

УДК

Эволюционно-генетические механизмы старения

В. П. Войтенко

ВЛАДИМИР ПЛАТОНОВИЧ ВОЙТЕНКО — профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией математического моделирования процессов старения ГУ «Институт геронтологии» АМН Украины. Область научных интересов: геронтология, биология старения, демография.

04114 Украина, Киев, ул. Вышгородская, 67, Институт геронтологии АМН Украины, тел. (044)431-05-24, E-mail vaiserman@geront.kiev.ua

Принято считать, что геронтология располагает многими теориями старения. Это заблуждение. За единичными исключениями каждая из них постулирует связь между возрастом и нарушением структуры или процесса, оставляя без внимания важнейшие аспекты биологии старения, а именно: почему биосистемы вообще стареют, почему разные биологические виды имеют различную скорость старения, как и почему темп старения сопряжен с другими видовыми параметрами.

Создание теории старения немислимо без создания «теории жизни», т.е. общей теории биологической организации. Разумеется, рост и развитие, старение и смерть имеют свою специфику. Задача заключается в том, чтобы понять единые истоки биологической организации и дезорганизации. Основой для такого синтеза являются теория систем и эволюционное учение в современном прочтении, объединяющем классическую (менделевскую) генетику и ее развитие, исследуемые на молекулярном уровне.

Проблема распределения ресурсов

Одна из эволюционно-физиологических моделей старения представлена в теории одноразовой (расходуемой, disposable) сомы, предложенной Т. Кирквудом [1]. — Она опирается на положение о конкурентных соотношениях, которые организм (вид) вкладывает в размножение (плодовитость) и направляет на сохранение сомы (тела), что в конечном итоге определяет темп старения и продолжительность жизни. В связи с ограниченным потреблением организмом энергетических ресурсов, возникает необходимость компромисса в их распределении, а выбор наилучшего варианта закрепляется эволюцией [2]. Естественный отбор устанавливает такие соотношения между каналами использования ресурсов, которые в имеющихся условиях среды обитания обеспечивают максимум фишеровского показателя приспособленности (пропорционального количеству потомков, в свою очередь способных достичь репродуктивного успеха). Если в любой фиксированный момент

бытия биологического вида теми ресурсами, которые подлежат распределению, являются вещество и энергия, то эволюционный вектор добавляет к ним информацию (накопление которой не имеет теоретических ограничений). Обсуждая проблему распределения ресурсов, проведем аналогию с распределением пирога [3]: сейчас поделить можно только то, что на столе, но, совершенствуясь, резонно рассчитывать на увеличение выпечки и оптимизацию разрезания пирога на куски.

Существенным моментом в исследовании проблемы оптимизации использования ресурсов является изучение «истории жизни» [4], под которой подразумевают уровень смертности в зависимости от возраста, время начала воспроизводства (и распределение репродуктивных эпизодов на протяжении жизни), а также среднюю репродукцию в разных возрастах [5]. Теория одноразовой сомы предусматривает, что виды и популяции, которые в среднем имеют небольшое число внешних угроз, должны вкладывать намного больше в защиту своей сомы, чем виды и популяции, которые вынужденно «ожидают» короткую продолжительность жизни. Соответственно первому случаю присуща низкая, а второму — высокая плодовитость. Так, для популяции гуппи, живущих в агрессивной среде (чем вызвана их высокая смертность), характерны меньший размер особей, более быстрый рост, раннее начало репродукции и большее среднее число потомков за всю жизнь (в пересчете на одну плодящуюся единицу) [6]. При длительном пребывании в таких условиях гуппи достаточно быстро эволюционируют в сторону снижения продолжительности жизни [7].

Еще одно показательное исследование было проведено на двух популяциях виргинских опоссумов [8, 9]. Одна колония этих животных на острове Сапело (США, штат Джорджия) не имеет врагов — наземных хищников, другая колония, на материковой части штата, делит территорию с пумами и лисицами. Обнаружено, что островная популяция имеет меньшее среднее число детенышей в помете, чем континентальная, и в целом

выживает до второго сезона размножения, получая новый репродуктивный шанс. Особи из островной популяции превосходят континентальных сородичей примерно на 25% по средней (и на 50% по максимальной) продолжительности жизни.

Муши *Drosophila melanogaster*, широко применяемые при исследованиях, «благодарно откликнулись» на вопрос геронтологов, в целом подтвердив существование компромисса между репродуктивной активностью и продолжительностью жизни [10—13]. В таком контексте вызвал интерес анализ данных, относящихся к человеку. И здесь концепция одноразовой сомы была подтверждена. Westendorp и Kirkwood [14] на примере изучения генеалогии аристократических семей Британии (19380 мужчин, 13667 женщин, 18125 заключенных браков), подтвердили теоретический прогноз. Несколько сложнее оказалась ситуация, выявленная при изучении смешанного (по социальному составу) контингента жителей северно-западной Германии (община Круммхорн, 1720—1870 гг.). Разделение выборки на три подгруппы позволило подтвердить обратную корреляцию между количеством детей и числом прожитых лет среди беднейшего населения [15].

Распространению тезиса об одноразовой соме безусловно способствовала публикация Кирквуда и его коллег по Манчестерскому университету, посвященная клеточному ответу грызунов с различной продолжительностью жизни на стресс, вызванный калорийно-недостаточной диетой [16].

Предложенная в 1977 г. концепция Кирквуда была удачным приобретением для геронтологии. Во-первых, ее формулировка — простая и психологически приемлемая в нашем, современном мире, с его ресурсными ограничениями способствовала возрастанию интереса к проблеме старения. Во-вторых, концепция Кирквуда подчеркивает единство законов биологической организации и тождественные истоки старения у разных видов. В-третьих, проверка обратной зависимости между плодовитостью и (не)долговечностью с использованием обширной экспериментальной базы способствовала методическим усовершенствованиям и постановке теоретических «подпроблем», что всегда полезно.

Однако в качестве основной парадигмы при изучении эволюции старения концепция Кирквуда, видимо, себя исчерпала. Тезис о компромиссном (и конкурентном) распределении ресурсов на самовоспроизведение и развитие сомы (обеспечение плодовитости и продолжительности жизни) порождает неправильное представление о равноценности обеих характеристик жизни, тогда как в процессах отбора плодовитость имеет безусловный приоритет. Это недопонимание возникло из-за того, что Кирквуд в сущности не касается эволюционной предыстории вида и опирается на «мгновенную фотографию» поведения принадлежащих к виду особей в агрессивной или благоприятной среде (и связанными с этим «ожиданиями относительно возможной продолжительности жизни»). На самом деле за метафорой «мгновенная фотография» скрывается наличие определенных

генетических факторов, с действием которых связано распознавание особыми ситуации и надлежащая корректировка репродуктивного поведения. Так, большая территориальная плотность популяции грызунов тормозит наступление эструса у зрелых самок. «Разгул» хищников, поедание жертв и снижение популяционной плотности последних способствуют ускоренному половому созреванию и репродуктивной компенсации потерь. Избрав для рассуждений о компромиссе в качестве аргумента продолжительность всей жизни особей, Кирквуд оставил в стороне другую важнейшую характеристику — продолжительность дорепродуктивного периода. Эта составляющая «истории жизни» приобретает большое значение для репродукции потомства в агрессивной (или ставшей агрессивной) среде: начинается раньше размножение, что увеличивает шансы популяции (вида) на выживание. При этом ускоренное половое созревание в силу физиологических причин приводит к уменьшению размера особей и более быстрому ходу онтогенетических (метафорических) часов, что, естественно, укорачивает общую продолжительность жизни. Итак, и возрастание репродукции, и укорочение продолжительности жизни являются следствиями ускоренного созревания, а отрицательный коэффициент корреляции между ними отражает не причинно-следственную, а формальную статистическую взаимосвязь (по крайней мере, частично).

Исходя из этих (и многих других) соображений, автор данной статьи четверть века назад предложил свою интерпретацию эволюционно-генетических механизмов старения.

Эволюционно-генетическая (балансовая) теория старения

Предпринята попытка систематизировать эволюционно-генетические подходы к проблеме старения, опираясь на положение о различной надежности отдельных биологических процессов и на представление о соразмерности, балансе между надежностью этих процессов на «избыточно-достаточном» уровне [17].

Прежде всего отметим, что говоря о надежности биологических систем (и субъектов), обычно акцентируют внимание на их способности поддерживать свои функции в обычных, а также в особых (околопредельных или запредельных) обстоятельствах.

Специалисты различного профиля стремятся разработать разные теории старения, но естественны поиски взгляда на проблему, который мог бы объединить мнения всех. Но никакая теория старения не может быть одновременно общей и частной. Цена размножения для кукушки (например, популяционные потери, связанные с родительским поведением) ниже, чем у птиц, выкармливающих ее подкидышей, но такими деталями приходится пренебрегать. Балансовая эволюционно-генетическая теория ориентирована на общие закономерности и не касается биологии того или иного вида, старения того или иного органа, той или иной причины смерти.

По практическим соображениям балансовая теория сформулирована в виде отдельных принципов; их число в случае детализации или обобщения можно несколько увеличить или уменьшить; в данном обзоре приведен более компактный вариант.

1. Продолжительность жизни складывается из длительности роста и полового созревания, зрелости и старости. Эволюционные закономерности, которые формируются на каждом этапе, могут не совпадать. Максимальная продолжительность жизни белых крыс линии Вистар равна 3 годам, человека — немногим более 100 лет. Коэффициент, показывающий скольким годам жизни человека эквивалентен один месяц жизни крысы, на разных этапах эволюции колеблется от 1,78 до 5,94 [18]. Временная раскладка онтогенеза человека показывает растянутое детство. Существует ли четкая тенденция эволюционного контроля за темпом роста и полового созревания? Г.И. Шпет [19] рассмотрел этот вопрос с привлечением сведений для большого числа биологических видов. По его данным, среди насекомых максимальную скорость роста имеют филогенетически молодые жесткокрылые, перепончатокрылые, двукрылые и чешуекрылые, в то время как тараканы, стрекозы и поденки, являющиеся наиболее древними видами, растут медленно. Медленность развития и низкая плодовитость характерны также для древних рыб. Акула-катран, некоторые осетровые достигают половой зрелости только к 12—18 годам, но в соответствии со своей филогенетической молодостью быстрым ростом отличаются сельдеобразные. Рептилии растут более медленно по сравнению с эволюционно более молодыми птицами. Древнейшие из рептилий — гаттерии — достигают половой зрелости к 20 годам, тогда как репродуктивный возраст даже крупных птиц не превышает 12 месяцев. Представляет интерес сравнение среди млекопитающих насекомоядных с грызунами, поскольку представители этих отрядов сходны по размерам и строению тела. Филогенетически более молодые грызуны растут и созревают быстрее насекомоядных. Серая крыса, домовая мышь, морская свинка приносят детенышей в возрасте 2—4 месяца, тогда как землеройка-бурузубка, еж, выхухоль созревают к 1—2 годам. Грызуны приносят потомство два—пять раз за год, насекомоядные, как правило, не более одного раза.

Таким образом, имел место эволюционный переход от медленно растущих видов к быстро растущим, что сопровождалось укорочением относительной длительности дорепродуктивного периода и при сопоставимых размерах тела снижением продолжительности жизни.

Увеличение интенсивности роста и темпа полового созревания на определенном этапе — магистральное направление эволюции. Однако процветающие виды могут иметь приспособления к своей экологической нише — фактор вторичного снижения темпов роста. Эволюционно молодые цикады отличаются медленным ростом, как и более древние тараканы; жук-олень дает рекордный пример замедленного развития, достигая половой зрелости только на шестом году жизни.

Наиболее значительное замедление темпов роста и увеличение продолжительности жизни характерны для эволюции гоминид; самая большая скорость этих сдвигов (+ 14 лет за 100 тыс. лет эволюции) имела место 150—200 тыс. лет назад, когда завершалось формирование *Homo sapiens*. Если говорить о современных млекопитающих, то продолжительность жизни видов, занимающих крайние позиции, различается в 40—60 раз. Итоговый результат ускорения и замедления отражает для отдельного вида преобладание одной тенденции.

У 195 видов млекопитающих установлена корреляция продолжительности жизни с весом тела, коэффициентом цефализации (соотношение веса мозга и веса тела), длительностью беременности, возрастом полового созревания, числом детенышей в помете, числом пометов на протяжении жизни, самостоятельностью новорожденных, коллективностью образа жизни и с некоторыми другими показателями [20]. Вклад особи в следующее поколение определяется числом актов репродукции (которое пропорционально продолжительности жизни) и числом потомков, производимых в одном репродуктивном цикле. Естественный отбор направлен на максимизацию каждого из этих параметров, однако их одновременная максимизация невозможна. Так, увеличение размеров тела взрослой особи, снижающее вероятность гибели от случайных причин, сопровождается увеличением размеров плода, вследствие чего возрастает длительность эмбриогенеза, снижается число детенышей и общая плодовитость. Обратная корреляция между продолжительностью жизни и числом детенышей в помете отражает итог переплетения генетических, физиологических, популяционных и экосистемных механизмов, потенциально противостоящих друг другу и «притирающихся» на компромиссной основе. Показательно, что корреляция между числом потомков, рожденных за всю жизнь, и самой продолжительностью жизни равна нулю. Это указывает на равенство млекопитающих перед отбором (их одинаковую приспособленность к условиям обитания в своих экологических нишах) безотносительно к длительности индивидуального существования. Короткоживущие мыши также хорошо приспособлены к условиям своего существования, как и долгоживущие слоны. С другой стороны, примитивная ехидна, еще не испытавшая эволюционного «ускорения», и шимпанзе из «замедлившихся» приматов имеют одинаковую продолжительность жизни (около 50 лет). Все это позволяет сформулировать первый принцип балансовой теории старения: *механизмы, определяющие продолжительность жизни и плодовитость, могут функционировать надежно на любом уровне, совместимом с выживанием вида.*

Эту дефиницию можно рассматривать как одну из формулировок концепции Кирквуда.

2. Если рассматривать совокупность особей в рамках популяции, то процессы, обеспечивающие выживание и направленные на сохранение численности особей, можно считать внутренней функцией, а репродукцию —

внешней. Сузив поле зрения до одной особи, понятие внутренней функции можно ограничить процессами, направленными на сохранение специфических качеств живого вещества, а любые проявления активности организма, например охоту и репродукцию, отнести к внешним функциям. Выживание особи и популяции (вида) опирается на единство этих жизненных отправлений. Проблема жизнеспособности — это проблема баланса между внутренними и внешними функциями. Клетка не может существовать без хаускипинга (housekeeping, сохранение «домашнего хозяйства»), популяция (вид) — без размножения, а эволюция старения и продолжительность жизни — проблема согласованности этих функций. Abrams и Ludwig [21], трактуя влияние стимулированной репарации на продолжительность жизни червя *Paranais litoralis*, приходят к определению старения в рамках предлагаемой нами терминологии, а именно: старение «является результатом оптимального баланса ресурсов между репродукцией и соматической репарацией». В настоящее время молекулярно-генетические подходы в известной мере заслонили надклеточную, системно-физиологическую реализацию внутренних функций. Между тем эволюция «не сочла за труд» организовать такую эмбриональную акцию, как вынесение у млекопитающих семенников за пределы брюшной полости, что на 2—3 °С снижает температуру тела и соответственно частоту мутаций. Потовая железа — нефрон, вынесенный из почки в кожу — немаловажное эволюционное приобретение, с которым связана общая терморегуляция организма. У человека она весьма совершенна — при угрозе перегрева организм выделяет в сутки до 16 л пота, так что выражение «человек потеющий» имеет почти столько же смысла, сколько выражение «человек разумный» [22].

Все энергетические процессы в организме идут с выделением тепла, что обеспечивает поддержание стабильной температуры тела. Концепция «темпа жизни» ставит старение и продолжительность жизни в прямую связь с работой метаболической машины. Соотношение между весом и поверхностью тела у мыши такое, что ее обмен энергии составляет 160 кал/г в день, тогда как у человека — 24 кал/г, а у слона — только 13 кал/г. В своей «топке» мышь сгорает быстрее слона. Вес и размер отражают наиболее важные характеристики организма, в том числе надежность внутренних и внешних функций: крупное животное медленнее «горит», имеет более низкую вероятность погибнуть от внешних причин и меньшую плодовитость. Соответствие (баланс) между надежностью внешних и внутренних функций устанавливается и поддерживается естественным отбором.

Еще в 1917 г. А.Н. Северцов [23] писал, что между доживанием особей до зрелости, выживанием взрослых и продолжительностью жизни существует взаимосвязь. Проявления ненадежности внутренних функций, повышающие смертность в дорепродуктивном возрасте, жестко устраняются отбором. Однако по мере увеличения возраста особи эффективность отбора снижается. Во-первых, потому, что увеличивается число осуществ-

ленных актов репродукции и снижается ущерб от того, что какая-то из внутренних функций, став несовершенной, снизит репродуктивное сальдо. Во-вторых, по мере увеличения возраста снижается число особей, сумевших выжить в агрессивной среде, и становится малоперспективным популяционный материал, на котором отбор может закрепить мутации, увеличивающие надежность внутренних функций. Рентабельность информационных и энергетических затрат на сохранение стабильности внутренних функций тем ниже, чем выше возраст, в котором эти затраты могут окупиться. Любое повышение надежности внешних функций (т. е. увеличение доли особей, доживающих до старших возрастов) повышает эту рентабельность, любое снижение надежности внешних функций (т. е. уменьшение доли особей, доживающих до старших возрастов) снижает ее.

Обобщая вышесказанное, можно сформулировать второй принцип балансовой теории: *темпы старения прямо пропорциональны вероятности случайной гибели в естественных условиях обитания вида.*

Отметим высказывание крупнейшего генетика Вейсмана [24]: «...процессы отбора, при помощи которых возникает изменение продолжительности жизни, можно было бы даже точно вычислить, если бы были известны необходимые данные: физиологические силы тела и отношения к внешнему миру, т. е. степень вероятности в определенную единицу времени подвергнуться случайной смерти». Обозначив «физиологические силы» как внутренние, а «отношения к внешнему миру» как внешние функции организма, получим тезис, соответствующий второму принципу балансовой теории.

3. Отбор всегда реализуется на материале, образующем экосистему. Так, репродуктивная функция бабуинов зависит от межвидовых конкурентных соотношений, складывающихся в зоне их обитания. Эти соотношения — один из регуляторов распределения ресурсов на «поддержание», т. е. на внутренние функции, и на воспроизведение [25]. Множество примеров такого типа рассматривается в публикациях, посвященных концепции Кирквуда (см. выше). Действуя на длительном отрезке времени, такие закономерности закрепляются в виде взаимных «приспособлений» сосуществующих видов. Например, соотношения размеров тела двух видов, принадлежащих одной экосистеме, близки к константе, несмотря на то что абсолютные размеры тела в разных парах такого типа варьируют [26]. При одинаковых размерах тела стабильное существование пары хищник—жертва возможно только при более медленном достижении половой зрелости хищника [27]. Такие различия направлены на оптимальное (с точки зрения надежности экосистемы — сбалансированное) распределение видов по экологическим нишам.

Отсюда следует третий принцип балансовой теории старения: *сопряженная эволюция видов способствует рассеиванию точек баланса между надежностью внешних и внутренних функций, что проявляется в дифференциации видов в пределах экосистемы по плодовитости, темпу старения и продолжительности жизни.*

Возвращаясь к концепции Кирквуда, напомним, что использование ресурсов в разных пропорциях внутри одного вида зависит от давления среды обитания; межвидовые колебания отражают «экосистемный баланс точек внутривидового балансирования».

4. Синица в домашних условиях живет до 9 лет, но на воле, в природных условиях в течение года погибают 3/4 взрослых особей. Потенциал долголетия европейской малиновки — 12 лет, однако в природных условиях ежегодно погибает 2/3 взрослых особей. Для понимания эволюции старения важно, что в естественных условиях для многих видов характерна малозависящая от возраста смертность, т.е. гибель исключительно или преимущественно от внешних причин. Млекопитающие, а на определенных этапах своей истории и человек, не выпадают из этого правила. На тех, кто прожил 40 и более лет, в одном из захоронений позднего палеолита (Тафоральтская пещера в Марокко) приходится не более 1 % скелетов. Изучение останков американских индейцев арикара (датировка захоронения 1750—1785 гг.) показало, что только 4% прожили 50 лет и более.

Таким образом, старость и связанная с нею смерть не имеют места в жизненном цикле многих видов в естественных условиях, для некоторых — реальны, но не часты. Вследствие этого старшие возрастные периоды спрятаны в «эволюционной тени» и мало доступны для «очищающего» естественного отбора. Наличие «эволюционной тени» делает возможным активное закрепление факторов, усугубляющих спонтанный возрастной износ организма. Представление об этом восходит к геронтологическим взглядам И.И. Мечникова. В его интоксикационной гипотезе старения обсуждаемая концепция заложена очевидным образом: эволюция привела к значительному развитию у млекопитающих толстого кишечника, будучи «заинтересованной» пользой от этого анатомического образования и «пренебрегая» его способностью приносить «гнилостный» вред. «Плюс-компонент» («полезные» мутации) предназначается особям молодого и зрелого возраста (и является селективной реальностью), а «минус-компонент» («вредные» мутации) адресуется старшим возрастам (и является малореализуемой потенцией, поскольку до этих возрастов доживают единичные особи). Новую волну интереса к этой идее вызвала концепция Медавара—Вильямса [28, 29], завершенность которой придал Хэмилтон [30]. В современном толковании этой концепции центральным является представление о плейотропии, под которой понимается влияние одного наследственного фактора (гена) на несколько признаков.

Рассмотрим судьбу мутаций, плейотропные эффекты которых различны (благоприятны, нейтральны, неблагоприятны) и разобщены во времени (проявляются в младших или в старших возрастах). Мутации, дающие селективное преимущество молодым особям, закрепляются отбором; два их типа («плюс/минус» и «плюс/ноль») приводят к тому, что жизнеспособность и/или плодовитость в старших возрастах ниже, чем в

младших возрастах. В этом случае, опираясь на «плюс-компонент», эволюция активно работает на формирование старости. Реалистический подход подводит к концепции, согласно которой плейотропные эффекты мутаций возникают не в разграниченных, а в перекрывающихся возрастных группах; важно, что неблагоприятный эффект проявляется позже.

Если ограниченная устойчивость жизненных функций — кардинальное свойство биологического «микромира», если конфликт, неуправляемость стихий и насильственная смерть — кардинальное свойство биологического «макромира», то стратегия жизни заключается в том, чтобы «заслонить» одно разрушение другим и минимизировать ущерб. Такая стратегия позволяет экономить ресурсы, отселяя эффекты «вредных» мутаций на старшие возраста, до которых доживают немногие.

Этот процесс осуществляется не «для чего», а «почему»: потому что плейотропная мутация, благоприятный (с точки зрения дарвиновской приспособленности вида) эффект которой проявляется в младших, а неблагоприятный — в старших возрастах, вытесняет дикий ген, так что обусловленный ею фенотипический эффект переходит в число базисных характеристик вида. Если оба эффекта плейотропной мутации — благоприятный и неблагоприятный — реализуются одновременно, отбор приводит к их разобщению, при помощи генов-модификаторов отодвигая «минус-компонент». Движущие силы таких преобразований не всегда равноценны, и тогда плейотропная мутация, не полностью вытесняя дикий ген, фиксируется в генофонде с определенной частотой. Возникает балансированный генетический полиморфизм (этот термин, созвучный и по существу близкий другим позициям эволюционно-генетической теории, является давним приобретением популяционной генетики, в общем случае не касающейся геронтологических проблем).

Таким образом, на основании существования плейотропии можно сформулировать четвертый принцип балансовой теории: *старение есть следствие закрепления мутаций, увеличивающих приспособленность молодых особей; антагонистическая плейотропия — одна из предпосылок этого процесса.*

5. Гипотеза о запрограммированной (адаптивной) смерти, предложенная Вейсманом, является отражением идей об организации живых систем, связанной с их одно- или многоклеточным строением. Многоклеточные организмы, у которых половые клетки отделены от соматических, в принципе могут жить или умирать без вреда для популяции (вида). Однако «вечные» животные конкурируют с молодняком, «заедают век детей и внуков» и в конце концов уничтожают «прогресс». В отсутствие запрограммированной смерти возникает перенаселенность, поэтому программа саморазрушения организма — неизбежный регулятор численности популяций.

Аргумент о перенаселенности за счет нестареющих и неумирающих особей строится на подмене понятий: отсутствие запрограммированной смерти уподобляется отсутствию смерти вообще безотносительно к ее причи-

нам. Между тем ограниченные ресурсы питательных веществ, болезни и взаимодействия типа хищник—жертва эффективно контролируют численность популяций. Главная «забота» диких животных и первобытных человеческих популяций — контроль за тем, не сменяются ли поколения слишком успешно, грозя вымиранием. Эти аргументы не опровергаются попытками переформулировать гипотезу Вейсмана в понятиях молекулярной биологии [31] или постулировать конкретные механизмы предполагаемого самоуничтожения [32, 33].

Таким образом, постулат о запрограммированной (адаптивной) смерти следует рассматривать не как обязательность, а только как возможность такой смерти. В определенных условиях формирование программы саморазрушения возможно. Дело в том, что повышение выживаемости в младших возрастах за счет ее снижения в старших — только одно из следствий существования «эволюционной тени». Не менее эффективным с точки зрения приспособленности вида может быть увеличение плодовитости в младших возрастах за счет снижения в старших. Представим себе биологический вид, для которого в силу большой вероятности случайной смерти характерно резкое снижение численности выживающих особей, причем размножение и родительское поведение повышают вероятность смерти. В таких условиях вероятность доживания до второго цикла репродукции очень мала. Признаками, на которые будет действовать естественный отбор, станут: 1) увеличение репродуктивного потенциала за счет еще большего переключения жизненных ресурсов на размножение; 2) выработка приспособлений, увеличивающих вероятность доживания до второго, третьего и т.д. циклов репродукции. В конечном итоге будет реализована одна из двух стратегий: однократное или многократное размножение.

Сила естественного отбора определяется различием между максимальным (ожидаемым) и реализованным вкладом в следующее поколение. Эта величина велика в дорепродуктивном периоде и стремится к нулю по мере уменьшения числа выживших особей и увеличения числа завершенных актов репродукции. Это значит, что с увеличением возраста эффективность естественного отбора для повторно размножающихся видов снижается постепенно, а для однократно размножающихся — резко. В первом случае после очередного акта репродукции особь имеет ненулевую вероятность дожить до следующего (и ненулевую репродуктивную ценность), во втором — первая репродукция полностью «обесценивает» особь. В первом случае каждый акт репродукции является одним из многих и не может служить сигналом на включение программы саморазрушения, во втором — репродукция есть уникальное событие, которое может выполнять роль сигнала. Неудивительно, что сторонники гипотезы о запрограммированной смерти в качестве главного аргумента приводят биологические особенности однократно репродуцирующих видов (монокарпических растений, некоторых насекомых и погибающих после первого нереста рыб). Однако возможная выгода от устранения родительского поколения не определяет-

ся только однократностью размножения и зависит от иных особенностей вида. Если бы обессилевшие миграцией косяки кеты оставались на месте нереста и конкурировали с молодью за пищу, имея минимальные шансы еще раз проделать маршрут река—океан—река, запрограммированное устранение взрослых особей могло бы быть выгодным для вида. Адаптивная выгода может заключаться не только в устранении, но и в сохранении пострепродуктивных особей. Эту возможность в свое время обсуждал И. И. Мечников на примере одиночной пчелы, самка которой после первой и единственной кладки яиц не умирает, а продолжает жить и ухаживает за потомством. По-видимому, жизненный цикл лосося оказал слишком большое влияние на геронтологию. О том, что сопряженность размножения и гибели в единой программе «смена поколений» отражает не стратегический, а только оперативный уровень эволюционного контроля продолжительности жизни, свидетельствует биология атлантического лосося [34], для которого характерна пластичность (изменчивость) онтогенеза. Так, самки и самцы могут достигать половой зрелости в возрасте и 1 года, и 3—4 лет, причем оба типа особей участвуют в размножении более одного раза. Австралийская сумчатая мышь рода *Antechinus* иллюстрирует тактику однократного размножения, необычную для наземных животных: ее пострепродуктивное старение занимает несколько недель, что делает это животное уникальным для геронтологических исследований [35]. В любом случае стиль репродукции и родительское поведение согласованы с продолжительностью жизни (и «стилем умирания») в соответствии с первым принципом.

Итак, пятый и шестой принципы балансовой теории можно сформулировать следующим образом: *у повторно репродуцирующих видов старение сопряжено с эволюционным закреплением плейотропных эффектов и не свидетельствует об адаптивности (запрограммированности) смерти; однократное размножение делает возможным формирование генетической программы саморазрушения, связанной со специализацией вида и не отражающей общей эволюционной стратегии.*

6. Обширный фактический материал свидетельствует о том, что скорость возрастных изменений анатомо-физиологических систем организма различна (феномен гетерохронности старения). У человека снижение аккомодации хрусталика начинается уже в 8—10 лет и заканчивается к 50-ти годам, в то время как помутнение хрусталика (образование катаракты) в 50 лет только намечается и прогрессирует до конца жизни. Причина различий состоит в неодинаковом влиянии этих нарушений на жизнеспособность. Для первобытного человека снижение аккомодации не провоцировало ограничения дееспособности, однако помутнение хрусталика для него могло быть еще более трагичным, чем для нашего современника. Снижение аккомодации, развивающееся до половой зрелости, нельзя связать ни с запрограммированным саморазрушением, ни с иммунологическими

часами, ни с функцией «центра смерти»: в рамках «около-вейсмановских» концепций очки для большинства геронтологов как бы не существуют.

Неодинаковая значимость стабильной работы разных систем организма означает, что в процессе естественного отбора их надежность контролируется с различным допуском. Не менее важно то, что для сохранения стабильности функционирования систем организма требуются неодинаковые энергетические и информационные затраты. Если речь идет о жизненно важной функции, затраты оправданы и поэтому неизбежны; менее важные функции обеспечиваются в соответствии с их рангом на основе баланса «затрат» и «выгод».

В этой связи представляет особый интерес то обстоятельство, что в многоклеточном организме половые и дифференцированные клетки контролируются с различной надежностью. Сохранность передающейся из поколения в поколение генетической информации обеспечивается, в частности, тем, что при делении половых клеток осуществляется репарация ДНК (омоложение): гомологичные хромосомы становятся друг для друга шаблонами, по которым сверяются и восстанавливаются нарушенные нуклеотидные последовательности. По-видимому, у большинства соматических клеток эта схема отработана недостаточно надежно, однако различия между соматическими и половыми клетками имеют только количественный характер. Проблема бессмертия половых клеток — предмет изучения не биологии, а семантики [36]. Можно дать разные определения смерти (утраты индивидуальности), и в соответствии с ними половые клетки будут или не будут выглядеть бессмертными. Бессмертие половых клеток означает, что их мутационный груз сохраняет определенную величину — и ничего больше. Тезис Вейсмана о бессмертии зародышевой плазмы был сформулирован в период активной борьбы с концепцией о наследовании приобретенных признаков; представление об «ущербности» соматических клеток и «элитарности» половых клеток, возникшее на этой основе, сыграло роль в биологии, но в наши дни оно принадлежит истории.

В конечном итоге проблема сводится не к соотношениям между половыми и соматическими клетками, а к соотношениям между гено- и фенотипом. Мутантная половая клетка, давшая начало нежизнеспособному организму, генетически мертва, хотя сперматозоид, несущий искаженную информацию, вполне жизнеспособен по критериям, которые к нему приложимы. Позднее проявление вредной мутации связано с тем, что накопление соматических мутаций в соматической же клетке лишило ее способности к поддержанию гомеостаза и на этом фоне «прорвалась» в фенотип дефектная генетическая информация, истоки которой — мутация в половой клетке родительского организма. Мутации в соматических клетках более часты; мутации в половых клетках контролируются и отменяются строже, но и это процессы качественно не различают.

Отмеченные предпосылки позволяют сформулировать седьмой принцип балансовой теории: *надежность (темпы старения) отдельных систем организма балансируется на уровне, прямо пропорциональном их вкладу в поддержание жизнеспособности и репродуктивного потенциала и обратно пропорционально энергетическим и информационным затратам на обеспечение стабильной функции.*

Обсуждение проблемы запрограммированности старения

В 1993 году А.В. Писарук [37] на компьютерной модели простейшей экосистемы «растения – травоядные – хищники» изучал влияние продолжительности жизни на межвидовую конкуренцию и выживание, а также на взаимоотношение между видовой продолжительностью жизни и репродуктивной способностью особей. Пять имитационных экспериментов подтвердили, по мнению автора, основные положения балансовой теории старения применительно к отдельным видам и возникновение устойчивой экосистемы. В том же, 1993 году Partridge и Barton [38] опубликовали статью, в которой подтверждали тезисы об эволюции старения как о следствии стратегии, когда выживание и репродукция в поздних возрастах приносятся в жертву ранней репродукции и выживанию. Dasgupta [39] и Stauffer [40] имитировали методом Монте-Карло мутационный процесс и подтвердили накопление в ходе эволюции мутаций, провоцирующих «минус-эффект» в старших возрастах. Если концепция Кирквуда конкурентно разобщает выживание и репродукцию в пределах «сегодня», то представления о совокупности надежных балансов трактуют взаимоотношения этих функций в динамике «вчера, сегодня, завтра». И по репродукции, и по выживанию процесс «завтра» хуже, чем «вчера», что и означает старение как итог эволюционно-генетических интервенций в биологию вида. Судя, в частности, по капитальному изданию «Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины» (2007), идеи такого плана воспринимаются с пониманием и служат фундаментом для новых построений.

Критика эволюционно-генетических концепций старения строится преимущественно на трех аргументах. (1) Представления об одноразовой коме подтверждаются многими наблюдениями, однако альтернатива — или долго жить / или активно размножаться — в экспериментах на животных с калорийно-ограниченным питанием не прослеживается у самцов, а у самок сильно варьирует в зависимости от условий опыта. (2) Новые методические возможности позволили идентифицировать «гены старения». Оказалось, что некоторые из них присутствуют в геномах филогенетически отдаленных эукариот (дрожжи, черви, дрозофила, мыши) и, следовательно, эти гены не связаны со случайными мутациями, «минус-эффекты» которых возникают в старших возрастах. (3) Часть «генов старения» повышает репродуктивность молодых особей (что укладывается в схему антагонистической плейотропии), однако

для некоторых из этих генов не установлена сопряженность с «плюс-эффектами».

Таким образом, представления об эволюционно-генетических истоках старения не отвергаются, но их недостаточно для понимания всего, что происходит. Нужно найти внутриорганизменный механизм, способный дестабилизировать (и устранить) гипотетическую особь с «идеальным» генотипом, т.е. устранить индивида, не накопившего «необязательных» разрушительных сил. Хороший кандидат для такого мысленного эксперимента — беззубая лошадь (которая обречена на гибель даже при отсутствии хищников). Но для кита или сумчатого волка, лемура или человека надо найти что-то иное и для разных видов разное. Позиция, выраженная в этом контексте, способствовала росту числа (тайных или явных) приверженцев концепции Вейсмана об адаптивном для вида (запрограммированном) саморазрушении [41—43]. Как известно, сам Вейсман отказался от этой идеи, честно признав, что представляет себе зачем саморазрушение могло бы быть полезно, но не видит механизмов того, как оно могло бы закрепиться в реальности (если речь идет о повторно размножающихся видах). Пришла пора поговорить о том, почему саморазрушение действительно имеет место.

Очевидные факты и явления часто оказываются предметом анализа в последнюю очередь. Так, во времена Вейсмана пытались доказать наследование приобретенных признаков, отрезая крысятам хвосты и ожидая, когда в последовательных поколениях начнут рождаться бесхвостые. Они не рождались. Как не рождались без крайней плоти мальчики в иудейских семьях, хотя обрезание практиковалось испокон веков. А все девочки приходят в мир девственницами, хотя дефлорация их матерей, бабушек, прабабушек и т.д. являлась предпосылкой беременности. Хвосты крысятам отрезали — зачем?

Итак, сложность живых систем (последовательно возрастающая от уровня клетки до уровня физиологической системы и целостного организма) является и гарантией выживания (репродукции), и предпосылкой самодеструкции — на смену гомеостазу приходит гомеоклаз, т.е. дестабилизация биологической системы (см. таблицу) [44]. Провоцируя (поли)системные ответные реакции, физиологические возмущения гасятся отдельными актами гомеостаза. Дефицит гомеостатических потенциалов является разумной основой моделей старения [45—48]. Но предпосылки гомеостатического дефицита провоцирует явление системной генерализации локальных физиологических возмущений, вследствие чего организм разрушается так же системно (и неизбежно), как прежде системно уходил от разрушения.

Это есть главный «минус-эффект» интегративной сложности биосистем; «плюс-эффектом» является само их существование. На этом основополагающем фоне каждый вид (и каждый индивид) приобретает свои особенности жизненных отправлений. Простейшая аналогия — экономический кризис в глобализованном мире, спровоцированный «перегретой» экономикой в одной

Таблица

Сравнительная характеристика фундаментальных биосистемных процессов [44]

Феноменология	Организационная сущность	Название
Сохранение саможественности в условиях внутренних и внешних возмущений	Инвариантность состояния	Гомеостаз
Эквифинальное достижение состояния, обеспечивающего самовоспроизведение	Стабилизированный поток	Гомеорез
Утрата способности к репродукции, снижение жизнеспособности, смерть	Дестабилизация системы	Гомеоклаз

стране и распространившийся на многие. Мир не погибнет только потому, что он проще биосистемы...

Насколько нам известно, единственную математическую модель старения и смертности, основанную на глобальных системных представлениях, опубликовали В.П.Войтенко и А.В.Писарук [49]. Поскольку надежность психологически ориентированных на простые машины и механизмы определяется износом, мы не всегда чувствуем «неправильную» организационную сущность биосистем, опирающуюся на необратимые реакции, неравновесные состояния и нелинейные взаимодействия [50].

Гомеоклаз как одно из основополагающих биосистемных понятий, оставляя надежду на неопределенно большие успехи в борьбе со старением, вынуждает смириться с неизбежностью смерти. Впрочем, к такому же выводу можно придти, опираясь на изучение молекулярных основ жизни [51].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirkwood T.B.L. Nature, 1977, v. 270, p. 301—304.
2. Kirkwood T.B.L., Rose M.R. Phil. Trans. Roy. Soc. London B, 1991, v. 332, p. 15—24.
3. Reznick D.N. Oikos, 1985, v. 44, p. 257.
4. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А. Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины. М.: БИНОМ, 2007, с. 148—174.
5. Charlesworth B. In: Genetics and Evolution of Aging. Dordrecht—Boston—London, 1994, p. 13—21.
6. Reznick D., Butler M.J., Rodd H. American Naturalist, 2001, v. 157, p. 126—140.
7. Reznick D., Buckwalter G., Groff J., Elder D. Exp. Gerontol., 2001, v. 36, p. 791—812.
8. Austad S.N., Fisher K.E. J. Gerontol., 1991, v. 46, p. 47—53.
9. Austad S.N. J. Zoology, 1993, v. 229, p. 695—708.
10. Zwaan B.J., Bijlsma R., Hoekstra R.F. Evolution, 1995, v. 49, p. 649—659.

11. Fowler K., Partridge L. *Nature*, 1989, v. 338, p. 760—761.
12. Prowse N., Partridge L. *J. Insect. Physiol.*, 1997, v. 43, p. 501—511.
13. Chapman T., Liddle L.F., Kalb J.M., Wolfner M.F., Partridge L. *Nature*, 1995, v. 373, p. 241—244.
14. Westendorp R.G.J., Kirkwood T.B.L. *Nature*, 1998, v. 396, p. 743—746.
15. Lycett J.E., Dunbar R.I.M., Voland E. *Proc. Roy. Soc. London B*, 2000, v. 267, p. 31—35.
16. Kirkwood T.B.L., Kapahi P., Shanley D.P. *J. Anat.*, 2000, v. 197, p. 587—590.
17. Войтенко В.П. В кн.: Надежность биологических систем. Киев: Наукова думка, 1985, с. 139—148.
18. Махинько В.И., Никитин В.Н. В кн.: Эволюция темпов индивидуального развития животных. М.: Наука, 1977, с. 249—266.
19. Шпет Г.И. Там же, с. 209—312.
20. Корчагин Н.В., Малиновский А.А., Анфалова Т.В. и др. В кн.: Некоторые проблемы теории эволюции. М.: 2-й МОЛГМИ, 1973, с. 101—122.
21. Abrams P.A., Ludwig D. *Evolution*, 1995, v. 49, № 6, p. 1055—1066.
22. Seely S. *Med. Hypotheses*, 1980, v. 6, p. 873—882.
23. Северцов А.Н. Собр. соч. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1945, т. 3, с. 283.
24. Вейсман А. В: Новые идеи в биологии. Сб. третий: Жизнь и бессмертие. Под ред. В.А. Вагнера, Е.А. Шульца. СПб.: Образование, 1914, с. 1—66.
25. Strum S., Western J. *Am. J. Primatol.*, 1982, v. 3, p. 61—76.
26. Smith R.J. *Growth*, 1981, v. 45, p. 291—297.
27. Hastings A., Wollkind D. *Theor. Population Biol.*, 1982, v. 21, № 1, p. 44—56.
28. Medawar P.B. *An unsolved problem of biology*. L., 1952, p. 217.
29. Williams G.C. *Evolution*, 1957, v. 11, № 7, p. 398—411.
30. Hamilton W.D. *J. Theor. Biol.*, 1966, v. 12, № 1, p. 12—45.
31. Эйген М., Винклер Р. *Игра жизни*. М.: Наука, 1979, 93 с.
32. Коган А.Б. Тез. докл. II симп. «Искусственное увеличение видовой продолжительности жизни», Москва, 1980, с. 30—31.
33. Everitt A.V. *Finggi Terme*, 1980, p. 1—20.
34. Saunders R.L., Schom C.B. *Genetics*, 1981, v. 97, № 1, p. 93—94.
35. Diamond J.M. *Nature*, 1982, v. 298, № 5870, p. 115—116.
36. Morley A.A. *J. Theor. Biol.*, 182, v. 98, p. 469—474.
37. Писарук А.В. Проблемы старения и долголетия, 1993, v. 3, № 1, с. 14—17.
38. Partridge L., Barton N.H. *Nature*, 1993, v. 362, p. 305—311.
39. Dasgupta S. *J. de Physique*, 1994, v. 4, p. 1563—1570.
40. Stauffer D. *Braz. J. Phus.*, 1994, v. 4, p. 900—906.
41. Скулачев В.П. *Биохимия*, 1997, т. 62, вып. 11, с. 1394—1399.
42. Skulachev V.P. *Exp. Gerontol.*, 2001, v. 36, p. 995—1024.
43. Скулачев В.П. *Соросовский образов. журн.*, 2001, т. 7, с. 7—11.
44. Войтенко В.П., Полохов А.М. Системные механизмы развития и старения. Л.: Наука, 1986, 184 с.
45. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. *Успехи геронтологии*, 2000, вып. 4, с. 132—140.
46. Novoseltsev V.N., Carrey J., Liedo P., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. *Exp. Gerontol.*, 2000, v. 35, p. 971—987.
47. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. *Biogerontol.*, 2001, v. 2, p. 127—138.
48. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. *Успехи геронтологии*, 2003, вып. 12, с. 143—149.
49. Войтенко В.П., Писарук А.В. *Известия АН. Сер. биол.*, 1992, № 4, с. 629—631.
50. Пригожин И., Стенгерс И. М. *Порядок из хаоса*. М.: Прогресс, 1986, 432 с.
51. Кордюм В.А. *Наша «шагреновая кожа» — это наша проблема*. Киев: Логос, 2006, 264 с.