низкой плотности);
- MAPK – англ. mitogen-activated proteinkinase (митоген-активированная протеинкиназа);
- MCT1, MCT2 – монокарбоксильные транспортёры 1 и 2 типа;
- MnSOD – англ. mitochondrial superoxide dismutase (митохондриальная супероксид дисмутаза);
- mTOR – англ. mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих), специфическая серин-треониновая киназа;
- NFE2 – англ. nuclear factor erythroid 2 (ядерный фактор эритроид 2);
- NF- κ B – англ. nuclear factor-kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерный фактор энхансера лёгкой цепи каппа активированных B-клеток);
- NGD – англ. nicotinamide guanine dinucleotide (никотинамидгуанидинуклеотид);
- NSE – англ. neuronal-specific enolase;
- Parkin – англ. E3 ubiquitin-protein ligase parkin (E3 убиквитин-протеинлигаза parkin);
- PARP1 – англ. poly [ADP-ribose] polymerase 1 (поли[АДФ-рибозо]полимераза 1);
- PBS – англ. phosphate-buffered saline (фосфатно-солевой раствор);
- PI3K – англ. phosphatidylinositol-3-kinase (фосфатидилинозитол-3-киназа);

- Pin-1 – англ. peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1 (пептидил-пропил цис-транс изомеразы NIMA-взаимодействующая 1);
- PINK1 – англ. extracellular signal-regulated kinase 1 (внеклеточная сигнал-регулируемая киназа 1);
- PS1 – англ. presenilin 1 (пресенилин);
- RAGE – англ. receptor AGE (рецептор AGE);
- SDH – англ. succinate dehydrogenase (сукцинат дегидрогеназа);
- SIRT1 – англ. sirtuin-1 (сиртуин-1);
- SNP – англ. single nucleotide polymorphisms (однонуклеотидные замены);
- TREM2 – англ. triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (рецептор-триггер, экспрессируемый на миелоидных клетках 2);
- VCAM-1 – англ. vascular cell adhesion protein 1 (молекула адгезии сосудистых клеток 1);
- VEGF – англ. vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов);
- АМФ – аденозинмонофосфат;
- АТФ – аденозинтрифосфат;
- АФК – активные формы кислорода;
- БА – болезнь Альцгеймера;
- ВСК – вводная система канюлей;
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;
- ДСМО – диметилсульфоксид;
- ИФА – иммуноферментный анализ;
- МЭК – микроваскулярные эндотелиальные клетки;
- НАД⁺, НАДН – окисленная и восстановленная формы никотинамидадениндинуклеотида, соответственно;
- НАДФ⁺, НАДФН – окисленная и восстановленная формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата, соответственно;
- НВЕ – нейроваскулярная единица;
- ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были проанализированы изменения концентрации соединений – клеточных метаболитов и ферментов, оказывающих влияние на развитие БА и сопутствующих ей осложнений. Данные литературы под влиянием внутриклеточных факторов и животных моделей, использованных в эксперименте, могут значительно отличаться в разных работах, что потребовало основательного анализа возможных причин их изменений.

Первичные литературные данные оказались противоречащими результатам экспериментальных процедур, в случае измерения концентраций лактата, АТФ, НАДФН, однако при более детальном анализе метаболических путей, зависящих от концентрации ионов кальция (Ca^{2+}), воздействия сигнальных путей CD38, посмертных изменений в тканях головного мозга и гиппокампа, воздействии цитокинов и АФК выяснилось, что указанные противоречия могут быть разрешены, поскольку, согласно результатам проведённых экспериментов, в клетках НВЕ наблюдалась активизация компенсаторных механизмов, позволяющих предотвратить патологические изменения.

При указанных сведениях изменение содержания CD38, МСТ1 и МСТ2 в образцах тканей гиппокампа оказалось предсказуемым, что говорит о фундаментальной роли данных ферментов в возникновении и течении болезни Альцгеймера.

Указанные сведения могут позволить в дальнейшем выявить потенциальные мишени для фармацевтических препаратов для предотвращения развития и прогрессирования заболевания.

ВЫВОДЫ

Данные об изменении концентрации позволяют предположить, что:

- Происходят многочисленные нарушения метаболизма клеток, что приводит к разрушению структуры клеточных компонентов, и далее вызывает нарушения синтеза белков, участвующих в обеспечении контактов между клетками ГЭБ, после чего из-за проникновения токсичных для нервной ткани соединений развиваются нейровоспалительные изменения, приводящие к болезни Альцгеймера;
- Отсутствует значимое повышение концентрации лактата в гомогенатах гиппокампов мозга, что может быть вызвано посмертными изменениями состояния мозговой ткани (52) либо увеличением активности ферментов гликолиза и, соответственно, увеличением концентрации пирувата;
- Концентрация АТФ и, следовательно НАДФН, регулируются при помощи влияния на приток ионов Ca^{2+} , стимулирующих ферменты цикла Кребса (НАД⁺-изоцитратдегидрогеназу, α -кетоглутаратдегидрогеназу) (57), ферменты гликолитического процесса и сигнальный путь IGF-1 (55), (56);
- Содержание CD38 увеличивается (не достоверно), что стимулирует процесс высвобождения Ca^{2+} , увеличивающего интенсивность экспрессии белков, повышающих интенсивность катаболизма: процесса гликолиза, цикла Кребса, окисления карбоновых кислот, интенсифицирующего синтез АФК. Возможно, процесс увеличения интенсивности экспрессии CD38 ингибирует ишемию тканей (46);
- Снижается содержание транспортёров MCT1 и MCT2, что подтверждает данные литературы о нарушении энергетического баланса клеток НВЕ;
- экспрессия MCT1 происходит наиболее активно в эндотелиальных клетках; в то же время экспрессия MCT2 в астроцитах, что согласуется с теорией «лактатного челнока».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Migliaccio R. et al. Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias // *Cortex*. – 2020.
2. Huang Z. et al. Blood-brain barrier integrity in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2020. – pp. 100857.
3. Shen M. Y. et al. Amyloid beta peptide-activated signal pathways in human platelets // *European journal of pharmacology*. – 2008. – Т. 588. – №. 2-3. – pp. 259-266.
4. Borbon I. A., Erickson R. P. Interactions of Npc1 and amyloid accumulation/deposition in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's // *Journal of applied genetics*. – 2011. – Т. 52. – №. 2. – pp. 213-218.
5. Kanekiyo T. et al. Heparan sulphate proteoglycan and the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 constitute major pathways for neuronal amyloid- β uptake // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Т. 31. – №. 5. – pp. 1644-1651.
6. Rahman M. et al. Modulatory Effects of Autophagy on APP Processing as a Potential Treatment Target for Alzheimer's Disease // *Biomedicines*. – 2021. – Т. 9. – №. 1. – pp. 5.
7. Castro V. et al. Occludin regulates glucose uptake and ATP production in pericytes by influencing AMP-activated protein kinase activity // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2018. – Т. 38. – №. 2. – pp. 317-332.
8. Haque A. et al. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuroinflammation, neurodegeneration, and neuroprotection // *Brain sciences*. – 2018. – Т. 8. – №. 2. – pp. 33.
9. Nakagomi T. et al. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells // *Stem cells*. – 2015. – Т. 33. – №. 6. – pp. 1962-1974.
10. Tsai S. F. et al. Exercise counteracts aging related memory impairment: a potential role for the astrocytic metabolic shuttle // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2016. – Т. 8. – pp. 57.
11. Newington J. T., Harris R. A., Cumming R. C. Reevaluating metabolism in Alzheimer's disease from the perspective of the astrocyte-neuron lactate shuttle model // *Journal of neurodegenerative diseases*. – 2013. – Т. 2013.
12. Liu Z. Q. et al. NADPH protects against kainic acid-induced excitotoxicity via autophagy-lysosome pathway in rat striatum and primary cortical neurons // *Toxicology*. – 2020. – Т. 435. – pp. 152408.
13. Iliff J. J. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // *Science translational medicine*. – 2012. – Т. 4. – №. 147. – pp. 147ra111-147ra111.
14. Beauquis J. et al. Environmental enrichment prevents astroglial pathological changes in the hippocampus of APP transgenic mice, model of Alzheimer's disease // *Experimental Neurology*. – 2013. – Т. 239. – pp. 28-37.
15. Zenaro E., Piacentino G., Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease // *Neurobiology of disease*. – 2017. – Т. 107. – pp. 41-56.

16. Li C. et al. Pathological changes in neurovascular units: Lessons from cases of vascular dementia // *CNS Neuroscience & Therapeutics*.
17. Roboon J. et al. Deletion of CD38 suppresses glial activation and neuroinflammation in a mouse model of demyelination // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2019. – T. 13. – pp. 258.
18. Frontczak-Baniewicz M., Walski M. Ultrastructural features of the neurovascular unit in Alzheimer's neurodegeneration // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2006. – T. 57. – pp. 91.
19. Budinger T. F. Progenitor endothelial cell involvement in Alzheimer's disease // *Neurological research*. – 2003. – T. 25. – №. 6. – pp. 617-624.
20. Koizumi K., Wang G., Park L. Endothelial dysfunction and amyloid- β -induced neurovascular alterations // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2016. – T. 36. – №. 2. – pp. 155-165.
21. Aluko O. M. et al. Perturbed MAPK signaling in ASD: impact of metal neurotoxicity // *Current Opinion in Toxicology*. – 2021. – pp. 1-7.
22. Saha P., Guha S., Biswas S. C. P38K and JNK pathways are induced by amyloid- β in astrocyte: Implication of MAPK pathways in astrogliosis in Alzheimer's disease // *Molecular and Cellular Neuroscience*. – 2020. – T. 108. – pp. 103551.
23. Liu H., Zhang H., Ma Y. Molecular mechanisms of altered adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2021. – pp. 111452.
24. Pérez-Escuredo J. et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. – 2016. – T. 1863. – №. 10. – pp. 2481-2497.
25. Fuller S., Steele M., Münch G. Activated astroglia during chronic inflammation in Alzheimer's disease—do they neglect their neurosupportive roles? // *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*. – 2010. – T. 690. – №. 1-2. – pp. 40-49.
26. Sun Y. et al. Modulation of the Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle System contributes to Neuroprotective action of Fibroblast Growth Factor 21 // *Theranostics*. – 2020. – T. 10. – №. 18. – pp. 8430.
27. Shi Z. M. et al. Upstream regulators and downstream effectors of NF- κ B in Alzheimer's disease // *Journal of the neurological sciences*. – 2016. – T. 366. – pp. 127-134.
28. Dalsgaard M. K. Fuelling cerebral activity in exercising man // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2006. – T. 26. – №. 6. – pp. 731-750.
29. Bergersen L. H. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body — Brain interaction // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2015. – T. 35. – №. 2. – pp. 176-185.
30. Zhang M. et al. Lactate deficit in an Alzheimer disease mouse model: the relationship with neuronal damage // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2018. – T. 77. – №. 12. – pp. 1163-1176.

31. Lu W. et al. Changes in lactate content and monocarboxylate transporter 2 expression in A β 25-35-treated rat model of Alzheimer's disease // *Neurological Sciences*. – 2015. – T. 36. – №. 6. – pp. 871-876.
32. Smith D. et al. Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2003. – T. 23. – №. 6. – pp. 658-664.
33. Cadonic C., Sabbir M. G., Albeni B. C. Mechanisms of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease // *Molecular neurobiology*. – 2016. – T. 53. – №. 9. – pp. 6078-6090.
34. Xiong X. et al. Study of mitophagy and ATP-related metabolomics based on β -amyloid levels in Alzheimer's disease // *Experimental Cell Research*. – 2020. – T. 396. – №. 1. – pp. 112266.
35. Cha M. Y. et al. Mitochondrial ATP synthase activity is impaired by suppressed O-GlcNAcylation in Alzheimer's disease // *Human molecular genetics*. – 2015. – T. 24. – №. 22. – pp. 6492-6504.
36. Shimohama S. et al. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer's disease brains // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2000. – T. 273. – №. 1. – pp. 5-9.
37. Ghosh D., Levault K. R., Brewer G. J. Relative importance of redox buffers GSH and NAD (P) H in age-related neurodegeneration and Alzheimer disease-like mouse neurons // *Aging cell*. – 2014. – T. 13. – №. 4. – pp. 631-640.
38. Saharan S., Mandal P. K. The emerging role of glutathione in Alzheimer's disease // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2014. – T. 40. – №. 3. – pp. 519-529.
39. Altunoglu E. et al. Ischemia-modified albumin and advanced oxidation protein products as potential biomarkers of protein oxidation in Alzheimer's disease // *Geriatrics & gerontology international*. – 2015. – T. 15. – №. 7. – pp. 872-880.
40. Chini E. N., Dousa T. P. Enzymatic-synthesis and degradation of nicotinate adenine dinucleotide phosphate (NAADP), a Ca²⁺-releasing agonist, in rat tissues // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1995. – T. 209. – №. 1. – pp. 167-174.
42. Ziegler M. New functions of a long-known molecule // *European Journal of Biochemistry*. – 2000. – T. 267. – №. 6. – pp. 1550-1564.
43. Hayakawa K. et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke // *Nature*. – 2016. – T. 535. – №. 7613. – pp. 551-555.
44. Liao S. et al. CD38 is involved in cell energy metabolism via activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in cervical cancer cells // *International journal of oncology*. – 2020. – T. 57. – №. 1. – pp. 338-354.
45. Malavasi F. et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology // *Physiological reviews*. – 2008. – T. 88. – №. 3. – pp. 841-886.
46. Ge Y. et al. CD38 affects the biological behavior and energy metabolism of nasopharyngeal carcinoma cells // *International journal of oncology*. – 2019. – T. 54. – №. 2. – pp. 585-599.

47. Lum J. J. et al. The transcription factor HIF-1 α plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis // *Genes & development*. – 2007. – T. 21. – №. 9. – pp. 1037-1049.
48. Camacho-Pereira J. et al. CD38 dictates age-related NAD decline and mitochondrial dysfunction through an SIRT3-dependent mechanism // *Cell metabolism*. – 2016. – T. 23. – №. 6. – pp. 1127-1139.
49. Epelbaum S. et al. Acute amnestic encephalopathy in amyloid- β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion in vivo // *Neurobiology of aging*. – 2015. – T. 36. – №. 6. – pp. 2043-2052.
50. Sipos E. et al. β -Amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: Implications for Alzheimer's disease // *Neuroscience*. – 2007. – T. 147. – №. 1. – pp. 28-36.
51. de Oliveira G. C. et al. Measuring CD38 Hydrolase and Cyclase Activities: 1, N⁶-Ethenonicotinamide Adenine Dinucleotide (ϵ -NAD) and Nicotinamide Guanine Dinucleotide (NGD) Fluorescence-based Methods // *Bio-protocol*. – 2018. – T. 8. – №. 14.
52. Yates C. M. et al. Enzyme activities in relation to pH and lactate in postmortem brain in Alzheimer-type and other dementias // *Journal of neurochemistry*. – 1990. – T. 55. – №. 5. – pp. 1624-1630.
53. Zhao H. et al. Frontal cortical mitochondrial dysfunction and mitochondria-related β -amyloid accumulation by chronic sleep restriction in mice // *Neuroreport*. – 2016. – T. 27. – №. 12. – pp. 916.
54. Chin D. et al. Adenosine triphosphate concentrations are higher in the brain of APOE3-compared to APOE4-targeted replacement mice and can be modulated by curcumin // *Genes & nutrition*. – 2014. – T. 9. – №. 3. – pp. 397.
55. Hedskog L. et al. Modulation of the endoplasmic reticulum–mitochondria interface in Alzheimer's disease and related models // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – T. 110. – №. 19. – pp. 7916-7921.
56. Fu W., Jhamandas J. H. Role of astrocytic glycolytic metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis // *Biogerontology*. – 2014. – T. 15. – №. 6. – pp. 579-586.
57. Singh S., Mabalirajan U. Mitochondrial calcium in command of juggling myriads of cellular functions // *Mitochondrion*. – 2021.

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Институт фундаментальной биологии и биотехнологии
Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

В.А. Кратасюк В.А. Кратасюк

« 21 » июня 2021 г.

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

06.03.01 – Биология

Дифференциальный анализ экспрессии MCT1 и MCT2 в клетках НВЕ
гиппокампа мыши при экспериментальной болезни Альцгеймера

Научный руководитель Лопатина 21.06.21 проф., д. б. н., PhD О.Л. Лопатина
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия

Научный консультант Харитонов 21.06.21 научн. сотрудн., к. фарм. н. Е.В. Харитонова
подпись, дата должность, ученая степень инициалы, фамилия

Выпускник Марченко 21.06.2021 С.А. Марченко
подпись, дата

Красноярск 2021