

Епигенетика на стареенето и дълголетието

Драгомира Николова

Човечеството винаги се е стремяло към по-дълъг живот, но напредъкът в тази област в първите хилядолетия на цивилизацията е бил сравнително бавен. През XVI век известният френски физик Амброаз Паре разделя живота на 4 фази, като „старостта“ започва след 35 години. През XVIII век по-малко от 20% от жените са достигали до 65 годишна възраст. В края на XX век, този дял вече е към 90%, като по-висок процент столетници се отчита в развитите страни, които имат и по-добре развито здравеопазване.

Продължителността на живот се е увеличавала бавно през вековете, а до истинска старост достигали малцина. Знае се като изключение, че фараонът Рамзес II в Египет е живял до 91 годи-

ни, а крал Луи XIV във Франция достигнал 77 годишна възраст. Жените обаче средно доживявали до 30 години и умирали често при раждане. Прогрес има - според фондацията Ипсен през 2000 г.

най-възрастната жена на планетата била на 122 години, френска столетница на име Жана Калмен (Jeanne Calment). Днес са докладвани много суперстолетници, които доживяват възраст 112 – 116 години. Прави впечатление, че повечето от тях са жени, пушат малко или изобщо не пушат и никога не са били с наднормено тегло. Всички те били силни характери и лидери по природа, като до около 105 годишна възраст те имали постепенно и бавно затихване на жизнените функции, а след тази възраст те рязко се влошили.



А.

А. Жана Калмен на 20 годишна възраст през 1895 година



Б.

Б. Жана Калмен празнува 121 си рожден ден

Дълголетие

Максималната продължителност на човешкия живот при различните човешки популации може да се пресметне по статистически данни. Стареенето обаче не може да се пресметне, тъй като е мултифакторен процес. Затишването на жизнените функции може да бъде бързо или бавно и да варира от един индивид до друг.

Организми	Продължителност на живот (години)
Артроподи	4 – 20
Мишки	2 – 3
Плъхове	4 – 5
Кучета	15 – 20
Слонове	Около 60
Шимпанзета	Около 60
Хора	100 – 120
Костенурки	120
Есетра	120

Всеки животински вид има различна продължителност на живот и различен геном

Дълголетието е вариабилно при различните животински видове. Някои насекоми живеят само няколко часа, човекът теоретично може да живее малко повече от 1 век, доста повече от 100 години доживяват някои животински видове като китовите или костенурките. „Самотният Джордж“ е последната галапагоска костенурка, която умира в самота на 100 години и няколко месеца. Изследователи от университета Йейл вземат ДНК и се опитват да я секвенират с надежда да се установят генетичните адаптации, които водят до дълъг

живот. Те установяват позитивна селекция по редица гени, свързани с ракова супресия, ДНК възстановяване и възпаление, които полагат основите на поредица от проекти, свързани с изясняване на механизмите на стареене. Сред гените в това изследване се споменават *TUBE1* и *TUBG1*, свързани с тубулиновия цитоскелет на клетката; *AHSG* и *FGF19*, които се явяват и като кандидат-гени за „успешно стареене“ и при хората; *TDO2*, свързан с регулация на аминокиселината триптофан; както и гени модулатори на имунната система като *MVK*, *IRAK1*, *BP1* и *IL1R2*. Тези изследвания потвърждават, че гените, свързани с поддържане на нормалната клетъчна архитектура, метаболизма и нормалното функциониране на имунната система са свързани с удължаване на продължителността на живота и резистентността към инфекции.

В редица изследвания при *Homo sapiens* също се съобщават редица гетермнанти на дълголетието, които усилват „защитните механизми“ и подобряват ефикасността на метаболитните функции. Редица автори постигат консенсус, че генетичните (наследствените)



Самотният Джордж от Галапагоските острови

фактори за дълголетие то засягат между 5% и 35% от процеса. Външните за организма фактори могат да окажат влияние чрез епигенетични механизми. Едни от най-силните аргументи срещу генетичните детерминанти (наследствена предопределеност) идват от изследвания на близнаци, които са били разделени. Дори и с еднакви геноми, близнаците умират на различна възраст от различни причини и патологии.

Генната селекция в хода на еволюцията е била насочена главно към усилване на защитата на организма от неблагоприятни въздействия. Ранните хоминоиди са имали ограничена продължителност на живот, вероятно поради хищници, глад, болести. В началото на миналия век средната продължителност на живот се е увеличила до около 50 до 60 години. Сега средната продължителност на живота е 80 години и това се дължи главно на подобряване на хигиената, храненето и медицинския прогрес.

Целта на еволюцията по принцип не е да се стреми към дълголетие, а само към **бърза и ефективна репродукция**. Генните ефекти обаче се модифицират силно от епигенетични фактори на средата, следователно ролята на тези гени за дълголетие то е трудно предвидима. Само определен процент индивиди от популацията, около 0.15% до максимум 0.5% биха достигнали до 110 години, предимно жени. Някои автори се опитват да екстраполират възрастта към бъдещето и предсказват значимо удължаване на живота до над 100 годишна възраст. Главният въпрос сега е **не** дали болшинството от нас ще достигне такава пределна възраст, а **как** да осигурим добро качество на живот възможно най-дълго.

От друга страна, с натрупването на годините по принцип се повишава

рискът от поява на рак, невронална дегенерация и сърдечно-съдови заболявания. Организмът реагира на това с ограничаване на калориите, понижаването на основната метаболитна скорост, подобрен отговор на стрес, възстановяването на митоядрения протеинов баланс и понижена плодовитост, които са свързани с по-висока продължителност на живота. Тези наблюдения подчертават ролята на епигенетиката и **епигенетичните** механизми, които модулират дълголетие то.

Какво означават понятията епигенетика и епигеномика?

Епигенетиката изучава динамичните събития в генната експресия (активни или неактивни гени), които се унаследяват, но не са причинени от промени в секвенцията на ДНК. С една дума, епигенетиката илюстрира промени във фенотипа без промяна в генотипа – или касае начина, по който клетките прочитат гените. Един добър пример на епигенетична промяна е ДНК метилирането – прибавяне на метилова група към ДНК молекулата, което инактивира определени гени. Друг пример е хистоновата модификация (хистоните са белтъци, свързани към ДНК), процеса на клетъчна диференциация в хода на ембрионалното развитие или влиянието на не-кодиращите РНК върху генната активност.

Много от епигенетичните събития възникват в отговор на стрес. Стресът предизвиква ДНК модификации в мозъка и може да доведе до неврологични проблеми. Това е добър начин за „включване“ и „изключване“ на гени. Известни са някои промени в начина на живот, които могат да променят епигенетика-

та, като например начинът на хранене, затлъстяването, физическата активност, тютюнопушенето, консумацията на алкохол, замърсители на въздуха, физиологичният стрес или работата на нощни смени.

Ето някои ключови характеристики на епигенетиката:

- Епигенетиката контролира генната експресия – насочва клетъчната специализация (по какъв път ще тръгне клетката – към кожна, кръвна, чернодробна и др.), например когато фетусът се развива до бебе чрез активиране или дезактивиране на определени гени;

- Епигенетиката е навсякъде – при всички наши действия – когато спим, спортуваме, когато остаряваме. Всички тези действия предизвикват химични модификации в гените, които ги активират или дезактивират за определено време. При някои заболявания – като Алцхаймер например – гените не се регулират правилно и се включват/изключват в неправилното време, което маркира разликата между норма и болест;

- Епигенетиката ни прави уникални – защо някои от нас обичат гъби, а други – патладжан? Защо някои са интроверти, а други – екстроверти? Има вече и доказателства, че някои епигенетични промени се унаследяват;

- Епигенетиката е обратима – всеки от нас има повече от 20 000 гена с неизброимо множество комбинации от „активни“ и „неактивни“ гени във всеки един момент, които се променят във всеки следващ момент.

Епигеномика и епигеном

Епигеномиката е по-мощното и по-всеобхватното от двете понятия. Тя изучава пълния набор от епигенетич-



Драгомира Николова е молекулярен биолог, магистър-генетик със защитена докторантура в областта на онкогенетиката и специалност по „Лабораторна имунология“, преподавател по „Медицинска генетика“ към Медицински университет – София. Специализирала е в Лаборатория по молекулярна медицина в Токио, Япония, както и в Лаборатория за анализ на геномни данни в институт Сан Рафаеле, Милано, Италия. Професионалните ѝ интереси са свързани с диагностични тестове и таргетна терапия на онкологични заболявания, нови изследователски методи на анализ на гени, молекулни маркери на социалнозначими заболявания и имуногенетика.

ни модификации на генетичния материал на клетката, нар. епигеном. Епигеномиката е аналогична на геномиката и протеомиката, науките за генома (ДНК) и протеома (белтъците) в клетката. Епигенетиката се фокусира върху процесите, които регулират как и кога определени гени се включват и изключват, докато епигеномиката анализира всички епигенетични промени при много гени в клетката или целия организъм.

Епигеномът е съвкупността от химични промени, които насочват активността на генома. Човешкият геном е пълната съвкупност от ДНК – около 3 билиона базови двойки – които правят организма уникален.

Може ли епигеномът да се променя? Отговорът е: „Да. Той се променя по време на човешкия живот“. Освен това, той може да се нарушава и деградира вследствие на стрес или при физиологичното остаряване на организма. Но за разлика от мутациите или други постоянни промени в ДНК, епигенетичните промени могат да са частично или напълно обратими.

Една съвременна идея е, че част от епигенетичните промени могат да се унаследяват, т.е. следващото поколение унаследява епигенетични промени, натрупани с годините в техните родители.

Промени в епигенома при стареене

Хроматинът (носител на информацията в клетката) е нуклеозомен комплекс, изграден от хистонови белтъци, свързани с ДНК. Хроматинът и епигенетичните (външни за организма) фактори влияят върху генната експресия (активността на гените), като регулират достъпа на транскрипционните фактори до ДНК веригата. Тези фактори са ензими, които модифицират ДНК

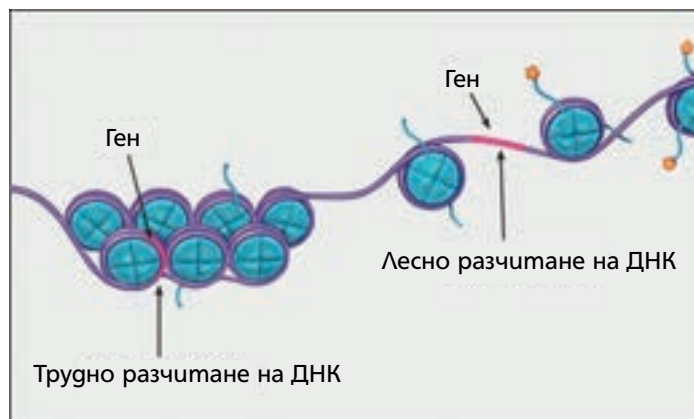
директно или действайки върху коровите хистони.

Намаляване на броя на хистоните като механизъм за стареене. Според повечето автори, загубата на хистони е свързана с клетъчното делене. При дрождите например, загубата на хистони достига до 50%.

Хистонови модификации

• *Промени в ДНК метилирането*

Универсална и най-известна модификация на хистоните е метилирането. То представлява добавяне на метилова група към 5-ия въглероден атом на цитозиновите остатъци на CpG островите. Свързано е с потискане на генната експресия, гозовата компенсация при женския пол (потискане на едната от двете X хромозоми), потискане на центромерите/повторените последователности и геномния импринтинг. ДНК метилирането е най-често при бозайниците и се извършва от ДНК метилтрансферазите (клетъчни ензими). С възрастта клетките преминават ДНК хипометилиране и локално ДНК хиперметилиране. Хипометилирането става главно в повторените райони на генома, докато хиперметилирането става в промоторите на гените (регулаторните райони). Изследване на Калифорнийския университет показва, че ДНК метилирането в общо 353 CpG острова е точен предиктор (предсказател) на възрастта.



Хистонова структура на ДНК и разположение на гените
(<https://blog.trulux.com.au/blog/2017/12/18/epigenetics-anti-ageing/>)

- **Ацетилиране**

Дълголетието е свързано и с хистоновото ацетилиране. То се извършва от ензима хистонова ацетилтрансфераза (НАТ). Полиаминият спермидин потиска ензима и създава хипоацетилирано хистоново състояние. Нивото на спермидина намалява при хората с възрастта и добавянето на спермидин повишава продължителността на живота на човешките клетки. Дълголетието е тясно свързано с подобрен отговор към стрес и повишено хистоново ацетилиране на гените, свързани със стреса.

- **Убиквитинилиране и сумоилиране**

Ролята на убиквитинилирането и сумоилирането в стареенето и дълголетието е по-слабо изяснена. Тези модификации включват ковалентно прибавяне на малки пептиди като убиквитин или SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier proteins) към лизиновите остатъци на хистоните или други протеини. Изследванията показват, че експресията на SUMO е повишена при преждевременно стареене на фибробластни клетки.

Увреждане на ДНК в процеса на стареене. Увреждането на ДНК е ключов играч в процеса на стареене. Под действие на оксидативен стрес или други събития в течение на възрастта възникват директни промени като мутации и пренареждания или събития с по-дълготрайни ефекти като протеиново или липидно окисление. Различната степен на ДНК увреждане е трудно да бъде оценена, поради това, че протича с различна скорост при различните тъкани.



Еухроматин (област на активни гени в генома) и хетерохроматин (област на „мълчаливи“ гени)
(<https://vivadifferences.com/euchromatin-vs-heterochromatin>)

Поява на хетерохроматинови области в генома. Хетерохроматинът е транскрипционно неактивна форма на хроматин (мълчаливи гени, които не произвеждат протеини). Той е налице още по време на ембрионалното развитие и се смята, че продължава да съществува по време на целия живот. По време на клетъчното стареене обаче, се загубва част от хетерохроматина, като едновременно с това се появяват отделни хетерохроматинови зони в иначе еухроматиновите райони.

Изучаването на всички тези епигенетични механизми води до създаване на епигенетични лекарства. Те могат да се използват за различни цели, включително и за лечение на рака. Те пречат на раковите клетки да се „крият“ от имунната система и правят рака уязвим. Същото е валидно и за всяка друга социалнозначима болест.

Разбирайки епигенетичния „часовник“, ние можем да забавим или намалим стареенето в бъдеще, като въздействаме и „върнем“ модификациите на генетичния материал в първоначалното им състояние. Такава е идеята за „възраждането“ на организма и сравнително лесното му „подмладяване“. И колкото повече разбираме епигенетиката и законите на епигенома, толкова повече осъзнаваме връзката между нашите действия и начина ни на живот с неговата продължителност, както и с дълголетието на нашите деца. ■

ЛЮБОПИТНО

Гигантски папагал властвал в горите на Нова Зеландия

През началото на м. август 2019 г. световните агенции разпространиха новината за поредната палеоорнитологична сензация – в Нова Зеландия са открити останките на огромен нелетящ папагал! „Такова животно няма!“, би отсякъл някой шоп. „Да, ама не!“, би отговорил друг, нищо чудно – пак шоп.

В случая е интересен и фактът, че откритието е направено по ... отдавна колекционирани фосилни костни останки, надлежно съхранявани в музейните фондове, но ... неправилно определени на времето си като кости от неизвестен вид орел!

Папагалът гигант, както вероятно се досещате, е бил нелетяща птица, голям, колкото кралски пингвин! На височина достигал 1 метър и е тежал около 7 кг.

Откритието е на проф. Сюзън Ханг (Suzanne Hand) от университета в Нов Южен Уелс в Сидни и проф. Тревор

Уорти (Trevor Worthy) от Университета Флиндърс в Аделаида.

Находките са отпреди 20 години от находището Сейнт Батънс, в района Отаго в южната част на Южния остров, където са намерени и останки от много групи емблематични за Нова Зеландия животни, включително от киви, както и от един едър новозеландски късопашат (ровещ) прилеп. Палеоорнитолозите открили там общо над 7000 кости от 40 фосилни вида птици.

Учените са описали новия вид под названието *Heracles inexpectatus* – „неочакван Херкулес“. Големите размери на костите на този папагал всъщност забавили неговото откриване и правилно определяне. Първоначално в 2008 г. костите от краката (тибиотарзусите) били определени като на едра дневна граблива птица. В началото на 2019 г. обаче Елън Матър (Ellen Mather) – студентка, работеща по проект за орлите открила, че тези кости са били неправилно определени и ги показала на проф. Тревор Уорти, който ги преопределил като папагалски. Те били доста плътни и тежки, от което г-р Уорти заключил, че не са били пневматизирани като на летящите птици и вероятно папагалът не е можел да лети. Неочакваният „херкулес“ е водел начин на живот, подобен на съвременните видове киви. Хранел се с опадали плодове и семена точно, както преживяват днес последните 120 оцелели совови папагали (*kakapo*, *Strigops habroptilus*). Най-егрите папагали *kakapo* днес не надхвърлят 4 кг.

Нещо повече, нашият херкулес имал далечно родство със съвременните



Реконструкция на гигантския „совов“ папагал *Heracles inexpectatus* на художника Brain Choo (Flinders University, 2019 г.)

какао, защото бил отнесен към същото надсемейство – новозеландски папагали или какапови (*Strigopoidea*). Това надсемейство включва три рода папагали, единият от които (*Nelepsittacus*) е изчезнал. Другите два рода са споменатият какао от семейство *Strigopidae*, както и кеите (*Nestor*) от семейство *Nestoridae*. Родът *Nestor* е оцелял само с два съвременни вида – кейта (*Nestor notabilis*) и новозеландската кака (*Nestor meridionalis*). Тези пояснения са нужни, за да се разбере родството и систематичното положение на неочаквания херкулес. Той е живял преди 16 – 19 млн. години през ранния миоцен. Чрез откриването му се доказва гревния процес на диверсификацията в разряда на папагалоподобните птици, която е била налице още в ранния неоген. В района на находището по онова време се е простирала обширна и пищна тропическа гора.



Съпоставка на тарзометатарзалната кост от левия крак на неочакван херкулес (*Heracles inexpectatus*) с тази на какапо (*Strigops habroptilus*) от публикацията с описанието на гигантския папагал в сп. *Biology Letters*



Совов папагал (какао) *Strigops habroptilus*. Препарат от колекцията на Националния природонаучен музей при БАН.

Сн.: Георги Цонев

Гигантските размери на този папагал, обаче не се обясняват с широко известното явление островен гигантизъм. Д-р Уорти смята, че еволюирането на вида е било резултат на т. н. аутопоморфен гигантизъм, който ни е добре познат чрез маврикийския гронт (gogo, *Raphus cucullatus*) и четирите вида хавайски гигантски (гъскови) патици моа-нало (трибус, *Thambeto chenini*). Всички те, както и самият херкулес, са изчезнали от лицето на Земята. Въпреки че екипът на проф. Уорти тази година отново посетил района на находището с надеждата да се открият нови костни останки от вида, усилията им са завършили с неуспех.

проф. д-р Златозар Боев, д.б.н.
НПМ – БАН