

ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 575.13:577.24 612.68.001.5"56"

ТРАНСГЕНЕРАЦИОННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ:
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ЭМПИРИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

О.Г. Забуга, А.М. Вайсерман*

ГУ "Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева" НАМНУ; Украина, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, д. 67;

*e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

В ряде экспериментальных и эпидемиологических исследований получены доказательства того, что здоровье и темп старения организма могут в значительной степени зависеть от условий, в которых проходит его раннее развитие. В работах последних лет получены данные, свидетельствующие о том, что эффекты, являющиеся последствием стрессов в раннем онтогенезе, могут наследоваться трансгенерационно, обуславливая изменения различных характеристик в последующих поколениях. Показано, что ключевую роль в реализации подобных трансгенерационных эффектов могут играть эпигенетические факторы, связанные с регуляцией генетической экспрессии, в том числе метилирование ДНК, модификации гистонов хроматина и микроРНК. До последнего времени считалось общепринятым, что в ходе гаметогенеза и эмбриогенеза происходит полное стирание эпигенетических меток. В последние годы, однако, в ряде работ получены данные, свидетельствующие о том, что в некоторых случаях эпигенетические модификации, индуцированные на протяжении жизни организма, могут стираться не полностью и передаваться его потомкам, влияя на их фенотипические проявления в ряду поколений. В обзоре приведены данные эпидемиологических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о возможности трансгенерационного наследования продолжительности жизни и ассоциированных с долгожительством признаков.

Ключевые слова: продолжительность жизни, эпигенетика, регуляция генетической экспрессии, программирование в период развития, трансгенерационное наследование, обзор.

Биологические механизмы, определяющие темп старения и продолжительность жизни (ПЖ) человека, в последние годы являются предметом активного изучения. Традиционно геронтологические исследования в основном посвящены изучению образа жизни взрослого организма как основного фактора, определяющего скорость старения и долголетность. Тем не менее, полученные на протяжении двух последних десятилетий данные экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что склонность к определенным возрастным хроническим заболеваниям может быть "запрограммирована" ещё на начальных этапах жизни организма [1–3]. Это связано с тем, что период развития всех живых существ характеризуется высокой степенью пластичности, обеспечивающей возможность формирования различных фенотипов на основе одного и того же генотипа в зависимости от условий окружающей среды на ранних стадиях онтогенеза. В большом количестве эпидемиологических исследований выявлено, что риск возникновения различных хронических заболеваний позднего возраста (в том числе метаболических и сердечно-сосудистых патологий, а также рака) в значительной степени может зависеть от особенностей питания матери, курения и инфекций во время беременности и в первые месяцы после рождения ребенка [3]. По-

казано, что неблагоприятные воздействия различных факторов окружающей среды могут модулировать профили экспрессии многих генов, влияя тем самым на рост и развитие плода [2, 3]. Такие изменения транскрипционной активности генов могут устойчиво воспроизводиться в ряду клеточных поколений, долговременно влияя на фенотип и, в том случае, если условия последующей жизни организма совпадают с условиями, в которых проходило его раннее развитие, способствуют его адаптации и повышают шансы на выживание. В том же случае, если между условиями, в которых проходит раннее развитие организма, и теми, в которых он оказывается в последующей жизни, существует несоответствие, это может впоследствии привести к возникновению хронических заболеваний и сокращению жизни [2]. На основе этих предположений была сформулирована гипотеза "онтогенетического программирования" хронических заболеваний (Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis). В последние годы получены доказательства того, что от условий раннего развития может зависеть не только склонность к возрастным патологиям, но и темп старения как таковой и даже ПЖ [4].

В соответствии с доминирующей в научной среде точкой зрения, наиболее вероятной причиной онтогенетического программирования болезней взрослой жизни являются процессы, происходящие

на уровне эпигенетической регуляции активности генов. Эпигенетика может быть определена как изучение митотически и/или мейотически наследуемых изменений экспрессии генов, которые не являются следствием изменений в последовательности нуклеотидов, входящих в состав ДНК [5]. Основные известные на сегодняшний день эпигенетические механизмы включают в себя метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию на уровне микроРНК [1–3]. У млекопитающих эпигенетические метки устанавливаются на ранних стадиях развития и остаются относительно неизменными в течение онтогенеза [6]. Однако имеются доказательства того, что эпигенетические модификации могут происходить на протяжении всего жизненного цикла индивида. Так, выявлено, что в процессе старения происходит тотальное деметилирование ДНК в различных тканях позвоночных [7]. Предполагается, что эти процессы могут приводить к увеличению нестабильности генома с возрастом [7, 8]. Доказательства возрастных эпигенетических изменений были продемонстрированы в исследованиях, осуществленных на монозиготных близнецах. В этих работах показано, что различия в эпигенетических характеристиках близнецов, включая метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, увеличиваются с возрастом. На основе этих данных сформулирована концепция ассоциированного с возрастом “эпигенетического дрейфа” (age-associated epigenetic drift), который может возникать не случайно, а соответственно влиянию определенных средовых факторов на определенных этапах онтогенеза [9].

За последние два десятилетия получены доказательства того, что индуцированные теми или иными факторами окружающей среды эффекты, связанные с онтогенетическим программированием, могут сохраняться и трансгенерационно (т.е. в ряду последующих поколений). В рамках традиционных представлений подобные эффекты принято объяснять либо индукцией изменений на генетическом уровне, либо долговременным сохранением тех же неблагоприятных условий, которые изначально привели к их возникновению. Тем не менее, получено много данных, демонстрирующих, что к возникновению таких долговременно сохраняющихся эффектов могут приводить индуцированные теми или иными стрессами изменения на уровне эпигенетической регуляции активности генов, передающиеся от предков потомкам [10, 11]. Такой тип наследования в современной научной литературе принято называть “мягким наследованием” (soft inheritance) в отличие от “жесткого наследования” (hard inheritance) посредством генетического материала, остающегося неизменным на протяжении поколений, за исключением случаев стохастически возникающих мутаций [12]. Многие авторы считают роль “мягкого наследования” в процессах, происходящих на уровне популяций разных видов, несущественной. Появляется, однако, все больше

доказательств того, что этот тип наследования широко распространен и может оказывать существенное влияние на различные биологические процессы — от адаптации на индивидуальном уровне до эволюционных процессов на уровне популяций [6, 13]. В частности, во многих экспериментах, осуществленных на грызунах, морских свинках и овцах, выявлено, что количественные и качественные характеристики питания самок во время беременности и лактации могут влиять на обмен веществ и темп старения их потомков на протяжении нескольких поколений [14]. Необходимо, однако, отметить, что, в то время как онтогенетическое программирование заболеваний взрослого возраста описано во многих научных публикациях, эффекты трансгенерационного программирования особенностей старения и ПЖ до сих пор зафиксированы только в немногих работах. Целью этого краткого обзора является описание концептуального базиса, а также экспериментальных и эпидемиологических исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что условия ранней жизни могут программировать состояние здоровья и ПЖ взрослых особей не только в поколении, непосредственно подвергшемся воздействию определенных факторов окружающей среды, но и в последующих генерациях.

Трансгенерационное программирование продолжительности жизни и ассоциированных с долгожительством признаков: эпидемиологические и демографические доказательства

В ряде эпидемиологических и демографических исследований, касающихся популяций разных стран, получены данные, свидетельствующие о возможности трансгенерационной передачи эффектов, индуцированных стрессами в раннем онтогенезе родительского поколения. Так, выявлено, что потомки женщин, которые подверглись воздействию голода 1944–1945 гг. в Голландии (“Dutch Hunger Winter”) во время своего внутриутробного развития, в 1,8 раз чаще имели проблемы со здоровьем в дальнейшей жизни, чем потомки женщин, не подвергшихся голоданию [15]. Впоследствии Винендал с соавт. показали, что потомки внутриутробно пострадавших от недоедания отцов (но не матерей) имели во взрослом возрасте существенно больший вес и индекс массы тела, чем потомки родителей, которые не пострадали от голода [16]. При изучении долговременных последствий голода в Китае в 1959–1961 гг. (“Great China Famine”) выявлено, что потомки родителей, родившихся во время голода, были существенно ниже (мальчики на 1,89 см и девочки на 1,78 см), чем дети родителей, не подвергшихся голоду в период их раннего развития [17]. По мнению авторов, это могло негативно повлиять на статус их здоровья как в детстве, так и во взрослом возрасте. Подтверждения возможности передачи подобных эффектов в ряду поколения получены и при исследовании младенцев, внутри-

утробное развитие матерей которых пришлось на период поста во время Рамадана. Такие младенцы имели меньший рост и вес, а также меньший размер плаценты (что может приводить к повышенному риску возникновения кардио-метаболических патологий во взрослом возрасте), чем те, внутриутробное развитие матерей которых происходило в другое время [18]. В некоторых работах также получены подтверждения того, что возникновение эпигенетических модификаций в родительских и прародительских поколениях может в значительной степени влиять на риск семейного рака различных локализаций [19].

Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что эффекты, связанные с онтогенетическим программированием, могут также влиять на возраст-зависимую смертность и ПЖ людей. В цикле работ, осуществленных на когортах, родившихся в 1890, 1905 и 1920 гг. в округе Оверкаликс (Overkalix) на территории северной Швеции, обнаружено, что питание людей на протяжении препубертатного периода развития (9–12 лет) может в значительной степени влиять на уровень смертности и ПЖ их внуков [20–23]. Оказалось, что долговечность потомков зависит от качества питания их предков (дедушек и бабушек) на протяжении периода медленного роста, предшествующего периоду быстрого увеличения скорости роста во время пубертата. Было также установлено, что переедание людей на протяжении этого возрастного периода может уменьшить ПЖ их внуков. Кроме того, продемонстрировано, что умеренное питание отца и умеренно обильное питание матери ассоциировано со сниженным риском смерти от сердечно-сосудистой патологии у их потомков. Более того, уровень смертности вследствие диабета был увеличен в 4 раза, если дед по отцовской линии получал неограниченное количество пищи в течение периода медленного роста [20]. Позднее была выявлена трансгенерационная связь между качеством и количеством питания в начале жизни бабушки и дедушки по отцовской линии и ПЖ внуков, что проявлялось, прежде всего, в увеличении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и диабета у людей, чьи бабушки и дедушки переедали во время медленного роста [22–24]. Эта связь имела гендерные особенности: характеристики питания бабушек по отцовской линии влияли на риск смертности у внуков, а дедушек по отцовской линии — у внуков [22, 23]. В недавней работе той же исследовательской группы продемонстрировано, что резкие изменения (от одного года к другому) характеристик питания во время медленного роста обоих предков по материнской линии, а также дедушек по отцовской линии не влияют на смертность их потомков [25]. Если же подобные изменения питания претерпевали перед половым созреванием бабушки по отцовской линии, их внуки имели существенно повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению

авторов, эти эффекты вряд ли могут объясняться особенностями образа жизни или селективными (генетическими) процессами. Наиболее вероятным объяснением, по их мнению, является перенос определенной информации посредством эпигенетических меток, сохраняющихся на X-хромосоме сперматозоида в процессе мейоза [25], а также передачи этой информации при помощи некодирующих микроРНК [26].

В исследовании, осуществленном в Швеции, в качестве “индикатора” неблагоприятных условий развития использовалась незаконнорожденность, по очевидным причинам связанная с более низким социально-экономическим уровнем жизни, чем в случае рождения в полных семьях. В этой работе выявлено, что уровень смертности мужчин и женщин, рожденных вне брака в начале двадцатого века, был во взрослом возрасте существенно выше, чем у людей, рожденных в законном браке [27]. У мужчин из этой группы также было меньше шансов дожить до 80 лет по сравнению с теми, кто был рожден в браке. Подобные тенденции были также свойственны их детям и внукам.

Получены также доказательства того, что к трансгенерационным эффектам, влияющим на здоровье человека, может приводить и воздействие факторов, не имеющих прямого отношения к питанию, в частности, наличие токсинов в окружающей среде во время развития ребенка. Подобные данные получены в отношении диэтилstilбестрола — синтетического нестероидного эстрогена, который был использован в период между 1938 и 1971 гг. для предотвращения выкидышей и других осложнений беременности, но применение которого, как оказалось, приводит к серьезным побочным эффектам, и поэтому было запрещено в США и других странах. Было выявлено, что женщины, бабушки которых по материнской линии принимали во время ранней беременности диэтилstilбестрол, имеют повышенный риск развития рака яичников [28]. К трансгенерационным эффектам в отношении здоровья людей может приводить и воздействие никотина. В уже упоминавшемся ранее исследовании установили, что курение жителей шведского округа Оверкаликс в период препубертата привело к увеличению индекса массы тела их детей в 9-летнем возрасте [22]. Этот эффект, однако, проявлялся только у мальчиков; у девочек он выражен не был. В работе Нортстона с соавт. [29] было показано, что курение мальчиков на протяжении этого периода развития также приводит к повышению риска ожирения их сыновей в подростковом возрасте.

Результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующие о возможности трансгенерационных эффектов, связанных с онтогенетическим программированием характеристик здоровья и возраст-зависимой смертности людей, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Данные исследований, демонстрирующих влияние на здоровье и продолжительность жизни людей трансгенерационных программирующих эффектов неблагоприятных условий в ранней жизни

Ситуация (условие, фактор)	Стадия онтогенеза	Поклоение	Последствия для здоровья	Источник
Голод в Голландии 1944–1945 гг.	Внутриутробное развитие	F2	Плохое состояние здоровья в дальнейшей жизни	[15]
Недостаточное питание	Пренатальное развитие	F1	Ожирение	[16]
Переедание	Период медленного роста	F2	Ухудшение выживаемости	[18]
Недоедание	Период медленного роста	F2	Увеличение уровня смертности	[22]
Переедание	Период медленного роста	F2	Высокий уровень преждевременной смерти	[23]
Резкие изменения характеристик питания	Период медленного роста	F1	Повышенный уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний	[25]
Незаконнорождённость	Детство	F0-F2	Повышенный риск смертности во взрослом возрасте	[27]
Приём диэтилstilбестрола	Ранняя беременность	F2	Повышенный риск развития рака яичников	[28]
Курение	Период медленного роста	F1	Повышение индекса массы тела	[22]
Курение	Период медленного роста	F1	Ожирение в подростковом возрасте	[29]

Изучение эпигенетических механизмов трансгенерационного наследования в экспериментальных исследованиях

Одной из основных особенностей трансгенерационного (эпигенетического) наследования является то, что, как правило, выраженность этих эффектов постепенно уменьшается и сходит на нет в течение 3–4 поколений [30]. Известно, что при переходе от одного поколения к другому происходит очищение от накопленной в течение прошедшего отрезка жизни эпигенетической информации. Например, у млекопитающих на стадиях позднего гаметогенеза и имплантации бластоцисты происходит практически полное деметилирование генома с последующим метилированием *de novo* [31]. Однако в последние годы накапливается все больше свидетельств того, что некоторые эпигенетические метки могут сохраняться в ходе этих “волн деметилирования/метилирования” и воспроизводиться у потомков на протяжении нескольких последующих поколений [10–13]. Некоторые авторы высказывают предположение, что подобный вид наследования может иметь адаптивное значение и позволяет популяциям быстрее приспосабливаться в случае резких изменений условий их обитания [32]. В качестве наиболее вероятных механизмов, обуславливающих трансгенерационное эпигенетическое наследование, рассматриваются изменения

на уровне метилирования ДНК, модификации гистонов, воздействие определенных факторов, локализованных в цитоплазме (прежде всего, малых регуляторных РНК) [32], а также прионов [33].

В последующих разделах будут описаны результаты исследований, посвященных изучению механизмов, определяющих трансгенерационное наследование ПЖ и ассоциированных с долгожительством признаков, на различных модельных объектах.

Нематода

Возможность трансгенерационного эпигенетического наследования ПЖ у нематоды *Caenorhabditis elegans* продемонстрирована в статье Гриа и соавт., опубликованной в 2011 г. в журнале Nature [34]. В этой работе показано, что некоторые модификации гистонов, а именно — изменения в комплексе H3K4me3 в родительском поколении, могут влиять на ПЖ последующих поколений нематод. Авторы скрещивали долгоживущих мутантных самок, носителей модифицированного комплекса H3K4me3, с самцами дикого типа для получения гетерозиготных потомков F1. Потомки поколения F2 были получены в результате самооплодотворения гетерозиготных червей F1, что дало возможность в результате расщепления потомков выделить как гетерозиготных нематод, так и гомозиготных му-

тантов или особей дикого типа. Поколения F3–F5 были созданы аналогичным образом. Неожиданно было выявлено, что потомкам этих скрещиваний в поколениях F2–F4, генетически принадлежащим к дикому типу, был присущ “долгоживущий” фенотип, сходный с таковым у их мутантных предков. Полногеномное профилирование транскриптома червей показало, что долгоживущие мутанты и представители дикого типа F2–F4, произошедшие от них, демонстрируют сходный уровень транскрипционной активности многих генов. Этот эффект сходил на нет только в поколении F5, в котором была восстановлена нормальная для нематод ПЖ. Позже в своем аналитическом обзоре Лим и Бруне [35] высказали предположение, что эффекты, подобные тем, которые наблюдались в этом исследовании, с наибольшей вероятностью можно объяснить влиянием микроРНК или специфических транскрипционных факторов, от которых зависит уровень экспрессии ассоциированных с ПЖ генов, хотя нельзя исключать и воздействие других факторов, например, прионов.

Плодовая мушка

Трансгенерационные эффекты в отношении ПЖ выявлены в недавнем исследовании, осуществленном на плодовой мушке *Drosophila melanogaster* [36]. В этой работе мушек после вылупления из куколок содержали на пищевой смеси с различным соотношением белков и углеводов. Диета как с пониженным содержанием белка, так и с существенно повышенным, уменьшала ПЖ потомков. В то же время, содержание на корме с умеренно увеличенным содержанием белка приводило к значительному увеличению ПЖ мушек, причем этот эффект сохранялся в поколениях F1–F3. Подобные трансгенерационные эффекты были выявлены и в отношении репродуктивной активности насекомых. Данкан с соавт. в своем недавнем исследовании изучили механизмы, предположительно влияющие на процессы трансгенерационного наследования у *Drosophila* [37]. Они показали, что разведение самок на пищевой смеси с высоким содержанием сахара приводит к существенному изменению состава тела личинок их потомков, а также к увеличению проявлений ожирения и модификации экспрессии генов, играющих важную роль в контроле метаболических процессов, на протяжении последующих двух поколений.

Лучепёрая аквариумная рыбка

В исследовании Ломбо с соавт. [38] объектом исследования была лучепёрая аквариумная рыбка (*Zebrafish*). Взрослые самцы на протяжении периода сперматогенеза были подвергнуты действию бисфенола А (BPA), а затем скрещены с интактными самками. Потомки этих скрещиваний в поколениях F1 и F2 характеризовались выраженным увеличе-

нием частоты патологий сердца. Также в поколении F1 выявлено существенное снижение транскрипционной активности пяти генов, играющих важную роль в развитии сердца у рыбок. Также в поколениях F0 и F1 в сперме самцов был понижен уровень экспрессии генов, принимающих участие в раннем развитии. В частности, у этих рыбок был существенно изменен инсулиновый сигналинг (как известно, играющий важную роль в процессах, определяющих потенциал долгожительства [39]) за счет снижения экспрессии бета-субъединицы инсулинового рецептора.

Мускусная утка

Трансгенерационные эффекты в отношении метаболических показателей, в значительной степени влияющих на ПЖ, выявлены и у птиц. В недавнем исследовании, реализованном на мускусной утке (*Muscovy duck*), было изучено влияние на потомков дефицита метионина, играющего, как известно, ключевую роль в процессе метилирования ДНК [8]. Показано, что дефицит этого компонента в пище самок может влиять на фенотипические проявления у их потомков в поколении F2. В частности, это привело к уменьшению массы тела птиц, увеличению у них уровня глюкозы и триглицеридов в плазме крови [40].

Грызуны

Экспериментальные доказательства, свидетельствующие о возможности трансгенерационного эпигенетического наследования характеристик, в значительной мере ассоциированных с долгожительством, получены и в исследованиях, осуществленных на грызунах. Потомки самцов мышей, содержащихся на корме с низким содержанием белка, характеризовались увеличенным уровнем экспрессии многих генов, вовлеченных в синтез липидов и холестерина, в сравнении с потомками контрольных животных. Измененными также оказались и характеристики метилирования многих генов, в том числе ключевого регулятора липидного обмена *Ppara* [41]. В другом исследовании индукция предиабетического состояния у самцов мышей привела к увеличению риска развития диабета у их потомков [42]. Эти эффекты сопровождалась модуляцией уровня экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы и инсулиновый сигналинг, в бета-клетках поджелудочной железы, а также изменениями характеристик метилирования этих генов. Кроме того, у потомков мышей с предиабетом были в значительной степени трансформированы характеристики метилома спермы, и эти изменения в значительной степени совпадали с модификациями, выявленными в бета-клетках. В исследовании Котурбаша с соавт. [43] выявлено глобальное снижение метилирования генома, а также накопление разрывов ДНК в клетках тимуса у потомков

облученных мышей. По мнению авторов, такие изменения могут свидетельствовать о дестабилизации генома и увеличении в ряду поколений риска возникновения новообразований у потомков облученных животных.

Экспериментальные подтверждения возможности трансгенерационного наследования характеристик, ассоциированных с долгожительством, получены также в исследованиях, осуществленных на крысах. Так, было выявлено, что воздействие винклозолина (фунгицида, обладающего антиандрогенной активностью) на протяжении критического периода эмбрионального развития увеличивает риск серьезных нарушений во взрослом возрасте, включая бесплодие, образование опухолей, болезни почек и нарушения иммунитета, не только у особей, непосредственно подвергнутых воздействию винклозолина, но и у их потомков в течение четырех поколений [44]. Эти эффекты сопровождалась отклонениями характеристик метилирования ДНК различных генов в сперме, сохраняющимися в течение нескольких поколений. В более позднем исследовании у потомков (F3) животных, подвергнутых воздействию винклозолина, с помощью полногеномного анализа метилирования ДНК спермы также было выявлено 16 генов с выраженными изменениями параметров метилирования ДНК [45]. К подобным трансгенерационным эффектам в отношении склонности к заболеваниям

взрослого возраста у крыс, сопровождавшимся эпигенетическими изменениями на уровне метилирования ДНК спермы, привело и пренатальное воздействие других токсических соединений — диоксина [46], эндокринных дизрапторов, использующихся при изготовлении пластмасс, в том числе бисфенола А (BPA), диэтилгексилфталата (DEHP) и дибутилфталата (DBP) [47], а также пестицида метоксихлора [48]. В более позднем исследовании этого же коллектива авторов воздействие инсектицида дихлордифенилтрихлорметана (ДДТ) на беременных самок привело к возникновению ожирения и ассоциированных с ним заболеваний более чем у 50% их потомков (как самцов, так и самок) в поколении F3. Авторы также выявили в этом поколении изменения характеристик метилирования ДНК генов, имеющих отношение к развитию ожирения и метаболического синдрома [49]. Результаты исследований, демонстрирующих трансгенерационные программирующие эффекты в отношении ПЖ и ассоциированных с долгожительством признаков у экспериментальных животных, представлены в табл. 2.

К настоящему времени накоплено большое количество экспериментальных и эпидемиологических данных, свидетельствующих о возможности трансгенерационного сохранения эпигенетических модификаций, индуцированных стрессовыми воздействиями пищевой и иной природы во время

Таблица 2

Данные исследований, демонстрирующих трансгенерационные программирующие эффекты в отношении продолжительности жизни и ассоциированных с долгожительством признаков у экспериментальных животных

Модельный организм	Ситуация (условие, фактор)	Поколение	Последствия для здоровья	Источник
<i>Caenorhabditis elegans</i>	Мутация	F2–F4	Увеличенная ПЖ	[34]
<i>Drosophila melanogaster</i>	Сниженное отношение “белки/углеводы” в пищевой смеси	F1–F3	Уменьшенная ПЖ	[36]
	Умеренно увеличенное отношение “белки/углеводы” в пищевой смеси	F1–F3	Увеличенная ПЖ	
<i>Drosophila melanogaster</i>	Повышенное содержание сахара в пищевой смеси самок	F2–F3	Ожирение, метаболические нарушения	[37]
<i>Zebrafish</i>	Воздействие бисфенола А	F1–F2	Увеличение уровня патологий сердца	[38]
<i>Muscovy duck</i>	Дефицит метионина в корме самок	F2	Уменьшение массы тела и увеличение уровня глюкозы и триглицеридов в плазме крови	[40]
Мышь	Сниженное содержание белка в корме самцов	F1	Нарушенный синтез липидов и холестерина	[41]
Мышь	Индукция предиабета у самцов	F1	Диабет; нарушения метаболизма глюкозы и инсулинового сигналинга	[42]
Мышь	Рентгеновское облучение	F1	Дестабилизация генома в клетках тимуса	[43]
Крыса	Воздействие винклозолина в пренатальный период	F2–F5	Бесплодие, опухоли, болезни почек, нарушения иммунитета	[44]
Крыса	Воздействие ДДТ в пренатальный период	F3	Ожирение и ассоциированные с ним заболевания	[49]

раннего развития организма. От этих процессов, в частности, могут зависеть склонность к возрастным патологиям, а также особенности старения и ПЖ организма [10–14]. В то же время значимость этих процессов для детерминации темпа старения в сопоставлении со значимостью традиционно рассматриваемых генетических факторов и условий средового окружения остается неизвестной. Для того чтобы определить потенциальное значение мягкого (эпигенетического) наследования в детерминации темпа старения и потенциала долголетия, в работах будущих лет предстоит ответить на некоторые вопросы, важные для понимания роли негенетического наследования. Некоторые из этих вопросов представлены ниже. Большинство из них рассматривались неоднократно, но до сегодняшнего дня ответы были получены лишь частично, поэтому эти вопросы до сих пор являются предметом оживленных дискуссий.

– Насколько распространено транскгенерационное эпигенетическое наследование?

– Какова относительная важность “мягкого” (негенетического) наследования по сравнению с “жестким” (генетическим)?

– На протяжении скольких поколений могут воспроизводиться транскгенерационные эффекты?

– Почему транскгенерационные эффекты сходят на нет через несколько поколений?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Padmanabhan V., Cardoso R.C., Puttabyatappa M. Developmental programming, a pathway to disease // *Endocrinology*. 2016. Vol. 157. N 4. P. 1328–1340.
2. Bateson P., Gluckman P., Hanson M. The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis // *J. Physiol.* 2014. Vol. 592. N 11. P. 2357–2368.
3. Vaiserman A. Epidemiologic evidence for association between adverse environmental exposures in early life and epigenetic variation: a potential link to disease susceptibility? // *Clin. Epigenetics*. 2015. Vol. 7. N 1. P. 96.
4. Vaiserman A.M. Early-life nutritional programming of longevity // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2014. Vol. 5. N 5. 325–338.
5. Berger S.L., Kouzarides T., Shiekhattar R., Shilatifard A. An operational definition of epigenetics // *Genes Dev.* 2009. Vol. 23. N 7. P. 781–783.
6. van Otterdijk S.D., Michels K.B. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the evidence? // *FASEB J.* 2016. Vol. 30. N 7. P. 2457–2465.
7. Ashapkin V.V., Kutueva L.I., Vanyushin B.F. Aging epigenetics: accumulation of errors or realization of a specific program? // *Biochemistry (Mosc.)*. 2015. Vol. 80. N 11. P. 1406–1417.
8. Johnson A.A., Akman K., Calimport S.R., Wuttke D., Stolzing A., de Magalhães J.P. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation, and age-related disease // *Rejuvenation Res.* 2012. Vol. 15. N 5. P. 483–494.
9. Zheng S.C., Widschwendter M., Teschendorff A.E. Epigenetic drift, epigenetic clocks and cancer risk // *Epigenomics*. 2016. Vol. 8. N 5. P. 705–719.
10. Blake G.E., Watson E.D. Unravelling the complex mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2016. Vol. 33. P. 101–107.
11. Rando O.J. Intergenerational transfer of epigenetic information in sperm // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016. Vol. 6. N 5. a022988.
12. Hanson M.A., Low F.M., Gluckman P.D. Epigenetic epidemiology: the rebirth of soft inheritance // *Ann. Nutr. Metab.* 2011. Vol. 58. Suppl. 2. P. 8–15.
13. Grossniklaus U., Kelly B., Ferguson-Smith A.C., Pembrey M., Lindquist S. Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it? // *Nat. Rev. Genet.* 2013. Vol. 14. N 3. P. 228–235.
14. Aiken C.E., Tarry-Adkins J.L., Ozanne S.E. Transgenerational effects of maternal diet on metabolic and reproductive ageing // *Mamm. Genome*. 2016. Vol. 27. N 7–8. P. 430–439.
15. Painter R.C., Osmond C., Gluckman P., Hanson M., Phillips D.I.W., Roseboom T.J. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life // *BJOG*. 2008. Vol. 115. N 10. P. 1243–1249.
16. Veenendaal M.V., Painter R.C., de Rooij S.R., Bosuys P.M., van der Post J.A., Gluckman P.D., Hanson M.A., Roseboom T.J. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine // *BJOG*. 2013. Vol. 120. N 5. P. 548–553.
17. Li Q., An L. Intergenerational health consequences of the 1959–1961 Great Famine on children in rural China // *Econ. Hum. Biol.* 2015. Vol. 18. P. 27–40.
18. Alwasel S.H., Harrath A., Aljarallah J.S., Abotalib Z., Osmond C., Al Omar S.Y., Khaled I., Barker D.J. Intergenerational effects of *in utero* exposure to Ramadan in Tunisia // *Am. J. Hum. Biol.* 2013. Vol. 25. N 3. P. 341–343.
19. Fleming J.L., Huang T.H., Toland A.E. The role of parental and grandparental epigenetic alterations in familial cancer risk // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. N 22. P. 9116–9121.

20. Bygren L.O., Kaati G., Edvinsson S. Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period // *Acta Biotheor.* 2001. Vol. 49. N 1. P. 53–59.
21. Kaati G., Bygren L.O., Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period // *Eur. J. Hum. Genet.* 2002. Vol. 10. N 11. P. 682–688.
22. Pembrey M.E. et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 14. N 2. P. 159–166.
23. Kaati G., Bygren L.O., Pembrey M., Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity // *Eur. J. Hum. Genet.* 2007. Vol. 15. N 7. P. 784–790.
24. Pembrey M.E. Male-line transgenerational responses in humans // *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2010. Vol. 13. N 4. P. 268–271.
25. Bygren L.O., Tinghög P., Carstensen J., Edvinsson S., Kaati G., Pembrey M.E., Sjöström M. Change in paternal grandmothers' early food supply influenced cardiovascular mortality of the female grandchildren // *BMC Genet.* 2014. Vol. 15. P. 12.
26. Pembrey M., Saffery R., Bygren L.O.; *Network in Epigenetic Epidemiology*. Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research // *J. Med. Genet.* 2014. Vol. 51. N 9. P. 563–572.
27. Modin B., Koupil I., Vågerö D. The impact of early twentieth century illegitimacy across three generations. Longevity and intergenerational health correlates // *Soc. Sci. Med.* 2009. Vol. 68. N 9. P. 1633–1640.
28. Titus-Ernstoff L., Troisi R., Hatch E.E., Hyer M., Wise L.A., Palmer J.R., Kaufman R., Adam E., Noller K., Herbst A.L., Strohsmittler W., Cole B.F., Hartge P., Hoover R.N. Offspring of women exposed *in utero* to diethylstilbestrol (DES): a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation // *Epidemiology*. 2008. Vol. 19. N 2. P. 251–257.
29. Northstone K., Golding J., Davey Smith G., Miller L.L., Pembrey M. Prepubertal start of father's smoking and increased body fat in his sons: further characterisation of paternal transgenerational responses // *Eur. J. Hum. Genet.* 2014. Vol. 22. N 12. P. 1382–1386.
30. Ho D.H., Burggren W.W. Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective // *J. Exp. Biol.* 2010. Vol. 213. N 1. P. 3–16.
31. Hackett J.A., Surani M.A. DNA methylation dynamics during the mammalian life cycle // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2013. Vol. 368. N 1609. P. 20110328.
32. Jablonka E. Epigenetic inheritance and plasticity: The responsive germline // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2013. Vol. 111. N 2–3. P. 99–107.
33. Halfmann R., Lindquist S. Epigenetics in the extreme: prions and the inheritance of environmentally acquired traits // *Science*. 2010. Vol. 330. N 6004. P. 629–632.
34. Greer E.L., Maures T.J., Ucar D., Hauswirth A.G., Mancini E., Lim J.P., Benayoun B.A., Shi Y., Brunet A. Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 2011. Vol. 479. N 7373. P. 365–373.
35. Lim J.P., Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory // *Trends Genet.* 2013. Vol. 29. N 3. P. 176–186.
36. Xia B., de Belle J.S. Transgenerational programming of longevity and reproduction by post-eclosion dietary manipulation in *Drosophila* // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8. N 5. P. 1115–1134.
37. Buescher J.L., Musselman L.P., Wilson C.A., Lang T., Keleher M., Baranski T.J., Duncan J.G. Evidence for transgenerational metabolic programming in *Drosophila* // *Dis. Model. Mech.* 2013. Vol. 6. N 5. P. 1123–1132.
38. Lombó M., Fernández-Díez C., González-Rojo S., Navarro C., Robles V., Herráez M.P. Transgenerational inheritance of heart disorders caused by paternal bisphenol A exposure // *Environ. Pollut.* 2015. Vol. 206. P. 667–678.
39. Avogaro A., de Kreutzenberg S.V., Fadini G.P. Insulin signaling and life span // *Pflugers Arch.* 2010. Vol. 459. N 2. P. 301–314.
40. Brun J.M., Bernadet M.D., Cornuez A., Leroux S., Bodin L., Basso B., Davail S., Jaglin M., Lessire M., Martin X., Sellier N., Morisson M., Pitel F. Influence of grand-mother diet on offspring performances through the male line in Muscovy duck // *BMC Genet.* 2015. Vol. 16. P. 145.
41. Carone B.R., Fauquier L., Habib N., Shea J.M., Hart C.E., Li R., Bock C., Li C., Gu H., Zamore P.D., Meissner A., Weng Z., Hofmann H.A., Friedman N., Rando O.J. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals // *Cell*. 2010. Vol. 143. N 7. P. 1084–1096.
42. Wei Y., Yang C.R., Wei Y.P., Zhao Z.A., Hou Y., Schatten H., Sun Q.Y. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2014. Vol. 111. N 5. P. 1873–1878.
43. Koturbash I., Baker M., Loree J., Kutanzi K., Hudson D., Pogribny I., Sedelnikova O., Bonner W., Kovalchuk O. Epigenetic dysregulation underlies radiation-induced transgenerational genome instability in vivo // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 66. N 2. P. 327–330.
44. Anway M.D., Cupp A.S., Uzumcu M., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility // *Science*. 2005. Vol. 308. N 5727. P. 1466–1469.
45. Guerrero-Bosagna C., Settles M., Lucker B., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational actions of vinclozolin on promoter regions of the sperm epigenome // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5. N 9. e13100.
46. Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M.K. Dioxin (TCDD) induces epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. N 9. e46249.
47. Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Skinner M.K. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of adult-onset disease and sperm epimutations // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N 1. e55387.
48. Manikkam M., Haque M.M., Guerrero-Bosagna C., Nilsson E.E., Skinner M.K. Pesticide methoxychlor promotes the epigenetic transgenerational inheritance of adult-onset disease through the female germline // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 7. e102091.
49. Skinner M.K., Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Haque M., Nilsson E.E. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. P. 228.
50. Waldron D. Small RNAs: regulating transgenerational epigenetics // *Nat. Rev. Genet.* 2016. Vol. 17. N 6. P. 315.

Поступила в редакцию 08.08.2016

Принята в печать 02.09.2016

GERONTOLOGY

TRANSGENERATIONAL INHERITANCE OF LONGEVITY: THEORETICAL
FRAMEWORK AND EMPIRICAL EVIDENCE*O.G. Zabuga, A.M. Vaiserman***D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine,
Vyshgorodskaya ul. 67, Kiev 04114, Ukraine;***e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua*

A number of experimental and epidemiological investigations have provided evidence that the health status and aging rate may largely depend on the conditions in which an organism's early development takes place. In several recent studies, data are obtained suggesting that the effects of stresses in an early development can be inherited transgenerationally, causing changes of various characteristics in subsequent generations. There have been shown that epigenetic regulation of genetic expression, including DNA methylation, histone and microRNAs modifications, can play a key role in transgenerational inheritance. Until now, it has been generally accepted that the complete erasure of epigenetic marks takes place during the gametogenesis and early embryogenesis. In recent years, however, data were provided demonstrating that epigenetic marks could be not erased completely during these periods of early ontogenesis and some of them can likely be transmitted to the descendants of several generations affecting their phenotype. In this review, the data of epidemiological and experimental studies are provided showing the possibility of inheritance of life expectancy and associated with longevity traits in several generations.

Keywords: *life expectancy, epigenetics, regulation of genetic expression, developmental programming, transgenerational inheritance, review.*

Сведения об авторах

Забуга Оксана Геннадьевна — канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаборатории эпигенетики ГУ “Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева” НАМН Украины, Киев. Тел.: +38 (044) 431-05-58; e-mail: narelem12@gmail.com

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