

О.М. Вайсерман

Програмування потенціалу життєздатності у ранньому онтогенезі як прояв епігенетичної адаптації організму

В последние годы предложен ряд новых гипотез старения, постулирующих важность условий раннего онтогенеза в формировании потенциала здоровья и долгожительства. Обычно предполагается, что в основе подобных долговременных эффектов лежат те же механизмы, которые определяют «клеточную память», а именно, процессы на эпигенетическом уровне. Получено много доказательств, что эпигенетические модификации (изменения экспрессии генов, не сопровождающиеся изменениями структуры ДНК), индуцированные влиянием факторов среды, могут определять многие аспекты старения, а также этиологию и патогенез возрастных заболеваний. При определенных условиях возможны и позитивные эффекты (эпигенетическая адаптация). Изменения экспрессии генов были обнаружены при всех продлевающих жизнь «гормезисных» воздействиях: облучении, тепловом и холодовом шоках, калорийном ограничении рациона и гипергравитации, а также при влиянии геропротекторов (например, антиоксидантов). Вероятно, продлевающие жизнь эффекты могут быть скорее следствием неспецифического (гормезисного), чем специфического (геропротекторного) влияния этих факторов, и индукция транскрипционных изменений – общим механизмом всех этих воздействий. Если это так, направленные вмешательства в эпигенетические процессы (например, при помощи пре- и постнатальных умеренных стрессов) могут быть использованы для модуляции процессов старения и продления здоровой жизни.

Традиційно геронтологічні дослідження зосереджені на пізніх етапах життя при практично повному ігноруванні процесів, пов'язаних з розвитком організму. Дотепер єдине виключення – теорія, що постулює залежність перебігу старіння від особливостей раннього онтогенезу («developmental theory of ageing») [31, 32]. Нещодавно, однак, ситуація радикально змінилася. Було запропоновано декілька нових гіпотез старіння, котрі припускають важливість перебігу ранніх етапів розвитку у визначенні потенціалу здоров'я та тривалості життя [11, 13, 15, 24, 29, 49].

Ферментативний імпринтинг

Відомо, що велика кількість гормонів, харчових і чужорідних речовин індукує у

клітинах тварин транскрипцію генів, що кодують ферменти, які в свою чергу реалізують гормональні ефекти та метаболізують харчові субстрати і ксенобіотики [7]. Введення таких індукторів дорослим тваринам спричинює короткочасне посилення експресії індукованих генів. Продемонстровано, що повторне введення індукторів новонародженим тваринам у перші два тижні їх життя призводить до того, що зміни в експресії індукованих генів зберігаються протягом багатьох місяців або навіть усього життя тварин [10]. Таке явище стійкої зміни активності неонатально індукованих ферментів було названо «ферментативним імпринтингом» [8]. Отримані дані дали змогу висловити припущення, що у геномі дорослих імпринтованих тварин

© О.М. Вайсерман

стають постійно доступними для транскрипції ділянки ДНК (гени або регуляторні генетичні елементи), які не транскрибуються в інтактних тварин (або транскрибуються слабо), а транскрипція інших ділянок ДНК різко знижується або припиняється взагалі. Автори роблять висновок, що генетичний апарат клітин ссавців у ранній постнатальний період характеризується підвищеною чутливістю до інтенсивної індукції ДНК-залежного синтезу РНК, що контролює синтез адаптивних ферментів та інших білків [9]. До змін, аналогічних пре/постнатальній гормональній індукції, призводить і застосування стресу [2, 7].

Були отримані докази, що навіть слабкі впливи у ранньому онтогенезі, які не викликають явних морфологічних порушень, можуть призводити до довготривалих відхилень у розвитку нервової та ендокринної систем [1–5]. Продемонстровано, що пренатальний стрес у ссавців може стимулювати тривалі зміни у мозкових структурах і функціях та у гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій осі. Так, застосування стресу «вимушеної нерухомості» у самиць щурів протягом третього тижня вагітності призводило до того, що пренатально стресовані новонароджені щури демонстрували більш довгу тривалість секреції кортикостерону після застосування аналогічного стресу у віці 90 діб [4]. Було показано, що різні фізіологічні впливи, подібно до неонатальної індукції певних генів, спричиняють стабільні зміни у транскрипційній активності геному та у спектрі транскрибованих РНК, які забезпечують стійкі зміни експресії генів [9]. Продемонстровано, що від впливів, яких зазнає організм у період внутрішньоутробного розвитку, значною мірою залежить формування адаптаційних механізмів. Показано, що пренатальний стрес може призводити до змін у реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи та до порушення перебігу загального адаптаційного синдрому [1, 3].

Прогностичний адаптивний відгук

Виявлено, що експериментальні тварини можуть реалізовувати різні адаптаційні стратегії відповідно до особливостей оточення, у якому вони, згідно з «перинатальними очікуваннями», будуть жити. У сучасній літературі такий різновид адаптації називають «прогностичним адаптивним відгуком» (predictive adaptive response) [41]. Часто ці стратегії залежать від певних нейрогуморальних «реплік», завдяки яким ембріон, опосередковано через материнський організм, отримує інформацію щодо актуального оточення. У разі відповідності умов оточення після народження таким, що очікувалися «перинатально», організм отримує додаткові переваги щодо виживання, якщо ж ні – це може йому шкодити, наприклад, спричиняти певні захворювання (зокрема, кардіоваскулярні та метаболічні розлади) на пізніх етапах життя [15].

Епігенетичне програмування

Багато авторів припускають, що подібні ефекти залежать від подій, що відбуваються на епігенетичному рівні [26, 28, 39]. До епігенетичних процесів відносять зміни активності (експресії) генів (спричинені метилуванням/деметилуванням ДНК, модифікацією гістонів хроматину тощо), що не супроводжуються змінами структури ДНК. Ці процеси відіграють ключову роль у розвитку [23]. Виявлено, що вони є вкрай чутливими до факторів оточення [40], особливо на «сенситивних» стадіях розвитку, коли клітини організму ще не завершили процесів диференціювання та спеціалізації [37]. Епігенетичні зміни, індуковані певними впливами (наприклад, стресами) у ранньому онтогенезі, можуть відтворюватись у низці клітинних поколінь протягом довгого часу, інколи навіть упродовж усього життя організму [46, 47]. Зауважимо, що й геропротекторні (тобто, такі, що подовжують тривалість життя) втручання виявилися найбільш ефективними, коли їх застосовували на ранніх етапах життя дослідних

тварин [22]. Індуковані чинниками оточення протягом «сенситивних» періодів розвитку (зокрема, у ссавців – пренатального та неонатального періодів) зміни спектра генетичної експресії можуть відтворюватися довгостроково навіть після зникнення сигналу, що призвів до їх виникнення, і, таким чином, тривало впливати на фенотип [43]. Існування феномену «довгострокового програмування» (епігенетичного імпринтування) було неодноразово підтверджено у дослідках на експериментальних організмах [33].

Епігенетичні механізми також визначають різні аспекти старіння, зокрема, етіологію та патогенез пов'язаних з віком хвороб, які є невід'ємною частиною процесу «нормального» старіння [17, 18]. У багатьох видів епігенетичні механізми відіграють важливу роль у детермінації тривалості життя. Наприклад, у деяких видів «соціальних» комах (бджіл, мурах) королеви живуть приблизно у 10 разів довше, ніж робочі індивідууми, що не здатні до репродукції [27]. Оскільки королеви і робочі комахи, які належать до однієї сім'ї, генетично тотожні, такі значні фенотипічні розбіжності між ними можуть бути спричинені виключно різницею у генетичній експресії [19, 25].

Епігенетична адаптація

Зміни генетичної експресії також є ключовими у формуванні одного з видів адаптації, який розпочали активно вивчати останніми роками, а саме, епігенетичної адаптації [44, 45]. Цей вид адаптації дає змогу організму цілеспрямовано змінювати спектр генетичної експресії таким чином, щоб бути максимально пристосованим до умов життя, що очікуються. Відомий етолог Патрік Бейтсон у своїх працях наводить приклад коників, які живуть у східно-африканській савані [14]. У нормі ці коники зелені. Але, якщо вони вилуплюються з кладки яєць, які залишаються живими під час пожежі, то мають чорний колір. Це дозволяє комахам уникати загибелі, оскільки,

якби вони залишалися зеленими, їх могли б легко побачити на чорному ґрунті птахи. А їхні нащадки, котрі з'являються на світ після пожежі, коли трава у савані відростає, знов мають зелений колір. Отже, генетично ідентичні особини можуть бути фенотипічно дуже відмінні залежно від того, які сигнали оточення вони отримують протягом розвитку, і ці відмінності мають адаптивне значення і визначаються епігенетичними змінами, що індуковані цими сигналами. Останніми роками механізми епігенетичної адаптації активно вивчаються групою німецьких дослідників під керівництвом Барбари Тшентке. Вони визначили, що, якщо пташині яйця під час інкубації підлягають дії температурних стресів, птахи, що з них вилуплюються, демонструють протягом життя зміни у термосенситивності нейронів гіпоталамуса, які мають адаптивний характер [44, 45].

Можлива роль епігенетичних механізмів у формуванні ефекту «парадоксального стимулювання» (гормезису)

Деякі автори припускають, що епігенетичні механізми також відіграють важливу роль при формуванні ефекту гормезису. Він полягає в тому, що малі дози факторів, що ушкоджують (радіації, ДДТ, гербіцидів, важких металів, інсектицидів, пестицидів тощо), призводять до «парадоксальної стимуляції» життєдіяльності, зокрема, прискорення розвитку, збільшення репродуктивної активності, резистентності до стресів і тривалості життя. Передбачається, що подібним фактором може бути будь-який подразник, що стресує біосистему. В останні роки активно вивчаються молекулярні та клітинні механізми гормезису. Припускається, що він пов'язаний з індукцією синтезу стрес-білків, стимуляцією систем репарації ДНК, модифікацією процесів запрограмованої загибелі клітин (апоптозу), індукцією систем антиоксидантного захисту, компенсаторною клітинною проліферацією [20, 34].

Останнім часом зі змінами на епігенетичному рівні пов'язують також багато медико-біологічних феноменів, які раніше знаходили своє пояснення у межах інших, більш традиційних, концепцій. Наприклад, «епігенетичне» пояснення було запропоноване для пояснення парадоксального зменшення темпу смертності у старших вікових групах, яке неодноразово спостерігали у демографічних дослідженнях [12]. Автори цього дослідження припустили, що стресування чинниками оточення в молодому віці може призводити до перманентної активзації генів систем антиоксидантного захисту організму, а також генів, що продукують стрес-білки, у певних осіб, які внаслідок цього стають довгожителами. Така горметично-індукована епігенетична адаптація до несприятливих умов життя може, на думку авторів, призводити до зменшення темпу смертності у довгожителів. Зміни генетичної експресії були виявлені при усіх впливах, застосування яких призводило до збільшення тривалості життя дослідних тварин: опроміненні, тепловому та холодному шокам, калорійному обмеженні раціону та гіпергравітації [21, 30, 35, 36, 38, 42], а також при дії так званих геропротекторів (хімікатів, що подовжують тривалість життя), зокрема, антиоксидантів [16]. Можна припустити, що подовження тривалості життя в експерименті є наслідком неспецифічних (гормезисних) ефектів, і саме зміни транскрипційної активності можуть бути загальним механізмом при усіх випадках вдалої геропротекторної («anti-aging») терапії.

Не виключено, що розвиток цих ідей може згодом призвести до певних практичних наслідків. Якщо епігенетична адаптація дійсно є ключовим механізмом програмування довговічності, то певні цілеспрямовані втручання протягом сенситивних стадій раннього розвитку могли б давати змогу досягати оптимального балансу активації/репресії різних генів. Це, в свою

чергу, дозволяло б запобігати дегенеративним віковим захворюванням та подовжувати тривалість життя людей. Сучасні люди живуть в умовах часткового дефіциту певних природних стресорів [48]. Можна припустити, що «епігенетичне перепрограмування» [40] внаслідок індукції систем гормезисного відгуку у ранньому онтогенезі (наприклад, за допомогою «помірних» стресів протягом пре- та неонатальних періодів) могло б надавати довгострокові переваги для організму.

A.M. Vaiserman

EARLY-LIFE PROGRAMMING OF VIABILITY AS A SIGN OF EPIGENETIC ADAPTATION

Recently, a cluster of new hypotheses of aging has been suggested, which explicitly predict the importance of early-life events in health and life span modulations. It has been widely assumed that these long-lasting consequences of early-life exposures may depend on the same mechanisms as those underlying 'cellular memory' i.e. epigenetic inheritance systems. There is growing body of evidence that environmentally-induced perturbations in the epigenetic processes (which involve alterations of gene expression without a change in DNA sequence) can determine different aspects of aging, as well as etiology and pathogenesis of age-related diseases. Long-term beneficial effects (epigenetic adaptation) can also occur under some conditions. Changes in gene expression were detected by the life-extending hormetic interventions, such as irradiation, both heat and cold shocks, dietary restriction and hypergravity, as well as by geroprotectors (e.g., antioxidants). It might be hypothesized that life-extending effects are most likely a consequence of unspecific (hormetic) action, rather than specific (geroprotective) action, and induced transcriptional changes may be a common mechanism for all anti-aging treatments. The epigenetic interventions (e.g., pre- and postnatal mild stresses), it seems, can be specifically useful in the modulation of aging processes and healthy life extension.

Institute of Gerontology, Kyiv, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дыгало Н.Н., Юдин Н.С., Калинина Т.С., Науменко Е.В. Генетико-физиологические механизмы гормональной модификации стрессовой реактивности // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1990. – 404 с.
2. Мошкин М.П., Селятицкая В.Г., Жигулина Е.И., Аршинова Т.В. Терморегуляторный ответ на

- норадреналин у крыс, испытанных стрессовые или фармакологические воздействия в раннем постнатальном периоде // *Онтогенез*. – 1993. – № 4. – С. 68–74.
3. Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Маслова Н.Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе. – В кн.: *Онтогенетические и генетико – эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса*. – Новосибирск: Наука, 1990. – С. 40–54
 4. Науменко Е.В., Дыгало Н.Н., Кудрявцева Н.Н. Норадренергические механизмы головного мозга взрослых крыс после воздействия гидрокортизоном в пренатальный период // *Докл. АН СССР*. – 1979. – № 4. – С. 1004–1006.
 5. Носенко Н.Д. Механізми гормон-медіаторного імпринтингу нейроендокринної регуляції репродукції та стрес-реактивності: Автореф. д-ра мед. наук 03.00.13 / Ін-т ендокринології. – К., 1999. – 34 с.
 6. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. – Черновцы: Медакадемия, 2004. – 351 с
 7. Резников О.Г., Носенко Н.Д. Перинатальна стрессова модифікація реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи // *Фізіол. журн.* – 2000. – №2. – С.146–158.
 8. Салганик Р.И., Грязнова И.М., Маркель А.Л. и др. Влияние введения кортизола и стрессорных воздействий в раннем онтогенезе на гормональную индукцию у взрослых крыс // *Онтогенез*. – 1978. – № 2. – С. 193–196.
 9. Салганик Р.И., Грязнова И.М., Маркель А.Л. и др. Ферментативный «импринтинг» как следствие воздействия генетических индукторов ферментов в раннем периоде после рождения животных // *Докл. АН СССР*. – 1979. – № 2. – С. 473–476.
 10. Салганик Р.И., Кнорре В.Л., Древич В.Ф. и др. Стабильные изменения в матричной активности ядер и структуре ДНК печени крыс, вызванные неонатальной индукцией экспрессии генов // *Там же*. – 1985. – № 5. – С. 1237–1241.
 11. Aihie Sayer A., Cooper C. Early life effects on aging / *Nestle Nutr. Workshop Ser. Clin. Perform. Programme*. – 2002. – 6. – P. 33–44.
 12. Arking R., Giroux C. Antioxidant genes, hormesis, and demographic longevity // *J. Anti-Aging Medicine*. – 2001. – 4. – P. 125–136.
 13. Barker D., Eriksson J., Forsen T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis // *Int. J. Epidemiol.* – 2002. – 31. – P. 1235–1239.
 14. Bateson P. Fetal experience and good adult design // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. – 30. – P. 928–934.
 15. Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T. et al. Developmental plasticity and human health // *Nature*. – 2004. – 430. – P. 419–421.
 16. Brack C., Bechter-Thering E., Labuhn M. N-Acetylcysteine slows down ageing and increases the life span of *Drosophila melanogaster* // *Cell. Mol. Life Sci.* – 1997. – 53. – P. 960–966.
 17. Budovsky A., Abramovich A., Cohen R. et al. Longevity network: Construction and implications // *Mech. Ageing Dev.* – 2007. – 128. – P. 117–124.
 18. Budovsky K.H., Muradian K., Fraifeld V.E. From disease-oriented to aging/longevity-oriented studies // *Rejuven. Research*. – 2006. – 9. – P. 207–210.
 19. Corona M., Hughes K.A., Weaver D.B., Robinson G.E. Gene expression patterns associated with queen honey bee longevity // *Mech. Age. Dev.* – 2005. – 126. – P. 1230–1238.
 20. Feinendegen L.E. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis // *Brit. J. Radiol.* – 2005. – 78. – P. 3–7.
 21. Fonager J., Beedholm R., Clark B.F., Rattan S.I. Mild stress induced stimulation of heat-shock protein synthesis and improved functional ability of human fibroblasts undergoing aging in vitro // *Exp. Gerontol.* – 2002. – 37. – P. 1223–1228.
 22. Frolkis V.V., Muradian K.K. *Experimental life prolongation*. – New York: CRC Press, 1991. – 448 p.
 23. Gan Q., Yoshida T., McDonald O.G., Owens G.K. Epigenetic mechanisms contribute to pluripotency and cell lineage determination of embryonic stem cells // *Stem Cells*. – 2007. – 25. – P. 2–9.
 24. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Early-life programming of aging and longevity: the idea of high initial damage load (the HIDL hypothesis) // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004. – 1019. – P. 496–501.
 25. Graff J., Jemielity S., Parker J.D. et al. Differential gene expression between adult queens and workers in the ant *Lasius niger* // *Mol. Ecol.* – 2007. – 16. – P. 675–683.
 26. Jablonka E., Oborny B., Molnar E. et al. The adaptive advantage of phenotypic memory // *Phil. Trans. Royal Soc. (London B)*. – 1995. – 350. – P. 133–141.
 27. Jemielity S., Chapuisat M., Parker J.D., Keller L. Long live the queen: studying aging in social insects // *Age*. – 2005. – 27. – P. 241–248.
 28. Lachmann M., Jablonka E. The inheritance of phenotypes: An adaptation to fluctuating environment // *J. Theoret. Biology*. – 1996. – 181. – P. 1–9.
 29. Leberthal E., Bier D.M. Novel concepts in the developmental origins of adult health and disease // *J. Nutr.* – 2007. – 137. – P. 1073–1075.
 30. Lee C.K., Klopp R.G., Weindrich R., Prolla T.A. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction // *Science*. – 1999. – 285. – P. 1390–1393.
 31. Lints F.A. *Genetics and ageing*. – Basel: Karger, 1978. – 130 p.
 32. Lints F.A., Lints C.V. Influence of preimaginal environment on fecundity and ageing in *Drosophila melanogaster* hybrids. I. Preimaginal population density // *Exp. Gerontol.* – 1969. – 4. – P. 231–244.

33. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach // *J. Nutr.* – 1998. – **128**. – P. 401–406.
34. Luckey T.D. Radiation hormesis overview // *RSO Magazine.* – 2003. – **8**. – P. 19–36.
35. Matz J.M., LaVoi K.P., Moen R.J., Blake M.J. Cold-induced heat shock protein expression in rat aorta and brown adipose tissue // *Physiol. Behav.* – 1996. – **60**. – P. 1369–1374.
36. Minois N., Guinaudy M.J., Payre F., Le Bourg E. HSP70 induction may explain the long-lasting resistance to heat of *Drosophila melanogaster* having lived in hypergravity // *Mech. Ageing Dev.* – 1999. – **109**. – P. 65–77.
37. Morgan H.D., Santos F., Green K. et al. Epigenetic reprogramming in mammals // *Hum. Mol. Genet.* – 2005. – **14**. – P. 47–58.
38. Nelson G.A., Jones T.A., Chesnut A., Smith A.L. Radiation-induced gene expression in the nematode *Caenorhabditis elegans* // *J. Radiat Res. (Tokyo).* – 2002. – **43**. – P. 199–203.
39. Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics // *Trends Genet.* – 2001. – **17**. – P. 142–146.
40. Reik W., Santos F., Dean W. Mammalian epigenomics: reprogramming the genome for development and therapy // *Theriogenology.* – 2003. – **59**. – P.21–32.
41. Rickard I.J., Lummaa V. The Predictive Adaptive Response and metabolic syndrome: Challenges for the hypothesis // *Trends Endocr. Metab.* – 2007. – **18**. – P. 94–99.
42. Tatar M., Khazaeli A.A., Curtsinger J.W. Chaperoning extended life // *Nature.* – 1997. – **390**. – P. 30.
43. Thieffry D., Sanchez L. Alternative epigenetic states understood in terms of specific regulatory structures // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – **98**. – P. 135–153.
44. Tzschentke B., Basta D. Early development of neuronal hypothalamic thermosensitivity in birds: influence of epigenetic temperature adaptation // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* – 2002. – **131**. – P. 825–832.
45. Tzschentke B., Plagemann A. Imprinting and critical periods in early development // *World's Poultry Science J.* – 2006. – **62**. – P. 626–637.
46. Waterland R.A., Garza C. Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats // *J. Nutr.* – 2002. – **132**. – P. 357–364.
47. Waterland R.A., Jirtle R.A. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases // *Nutrition.* – 2004. – **20**. – P. 63–68.
48. Zuk M. Riddled with life: friendly worms, ladybug sex, and the parasites that make us who we are. – Orlando: Harcourt, 2007. – 336 p.
49. Zwaan B.J. Linking development and aging // *Sci. Aging Knowl. Environ.* – 2003. – **47**. – P. 32.

Ин-т геронтології АМН України, Київ
vaiserman@geront.kiev.ua