

ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 595.7:577.24

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РАЗЛИЧИЙ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЕЖДУ КАСТАМИ СОЦИАЛЬНЫХ НАСЕКОМЫХ

А.М. Вайсерман

(ГУ “Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева” НАМН Украины, Киев, Украина; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua)

Социальные насекомые являются перспективными модельными организмами при изучении механизмов, определяющих потенциал долгожительства. Они имеют кастовую систему, в которой существенно различающиеся по продолжительности жизни фенотипы возникают на основе идентичных геномов. У пчелы выбор различных “онтогенетических траекторий” зависит от длительности питания специфической питательной смесью (маточным молочком) на стадии личинки. Более длительное кормление маточным молочком приводит к формированию у королевы эпигенома, отличающегося от эпигенома рабочей пчелы. Подобные эпигенетические различия в свою очередь индуцируют эндокринные изменения, проявляющиеся в увеличении синтеза ювенильного гормона и активизации сигнального пути TOR (target of rapamycin), а также в модуляции инсулинового сигнального пути у “королевских” личинок. У взрослых особей от этих процессов зависит уровень синтеза вителлогенина (предшественника желтка яиц, в значительной степени влияющего на многие аспекты онтогенеза насекомых). В представленном обзоре обсуждаются эпигенетические и эндокринные механизмы, обуславливающие формирование контрастных по длительности жизни каст социальных насекомых.

Ключевые слова: касты социальных насекомых, онтогенетическое программирование, метилирование ДНК, эпигенетика, экспрессия гена, продолжительность жизни.

В исследованиях последних лет показано, что темп старения и продолжительность жизни (ПЖ) могут зависеть от условий раннего развития организма [1]. Несмотря на большое количество доказательств “онтогенетического программирования”, его механизмы все еще не до конца поняты. Перспективной моделью при исследовании этих механизмов являются социальные насекомые, имеющие касты, существенно различающиеся по ПЖ [2]. Например, у медоносной пчелы *Apis mellifera* из неоплодотворенных яиц развиваются самцы (трутни), а из оплодотворенных — самки (королевы и рабочие особи) [3]. Королева репродуктивно активна, в то время как рабочие пчелы стерильны. Рабочие особи развиваются из яиц, генетически не отличающихся от тех, из которых развиваются королевы. Последние, однако, имеют больший размер и живут гораздо дольше, чем рабочие пчелы. У различных видов социальных насекомых ПЖ королев и рабочих особей может отличаться в 100 раз [3]. ПЖ рабочих пчел составляет 15–38 сут в летний период и 150–200 сут в зимнее время, тогда как ПЖ королев — один-два года. Принадлежность к той или иной касте зависит от состава пищи на протяжении личиночной стадии развития насекомых [4, 5]. Королевы развиваются из личинок, потребляющих маточное молочко (royal jelly) на протяжении всего развития, а рабочие самки получают на последней личиночной стадии не столь обогащенный различными питательными компонентами субстрат (worker jelly).

Эпигенетические механизмы дифференцировки каст

Выявлено, что ключевую роль в процессе “онтогенетического программирования” каст играют индуцированные в раннем онтогенезе эпигенетические изменения (т.е. изменения экспрессии гена, не связанные с изменениями входящей в его состав ДНК), которые могут устойчиво воспроизводиться в ряду клеточных делений на протяжении всей жизни организма [1]. В последующих подразделах приведены доказательства роли эпигенетических факторов в определении каст у социальных насекомых.

Метилирование ДНК

Добавление к цитозинновым основаниям ДНК метильных групп ($-CH_3$) является ключевым механизмом “эпигенетического программирования” каст социальных насекомых [6]. В различных таксонах метилирование CpG островков (участков ДНК, обогащенных CG-парами) в регионе промотора гена приводит к ингибированию его транскрипции [7]. У различных видов старение связано с тотальным гипометилированием генома [8], хотя в некоторых промоторах может наблюдаться и гиперметилирование. В отличие от позвоночных, у которых процессы метилирования и деметилирования отчетливо выражены на всем протяжении онтогенеза, у многих родов насекомых, включая *Drosophila* и *Tribolium*,

метилирование ДНК выявляется только на ранних этапах эмбриогенеза [9]. Недавние исследования, однако, продемонстрировали, что этот механизм регуляции активности генов играет важную роль в онтогенезе социальных насекомых [6]. При подавлении при помощи малых интерферирующих РНК (миРНК) у личинок пчел экспрессии гена *Dnmt3*, кодирующего фермент, катализирующий метилирование ДНК, 72% вылупляющихся самок имели морфологические характеристики королев [10]. Выявлено, что в мозге рабочих пчел и королев по-разному метилированы более 550 генов [11]. 2399 из 6086 изученных Форетом с соавт. в полногеномном исследовании генов имели различные характеристики метилирования в головах личинок, принадлежащих к разным кастам [12]. Наибольшие различия выявлены в сигнальных путях инсулина и ювенильного гормона (ЮГ), а также гена киназы анапластической лимфомы, играющего важную роль в регуляции метаболизма. Различия между личинками разных каст обнаружены и в уровне метилирования некоторых CpG-сайтов гена *hexamerin 110*, кодирующего запасующий белок (storage protein) [13]. Изменение режима питания личинок повлияло на характеристики метилирования отдельных сайтов гена *dynactin p62*, являющегося важным регулятором питания у насекомых [14]. У личинок разных каст в возрасте 2, 4 и 6 сут выявлены отличия в уровне глобального метилирования [15]. Динамика изменения этого показателя также отличалась: у личинок королев уровень метилирования ДНК увеличивался от вторых до четвертых суток личиночного развития, а затем снижался, в то время как у личинок рабочих пчел он демонстрировал тенденцию к увеличению во всех возрастах. Общее количество по-разному метилированных генов также увеличивалось с возрастом: у 2-суточных личинок оно составляло 725, у 4-суточных — 3013 и у 6-суточных — 5049. При этом в 4- и 6-суточном возрасте уровень метилирования большинства из этих генов у личинок королев был существенно ниже, чем у рабочих особей. Наиболее выраженные различия выявлены в генетических путях, имеющих отношение к регуляции развития, метаболизма и репродукции.

Роль метилирования ДНК в процессе кастовой дифференциации выявлена также у муравьев, включая *Camponotus floridanus* и *Harpegnathos saltator* [16]. Особенно выраженные различия обнаружены в отношении генов, вовлеченных в регуляцию процессов химической коммуникации и нейрональные функции [17].

Альтернативный сплайсинг

Важную роль в дифференциации каст играет альтернативный сплайсинг (процесс, при котором экзоны гена соединяются друг с другом в различных комбинациях, образуя разные мРНК и, соот-

ветственно, изоформы белков) [12]. Лико с соавт., осуществив полногеномное исследование метилирования ДНК в мозге различных каст пчел, показали, что метилированные CpG локализованы преимущественно в экзонах, подвергшихся альтернативному сплайсингу [11]. Эта закономерность была выявлена, в частности, для генов, кодирующих гистоны.

Модификации гистонов

Модификации гистонов хроматина являются еще одним важным механизмом эпигенетической регуляции фенотипической пластичности социальных насекомых. Ацетилирование лизиновых остатков гистонов при помощи гистоновых ацетилтрансфераз является наиболее изученным механизмом, как правило, связанным с активацией генов. Гистоновые деацетилазы, напротив, удаляют ацетильные группы с “хвостов” гистонов, что приводит к конденсации структуры хроматина и тем самым к репрессии транскрипции [18].

Различия в локализации модификаций гистона H3 выявлены у разных каст муравья *Camponotus floridanus* [19]. Наиболее выраженными эти отличия были в отношении лизина 27 гистона H3 (H3K27ac). Большинство генов, в которых выявлены такие различия, вовлечены в регулирование нейрональных процессов, сенсорных реакций и развития мышечных тканей. Показано также, что эпигенетическое регулирование различий между кастами пчел зависит от активности ингибитора гистоновой деацетилазы в маточном молочке [20].

МикроРНК

Важную роль в дифференциации каст играют малые некодирующие РНК (микроРНК). Биоинформатический анализ микроРНК, по-разному экспрессированных у разных каст, показал, что большинство генов, расположенных вблизи этих микроРНК, в соответствии с базой данных проекта “Генная онтология” (Gene Ontology), содержащего унифицированную терминологию для аннотации генов и генных продуктов всех биологических видов, имеют отношение к терминам “ядро”, “физиологический процесс” и “реакция на стресс” [21]. Количество некоторых микроРНК в пищевом субстрате, на котором происходит большая часть развития личинок рабочих пчел (worker jelly), намного (иногда — на порядки) превосходит таковое в маточном молочке. Большинство из этих микроРНК имеют отношение к развитию центральной нервной системы. Уровень их экспрессии в личинках рабочих особей в 2–4 раза выше, чем в личинках королев. Примечательно, что добавление даже небольшого количества определенных микроРНК (в частности, *MIR-184*) к маточному молочку, которым кормят личинок, начавших развиваться по

“королевской онтогенетической траектории”, приводит к развитию пчел с морфологическими признаками рабочих особей.

Экспрессия генов

Модификации гистонов хроматина, а также изменения в метилировании ДНК и синтезе микроРНК приводят к изменениям экспрессии генов, контролирующим различные аспекты жизненного цикла социальных насекомых, включая старение и ПЖ. Большинство генов, проявляющих кастоспецифические характеристики экспрессии на стадии личиночного развития, вовлечены в контроль метаболических путей [23–25]. У личинок королев повышен уровень экспрессии большинства генов, кодирующих метаболические ферменты, что, вероятно, отражает их ускоренный рост на последней стадии личиночного развития [24], а также уровень экспрессии гена *AmIF-2mT*, кодирующего митохондриальный фактор инициации трансляции [23]. У личинок рабочих особей в свою очередь повышен уровень экспрессии генов, кодирующих ферменты с гидролазной активностью, а в личинках королев — с оксидоредуктазной активностью [25]. У молодых личинок рабочих особей выявлен повышенный уровень экспрессии гексамерных запасяющих белков, дигидродиолдегидрогеназы, белков теплового шока 70 и 90, нескольких белков, связанных с процессингом РНК и трансляцией, а также одного из ферментов системы цитохрома P-450 [23]. Различия между кастами также обнаружены в отношении уровня экспрессии генов, кодирующих митохондриальные белки, в том числе митохондриально-кодируемого гена субъединицы 1 цитохромоксидазы и ядерно-кодируемого гена цитохрома C [23].

У королев и рабочих пчел на трех ранних стадиях их личиночного развития различаются многие количественные и качественные характеристики митохондриального протеома [26]. В частности, у личинок королев выявлен более высокий уровень экспрессии белков, имеющих отношение к метаболизму углеводов, аминокислот и жирных кислот, а также ферментов, участвующих в фолдинге (укладке) белков.

Важная информация о генетических путях, имеющих отношение к определению каст, получена при исследовании транскриптомов разных каст пчел. Так, Барчук с соавт. продемонстрировали, что у личинок королев и рабочих особей по-разному экспрессированы 240 генов [27]. У личинок королев в сравнении с личинками рабочих пчел был снижен уровень экспрессии некоторых генов, имеющих отношение к регуляции развития, и повышен уровень экспрессии генов, участвующих в регуляции метаболизма и роста организма. Большая часть генов, в отношении которых продемонстрированы различия в уровне экспрессии у представителей разных каст, вовлечена в развитие мозга, конечностей и яичников, а также в формирование компо-

нентов цитоскелета. Еще в одном исследовании общегеномного профиля экспрессии показано, что большинство генов, по-разному экспрессированных в личинках разных каст, связаны с гормональной регуляцией, метаболизмом белков, липидным транспортом, посттрансляционной модификацией белков, процессами передачи энергии и рибосомального биогенеза [10]. В исследовании Чена с соавт. выявлено, что у личинок королев и рабочих пчел по-разному экспрессированы более 4500 генов [28]. На каждой из стадий личиночного развития более 70% дифференциально экспрессированных генов проявляли более высокий уровень экспрессии в личинках королев, чем рабочих пчел, что может свидетельствовать о том, что последним свойственен более низкий уровень транскрипционной активности в ходе раннего развития.

Грозингер с соавт. осуществили общегеномный анализ экспрессии генов в мозге имаго королев и рабочих пчел одинакового возраста (как стерильных, так и особей, у которых при помощи определенных процедур были активированы яичники и индуцирована яйцекладка) [29]. Различия между имаго королев и рабочих пчел выявлены по ~2000 генов, в то время как у стерильных и репродуктивно активных рабочих особей таких генов оказалось всего 221. Примечательно, что среди генов, уровень экспрессии которых был существенно повышен у королев, оказались группы генов, которые, как было продемонстрировано в работах на других модельных организмах, ассоциированы с долгожительством.

Различия между кастами в уровне экспрессии обнаружены в группах генов, предположительно вовлеченных в определение ПЖ пчел, например генов, определяющих реакцию на гипоксический стресс. У личинок рабочих пчел выявлен более высокий уровень транскрипции факторов гипоксического сигнального пути (*HIF α /Sima*, *HIF β /Tango* и *PHD/Fatig*), чем у личинок королев [30]. Показано, что взрослые королевы имеют более высокий уровень экспрессии двух генов, вовлеченных в процессы репарации и предотвращения окислительных повреждений, чем рабочие пчелы сопоставимого возраста, причем у последних активность этих генов проявляет тенденцию к снижению в ходе старения [31].

Различия в характере экспрессии генов между кастами обнаружены и у других видов социальных насекомых, например у земляных шмелей *Bombus terrestris* [32]. Большинство дифференциально экспрессированных генов у личинок королев имели повышенный уровень экспрессии на ранних стадиях личиночного развития, а у личинок рабочих особей — на поздних, что может свидетельствовать о том, что дифференциация каст этого организма зависит не так от качественного состава экспрессированных генов, как от сроков изменений их экспрессии. Различия между кастами в характере экспрессии генов выявлены у некоторых видов муравьев. Показано, что у разных каст *Tem-*

nothorax longispinosus по-разному экспрессированы ~2500 генов [33]. Различия между кастами в уровне экспрессии хемосенсорных генов и генов иммунного ответа выявлены у *Atta vollenweideri* [34]. У *Lasius niger* межкастовые различия в характере экспрессии обнаружены в отношении 16 генов, в том числе генов, имеющих отношение к молекулярным и физиологическим механизмам, определяющим ПЖ [35].

К настоящему времени реализовано только одно исследование [36], полностью посвященное изучению генетических путей, определяющих ПЖ социальных насекомых. В этой работе осуществлена проверка свободнорадикальной теории старения, в соответствии с которой этот процесс является следствием накопления окислительных повреждений. Определен уровень экспрессии восьми генов, кодирующих ключевые ферменты антиоксидантной системы, а также пяти генов, кодирующих белки дыхательных путей в разных тканях пчел. Показано, что уровень экспрессии генов антиоксидантной защиты снижается с возрастом у королевы, но не у рабочих особей. Уровень экспрессии исследованных митохондриальных генов оказался повышенным у молодых королевы, но быстрее снижался с возрастом в сравнении с рабочими пчелами. Исходя из полученных данных, авторы предположили, что долговечность королевы не связана с повышенной мощностью их антиоксидантной системы, а различия в длительности жизни между кастами определяются их метаболическим статусом. Также высказано предположение, что различия между кастами пчел по ПЖ могут зависеть от активности митохондриальных генов и уровня генерации активных форм кислорода.

Подтверждение того, что ПЖ королевы не является следствием повышенного уровня экспрессии генов антиоксидантных ферментов, получено и в исследованиях на муравье *Lasius niger*, где показано, что королевы имеют равные или даже сниженные уровни экспрессии гена Cu-Zn супероксиддисмутазы 1 и активности этого фермента по сравнению с таковыми у рабочих муравьев [37].

Роль гормональных факторов в детерминации различий между кастами

Индукцированные пищевыми факторами на стадии личиночного развития изменения экспрессии генов оказывают существенное влияние на эндокринную регуляцию онтогенеза социальных насекомых. Ключевую роль в этих процессах играют сигнальные пути инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), TOR (target of rapamycin) и ЮГ.

Роль в детерминации каст ЮГ, который отвечает за смену стадий в цикле развития насекомых, известна на протяжении нескольких десятилетий. Показано, что воздействие определенных пищевых факторов во время личиночной стадии развития

приводит к существенному росту уровня ЮГ у личинок королевы [38]. Еще одним гормональным каскадом, играющим ключевую роль в дифференцировке каст, является инсулиновый сигналинг, хотя свидетельства его роли достаточно противоречивы. Уилер с соавт. выделили инсулиноподобный пептид, уровень экспрессии которого выше у личинок королевы, чем рабочих пчел [39]. Показано также, что у личинок королевы повышен уровень экспрессии гена инсулинового рецептора во время 2-й стадии личиночного роста. В ряде работ, однако, выявлены изменения сигналинга инсулина, противоположные тем, которых следовало бы ожидать, исходя из ускоренного роста личинок королевы. Азеев соавт. показали, что уровень экспрессии гена *AmILP-2*, кодирующего один из инсулиноподобных пептидов, выше у личинок рабочих особей, чем королевы, а уровень экспрессии двух генов, кодирующих инсулиновые рецепторы (*AmInR-1* и *AmInR-2*), у личинок королевы резко снижается на 4-й стадии личиночного роста [40]. Роль генов, кодирующих инсулиноподобные пептиды *AmILP1* и *AmILP2*, в определении каст была позже подтверждена в работе Ванга с соавт. [41]. Нокдаун гена *AmILP1* при помощи dsRNA (двухцепочечной РНК, подавляющей трансляцию гомологичной мРНК) привел к снижению уровня ЮГ, а гена *AmILP2* — к редукции размера яичников у личинок пчел. Выявлено также, что нокдаун гена субстрата инсулинового рецептора индуцирует морфологические проявления рабочих пчел [42].

В работе Камакура [43] продемонстрировано, что важным гормональным регулятором онтогенеза пчел, включая их ПЖ, является рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР). Показано, что активизация РЭФР при помощи специфического белка роялактина (royalactin), содержащегося в маточном молочке, приводит к развитию фенотипа королевы.

Еще одним гормональным каскадом, лежащим в основе полиморфизма каст, является сигнальный путь TOR, играющий важную роль в обмене веществ и росте организма [44]. Выявлено, что на 3-й стадии личиночного роста королевы пчел имеют более высокий уровень экспрессии гена *TOR*, чем рабочие особи [45]. Показано, что уровень экспрессии гена *TOR* у королевы на 3-й личиночной стадии в два раза выше, чем у рабочих особей [44]. Нокдаун гена *TOR* либо ингибирование синтеза его продукта при помощи рапамицина у личинок, начавших развиваться по “королевской” траектории, привели к появлению рабочих особей. Нокдаун при помощи миРНК у личинок королевы генов, кодирующих *TOR* и субстрат инсулинового рецептора, привел к возникновению пчел с характеристиками рабочих особей, включая уровни метилирования ДНК, экспрессию генов и протеомные профили [46]. При обоих вариантах нокдауна

применение ЮГ привело к появлению королев, что свидетельствует о том, что ЮГ может обеспечить “королевскую” траекторию развития личинок даже при пониженных уровнях экспрессии *TOR* и субстрата инсулинового рецептора. Вилер с соавт., изучая уровень экспрессии 14 генов инсулинового сигналинга и *TOR*, обнаружили у 40-суточных личинок пчел различия в экспрессии трех генов, имеющих отношение к индукции и передаче гормонального сигнала при изменении характера питания насекомых [47]. Перевод на питательную смесь, необходимую для развития рабочих особей, приводил к увеличению в личинках уровня экспрессии девяти генов, а на пищевой статус королев — только одного гена.

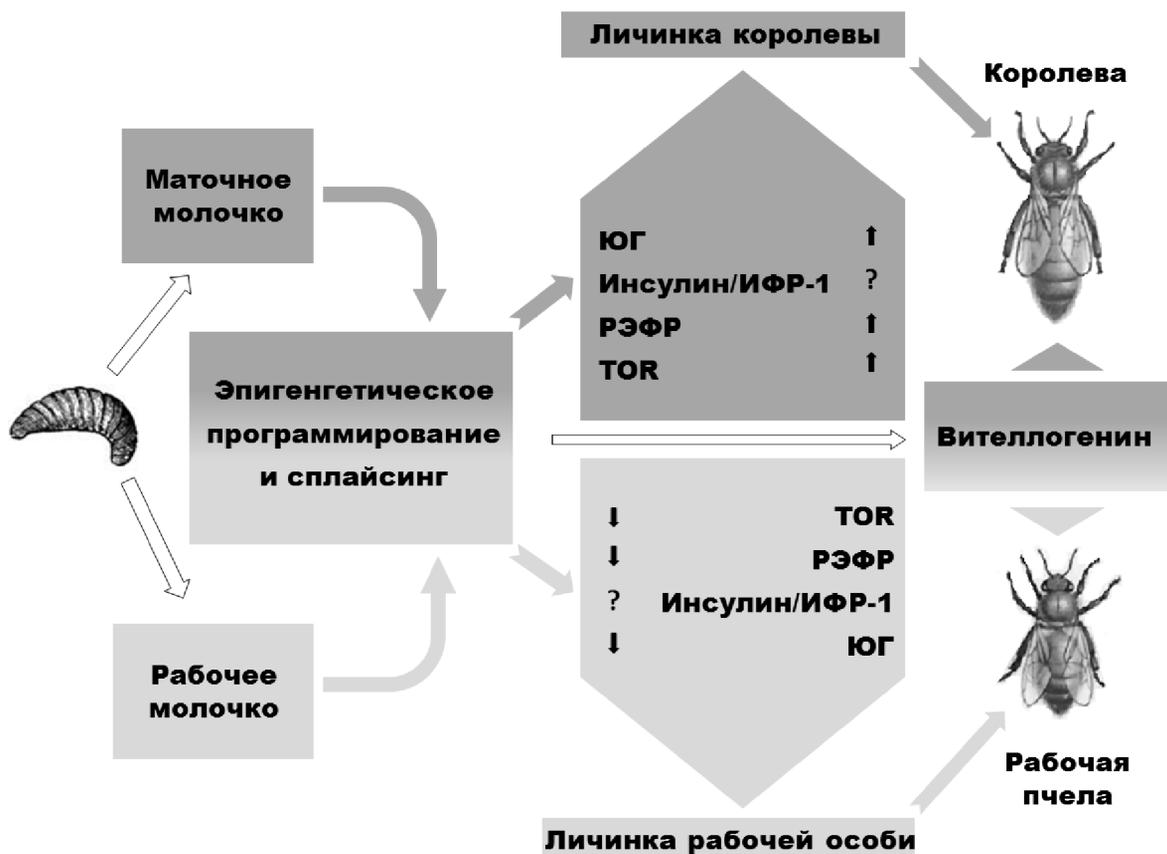
Важную роль в онтогенезе насекомых, включая их старение, играет желточный гликопротеид вителлогенин, эффекты которого связаны с ингибированием ЮГ и модуляцией инсулинового сигналинга. Показано, что вителлогенин проявляет антиоксидантную активность, поскольку активность гена, кодирующего этот белок, защищает рабочих пчел от индуцированного паракватом окислительного стресса [48]. Нокадаун гена вителлогенина при помощи миРНК привел к существенному сокращению ПЖ пчел. У королев пчел на поздних этапах жизни выявлены более высокие уровни экспрессии вителлогенина наряду с более низкими уровнями экспрессии инсулиноподобного пепти-

да и его предполагаемых рецепторов, чем у старых рабочих особей [49].

Гипотетическая схема регуляторных путей, вовлеченных в определение каст у пчел, представлена на рисунке.

Заключение

Социальные насекомые, формирующие на основе идентичных генотипов касты, радикально различающиеся по ПЖ, являются перспективной модельной системой для выявления механизмов, определяющих потенциал долгожительства. Эта сфера исследований представляется особенно перспективной в контексте современных теоретических концепций, в соответствии с которыми старение зависит от условий развития организма и в значительной степени определяется механизмами эпигенетической регуляции онтогенеза. Наибольшие надежды связывают с исследованием общеэпигеномных ассоциаций (epigenome-wide association study, EWAS) и последующим изучением роли отдельных генов-кандидатов при помощи РНК-интерференции. Использование подобных подходов позволит в будущем найти генетические пути, определяющие различия по ПЖ между разными кастами социальных насекомых, и разработать средства направленной коррекции этих путей с целью продления здорового периода жизни и увеличения ПЖ людей.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vaiserman A.M.* Early-life nutritional programming of longevity // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2014. Vol. 5. N 5. P. 325–338.
2. *Münch D., Kreibich C.D., Amdam G.V.* Aging and its modulation in a long-lived worker caste of the honey bee // *J. Exp. Biol.* 2013. Vol. 216. N 9. P. 1638–1649.
3. *Remolina S.C., Hughes K.A.* Evolution and mechanisms of long life and high fertility in queen honey bees // *Age (Dordr)*. 2008. Vol. 30. N 2–3. P. 177–185.
4. *Winston M.L.* The biology of the honey bee. Cambridge: Harvard Univ. Press, 1991. 294 p.
5. *Welch M., Lister R.* Epigenomics and the control of fate, form and function in social insects // *Curr. Opin. Insect Sci.* 2014. Vol. 1. P. 31–38.
6. *Weiner S.A., Toth A.L.* Epigenetics in social insects: a new direction for understanding the evolution of castes // *Genet. Res. Int.* 2012. Vol. 2012. ID: 609810.
7. *Klose R.J., Bird A.P.* Genomic DNA methylation: the mark and its mediators // *Trends Biochem. Sci.* 2006. Vol. 31. N 2. P. 89–97.
8. *Ванюшин Б.Ф.* Эпигенетика сегодня и завтра // Вавиловский журн. генет. и селекции. 2013. Т. 17. № 4/2. С. 805–832.
9. *Lyko F., Maleszka R.* Insects as innovative models for functional studies of DNA methylation // *Trends Genet.* 2011. Vol. 27. N 4. P. 127–131.
10. *Kucharski R., Maleszka J., Foret S., Maleszka R.* Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation // *Science*. 2008. Vol. 319. N 5871. P. 1827–1830.
11. *Lyko F., Foret S., Kucharski R., Wolf S., Falckenhayn C., Maleszka R.* The honey bee epigenomes: differential methylation of brain DNA in queens and workers // *PLoS Biol.* 2010. Vol. 8. N 11. e1000506.
12. *Foret S., Kucharski R., Pellegrini M., Feng S., Jacobsen S.E., Robinson G.E., Maleszka R.* DNA methylation dynamics, metabolic fluxes, gene splicing, and alternative phenotypes in honey bees // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. N 13. P. 4968–4973.
13. *Ikeda T., Furukawa S., Nakamura J., Sasaki M., Sasaki T.* CpG methylation in the hexamerin 110 gene in the European honeybee, *Apis mellifera* // *J. Insect. Sci.* 2011. Vol. 11. N 1. P. 74.
14. *Shi Y.Y., Huang Z.Y., Zeng Z.J., Wang Z.L., Wu X.B., Yan W.Y.* Diet and cell size both affect queen-worker differentiation through DNA methylation in honey bees (*Apis mellifera*, Apidae) // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. N 4. e18808.
15. *Shi Y.Y., Yan W.Y., Huang Z.Y., Wang Z.L., Wu X.B., Zeng Z.J.* Genomewide analysis indicates that queen larvae have lower methylation levels in the honey bee (*Apis mellifera*) // *Naturwissenschaften*. 2013. Vol. 100. N 2. P. 193–197.
16. *Bonasio R., Li Q., Lian J.* et al. Genome-wide and caste-specific DNA methylomes of the ants *Camponotus floridanus* and *Harpegnathos saltator* // *Curr. Biol.* 2012. Vol. 22. N 19. P. 1755–1764.
17. *Bonasio R., Zhang G., Ye C.* et al. Genomic comparison of the ants *Camponotus floridanus* and *Harpegnathos saltator* // *Science*. 2010. Vol. 329. N 5995. P. 1068–1071.
18. *Rothbart S.B., Strahl B.D.* Interpreting the language of histone and DNA modifications // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. Vol. 1839. N 8. P. 627–643.
19. *Simola D.F., Ye C., Mutti N.S., Dolezal K., Bonasio R., Liebig J., Reinberg D., Berger S.L.* A chromatin link to caste identity in the carpenter ant *Camponotus floridanus* // *Genome Res.* 2013. Vol. 23. N 3. P. 486–496.
20. *Spannhoff A., Kim Y.K., Raynal N.J., Gharibyan V., Su M.B., Zhou Y.Y., Li J., Castellano S., Sbardella G., Issa J.P., Bedford M.T.* Histone deacetylase inhibitor activity in royal jelly might facilitate caste switching in bees // *EMBO Rep.* 2011. Vol. 12. N 3. P. 238–243.
21. *Weaver D.B., Anzola J.M., Evans J.D., Reid J.G., Reese J.T., Childs K.L., Zdobnov E.M., Samanta M.P., Miller J., Elsik C.G.* Computational and transcriptional evidence for microRNAs in the honey bee genome // *Genome Biol.* 2007. Vol. 8. N 6. P. 97.
22. *Guo X., Su S., Skogerboe G., Dai S., Li W., Li Z., Liu F., Ni R., Guo Y., Chen S., Zhang S., Chen R.* Recipe for a busy bee: microRNAs in honey bee caste determination // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N 12. e81661.
23. *Corona M., Estrada E., Zurita M.* Differential expression of mitochondrial genes between queens and workers during caste determination in the honeybee *Apis mellifera* // *J. Exp. Biol.* 1999. Vol. 202. N 8. P. 929–938.
24. *Evans J.D., Wheeler D.E.* Differential gene expression between developing queens and workers in the honey bee, *Apis mellifera* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. N 10. P. 5575–5580.
25. *Cristino A.S., Nunes F.M., Lobo C.H., Bitondi M.M., Simões Z.L., da Fontoura Costa L., Lattorff H.M., Moritz R.F., Evans J.D., Hartfelder K.* Caste development and reproduction: a genome-wide analysis of hallmarks of insect eusociality // *Insect Mol. Biol.* 2006. Vol. 15. N 5. P. 703–714.
26. *Begna D., Fang Y., Feng M., Li J.* Mitochondrial proteins differential expression during honeybee (*Apis mellifera* L.) queen and worker larvae caste determination // *J. Proteome Res.* 2011. Vol. 10. N 9. P. 4263–4280.
27. *Barchuk A.R., dos Santos Cristino A., Kucharski R., da Fontoura Costa L., Simies Z.L.P., Maleszka R.* Molecular determinants of caste differentiation in the highly eusocial honeybee *Apis mellifera* // *BMC Dev. Biol.* 2007. Vol. 7. N 70.
28. *Chen X., Hu Y., Zheng H., Cao L., Niu D., Yu D., Sun Y., Hu S., Hu F.* Transcriptome comparison between honey bee queen- and worker-destined larvae // *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2012. Vol. 42. N 9. P. 665–673.
29. *Grozinger C.M., Fan Y., Hoover S.E., Winston M.L.* Genome-wide analysis reveals differences in brain gene expression patterns associated with caste and reproductive status in honey bees (*Apis mellifera*) // *Mol. Ecol.* 2007. Vol. 16. N 22. P. 4837–4848.
30. *Azevedo S.V., Caranton O.A., de Oliveira T.L., Hartfelder K.* Differential expression of hypoxia pathway genes in honey bee (*Apis mellifera* L.) caste development // *J. Insect Physiol.* 2011. Vol. 57. N 1. P. 38–45.
31. *Aamodt R.M.* Age- and caste-dependent decrease in expression of genes maintaining DNA and RNA quality and mitochondrial integrity in the honeybee wing muscle // *Exp. Gerontol.* 2009. Vol. 44. N 9. P. 586–593.
32. *Pereboom J.J., Jordan W.C., Sumner S., Hammond R.L., Bourke A.F.* Differential gene expression in queen-worker caste determination in bumble-bees // *Proc. Biol. Sci.* 2005. Vol. 272. N 1568. P. 1145–1152.
33. *Feldmeyer B., Elsner D., Foitzik S.* Gene expression patterns associated with caste and reproductive status in ants: worker-specific genes are more derived than queen-specific ones // *Mol. Ecol.* 2014. Vol. 23. N 1. P. 151–161.

34. Koch S.I., Groh K., Vogel H., Hansson B.S., Kleiendam C.J., Grosse-Wilde E. Caste-specific expression patterns of immune response and chemosensory related genes in the leaf-cutting ant, *Atta vollenweideri* // PLoS One. 2013. Vol. 8. N 11. e81518.
35. Gräff J., Jemielity S., Parker J.D., Parker K.M., Keller L. Differential gene expression between adult queens and workers in the ant *Lasius niger* // Mol. Ecol. 2007. Vol. 16. N 3. P. 675–683.
36. Corona M., Hughes K.A., Weaver D.B., Robinson G.E. Gene expression patterns associated with queen honey bee longevity // Mech. Ageing Dev. 2005. Vol. 126. N 11. P. 1230–1238.
37. Parker J.D., Parker K.M., Sohal B.H., Sohal R.S., Keller L. Decreased expression of Cu-Zn superoxide dismutase 1 in ants with extreme lifespan // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. N 10. P. 3486–3489.
38. Capella I.C., Hartfelder K. Juvenile hormone effect on DNA synthesis and apoptosis in caste-specific differentiation of the larval honey bee (*Apis mellifera* L.) ovary // J. Insect Physiol. 1998. Vol. 44. N 5–6. P. 385–391.
39. Wheeler D.E., Buck N., Evans J.D. Expression of insulin pathway genes during the period of caste determination in the honey bee, *Apis mellifera* // Insect Mol. Biol. 2006. Vol. 15. N 5. P. 597–602.
40. de Azevedo S.V., Hartfelder K. The insulin signaling pathway in honey bee (*Apis mellifera*) caste development — differential expression of insulin-like peptides and insulin receptors in queen and worker larvae // J. Insect Physiol. 2008. Vol. 54. N 6. P. 1064–1071.
41. Wang Y., Azevedo S.V., Hartfelder K., Amdam G.V. Insulin-like peptides (AmILP1 and AmILP2) differentially affect female caste development in the honey bee (*Apis mellifera* L.) // J. Exp. Biol. 2013. Vol. 216. N 23. P. 4347–4357.
42. Wolschin F., Mutti N.S., Amdam G.V. Insulin receptor substrate influences female caste development in honeybees // Biol. Lett. 2011. Vol. 7. N 1. P. 112–115.
43. Kamakura M. Royalactin induces queen differentiation in honeybees // Nature. 2011. Vol. 473. N 7348. P. 478–483.
44. Patel A., Fondrk M.K., Kaftanoglu O., Emore C., Hunt G., Frederick K., Amdam G.V. The making of a queen: TOR pathway is a key player in diphenic caste development // PLoS One. 2007. Vol. 2. N 6. e509.
45. Shao X.L., He S.Y., Zhuang X.Y., Fan Y., Li Y.H., Yao Y.G. mRNA expression and DNA methylation in three key genes involved in caste differentiation in female honeybees (*Apis mellifera*) // Dongwuxue Yanjiu (Zool. Res.). 2014. Vol. 35. N 2. P. 92–98.
46. Mutti N.S., Dolezal A.G., Wolschin F., Mutti J.S., Gill K.S., Amdam G.V. IRS and TOR nutrient-signaling pathways act via juvenile hormone to influence honey bee caste fate // J. Exp. Biol. 2011. Vol. 214. N 23. P. 3977–3984.
47. Wheeler D.E., Buck N.A., Evans J.D. Expression of insulin/insulin-like signalling and TOR pathway genes in honey bee caste determination // Insect Mol. Biol. 2014. Vol. 23. N 1. P. 113–121.
48. Seehuus S.C., Norberg K., Gimsa U., Krekling T., Amdam G.V. Reproductive protein protects functionally sterile honey bee workers from oxidative stress // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. N 4. P. 962–967.
49. Corona M., Velarde R.A., Remolina S., Moran-Lauter A., Wang Y., Hughes K.A., Robinson G.E. Vitellogenin, juvenile hormone, insulin signaling, and queen honey bee longevity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. N 17. P. 7128–7133.
50. Vaiserman A. Developmental epigenetic programming of caste-specific differences in social insects: an impact on longevity // Curr. Aging Sci. 2014. Vol. 7. N 3. P. 176–186.

Поступила в редакцию
16.04.15

ЕПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РАЗЛИЧИЙ В ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЕЖДУ КАСТАМИ СОЦИАЛЬНЫХ НАСЕКОМЫХ

A.M. Vaiserman

Social insects are promising model organisms in the study of the mechanisms determining longevity. They have the caste system in which the same genome may produce phenotypes significantly differing in longevity. In honeybee, caste differentiation depends on the duration of supply by specific nutrient mixture (royal jelly) on the larval stage. Longer feeding by the royal jelly leads to the formation of the queen epigenome which differs from the epigenome of worker bee. Such epigenetic differences, in turn, induce endocrine changes manifested in increased synthesis of juvenile hormone and activation of TOR signaling pathway, as well as in the modulation of insulin/IGF-1 pathway in queen-destined larvae. In adults, these processes influence the synthesis of vitellogenin (egg yolk precursor affecting many aspects of insect ontogenesis). Epigenetic and endocrine mechanisms that underlie differences in longevity among social insect castes are discussed.

Key words: social insect castes, developmental programming, DNA methylation, epigenetics, gene expression, longevity.

Сведения об авторе

Вайсерман Александр Михайлович — докт. мед. наук, зав. лабораторией эпигенетики ГУ “Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева” НАМН Украины, Киев, Украина. Тел.: +38 (044) 431-05-58; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua