



НОВ БЪЛГАРСКИ УНИВЕРСИТЕТ

Департамент Информатика

Бакалавърка програма Информатика

**Автоматизиран биоинформатичен анализ  
на генетични варианти, потенциално  
свързани със стареенето**

Дипломна работа на  
Михаил М. Здравков

*Научни ръководители:*  
доц. д-р Милена Георгиева  
Момчил Топалов

*Ръководител катедра:*  
гл. ас. д-р Методи Трайков

София 2022



# Съдържание

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Увод</b>                                   | <b>5</b>  |
| <b>2</b> | <b>Литературен обзор</b>                      | <b>7</b>  |
| 2.1      | Значение на стареенето . . . . .              | 7         |
| 2.1.1    | Дефиниция . . . . .                           | 7         |
| 2.1.2    | Физиологични ефекти . . . . .                 | 7         |
| 2.1.3    | Демографски и икономически ефекти . . . . .   | 8         |
| 2.2      | Молекулярно-биологични теории                 |           |
|          | за стареенето . . . . .                       | 9         |
| 2.2.1    | Натрупване на геномни изменения . . . . .     | 9         |
|          | <b>Използвани външни библиотеки и софтуер</b> | <b>10</b> |
|          | <b>Библиография</b>                           | <b>12</b> |



# 1. Увод

Стареенето е естествен процес, който има огромно значение както за отделния индивид, така и за обществото като цяло. С напредването на възрастта, рискът от разнообразни заболявания като рак, болест на Алцхаймер, диабет, сърдечно-съдови заболявания и др. нараства значително. Смята се, че около две-трети от смъртните случаи при хора се дължат на заболявания, свързани с възрастта. Същевременно, с глобалното нарастване на средната продължителност на живота, проблемите на стареенето засягат все повече хора и имат все по-голямо обществено значение. От социална гледна точка, стареенето оказва значителен икономически и демографски ефект.

Установено е, че процесът на стареене се влияе както от генетични, така и от епигенетични фактори. Въпреки това, този процес все още не е достатъчно добре разбран от науката, поради което е трудно да се създадат ефективни методи за терапия и справяне с негативните му ефекти.

Основен подход при изследването на генетичната основа на стареенето е анализът на генетични варианти. При такива изследвания е необходима обработката на големи обеми от данни, което налага нуждата от използване на специализиран биоинформатичен софтуер. Налични са множество различни инструменти, покриващи различни аспекти от обработката на файлове с генетични варианти - анотация, филтриране, анализ и тн. Повечето от тях, обаче, изискват значителни технически познания, което ги прави трудни за използване от специалисти в други области, като биология и генетика.

Целта на настоящата дипломна работа е създаването на интегрирана софтуерна система за биоинформатични изследвания на генетични варианти и предсказване на тяхната потенциална асоциация с процеса на стареене. Надяваме се, чрез създаване на по-достъпен инструмент, да допринесем за

бъдещи изследвания на процеса на стареене и за търсенето на ефективни терапии против негативните му ефекти.

## 2. Литературен обзор

### 2.1 Значение на стареенето

#### 2.1.1 Дефиниция

Въпреки, че концепцията за стареене е универсално разбираема, формалната ѝ дефиниция не е тривиална и множество автори дават твърде различни определения за този термин. Аркинг (2006, стр. 11) прави преглед на наличната литература и, в резултат, предлага следната дефиниция[1]:

*„Стареенето е независима от времето поредица от кумулативни, прогресивни, свойствени и вредящи структурни и функционални промени, които обикновено започват да се изразяват при репродуктивната зрялост и приключват със смъртта.“*

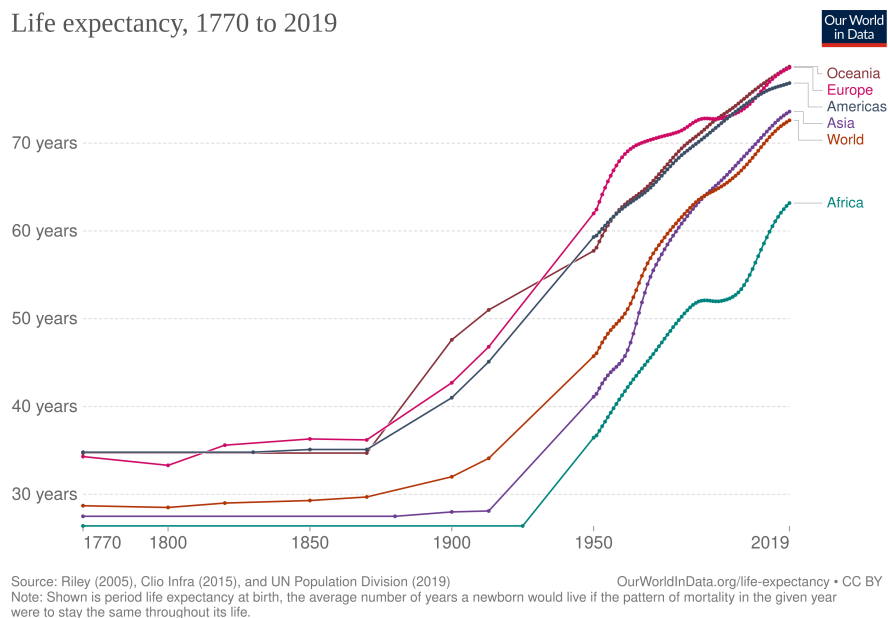
Макар времето да няма каузална връзка с ефектите на стареенето, то корелацията помежду им е причина обикновено да се говори за ефектите на стареенето като за нещо, настъпващо с напредването на възрастта.

#### 2.1.2 Физиологични ефекти

Стареенето оказва изключително голям ефект върху човешкото тяло. То обикновено включва широк спектър от различни физиологични промени, които влошават жизнеността и качеството на живот на индивида. Примери за това са понижена фертилност при жените[4]; загуба на телесна маса[13]; влошен слух[3]; повишен риск от хронични заболявания[5][12]; хронична болка[9]; загуба на сила и еластичност в мускулно-скелетната система; понижена способност за устояване на инфекции, екстремни температури и др. видове стрес; влошаване на зрението; загуба на неврологични функции[15] и др.

### 2.1.3 Демографски и икономически ефекти

През последния един век очакваната продължителност на живота в целия свят драстично се е повишила[17] (виж фиг. 2.1). Освен безспорните ползи, това води и до редица проблеми. Удължаването на продължителността на живота, в комбинация с наблюдавания спад на раждаемостта, се очаква да доведе до застаряване на населението[6]. Световната Здравна Организация (СЗО) предупреждава, че се очаква между 2015 и 2050 броят на хората над 60-годишна възраст да се повиши от 12% от населението до 22%[10]. Същевременно, по данни на СЗО, увеличаването на продължителността на живота (с 6 години за периода между 2000 и 2019) изпреварва увеличаването в продължителността на здравословния живот (с 5.4 години за същия период)[11].



Фигура 2.1: Очаквана продължителност на живота за различни региони

Застаряването на населението би оказало неблагоприятен ефект и върху икономиката на държавите. Първо, заради увеличаването на дяла на хора, които не участват в работната сила. Второ, поради това, че здравните системи ще бъдат допълнително натоварени с по-голям брой хора в напреднала възраст, за които рисковете от хронични заболявания са значително по-големи.



## 2.2 Молекулярно-биологични теории за стареенето

Стареенето е въпрос, който вълнува учените от дълго време. През 1990-та, Медведев твърди, че вече съществуват над 300 теории за стареенето[8]. Въпреки постигнатият значителен прогрес през последните години в областта на геронтологията, причините за стареенето все още остават ненапълно обяснени. Това се дължи на факта, че стареенето е сложен процес, в който са намесени множество фактори. Все още липсва голяма обединяваща теория на стареенето, която да обясни изцяло процеса, но съществуват множество теории, които дават добра представа за различни негови аспекти[15]. Кратък преглед на основните такива е представен по-долу:

### 2.2.1 Натрупване на геномни изменения

Изменения в ДНК молекулите могат да настъпят както в следствие на вътрешноклетъчни фактори, така и поради въздействието на външни мутагени. Примери за вътрешноклетъчни фактори са случайни грешки при репликация и оксидативния стрес, предизвикан от натрупването на свободни радикали[16]. Външните мутагени могат да бъдат разделени на три вида - физични, химични и биологични. Пример за физичен мутаген е радиацията[2], а за биологичен вирусните инфекции, които също могат да предизвикат генетични мутации. Измененията в ДНК молекулите включват различни видове мутации като точкови мутации, делеции и инсерции, транслокации, инверсии и др.

Съществуват механизми, чрез които клетките засичат мутациите и ги поправят. Основни такива механизми са гените АТМ и р53. Все пак, тези механизми не са ефективни на 100% и ефективността им допълнително спада с възрастта[7]. В резултат, в течение на времето, ДНК молекулите акумулират все повече мутации. Смята се, че тази геномна нестабилност е един от основните фактори, допринасящи за процеса на стареенето[14].

# Използвани външни библиотеки и софтуер

# Библиография

- [1] R. Arking. *Biology of Aging: Observations and Principles*. Oxford University Press, 2006.
- [2] L. H. Breimer. Ionizing radiation-induced mutagenesis. *Br J Cancer*, 57(1):6–18, Jan 1988.
- [3] K. Feder, D. Michaud, P. Ramage-Morin, J. McNamee, and Y. Beaugard. Prevalence of hearing loss among Canadians aged 20 to 79: Audiometric results from the 2012/2013 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep*, 26(7):18–25, Jul 2015.
- [4] K. George and M. S. Kamath. Fertility and age. *J Hum Reprod Sci*, 3(3):121–123, Sep 2010.
- [5] E. B. Larson, K. Yaffe, and K. M. Langa. New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med*, 369(24):2275–2277, Dec 2013.
- [6] W. Lutz, W. Sanderson, and S. Scherbov. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*, 451(7179):716–719, Feb 2008.
- [7] Mark T. Mc Auley, Alvaro Martinez Guimera, David Hodgson, Neil Mcdonald, Kathleen M. Mooney, Amy E. Morgan, and Carole J. Proctor. Modelling the molecular mechanisms of aging. *Bioscience Reports*, 37(1), 02 2017. BSR20160177.
- [8] Zhores A Medvedev. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biological Reviews*, 65(3):375–398, 1990.
- [9] AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(6 Suppl):S205–224, Jun 2002.
- [10] World Health Organization. *World report on ageing and health*. World Health Organization, 2015.

- [11] World Health Organization. Life expectancy and healthy life expectancy - data by country. *Published online*, 2020.
- [12] Sahdeo Prasad, Bokyoung Sung, and Bharat B. Aggarwal. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: Role of chronic inflammation. *Preventive Medicine*, 54:S29–S37, 2012. Dietary Nutraceuticals and Age Management Medicine.
- [13] R. P. Spencer. Organ/body weight loss with aging: evidence for coordinated involution. *Med Hypotheses*, 46(2):59–62, Feb 1996.
- [14] J. Vijg and Y. Suh. Genome instability and aging. *Annu Rev Physiol*, 75:645–668, 2013.
- [15] Jose Viña, Consuelo Borrás, and Jaime Miquel. Theories of ageing. *IUBMB life*, 59(4-5):249–254, 2007.
- [16] David Wang, Deborah A. Kreutzer, and John M. Essigmann. Mutagenicity and repair of oxidative dna damage: insights from studies using defined lesions. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 400(1):99–115, 1998.
- [17] Richard Zijdeman and Filipa Ribeira da Silva. Life Expectancy at Birth (Total). 2015.