

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СТАРЕНИЯ

Программа курса лекций

Москва 2013

Программа курса «Генетические факторы старения» для студентов, аспирантов, стажеров научно-образовательных центров

Программа курса подготовлена с использованием материалов, полученных в рамках проекта «Новые геномные подходы для идентификации молекулярно-генетических факторов старения», финансируемого Министерством образования и науки по Программе "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" (Соглашение № 8053 от 20.07.2012 г.)

Составители:

доктор биол. наук, проф. Е.И. Рогаев
канд. биол. наук, С. С. Кунижева

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Цели и задачи курса

Существенное увеличение доли пожилых людей в структуре населения экономически развитых и развивающихся стран, ставшее особенно заметным в последние десятилетия, вызывает огромный интерес к геронтологии и, прежде всего, к изучению первичных механизмов старения и биологических факторов, определяющих продолжительность жизни. Выявление фундаментальных механизмов старения, в том числе генетически обусловленных, является необходимой предпосылкой для продления жизни и разработке эффективных мер сохранения активного долголетия.

Процесс старения для человека является неизбежным. Но почему человек стареет, что такое старение с биологической точки зрения и какие процессы приводят к старению – ключевые вопросы, которые стоят перед исследователями. Кроме того, старение человека часто сопровождается возрастными заболеваниями, такими, как сердечнососудистые заболевания, атеросклероз, слабоумие, диабет II типа, болезнь Альцгеймера, остеопороз и рак. На клеточном уровне старение, помимо всего прочего характеризуется снижением скорости деления клеток, изменениями в экспрессии генов, и изменениями в ответе на внутри и внеклеточные воздействия. Эти возрастозависимые физиологические изменения, а также молекулярные и биохимические механизмы, которые лежат в их основе, являются предметом исследований ученых на протяжении нескольких десятилетий. Несмотря на то, что генетика старения и продолжительности жизни — молодое направление в науке (первые «геронтогены» были открыты у модельных животных в 90-х гг.), вероятно, что уже в ближайшем будущем человек станет первостепенным источником информации о генетических механизмах старения, вытеснив другие объекты исследований на второй план. Практическое применение знаний генетики продолжительности жизни и старения является необходимым условием достижения здорового долголетия у человека.

Основная цель курса – дать учащимся целостную и логически последовательную систему современных знаний в области молекулярно-генетических механизмов старения и долголетия и методов противодействия старению. Познакомить студентов с основами фундаментальной проблемы биологии – старением организмов и научными дисциплинами, изучающими данную проблему.

Цикл лекций отражает современное состояние молекулярно-генетических исследований фундаментальных основ долголетия у человека, их методологию и историю развития, а также новейшие достижения в данной области.

Знакомство с методологией и фактологией изучения генетических факторов старения и долголетия человека способствует формированию у студентов адекватного мировоззрения в отношении наследственных и средовых причин старения человека и перспектив в профилактике преждевременного старения и возрастной патологии.

Задачи курса:

- познакомить студентов с основными современными теориями старения, показать весь спектр исследований в области генетики старения;
- дать конкретные знания о методологии и методах данной отрасли знаний, об основных результатах исследований; обеспечить их грамотную интерпретацию;
- показать перспективные направления генетических исследования старения, социальную и медицинскую значимость молекулярно-генетических факторов старения у человека.

Требования к уровню освоения содержания курса

Для успешного изучения курса обучающемуся необходимо знать основы генетики, биохимии, молекулярной биологии. По окончании изучения указанной дисциплины студент должен:

- иметь представление о генетических старения и современных методах их исследования;
- ориентироваться в специальной и справочной литературе по теме курса.

Формы контроля:

В течение семестра студенты готовят рефераты по каждому отдельному разделу курса генетических факторов старения, включая краткие обзоры по описанию современных теорий старения, молекулярно-генетических механизмов, влияющих на долголетие, а также обзоры, содержащие основные методы изучения генетики старения и долголетия, изучаемых в рамках курса. Оценка знаний студентов проводится в форме экзамена в конце семестра.

Программа курса состоит из семи разделов, включающих девятнадцать тем:

Раздел 1. Краткий обзор современных теорий старения организмов.

Раздел 2. Биомаркеры и индикаторы старения. Геронтогены.

Раздел 3. Основные направления поиска генов, изменения активности которых ведет к долголетию.

Раздел 4. Столетние долгожители и семейные когорты долгожителей, как модель для изучения генетических аспектов старения и долголетия.

Раздел 5. Применение метода GWAS для идентификации генов-кандидатов возрасто-зависимых заболеваний.

Раздел 6. Регуляторные (эпигенетические) факторы при старении

Раздел 7. Использование новейших технологий секвенирования (NGS – Next-generation sequencing) для выяснения механизмов старения.

РАЗДЕЛ 1. Краткий обзор современных теорий старения организмов

Современный анализ многочисленных теорий старения свидетельствует о концептуальном понимании старения не как заранее запрограммированного процесса повреждения и угасания организма, а как сложного, комплексного процесса адаптации со сложными регуляторными изменениями, поиск и воздействие на которые могут предупредить развитие патологических состояний, усугубляющих старение, повысить качество здоровья и жизни людей пожилого и старческого возраста.

1.1. Классические биологические теории старения. Теория «накопления мутаций» П. Медавара. «Антагонистическая плейотропия» Д. Вильямса. Теория «отработанной сомы» (disposable soma theory) Т. Кирквуда. Теория «программы продолжительности жизни»

1.2. Биохимические и клеточные теории старения. Свободно-радикальная теория старения. Митохондриальная теория старения. Теломерная теория старения. Воспалительная гипотеза старения. Иммунная теория старения. Нейроэндокринная теория старения. Теория «перекрестных сшивков» или теория гликолизирования белков.

1.3. Молекулярные механизмы старения. Метилирование ДНК и старение. Гликозилирование белков и ДНК. Эпигенетическая теория старения.

РАЗДЕЛ 2. Биомаркеры и индикаторы старения. Геронтогены

2.1. Интегральные биомаркеры старения. Молекулярные биомаркеры старения. Теломеры и теломераза. Индикаторы окислительного повреждения. Антиокислительные ферменты как биомаркеры старения. Уровень активности NADH и FAD как биомаркер старения.

2.2. Генетические маркеры старения. Геронтогены – гены, связанные с

долголетием. Современная классификация геронтогенов: гены «переключатели» онтогенетических программ (отвечают за восприятие и передачу внешнесредовых и эндогенных сигналов в организме), вовлеченные в сигналинг. Гены-медиаторы стрессоустойчивости, гены-эффекторы стрессоустойчивости, гены «жизнеспособности» клетки, контролирующие гены «домашнего хозяйства», гены-регуляторы онкосупрессии, клеточного старения и апоптоза, гены мтДНК.

РАЗДЕЛ 3. Основные направления поиска генов, изменения активности которых ведет к долголетию

3.1. Модельные исследования генетических основ долголетия на культурах клеток. Исследования модельных животных *in vivo* (QTL-анализ, гипоморфные мутации, делеции, сверхэкспрессия). Экспериментальные модели с замедленным и ускоренным старением. Сравнительная биология старения у групп живых существ, характеризующихся «пренебрежимым» старением. Молекулярно-генетический анализ механизмов, обуславливающих синдромы ускоренного старения.

РАЗДЕЛ 4. Столетние долгожители и семейные когорты долгожителей, как модель для изучения генетических аспектов старения и долголетия

4.1. Изучение полиморфизма единичных нуклеотидов у групп людей с различной продолжительностью жизни.

4.2. Лонгитюдное (долговременное) исследование пар сибсов (близких родственников) среднего возраста, дискордантных (различающихся), либо конкордантных (сходных) по скорости снижения разнообразных

физиологических функций с последующим сопоставлением полученных результатов с данными о долголетию изученных индивидов.

4.3. Картирование локусов долголетия у представителей семей долгожителей.

4.4. Поиск аллельных вариантов генов, обуславливающих экстраординарное продление жизни людей (90-100 лет).

4.5. Сравнение экспрессии генов различных тканей (мозга, мышц, печени, почек) стареющих и молодых индивидуумов для поиска генов, обуславливающих тканеспецифические механизмы старения.

РАЗДЕЛ 5. Применение метода полногеномного анализа ассоциаций для идентификации генов-кандидатов возрасто-зависимых заболеваний

5.1. Схема комплексного экспериментального исследования с применением GWAS-технологий для поиска генов-кандидатов долголетия у человека.

5.2. Международные базы данных генов, ассоциированных с продолжительностью жизни у человека.

5.3. Каталоги локусов и аллельных вариантов генов, обеспечивающих семейное долгожительство у человека (90 лет и более), полиморфизмов, ассоциированных с конкретными возрастзависимыми заболеваниями.

РАЗДЕЛ 6. Регуляторные (эпигенетические) факторы при старении

6.1 Механизмы эпигенетического контроля: метилирование гистонов, ДНК, компактизация хроматина, регуляция на уровне РНК (в частности РНК-интерференция), прионизация белков, ковалентная модификация гистоновых белков, экспрессия регуляторных некодирующих РНК и инактивация X-хромосом.

РАЗДЕЛ 7. Использование новейших технологий секвенирования (NGS – Next-generation sequencing) для выяснения механизмов старения

7.1. Возможности использования технологий широкомасштабного параллельного секвенирования (NGS) при исследовании внутри- и межклеточной изменчивости при анализе полиморфизмов генов, ассоциированных с долголетием у человека.

7.2. Применение NGS-платформ для исследования возрастных изменений у человека. Изучению экспрессии геронтогенов с помощью NGS-метода секвенирования транскриптомов (RNA-seq).

7.3. Использование технологии ChIP-Seq, для изучения эпигеномов человека при старении.

ЛИТЕРАТУРА

Основная литература:

1. Анисимов В.Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России. Успехи геронтол. 2003; Т. 12.С. 9-27.
2. Баранов В. С., Глотов О. С. , Баранова Е. В. Геномика старения и предиктивная медицина .Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 329–338.
3. Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика. Генетика. 2006. Т. 42, № 9. С. 1186-1199.
4. Москалев АА Генетика и эпигенетика старения и долголетия .Экологическая генетика, 2013. Т.11, N1. С. 3-11.
5. Москалев А.А. Старение и гены. Санкт-Петербург. Наука. 2008.
6. Шарман А., Жумадилов Ж. Научные основы качественного долголетия и антистрания . Нью-Йорк. 2011
7. Bell J.T. Epigenome-Wide Scans Identify Differentially Methylated Regions for Age and Age-Related Phenotypes in a Healthy Ageing Population .PLoS Genet. 2012, V.4, №8. P. 1002629.
8. de Magalhães J.P., Finch C.E., Janssens G.I Next-generation sequencing in aging research: emerging applications, problems, pitfalls and possible solutions. Ageing. Res Rev. 2010. V.3.P. 315-323.
9. Gravina S., Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity . Pflugers Arch. 2010. V. 459. P. 247-258.
10. Soerensen M. Genetic variation and human longevity. DanMed J. 2012, V. 5, № 59. P. B4454.

11. Tan Q., Kruse T.A., Christensen K. Design and analysis in genetic studies of human ageing and longevity. *Ageing Res Rev.* 2006, №5. P. 371–387.
12. Vijg J., Suh Y. Genetics of longevity and aging . *Annu Rev Med.* 2005, № 56. P. 193–212.
13. Wheeler H.E., Kim S.K.. Genetics and genomics of human ageing . *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011, Vol. 366, № 1561. P. 43–50.

Дополнительная литература:

1. Ahmed A., Tollefsbol T. Telomeres and telomerase: basic science implications for aging . *J Am Geriatr Soc.* 2001, №49. P. 1105–1109.
2. Deelen J., Beekman M., et al. Genome-wide association study identifies a single major locus contributing to survival into old age; the APOE locus revisited. *Aging Cell.* 2011. V. 4, № 10. P. 686-698.
3. Finch C.E. *The Biology of Human Longevity.* Academic Press, Burlington, MA, USA, - 2007.
4. Guarente L., Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature.* 2000, V. 6809, № 408. P. 255-262.
5. Kirkwood T.B., Austad S.N. Why do we age? *Nature.* 2000, V. 6809, №408. P. 233-238.
6. Martin G.M., Bergman A., Barzilai N. Genetic determinants of human health and life span: progress and new opportunities. *PLoS Genet.*, 2007. V. 7., №3 . P. 125.
7. Slagboom P. E., Beekman M., et al. *Biological Sciences.* 2011, V.1561, №366. P. 35-42.
8. Vaïserman A.M., Voïtenko V.P., Mekhova L.V. Epigenetic epidemiology of age-related diseases .*Ontogenez.* 2011, V.1, №42. P. 30-50.