

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ. ОТ СЦИЛАРДА ДО НАШИХ ДНЕЙ.\*

С.Т.Захидов

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

Повсюду смерть свои дозоры  
Расставила – о человек! –  
Чтоб сократить земной твой век.

Нам в бытие путей немного:  
К нему одна ведет дорога;  
Когда же к смерти нам идти, -  
Тогда бесчисленны пути.

Д.В.Триллер,  
христианский поэт и врач

Старение – есть свертывание и уменьшение  
Готфрид Вильгельм фон Лейбниц,  
немецкий математик и философ

Ни у одного народа вера в бессмертие не была так сильна, как у кельтов,  
у них можно было занимать деньги, с тем, что возвратишь их в ином мире.  
Генрих Гейне,  
немецкий поэт

## Резюме

*Огромное разнообразие форм живого мира делает крайне трудным задачу постулирования общей теории старения. Между тем познание первых основ старения, наверное, имеет большую познавательную и практическую пользу.*

*В настоящей статье сделана попытка объяснить возможные механизмы развития геронтологического процесса в свете генетических представлений, поскольку с момента появления исторически важной и чрезвычайно интересной работы Лео Сциларда “On the nature of the aging process” (1959) многие исследователи рассматривают генетические изменения как мерилло биологического старения. Утверждают, что именно наличие в геноме точечных генных мутаций или широкого спектра хромосомных структурных диспропорций является главной причиной разбалансировки нормального функционирования клеточных и тканевых систем, неадекватной реакции последних на шоковые воздействия средовых факторов, понижения фенотипической пластичности и, как следствие, быстрого перехода индивидуума к смерти. С другой стороны, показано, что мутации не только помогают стареть и умирать, но могут отодвинуть старение и смерть на более поздние стадии онтогенетической жизни.*

В конце XIX столетия немецкий эволюционист и теоретик учения о наследственности, гений Август Вейсман, не объясняя механизма старения, определил это природное явление как позитивную адаптацию, удаляющую стареющие организмы из популяций и тем позволяющую избежать конкурентной борьбы между ними и их молодыми потомками за пищу и пространство.

Живой интерес к проблемам старения и лавина работ, идущая в этом направлении, породили множество гипотез, идей и теорий, среди которых доминирующее положение

---

\* - в основу положены материалы докладов автора на общемосковском семинаре по теоретической физике В.Л.Гинзбурга (1999 г.) и междисциплинарном семинаре по биологии развития в Институте биологии развития им.Н.К.Кольцова, РАН (2011 г.).

занимает генетическая концепция старения, стремящаяся утвердить, что причинные механизмы геронтогенеза спрятаны в недрах наследственной материи. Это стремление базируется на самоочевидности высшего иерархического положения генетики, её примата над биологией, когда абсолютно ясно, что все биологические явления - рост, дифференцировки, созревание, клеточные циклы, онкогенезы - суть действия генов и хромосом. В пользу генетической теории старения выступает огромный фактологический материал, свидетельствующий о наличии положительной коррелятивной связи между частотами мутаций и возрастом организма.

Первая генетическая теория старения была сформулирована и предложена миру авторитетным американским ученым Лео Сцилардом в 1959 году. Обладая большим математическим искусством и желанием разобраться в одной из самых серьезных проблем биологии, Сцилард разработал идеализированную математическую модель старения. С помощью непростых математических выражений он впервые показал, что изменения в структуре генетического материала – *функция времени и что такой сложный биологический процесс, как старение, имеет количественную характеристику*. И хотя работа Сциларда весьма сильно подавляет своей математической формой и трудным языком изложения (и, вероятно, поэтому остается практически не цитируемой в биogerонтологической литературе), в ней нет неудач. И генетика с биологией не исчезают в ней. Наоборот, генетические и биологические обобщения абсолютно ясны, непротиворечивы, современны.

Главную свою задачу в настоящей статье я видел в том, чтобы напомнить читателю некоторые основные положения теории Сциларда, показать ее современное состояние и стремительное проникновение генетических идей в общую теорию старения. Итак, по Сциларду:

1. *Наша теория допускает, что элементарным событием (“elementary step”) в процессе старения является так называемый возрастной удар (“aging hit”), который «разрушает» хромосому соматической клетки в том смысле, что приводит к инактивации всех генов данной хромосомы. В физическом смысле возрастной удар не нарушает целостность хромосомы.*

*Теория допускает, что возрастные удары являются случайными событиями, и вероятность того, что хромосома испытает такой удар в любой момент времени (per unit time), неизменно сохраняется на протяжении всей жизни индивидуума.*

2. *В процессе старения индивидуума число соматических клеток, выживающих к определенному моменту времени, т.е. сохраняющих способность выполнять свои жизненно важные функции, с возрастом будет уменьшаться, причем с ускоренной скоростью.*

*Далее теория постулирует, что когда выжившая фракция соматических клеток  $f$  достигнет некоторого критического значения  $f^*$ , вероятность того, что организм может умереть в течение одного года, стремится к 1. На этой основе теория устанавливает взаимосвязь между сохранившейся фракцией соматических клеток и возрастом смерти (age of death) индивидуума.*

*Поскольку молодые организмы млекопитающих предположительно наделены огромным функциональным резервом, мы допускаем, что прежде чем организм потеряет свою способность существовать, выжившая фракция соматических клеток может существенно уменьшиться до значений, лежащих в пределах от  $1/3$  до  $1/12$ . В грубой форме теория допускает: взрослая особь не умрет по естественным причинам до тех пор, пока выжившая фракция клеток не достигнет критической величины  $f^*$ . Однако она умрет в течение одного года после того, как эта фракция клеток достигнет этой критической величины.*

*Таким образом, теория в её грубой форме постулирует, что продолжительность жизни уникальным образом детерминирована генетической структурой индивидуума. Правда, это не всегда так. Если бы это было так, то однояйцевые близнецы умирали бы один за другим в течение одного года. В действительности же различие между средней продолжительностью жизни генетически идентичных, однояйцевых близнецов женского пола составляет 3 года.*

Прошло немного времени, и основная мысль Сциларда относительно процесса биологического старения как процесса изменения генетического материала, влияющего на жизнеспособность клеток, нашла сильную опору в экспериментальных исследованиях американского ученого Х.Кёртиса, показавшего, что соматические клетки постепенно в результате мутационных изменений накапливают вредные гены. Последние заставляют эти клетки, а затем и весь организм функционировать менее эффективно. Старение и смерть следуют за этим.

В подтверждение положения Сциларда о критичности количественного состава соматических клеток, допустимости уровня клеточной гибели выступает тот факт, что у больных синдромом Хатчинсона-Гилфорда (детская прогерия) в результате неполноценной пролиферации, являющейся активным морфогенетическим механизмом и ресурсом морфогенеза, сильно уменьшено число клеток. Молекулярно-биологические исследования показали, что низкочастотные изменения в кодирующих или регуляторных нуклеотидных последовательностях генов, изменения в структуре хроматина приводят к прогрессивному уменьшению общего числа клеток и снижению нормального функционирования выживших клеток. По А.М.Оловникову, количественные и качественные изменения на

уровне клеток при старении – результат частичной или даже полной потери, так называемых регуляторных редусомных генов, располагающихся в субтеломерных регионах хромосом и транскрибируемых постулируемых микроРНК и фонтанные РНК (фРНК), вовлеченные в регуляцию различных переупаковок ядерного хроматина.

Далее по данным цитогенетических исследований Кёртиса и его соавторов, у разных видов млекопитающих животных в регенерирующей печени частота спонтанных хромосомных мутаций, проявляющихся в виде фрагментов и мостов, линейно увеличивается в зависимости от возраста животных. Так, в возрасте 4,5, 6,5, 9,5 и 12 мес. частоты встречаемости хромосомных аномалий в популяции гепатоцитов мыши составили соответственно 6, 11, 20 и 22%. И.В.Урываева и Г.В.Делоне с помощью метода учета микроядерных аберраций также обнаружили у мышей возрастзависимое увеличение числа печеночных клеток со следами хромосомных поломок: 2,5 мес (6,9%), 5 мес (8,5%) и 7 мес (13,5%). Печеночные клетки по мере старения способны накапливать и хранить нерепарируемые повреждения ДНК. По расчетам И.В.Урываевой и Г.В.Делоне, скорость накопления мутаций в клетках печени у мышей-гибридов составляет в среднем 0,03% в день на диплоидный геном.

Американские исследователи Стоун и Сэндберг показали, что у млекопитающих по мере старения соматических клеток усиливается и процесс элиминации хромосом, приводящий к образованию большого числа клеток с несбалансированным геномом. В этом случае анеугенный эффект чаще всего поражал X-хромосому. Правда, клетки с моносомией по половым хромосомам не обнаруживали явных патологических свойств и сохраняли сравнительно высокую жизнеспособность, в отличие от клеток, анеуплоидных по аутосомам. Это удивительно, поскольку именно в X-хромосоме располагаются многие жизненно важные (супервитальные) гены, в том числе, вероятно, и такие, от активности которых зависит продолжительность жизни. Так, например, облучение рентгеновскими лучами индуцировало мутации в X-хромосоме, вызывавшие укорочение продолжительности жизни у дрозофилы. Экспериментальные мутации, вызывающие укорочение продолжительности жизни, могут передаваться из поколения в поколение.

Как бы там ни было, любые перемены хромосомного баланса в соматических клетках ведут к нарушениям их функций – торможению пролиферативной активности или, наоборот, к онкологическому росту и гибели.

Интересны также исследования, обнаружившие усиление спонтанного мутагенеза в процессе старения у мышей, в геном которых были интегрированы бактериальные гены LacZ и Lac1. У этих трансгенных животных в возрасте 18 мес в клетках печени и селезенки

общее количество повреждений в структуре мишеневых генов оказалось в 2-3 раза больше, чем в тех же органах у 6 -недельных особей.

Кёртис и соавт. также впервые установили, что скорость накопления возрастных структурных изменений хромосом имеет линейную и видовую специфичность. Так, короткоживущие мыши накапливали хромосомные aberrации с большей скоростью, чем долгоживущие мыши, а частота встречаемости спонтанных цитогенетических аномалий у собаки была заметно ниже, чем у мыши. Благодаря этим и другим, более поздним фактам, свидетельствующим о том, что частота мутаций обратно пропорциональна продолжительности жизни, мы понимаем, почему различные виды организмов имеют разные сроки жизни – от несколько часов до сотен лет.

Хотелось бы обратить внимание еще на одно положение из работы Кёртиса, а именно: системы, состоящие из редко делящихся клеток, что в случае возникновения мутации ведет к длительному сохранению дефектной клетки, оказывают большее влияние на процесс старения, чем системы с постоянно обновляющимися клетками. Так, например, системы кроветворения и сперматогенеза функционируют сравнительно нормально вплоть до глубокой старости, а человеческий мозг теряет приблизительно до 10000 клеток в день.

Идея о том, что накопление соматических мутаций в процессе жизни организма является главной причиной старения, впервые была высказана американским ученым Полом Хеншоу (Oak Ridge Laboratory). Он же впервые показал, что высокоэнергетические кванты и элементарные частицы (гамма- лучи, рентгеновские лучи и быстрые нейтроны) приводят к различному роду клеточных дефектов, скорому появлению признаков старения и, как следствие, укорочению продолжительности жизни у грызунов.

\* \* \* \*

Процесс старения изучался также в системе развития высокоспециализированных половых клеток, обособление которых от сомы происходит на ранних стадиях эмбриогенеза и роль которых сводится к осуществлению функции наследственной преемственности. Половые клетки – мужские и женские - гарантируют бессмертие генов и выживание видов. В них заключена бессмертная часть тела, история жизни всего живого. История, которая, вопреки II началу термодинамики, длится уже многие сотни миллионов лет.

Кёртис, давший мутационную теорию старения, полагал, что у млекопитающих животных и человека потомство, родившееся от старых матерей, имеет большее число дефектов и укороченную продолжительность жизни, чем потомство, родившееся от матерей молодых. По его мнению, овоциты в процессе длительного хранения в яичниках, способны накапливать значительное число мутаций, которые в дальнейшем передаются потомству. Рапопорт, в свою очередь, указал на то, что избранное окружение в женских гонадах

безупречно сохраняет яйцеклетки на протяжении двух десятков лет в половом пути женщины, и в дальнейшем повышается не угроза возникновения генных мутаций, а вероятность нерасхождения одной пары аутосом при первых делениях мейоза. Чаще всего резкое увеличение анеуплоидии связано с трисомией по 21 хромосоме. Предполагается, что в данном случае материнский возраст влияет на процесс образования веретена в яйцевых клетках.

С возрастом в яичниках животных было обнаружено также сильное снижение генной активности, причем в тех же генах, которые связаны с процессом старения в мышцах, почках и мозге.

Согласно гипотезе сэра Питера Медоуэра-Уильямса, увеличение аномального потомства с материнским возрастом может отражать либо снижение эффективности просева ошибок как общее следствие старения, либо ослабление отбора в поздней репродуктивной жизни. Как известно, в норме эффективность отбора – внешне невидимого, но очень важного деятеля - проявляется в отсутствии имплантации генетически поврежденных оплодотворенных яиц, гибели зигот, эмбрионов и аномальных плодов, в спонтанных абортах, что естественным образом препятствует появлению на свет дефектного потомства.

Что касается мужских половых клеток, то, по словам Кёртиса, возраст отца не влияет на уровень мутаций в них, поскольку популяция этих клеток постоянно обновляется, не оставляя шансов для фиксации мутаций. Действительно, в отличие от соматических клеток, сперматогенные клетки наделены более мощной системой репарации, уникальными структурами раздела и эффективным механизмом клеточного отбора, удаляющим из гонад генетически аномальные формы. Вместе с тем совсем не исключается возможность сохранения частью аномальных клеток жизнеспособности и способности проходить через различные барьеры и даже достигать точек оплодотворения. Это, во-первых. Во-вторых, много работ свидетельствует о том, что у стареющих и старых организмов в развивающихся сперматогенных клетках частоты структурных и численных нарушений хромосом, достоверно превышают уровни хромосомных мутаций в семенниках молодых особей. Причем нередко эта частота может возрастать в той же степени, что и в соматических клетках. Следует добавить, что с возрастом в половых клетках увеличивается также частота генных точечных мутаций.

Тот факт, что, начиная с 1980 года, в Соединенных Штатах число детей, отцам которых было 35-40 лет, достигло 40%, стимулировал А.Уиробека и др. к изучению возможного влияния возраста на состояние генетического материала мужских гамет. В ходе проведенного исследования прямая положительная связь между возрастом (а объектами

изучения были 97 здоровых, некурящих мужчин от 20 до 80 лет) и изменениями частоты встречаемости спермиев с незрелым ДНП-комплексом, диплоидным и/или анеуплоидным числом хромосом, мутациями гена *FGFR2*, вызывающими синдром Аперта, нарушениями соотношения полов не была выявлена. С другой стороны, было отмечено возрастзависимое, почти 5-кратное увеличение индекса фрагментации гаметической ДНК у индивидуумов в возрасте между 20 и 80 годами, а также частоты встречаемости спермиев с мутацией гена фактора роста фибробластов (*FGFR3*), связанного с явлением ахондроплазии (врожденная хондродистрофия). Судя по данным литературы, у отцов в возрасте более 50 лет вероятность передачи детям по наследству ахондроплазии почти в 8 раз выше, чем у отцов, возраст которых не достиг 30 лет. По А.Уиробеку и др., пожилой возраст мужчин понижает вероятность получить потомство, свободное от мутантных форм генов. Однако в отличие от женщин, продвинутые в возрасте мужчины не несут с собой угрозы, в том смысле, что после оплодотворения яйцеклеток сперматозоидами старых мужчин в большинстве случаев исключается возможность образования трисомиков и триплоидов.

Более не останавливаясь подробно на данной проблеме, коротко заметим, что данные, касающиеся возрастзависимого увеличения мутационного, энтропийного груза в клетках зародышевого пути, носят весьма противоречивый характер.

Итак, математические идеальные опыты Сциларда и первые конкретные мутационные исследования Кёртиса, посвященные генетическому аспекту геронтогенеза, основательно обеспечили проникновение генетических идей в теорию старения, и фактически нашли полное подтверждение в современных экспериментальных работах.

Вместе с тем необходимы дальнейшие систематические и системные исследования в этом направлении, поскольку в настоящее время в цивилизованном мире наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни, и женщины с мужчинами стремятся отодвинуть материнство и отцовство на более поздние сроки жизни.

\* \* \* \*

*3. Мы постулируем, что в процессе старения соматическая клетка остается функциональной до тех пор, пока из каждой пары гомологичных, жизненно важных генов, по крайней мере, один из этой пары сохраняет активность. Однако клетка прекращает нормально функционировать, когда оба гомологичных гена выходят из строя. Соответственно, когда хромосома испытывает возрастной удар, клетка теряет свою функцию, если ранее гомологичная хромосома уже подверглась воздействию возрастного удара, либо уже изначально несла в себе наследственный дефект.*

В 1971 году американский ученый А.Кнудсон, опираясь на результаты статистического анализа проблемы ретинобластомы (злокачественная опухоль сетчатки глаза, возникающая

у детей – от новорожденных до семи лет), явления, стоящего в одном ряду с явлениями преждевременного старения и укороченной продолжительности жизни, формулирует двухмутационную гипотезу канцерогенеза. Согласно этой гипотезе, в нормальной клетке ретинобласта должны произойти две последовательные рецессивные мутации, прежде чем эта клетка станет злокачественной. Кнудсон также устанавливает, что наследственная (семейная) и спорадическая формы ретинобластомы различаются между собой по времени их фенотипического проявления. Так, у детей, гетерозиготных по дефектному гену (*Rbrb*), в 90% случаев опухоль глаза возникает до трехлетнего возраста, тогда как у гомозигот по нормальному гену (*RbRb*) - в 7-10 лет. С помощью цитогенетического анализа было выяснено, что ген, ответственный за образование ретинобластомы, расположен в области *q14* длинного плеча 13-й хромосомы и тесно связан с локусом фермента эстераза Д – ЭСД.

Говоря о двухмутационной гипотезе канцерогенеза, нам, однако, не следует забывать, что ещё в 1959 году советским ученым, академиком В.А.Струнниковым была написана статья «Гипотеза возникновения рака в результате двух рецессивных соматических мутаций ингибитора митоза клеток». В то время в силу ряда субъективных причин данная рукопись не была опубликована; она увидела свет только в 1982 году. В статье говорилось о том, что серьезное нарушение отправления одной пары генов в одной клетке ведет к появлению альтернативного признака, генетически не сдерживающего митоз. Снятие запрета на клеточное размножение становится катастрофическим, в том смысле, что клетка, впадая в безумство, начинает неограниченно и бесконтрольно делиться, порождая явление, напоминающее процесс становления и развития злокачественных опухолей. Первая стадия канцерогенеза, по мнению В.А.Струнникова, начинается с появления гетерозиготной клетки, которая остается функционально нормальной до тех пор, пока не возникнет вторая рецессивная мутация. Таким образом, чтобы клетка вошла в злокачественный рост, должны быть поражены две копии одного и того же специального гена. В двухмутационной гипотезе канцерогенеза, как и в теории Сциларда, устанавливается количественная закономерность, т.е. прямая степенная зависимость злокачественного новообразования и частоты возникновения мутационных ошибок в геноме клетки. Рак предшествует смерти, и его латентный период (стадия гетерозиготы) обычно тянется годами и десятилетиями, по крайней мере, до тех пор, пока предраковая клетка не испытает второго удара.

Итак, возникновение одного мутантного аллельного гена это еще не катастрофа, но уже не норма.

Интересно, но ни А.Кнудсон, ни другие исследователи, занимавшиеся этой проблемой, не упоминают, что именно Сциларду принадлежит идея двух ударов: когда для полного подавления нормальной функции клетки необходимо две мутации одного и того же гена в



одной и той же клетке. Это удивительно, поскольку работа Сциларда была опубликована в авторитетном и широко читаемом журнале – «Proceedings of the National Academy of Sciences».

\* \* \* \*

4. *Основной причиной, по которой одни взрослые индивидуумы проживают короткие сроки жизни, а другие живут дольше, является различие в количестве накопленных ими мутантных форм жизненно важных генов («faults»).*

*Индивидуум, который является гетерозиготой по какому-либо мутантному гену, не обязательно окажется неполноценным, живя в современных условиях Соединенных Штатов, где люди никогда не умирают из-за отсутствия пищи и крыши над головой, не испытывают тревог за благополучие и будущее своих детей. Хотя в прошлом такая гетерозигота могла б и умереть.*

Сцилард, таким образом, учитывал не только генетический эффект старения, но и влияние внешних факторов на продолжительность жизни человека. Высокоразвитые экономика, социальная сфера и превентивная медицина создают условия, при которых определенная часть населения, несмотря на наличие унаследованных ею мутантных генов, может иметь продолжительность жизни, приближающуюся к продолжительности жизни людей, свободных от генетических ошибок. Правда, выше этого уровня продолжительности жизни без искусственного вмешательства подняться весьма трудно.

Тем временем есть наблюдения, свидетельствующие о возможности увеличения продолжительности жизни при обстоятельствах даже весьма необычных. В данном случае речь идет о способности радиационного фактора не просто стимулировать рост, развитие и клеточные деления, но и удлинять продолжительность жизни у некоторых видов организмов, таких, как гидра, дрозофила, грызуны. Наши пока предварительные, ориентировочные опыты показали, что химическое мутагенное воздействие тоже может увеличивать сроки жизни, например, у старых мышей, развивающихся по механизму как нормального, так и патологического ускоренного старения.

Примечателен ещё один факт, вытекающий из нашей работы. Так, в популяции мутантных мышей с наследуемым признаком ускоренного старения (линия SAMP1, senescence-accelerated mouse prone), средняя продолжительность жизни которых составляла 9-10 мес, а максимальная – 15 мес, через несколько лет разведения, мы наблюдали выщепление небольшой группы животных, преодолевших энтропийный барьер. Предельный возраст у этих мышей достиг 18-28 мес. Увеличение максимальной продолжительности жизни, которое, как известно, является прогрессивным признаком эволюции, у мышей SAMP1 не возникло «ниоткуда». Очень возможно, что усиление

интенсивности спонтанной мутабельности, инбридинг (внутрибрачие) и творческая деятельность отбора в данном случае выступили как своеобразные силы самоорганизации. Совместное действие этих сил, вероятно, и вывело этих мышей на новую ветвь развития, на которой признак ускоренного старения как бы исчезает. Эти наши наблюдения и размышления подтверждают один из фундаментальных принципов синергетики, сформулированный известным русским математиком С.П.Курдюмовым: динамические неустойчивости – это всего лишь вероятностный распад сложно организованной структуры в момент обострения. На самом деле хаотические, бифуркационные процессы могут вести не только к деградации, но и самоорганизации.

Японские исследователи из университета Кагошимы А. Ябуки и др., которые вывели из мышей линии SAMP1 сублинию SAMP1//Ko со средней продолжительностью жизни равной 18-20 мес, в свою очередь, считают, что увеличение продолжительности жизни связано не с генетическими причинами, а с изменениями микробиологического статуса, освобождением организма от патогенной среды.

Подавление геронтологических процессов и увеличение продолжительности жизни могут быть куплены и другой ценой. Один из крупнейших генетиков XX столетия И.А.Рапопорт в свое время постулировал: «При малых мощностях генного аппарата могут быть новые источники и движущие силы, уравнивающие дезорганизацию живых систем».

Это положение развивает идею о способности клетки, как открытой биологической системы, в условиях нарастающего генетического хаоса становиться на путь самоорганизации. То есть узаконенного воспроизводства антиэнтропийных состояний за счет созидательного синтеза новых внутри – и межклеточных связей, структур, использования ранее запасенных фенотипических ресурсов как реальных (разнообразные белки, ферменты, информационные рибонуклеиновые молекулы, рибосомные матрицы), так и метафизических. В отсутствие определенных биокаталитических рычагов клетка, - как считал Рапопорт, - может удовлетворить свои потребности за счет притока энергии и материалов из соседних полноценных клеток или тканей, даже быть может далеких от неё по структуре и функции. Кроме того, добавление веществ, синтезируемых жизненно важными ферментами или введение собственно нормальной единицы самого недостающего фермента, могут обеспечить прочность генетически дезорганизованной системы. Итак, силы самоорганизации сообщают клеткам дополнительное сопротивление враждебным силам окружающей среды.

Третьим средством снизить давление генетической энтропии и разрушительных сил окружающей среды на клетки и тем отодвинуть старение и смерть на более отдаленные сроки жизни являются антимутагены - вещества, способные экранировать геномы, а также

вещества, усиливающие работу ферментных систем репарации и детоксикации, а в перспективе создание идеальных «детергентов», производящих санацию внутриклеточной среды. Другими словами, с помощью биологически активных соединений можно весьма эффективно управлять онтогенетическим процессом. Одной из задач нанотехнологий в рамках генетики и биологии должны стать разработки каких-то тонких наномеханизмов, целенаправленно подавляющих активность «плохих» генов и создание таких искусственных условий, при которых гены потеряют свое влияние на жизнедеятельность клетки. Возможность поддерживать без участия генов и хромосом в течение длительного времени незатухающие метаболические процессы в клетке уже давно не является утопией.

\* \* \* \*

Пока трудно точно объяснить причины повышения частот мутаций в процессе старения организмов. Спонтанный мутагенез в природе – явление редкое, но возможное. Он имеет два фундаментальных источника. Один находится в генетической сфере и связан с ошибками генного дублирования. Что совсем неудивительно. Ведь созидательный аутокаталитический процесс подчиняется статистическим закономерностям: каждую секунду глубоким генетическим преобразованиям подвергаются сотни миллионов, если не миллиардов нуклеотидов. И в тех точках генетической матрицы, где возникают помехи для нуклеотидов, триплетов и аминокислот, возникают мутации. Энтропия аутокатализа – вещь вполне естественная и реальная. В системе генного дублирования, - как замечает Рапопорт, - всегда есть вероятность отклонений. Беспорядок, затронувший хотя бы один какой-нибудь жизненно важный ген, приведет к потере одного фермента, одного приспособления, что, в свою очередь, повлечет за собой гибель индивидуума. Другой источник природного спонтанного мутагенеза находится в протоплазматической среде и связан, по словам Рапопорта, с процессом постепенного нарастания стрессов, имеющих энтропический характер; именно разрушительные перемены в протоплазме представляют собой классический механизм давления на гены. Основанием для такого утверждения, вероятно, послужил термодинамический взгляд Э.Шредингера на живые системы, в которых каждый процесс, явление, событие с безусловностью означает увеличение энтропии; приближение к такому состоянию максимальной энтропии представляет собой смерть. И это всеобщий принцип.

Вообщем, как считает Рапопорт, бессмертие не дано клетке даже в самых благоприятных условиях по той причине, что нормальный каталитический процесс требует общения с внешним миром, а поэтому неизбежно встречается с известным потенциалом неорганических ферментативных ядов, соприкосновение с которыми создает небольшое, но ощутимое систематическое «трение» на пути биокаталитических

процессов. Словом, при ферментативных дефицитах генный материал очень ненадолго переживает гибель цитоплазмы.

\*\*\*\*\*

В последние годы в общей теории развития господствует представление, что процессы сравнительно быстрого угасания жизненно важных функций связаны с явлением генетической нестабильности – наличием в наследственном материале так называемых «горячих точек». В этих точках цитогенетические и молекулярные процессы происходят на 2-3 порядка чаще, чем в стабильных генетических структурах. Причинами возникновения генетической нестабильности служат тонкие изменения ковалентных связей в молекуле ДНК, рекомбинации, амплификации, а также транспозоны (мобильные генетические элементы), перемещения которых по геному нарушают регуляцию генов. Дестабилизацию генома можно вызвать генотоксическими факторами и генноинженерными манипуляциями. Наследуемая, воспроизводимая в поколениях генетическая нестабильность предполагает низкие уровни организации сложных биологических систем: отсутствие в них полноценных белков, органелл, мембран, совершенных ферментных устройств, так необходимых для поддержания оптимальных уровней нуклеотидов и аминокислот, для восстановления самопроизвольно возникающих хромосомных разрывов, обезвреживания активных форм кислорода. Такие неполноценные биологические системы открыты для действия разрушительных факторов окружающей среды, усиливающих через нарушения фундаментального внутриклеточного аппарата регуляции генетическими процессами (репарацией, репликацией, рекомбинацией, клеточными делениями) спонтанную мутабельность. Реплицирующаяся генетическая нестабильность выступает как дополнительный решающий фактор увеличения числа клеток с генетическими дефектами. Одним из существенных последствий генетической нестабильности являются спонтанные аборт, гибель зигот и эмбрионов, ранняя постнатальная смертность, которые тоже можно рассматривать как своего рода сокращение средней продолжительности жизни, вызванное мутациями. Между тем генетическая нестабильность, хотя и играет роковую роль в процессах геронтогенеза, в ряде случаев вполне совместима с ходом морфогенеза, не мешает реализации ценной генетической информации, и тем исключает возможность правильного прогноза средней продолжительности жизни, в особенности, у организмов, развивающихся в благоприятных условиях. То, что в некоторых случаях морфогенез может не нарушаться при нарастании генетической неупорядоченности и неустойчивости, свидетельствуют, например, радиационные опыты с гидрой *Campanularia flexuosa*. Клетки гидры после облучения дозами в 50 раз выше летальных доз для человека, вероятно, не

имея ни одной неповрежденной хромосомы, тем не менее, продолжали формировать новых функциональных гидробионтов.

\* \* \* \*

5. Если два вида млекопитающих имеют одно и то же критическое значение  $f^*$  и одно и то же число пар хромосом ( $m$ ), сокращение продолжительности их жизни в расчете на одну генетическую ошибку (жизненно важный мутантный ген), вызванную воздействием ионизирующей радиации на их родителей, составит одно и то же число лет.

Если два вида млекопитающих отличаются друг от друга числом пар хромосом ( $m$ ), то так называемое «специфическое сокращение продолжительности жизни» будет больше для вида, который имеет меньшее число хромосом. Например, у китайского хомячка 11 пар хромосом, а у собаки – 39. Согласно проведенным расчетам, можно ожидать, что «специфическое сокращение продолжительности жизни» в расчете на одну генетическую ошибку, индуцированную у китайского хомячка, будет выше, чем у собаки примерно в два раза.

Сокращение продолжительности жизни у облученных животных может происходить не только за счет индукции генных мутаций в хромосомах, но и через другие эффекты ионизирующих излучений, в частности, через разрушение отдельных целых хромосом, их потерю.

Если в наши формулы вместо  $m$  (где  $m$  – число пар гомологичных хромосом) мы подставим  $2m$ , то затем после произведенных расчетов для  $n$  (где  $n$  – среднее число генетических ошибок на одну особь в популяции) мы получим более высокое значение величины  $f^*$ .

Таким образом, например, для  $n=2.5$  мы получим  $f^*=1/3$  вместо  $f^*=1/6$ .

То есть при тетраплоидном наборе хромосом доля (фракция) выживших соматических клеток окажется в два раза больше, чем при диплоидном наборе хромосом. При этом, - как подчеркивает Сцилард,- общий характер теории остается неизменным. Ряд старых, но классических экспериментальных исследований американских ученых А.М. Кларка и др. показали, что в норме гаплоидные и диплоидные самцы ос (*Habrobracon serinopae*) имеют примерно одинаковую продолжительность жизни, но после облучения рентгеновскими лучами в дозе 60 кр продолжительность жизни гаплоидных особей заметно уменьшается. И связано это, по мнению авторов, с повреждениями хромосомного материала, причем механизмы, вовлеченные в процесс нормального физиологического старения, отличается от тех, которые связаны с уменьшением продолжительности жизни после облучения рентгеновскими лучами.

Интересно, но примерно в то время когда Сцилард формулировал свою теорию, академик Б.Л.Астауров, опираясь на результаты собственных исследований по

радиационной биологии тутового шелкопряда, приходит к выводу, что число хромосом в клетке имеет значение. Правда, в данном случае речь шла о нарастании степени полиплоидности в последовательности гаплоидность → диплоидность → триплоидность → тетраплоидность и т.д. В результате кратных увеличений числа хромосом «запас прочности» биологической системы должен неуклонно возрастать, сопровождаясь увеличением резистентности к ядерным радиационным повреждениям, и тогда выход из строя пораженных структур будет компенсироваться деятельностью идентичных с ними структур, сохранивших свою целостность. Вслед за Б.Л.Астауровым, В.А.Струнников на основании собственных наблюдений приходит к заключению: триплоидные и тетраплоидные клетки в большей степени устойчивы, чем диплоидные клетки, поэтому у полиплоидных форм рак практически не будет наблюдаться. Старение и смерть будут отодвинуты на более поздние стадии онтогенеза. И.В.Урываева, как бы продолжая развитие этих идей, показала, что в клеточных популяциях, подверженных повреждениям молекулы ДНК, умножение генома (митотическая полиплоидизация) является необходимым способом повышения надежности генетического аппарата, поддержания жизнедеятельности долгоживущих клеток и их защиты против опухолевой трансформации, преждевременного старения и гибели. Справедливости ради отметим, что Рапопорт в одной из своих ранних работ, вышедших в 1940 году, постулировал, что далеко зашедшая полиплоидия понижает мутационный процесс.

\* \* \* \*

*6. Допустим, что каждая хромосома состоит из  $g$  сегментов и что элементарное событие в процессе старения заключается в случайной деструкции таких сегментов, происходящей независимо друг от друга. Увеличивая все больше и больше число  $g$ , мы постепенно изменим характер нашей теории и остановимся на теории, которая постулирует, что процесс старения состоит в последовательности генных мутаций в хромосомах соматической клетки.*

В грубом приближении постулат Сциларда о последовательной деструкции сегментов, содержащих отдельные гены или группы генов, чем-то напоминает теломерную теорию старения, предложенную в 1971 году А.М.Оловниковым.

Теломеры, по определению Рапопорта, представляют собой нестандартные, терминальные гены, замыкающие конечные отрезки хромосом и не таящие в себе выраженные энергетические источники, способные участвовать в формировании признаков. Функция замыкания теломера своеобразна тем, - продолжает Рапопорт,- что, будучи повторением способности остальных генных материалов, вести себя, как открытое

множество во время аутокатализа, теломеры в это, как и во всякое другое время, не открывают для взаимодействия концы хромосомных нитей.

Другими словами, в процессе генного дублирования, когда на поверхности старой материнской нити растягиваются вакансии и заполнение этих вакансий новыми химическими нуклеотидными единицами приводит к возникновению новой дочерней нити, многие вакансии в системе распределения нуклеотидов остаются незанятыми:

По современным представлениям, теломеры состоят из повторяющихся последовательностей TTAGGG.....

Так вот, А.М.Оловниковым был сформулирован принцип концевой недорепликации молекулы ДНК из-за неспособности ДНК-полимеразы синтезировать концы хромосом. В результате после каждого акта генного дублирования теломерная ДНК теряет, по разным подсчетам, от 50 до 200 нуклеотидов (в соматических клетках человека общая длина теломерной области составляет в среднем 10-15 тыс. нуклеотидов). Таким образом, клетка может безболезненно пройти примерно 100 митотических делений.

Явление концевой недорепликации ДНК было положено А.М.Оловниковым, исходящим из теоретических предпосылок, в основу процесса старения соматических клеток. Этот процесс активируется вскоре после того, как прогрессивные потери теломеров, достигнув какой-то критической точки, развяжут механизмы дестабилизации генома и торможения клеточных делений, когда из рабочего строя постепенно будут выходить жизненно важные гены, и на их место будут приходиться вредные гены. В этой связи было предложено рассматривать длину теломеров как генетический маркер биологического старения.

Явление укорочения теломеров не было обнаружено в популяциях половых клеток и клеток, развивающихся по механизму злокачественного роста. Эти клетки преодолевают ограничения клеточной репликации и старения, что связывают с присутствием в них фермента теломеразы, способного достраивать концевые участки хромосом. Фермент теломеразы был впервые предсказан А.М.Оловниковым, и позднее синтезирован американскими исследователями.

Бесспорно ни теломеры, ни теломераза не исчерпывают задач генетики и биологии старения, не замыкают этот процесс на себя. Ведь еще с работы И.И.Шмальгаузена «Проблема смерти и бессмертия», вышедшей в 1926 году, известно, что падение энергии клеточных делений еще не означает падения жизненной энергии вообще; оно означает лишь изменение характера жизнедеятельности, когда процессы простого роста заменяются более сложными процессами развития. Таким образом, подобно тому, как энтропия больше не является синонимом потерь, но выступает как фактор, способствующий упорядочению и

совершенствованию сложных систем, их эволюции и развитию, так и дискретные теломерные сдвиги больше не являются синонимом старения; это всего лишь переключение хромосомной системы на новый режим работы, её переход в новое стационарное состояние – состояние термодинамического равновесия, которое, по мнению Р.Фейнмана, представляет собой только один из подклассов всех явлений природы.

Тем не менее, теломерная теория старения в состоянии вести самостоятельный анализ процессов, происходящих в генетических и клеточных системах. Правда, сам автор рассматривает эту теорию сегодня как историческую категорию, выдвигая новые гипотезы и теоретические схемы.

Явление укорочения хромосом за счет концевой недорепликации ДНК в грубом приближении напоминает хромосомную аберрацию типа дефишинси, представляющей собой терминальную нехватку или делецию, возникающую вследствие разрыва хромосомы и уносящую с собой в небытие часть наследственной информации. Различие между этими двумя явлениями количественное, но конечный результат один и тот же – снижение жизнеспособности.

С точки же зрения термодинамического формализма потери генных единиц в теломерном мире, как и случайные мутационные отклонения, ведут к росту аутокаталитической энтропии. При этом нарастание генетического (мутационного) беспорядка может и не влиять на генетические процессы; оно может только усиливать случайности.

Регулярные потери оконечностей хромосом в  $n$ -нуклеотидов при каждом акте генного дублирования можно рассматривать как пример самоорганизованной критичности, под которой понимают эволюцию системы с большим количеством взаимодействующих элементов к критическому состоянию, в котором малейшее термодинамическое возмущение порождает лавину скачкообразных катастрофических переходов в системе. Так, показано, что после достижения критического числа теломерных последовательностей TTAGGG, клетки теряют способность к делениям, и постмитотическая хромосомная система с малым весом теломерных отклонений становится крайне неустойчивой и имеет большую вероятность распасться.

Явление потери генетической массы при аутокаталитических процессах не стоит особняком в ряду других явлений природы. Современному естествознанию давно известно, что великий закон сохранения массы может нарушаться: при микрофизических и химических реакциях ничтожные количества вещества всегда куда-то деваются, и эти потери нельзя обнаружить даже с помощью очень чувствительных весов. При превращении нейтрона в протон и электрон масса  $0.000029$  «исчезает», она превращается в кинетическую



энергию вылетающей  $\beta$ -частицы; при сгорании 1 литра (700 г) бензина выделяется большое количество энергии, около 8 млн. калорий, которые эквивалентны потере всего 0.0000004 г, что заметить просто невозможно; когда 4 ядра водорода превращаются в одно ядро гелия, масса изменяется от 4.03188 до 4.00280. Итак, законы, действующие в физических и химических системах, справедливы и для генетического мира.

В свое время Рапопорт писал: если удастся гомогенизировать теломерный материал в чистом виде, то он проявит свойства значительные по своим результатам не только для микрогенетики, но физики и общих представлений о материи.

\* \* \* \*

7. «Физиологический возраст». Обычный физиологический возраст можно определить для данной популяции на основании скорости смертности в ней; согласно нашей теории, физиологический возраст может быть определен как возраст генетически идеальной (совершенной) женщины, которая имеет один и тот же количественный состав фракции выживших клеток,  $f$ . Таким образом, мы можем говорить о том, что две женщины, у которых геном различается на  $\Delta$  ошибок, будут отличаться друг от друга по физиологическому возрасту на  $\tau\Delta$  лет (где  $\tau$  - основной временной интервал процесса старения, определяемый как средний временной интервал между двумя последовательными возрастными ударами по хромосомам соматической клетке).

Если в результате жизни в «современных» условиях наш груз мутационных ошибок со временем мог бы удваиваться, то тогда взрослая среднестатистическая женщина жила бы на  $n\tau$  лет меньше, чем она живет сегодня. Так, например, при  $n=2.5$  мы будем иметь  $n\tau=15$  годам. Таким образом, физиологический возраст среднестатистической женщины, достигшей 65-летнего возраста, мог бы оказаться таким же, как у сегодняшней женщины в возрасте 80 лет. Если же мы допустили бы, что  $n > 2.5$ , то  $n\tau$ , согласно проведенным расчетам, могло бы достигнуть величины, более чем 15 лет. Мы можем также задаться вопросом, какое преимущество могла бы иметь генетически идеальная (свободная от мутационных ошибок) женщина над современной среднестатистической женщиной. Допустив  $n = 2.5$ , мы могли бы тогда сказать, что генетически идеальная женщина в свои 50 лет может иметь тот же физиологический возраст, что и современная среднестатистическая женщина в возрасте 35 лет. Её наиболее вероятный возраст в момент смерти мог бы составить 92 года вместо 80 лет.

С другой стороны, совершенно очевидно, что благодаря современным достижениям в области пластической хирургии, косметологии, эстетической медицины, улучшению качества питания и планированию семьи, образованию подавляющая часть

представительниц западного мира выбросила понятие «возраст» на свалку, и в отличие от женщин, например, средневековья, имеют больше ума и в 50-60 лет продолжают сохранять большую привлекательность.

\* \* \* \*

8. Индивидуумы мужского пола имеют только одну X-хромосому, тогда как индивидуумы женского пола – две. Теперь давайте пренебрежем тем обстоятельством, что у мужчин существенная часть X-хромосомы может перекрываться генами, содержащимися в Y-хромосоме. Допустим также, что у мужчин  $f^*$  имеет ту же величину, что и у женщин. Теперь на основе этих допущений, мы можем сравнивать мужчину - с точки зрения его средней (вероятной) продолжительности жизни - с женщиной, которая испытала возрастные удары еще до рождения. Согласно нашим теоретическим ожиданиям, учитывая, что у индивидуумов мужского пола только одна X-хромосома, жизнь взрослого мужчины должна оказаться короче жизни взрослой женщины на 6 лет. На самом деле, как показали данные переписи населения США за 1949-50 годы, максимальная смертность среди белых мужчин была отмечена в возрасте 77- 78 лет, т.е. происходила на 3 года раньше, чем у белых женщин (у женщин максимальное число смертей наблюдалось в возрасте от 80 до 81 года). Это несоответствие показывает, что, возможно, у представителей сильного пола величина  $f^*$  несколько больше, чем у представительниц слабого пола. С другой стороны, однако, нет никаких причин полагать, что для мужчин величина  $f^*$  может быть сильно больше, чем для женщин.

Действительно, в литературе есть данные, показывающие, что во время нормального, физиологического старения у мужского пола (человек и крыс), но не у женского пола, например, более трети миоцитов, входящих в состав желудочка сердца, теряется. Эти клеточные потери сопровождаются гипертрофией оставшихся клеток, что обычно немедленно увеличивает вероятность внезапной смерти у мужского пола.

Заметим также, что во времена Сциларда еще не было известно, что у особей женского пола уже на стадиях эмбрионального развития одна из X-хромосом полностью инактивируется и что у самцов некоторых видов организмов единственная X-хромосома может работать более напряженно, продуцируя столько же генопродуктов, сколько синтезируют обе X-хромосомы у самки. Наконец, в последние годы появились убедительные данные, свидетельствующие о наличии в Y-хромосоме, считавшейся раньше генетически «пустой», нескольких транскрипционно активных зон, генов, определяющих пол, развитие семенников, размеры зубов. Все это вместе взятое дает основание полагать,

что индивидуумы женского и мужского пола генетически идентичны, как наследственно равноценны однойцевые женщины-близнецы, у которых, как уже отмечалось выше, различие по продолжительности жизни составляет в среднем 3 года.

Итак, в сороковые и пятидесятые годы прошлого столетия, американские белые мужчины и женщины жили одинаково долго, но женщины умирали последними. Однако сегодня, спустя более полувека мы видим (см. таблицу), что разница в сроках жизни между американскими мужчинами и женщинами составляет в среднем 7 лет! В основе столь существенного разбегания «мужской» и «женской» траекторий по признаку продолжительности жизни – если сравнить с данными переписи населения США за 1949-50 годы – скорее всего, и лежит, согласно теории Сциларда, генетический (мутационный) механизм.

Совершенно очевидно, что глобальное, повсеместное загрязнение окружающей природной среды химическими и физическими мутагенами ведет к росту генетического груза, нарастанию беспорядка в биологических системах. На этом фоне геном сильного пола, вероятно, становится главной мишенью мутагенных воздействий. Правда, не всегда, как явствует из общей теории сложных комплексных систем, увеличение энтропии означает деградацию, а её снижение – самоорганизацию. Рост мутационной энтропии чаще всего не приводит к деструкции монолитного генетического строения, но порождает в нем мощный дезэнтропический потенциал.

Из таблицы далее видно, что по сравнению с рядом высокоразвитых государств демографический процесс и его динамика в России развиваются просто катастрофически.

Таблица

Страна	Ожидаемая (вероятная) продолжительность жизни		
	♀	♂	♀ - ♂
<b>США</b>	1950		
	80.5	77.5	3
	1990		
	83	76	7
	2003		
	85	78	7
<b>СССР</b>	1926		
	46	42	4
	1958		
	75	63	12
	1970		
	76.8	63.2	13.6
	1985		
	76.2	63.8	12.4
	1990		
74	64	10	
<b>Россия*</b>	1992		
	71	57	14
	1994		
	70	57.6	12.4
	2000		
	72.2	59.8	12.4
2005			
72	58	14	

продолжение таблицы

<b>Япония</b>	1986		
	81	75	6
	2004		
	84	76	8
	2008		
	86	79	7
<b>Германия</b>	2004		
	86.5	81	5.5
<b>Норвегия</b>	2004		
	82.3	77.5	4.8
<b>Великобритания</b>	2004		
	81	77	4
<b>Италия</b>	2006		
	82	77	5
<b>Дания</b>	2007		
	71	69	2
<b>Швейцария</b>	2007		
	75	71	4
<b>Чехия</b>	2007		
	71	66	5
<b>Бельгия</b>	2005		
	81.9	75.8	6.1
<b>Израиль</b>	2006		
	72	70	2

*Примечание.* Под ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ) понимается число лет, которые в среднем предстоит прожить представителю данного поколения или возрастной группы при предположении, что смертность представителей данного поколения (возрастной группы) при переходе его (её) в следующую градацию будет равна современному уровню смертности в этой градации. Под видовой продолжительностью жизни (ВПЖ) понимается средний максимальный возраст, достигаемый особями при наиболее благоприятных условиях существования и лимитируемый лишь генетическими особенностями вида. ВПЖ у разных видов организмов определяется, согласно коэффициенту Бюффона, как 4-5-кратный срок достижения половой зрелости и полного развития: для человека она соответствует около 90 лет (цит. по Н.М.Реймерс. Популярный биологический словарь, 1991).

\* - в странах бывшего Советского Союза, оказавшихся в непосредственной близости от Чернобыльской катастрофы, различие между полами по продолжительности жизни составляет, соответственно: в Литве – 10, Эстонии – 11, Латвии – 11, Белоруссии – 12, Украине – 12, Казахстане - 11 лет. Из 192 стран мира аналогичная катастрофическая разница по продолжительности жизни между мужчинами и женщинами установлена только для Сейшельских островов.

Демографические ненормальности в нашей стране, очевидно, являются результатом суммирования трех факторов: генетического, экологического и социального. К настоящему времени не только разница между полами по срокам жизни абсолютно ненормальна (14 лет!), но и ожидаемая (вероятная) продолжительность жизни, в особенности у мужчин. Судя по материалам СМИ, уровень смертности в России самый высокий в мире. На 40% выросла смертность молодежи от 15 до 19 лет. Россия занимает первое место по числу самоубийств, причем чаще они случаются среди мужчин, достигших 50-летнего возраста. Только 54% 16-летних доживет до 60 лет, тогда как сто лет тому назад до этого возраста доживало 56%. В европейских странах, США, Японии преждевременная смертность трудоспособных мужчин в 2.5 – 4 раза меньше. По модели долголетия, предложенной Ю.П.Алтуховым, европейцы, родившиеся в 1900 году, должны были жить 60 лет, но благодаря достижениям цивилизации, только средняя продолжительность жизни жителей Западной Европы в 1960 году достигла 69 лет. За прошлое столетие средняя продолжительность жизни в США увеличилась на 25 лет, а в Швеции и Японии она повысилась с 45 лет до 85 лет. Интересно, но продолжительность жизни жителей городов Хиросима и Нагасаки, подвергшихся атомным бомбардировкам в 1945 году, на несколько лет выше продолжительности жизни среднестатистического японца.

Сто тысяч лет тому назад человечество за сто тысяч лет эволюции прибавило всего 14 лет. Жизнь древних римлян равнялась 22 годам, а к концу 19 века, т.е. за 2 тысячелетия она возросла на 20-30 лет. Средняя продолжительность жизни в России в конце XIX века составляла приблизительно 33 года, а в 2005 году – 65 лет. Американцы прогнозируют, что к 2020 году продолжительность жизни может увеличиться еще на 50 лет. По некоторым сообщениям ожидается, что в 2050 году продолжительность жизни будет: у французов – 89.1 и 82.7, итальянцев – 88.8 и 88.3, бельгийцев 83.6 и 82.3, соответственно, у женщин и мужчин.

По мнению Ю.П.Алтухова и многих других ученых, модифицирующее влияние социальной сферы, лучшего питания, предупредительной медицины и, конечно, образования на сроки жизни человека достаточно велико.

Между тем глобальная реализация антигеронтологической программы, которая покоится на идее подавления старения и «полезной» смерти – с одной стороны, и искусственного увеличения продолжительности жизни - с другой, может нарушить экономику и политику многих высокоразвитых стран, разрушить традиции, вызвать широкомасштабные социальные и нравственные конфликты, безработицу, войну поколений. Одна надежда: антигеронтологические мероприятия как способ предупреждения онтогенетической катастрофы, обнуления старения, увеличения сексуального счастья и жить стократно (т.е. «жить не одной жизнью») – вещь чрезвычайно дорогостоящая, требующая больших затрат, поэтому в ближайшем будущем они могут быть предложены только очень богатой когорте людей - миллионерам, не знающим никаких ограничений в возможностях. Что же касается бедных масс населения земного шара, то согласно теориям англосаксонских социал-дарвинистов викторианской эпохи Герберта Спенсера и Уильяма Сомнера, они должны освободить мир и оставить место для лучших, и самое лучшее, если все они (бедные) вымрут. Миллионеры – суть продукт естественного отбора. Теория Спенсера и Сомнера в настоящее время обретает особенно большое значение в связи с катастрофическим ростом народонаселения, сокращение которого, следуя, опять-таки, англосаксонским традициям и логике, можно достичь с помощью голода, эпидемий, чумы и войн. Словом, по Марксу: капитал не спрашивает о продолжительности жизни рабочей силы.

\* \* \* \*

Однако вернемся к теме.

Решение проблемы старения в определенной степени связано с решением проблемы мутаций, а изучение мутаций – задача генетики.

В последние 10-15 лет симпатии ряда исследователей, занимающихся молекулярной генетикой, отданы поиску и идентификации так называемых геронтогенов, т.е. генов, ответственных за инициацию и прогрессию процесса старения. Современные исследователи много нового внесли в понимание геронтологического процесса, получили весьма плодотворные результаты. Не вдаваясь сильно в подробности, приведу несколько коротких и конкретных примеров.

Так, с помощью химического мутагенеза у одного из представителей нематод – круглого червя *Caenorhabditis elegans* были выявлены гены, влияющие на продолжительность жизни. Рecessивная мутация *age-1* в гомозиготном состоянии

приводила к 65%-ному увеличению продолжительности жизни по сравнению с диким фенотипом. Эта мутация не оказывала существенного влияния на жизнеспособность, «здоровье» и плодовитость нематод. Мутанты проявили устойчивость к УФ, термическому и окислительному стрессам. Клетки нематод имели низкую скорость накопления делеций в митохондриальной ДНК и содержали высокие уровни антиокислительных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы. Другие мутации у нематод – *fer-14* и *spe-26* – увеличивали продолжительность жизни на 50%, отрицательно влияя при этом на процессы развития мужских половых клеток и продукцию зрелых спермиев. Мутация *daf-2* вызывала увеличение продолжительности жизни более чем вдвое. Однако этот эффект достигался только в присутствии другого гена - *daf-16*. Если же ген *daf-2* взаимодействовал с геном *daf-12*, то средняя продолжительность жизни увеличивалась у нематод в 4 раза. Двойные мутанты по генам *daf-2* и *clk* имели 5-кратное увеличение продолжительности жизни. У пекарских дрожжей *Sacharomyces cerevisiae* выделены гены, функции которых связаны со старением. Это ген *LAG-1* (longevity accurence gene), гарантирующий долголетие: делеция кодирующего района *LAG-1* приводило к 50%-ному увеличению продолжительности жизни. Выделено еще два дрожжевых гена *RAS-1* и *RAS-2*; частичная делеция первого увеличивает продолжительность жизни, а разрушение второго, наоборот, уменьшает. У филаментного гриба *Neurospora crassa* найден ядерный мутант *nd* (natural death), характеризующийся преждевременным развитием фатальных изменений, связанных с мтДНК. Ген *nd* дикого типа, как предполагается, участвует в процессах репликации, репарации, рекомбинации. У трансгенных плодовых мушек, несущих дополнительные три копии генов, продуцирующих антиокислительные ферменты, продолжительность жизни увеличивалась на 30%.

Итак, процесс старения, в частности, его торможение или ускорение у ряда биологических форм связан с мутационными изменениями в жизненно важных генах.

Что касается собственно существования специальных специфических генов старения, то в природе они, вероятно, отсутствуют. По аналогии с «генами смерти» или «генами стерильности» геронтогены или гены долголетия могут оказаться всего лишь, перефразируя академика Б.Л.Астаурова, «удобными терминами, дающими иллюзию ясности или маскирующие непонятность явления». Действительно, точная идентификация отдельных генетических локусов, - по мнению некоторых ученых, - затруднена из-за явлений плейотропии и полигенности. А именно - действие разных генов многообразно переплетаются и перекрываются, и многие гены существенны для развития не одной, а нескольких структур. Может оказаться, что гены, вовлеченные в процесс старения, составят сотни, если не тысячи единиц.

\*\*\*\*\*



Сильным аргументом в пользу генетической природы старения является такая его патологическая, модификационная форма как преждевременное старение, при котором угасание жизненно важных функций происходит очень быстро и сопровождается развитием тяжелых патологических процессов - атеросклероза, остеопороза, диабета, катаракты, доброкачественных и злокачественных опухолей; смерть чаще всего наступает задолго до достижения организмом половой зрелости. Хорошо известными примерами преждевременного старения выступают синдром Вернера, болезнь Блума и прогерия Хатчинсона-Глиффорда. В основе этих заболеваний, как показали цитогенетические и молекулярно-генетические исследования, лежат генные мутации, сестринские хроматидные обмены (СХО), хромосомные перестройки, делеции.

При изучении той или иной проблемы важную роль играет правильный выбор моделей, осуществляющих подобие явлений и процессов, происходящих в естественных условиях.

В последние годы в качестве одной из биологических моделей старения выступают мутантные мыши линий SAM (senescence accelerated mouse), склонных к ускоренному старению. Эти ускоренно стареющие мыши впервые были выведены учеными из университета Киото путем близкородственных скрещиваний и отбора. Образно говоря, впервые искусственно были получены живые формы, для которых секунды и минуты стали короче обычного в 2-3 раза. Вопрос, связанный с происхождением ускоренно стареющих мышей, рассматривался японскими учеными. Они заключили, что эти необычные, уникальные животные произошли в результате случайного скрещивания американских мышей линии AKR/J, страдающих наследственной формой лейкемии с мышами неизвестного происхождения. Мы же со своей стороны предполагаем, что мутантные мыши с ускоренным старением могли возникнуть не в результате действия внешнего фактора, какого-то недосмотра, а под влиянием эндогенного вирусного мутагенеза, давшего начало новым адаптивным генам, ускорившим темп развития жизненных процессов у этих животных. Другими словами, в какой-то момент времени группа мышей линии AKR/J могла «зацепиться» за мутацию и, сбросив время жизни до оптимального уровня, приобрести новый алгоритм развития, уйдя от прежнего состояния, более неустойчивого и катастрофического.

Японская модель ускоренно стареющих мышей вызвала большой интерес в мировой научной среде. Во многих лабораториях мира широко развернулись биомедицинские исследования. Побудительным мотивом здесь послужили два обстоятельства: (1) признак ускоренного старения генетически детерминирован, т.е. передается из поколения в поколение, (2) способность этих мутантных мышей выступать как удобный объект для

изучения механизмов старения, в том числе и ускоренного, и как краткосрочный индикатор различных патологических изменений. На модели SAM разрабатывается также фармакологическая стратегия, направленная на повышение жизнеспособности, улучшения качества жизни и её продления. На современном этапе развитие фармакологического направления имеет первостепенное значение, поскольку достичь увеличения среднего предела продолжительности жизни путем генетических манипуляций пока не видится возможным. Успехи же в области фармакологии делают вполне реальным увеличение продолжительности жизни человека, даже если эта жизнь иногда бывает не совсем примерной. Кроме того, модель SAM представляет собой драгоценный материал для изучения динамики генетической нестабильности и её конструктивной роли в процессах эволюции, поскольку «до сих пор остается загадкой появление спонтанных хромосомных перестроек, происходивших в эволюции всех организмов и находимых сейчас в любой популяции животных и растений».

На протяжении последних 12 лет мы также занимались проблемой ускоренного старения. При этом основное внимание концентрировалось на генетическом аспекте проблемы, поскольку, как уже отмечалось выше, на стороне генетики сравнительно большой запас фактов, связывающих процесс старения с процессом динамичного накопления мутационных изменений в наследственных структурах. Наши исследования с большой очевидностью показали, что по цитогенетическим эффектам, т.е. по способности нарушать структуру хромосомного материала, «энергия» ускоренного старения не уступает действиям проникающей радиации и мощных молекулярных мутагенов. В модели ускоренно стареющих мышей в полной мере раскрывается картина реального становления, развития и функционирования сложных биологических систем на базе нестабильного, сильно отягощенного мутационной энтропией генома.

Как известно, многократное превышение уровней генетических аномалий над средней величиной мутаций - естественным фоном - ещё не означает скорого разрушения и гибели биологической организации. Неустойчивые, хаотические состояния генетического аппарата, массовый выход структурных хромосомных перестроек создают идеальные условия для появления случайной, незакономерной, но желаемой мутационной флуктуации, способной вывести живую систему, развивавшуюся в режиме с обострением, на новую траекторию развития, дать дополнительную, более высокую степень приспособленности. Иначе говоря, генетическая нестабильность и неупорядоченность, передающиеся из поколения в поколение, открывают вероятность для освобождения генетического материала половых клеток от ограниченности и создания благоприятных предпосылок для возникновения в популяции «чистокровных», линейных мышей, склонных к ускоренному старению,

наследственно разнообразных особей, проявляющих высокую жизнеспособность и становящихся объектом великого деятеля - Естественного отбора.

Надо сказать, что концепция ускоренного старения не исчерпывается чисто биogerонтологической проблемой, но:

- вопросы ускоренного старения (или ускоренного развития) тесно переплетаются с вопросами сверхбыстрого нестабильного развития, охватившего в последние годы многие мировые процессы (демографические, экономические, политические); и это принципиально новое явление, которое, быть может, определит будущий облик материального мира, в том числе человеческих цивилизаций;
- ускоренное старение – скрытая, отложенная проблема современной Японии, Украины Белоруссии и России, сильно пострадавших в разное время от ядерных катастроф. И хотя жители Хиросимы и Нагасаки живут дольше, чем среднестатистический японец, неизвестно, что ждет следующие поколения;
- явление ускоренного старения, пока случай особенный, ограниченный небольшой группой лабораторных животных, но в любой момент времени может стать проблемой, сопоставимой с проблемой СПИДа; действительно, из-за динамичности генетических процессов, единства информационно-генетического пространства, подчас трудно удержать в рамках одного вида, разновидности или группы особей тот или иной биологический феномен. Тем более что известно, что мыши линий SAM произошли от мышей, несущих мышинный лейкемический вирус (MuLV). А для действия вируса характерно его взаимодействие с наследственным аппаратом клеток хозяина. По аналогии с онковирусами не исключена возможность существования в природе вирусов, обладающих «геронтогенной» активностью, которая может проявляться в индукции мутаций, нарушениях ферментных систем, баланса хромосом.
- ускоренно стареющие мыши несут в себе какое-то фундаментальное свойство, благодаря которому они, оказавшись на обочине эволюционного процесса, ведут ожесточенную борьбу за выживание и адаптацию;
- вместе с тем линейное инерционное развитие ускоренно стареющих мышей может привести к их безвозвратному исчезновению, так как ускоренное старение и, как следствие, снижение средней продолжительности жизни – признаки регресса, эволюционного упадка и деградации.
- очень возможно, что математическое (синергетическое) описание биологической модели ускоренного старения будет большим фундаментальным достижением в области теории самоорганизации и теории хаоса, позволит создать новую систему

оценок и долгосрочных прогнозов глобальных рисков в сферах демографии и экологии.

\*\*\*\*\*

Итак, генетическая теория старения, предложенная Лео Сцилардом чуть более 50 лет тому назад, открыла путь для объяснения явления биологического старения на основе мутационных изменений, происходящих в генах и хромосомах. Многочисленные специальные исследования подтвердили, обогатили и развили основные ее постулаты

Работа Сциларда – это яркое подтверждение положения о том, что теории очень часто создаются прежде, чем открывается механизм. И что хорошей теории подчиняется эксперимент.

### **Addendum**

Как считал Вейсман, процесс старения начинается с момента оплодотворения яйца и завершается смертью индивидуума. Парадоксально, но по Вейсману выходит, что индивидуальное развитие и старение либо понятия-синонимы, либо онтогенетический процесс раздваивается на два взаимоисключающих, противоположных процесса – собственно индивидуальное развитие и старение, причем оба процесса в природе как бы скользят параллельными курсами, образуя единство целого. И со временем развитие организма становится все более катастрофичным, а старение - все более прогрессивным.

С другой стороны, многое говорит о том, что процесс старения как звено онтогенеза разворачивается вскоре после первого репродуктивного успеха, под которым обычно понимают достижение индивидуумом половой зрелости, успешность спаривания и плодовитость.

Из христианских преданий мы знаем, что когда Саломея спросила: »Доколе будет властвовать смерть?», Господь ответил ей: »Доколе вы, женщины, будете рожать». Немецкий философ-материалист Людвиг Фейрбах в своих «Мыслях о смерти и бессмертии» (лекции «О сущности религии», 1848-1849) вносит ясность в эти слова: если бы не было размножения, не было бы смерти, потому что в воспроизведении данное существо исчерпывает свою жизненную силу. То же на языке классической термодинамики постулировал один из известнейших современных специалистов в области биологии клеточного старения Леонард Хейфлик. Он, в частности, говорит, что энергия наилучшим образом используется на гарантирование репродуктивного успеха, а не на продление индивидуальной жизни. Жизнь после репродуктивного успеха уже не имеет никакого значения. События, происходящие после репродуктивного успеха, не направленные на поддержание систем и повышающие вероятность смерти, должны называться старением.

Эти возрастные изменения состоят в нарастании молекулярного беспорядка, с которым репаративные и антиокислительные системы не справляются уже. Действует II начало термодинамики: нарастает энтропия.

Так, у австралийской сумчатой мыши самец погибает вскоре после брачного сезона, т.е. после размножения. У горбуши, мигрирующей форели смерть наступает тотчас же после нереста. У бабочек с актом осеменения связана непосредственно смерть: они умирают, как только выпустят в мир других бабочек или отложат оплодотворенные яички. У некоторых видов пауков самка в момент соития откусывает самцу голову, и последний завершает копулятивный процесс в обезглавленном виде. Отсюда, видимо, пошло крылатое выражение: »Потерять голову от любви». И в растительном мире видим, как, например, бамбук, который десятки лет может размножаться вегетативно, но как только зацветет – погибает. Замечательным, на мой взгляд, метафорическим добавлением ко всем этим наблюдениям могут явиться строки, взятые из сочинения русского мыслителя и писателя А.Н.Радищева «О человеке, о его смертности и бессмертии»: «О ты, вкушавший в объятиях возлюбленная супруги кратчайшее, но величайшее веселие на земле, на тебя ссылаюся; вещай, не казалось ли тебе, что се конец бывает твоя жизни! Я не сладострастную здесь картину начертать намерен, но действие.... И действительно были примеры, что люди в плотском соитии жизни лишались».

Продолжительность жизни может быть увеличена. Так, если препятствовать репродукции, некоторые растения могут продолжать расти почти неограниченно, - пишет Ж.А.Медведев. Если самца австралийской сумчатой мыши освободить от супружеских обязанностей, то продолжительность жизни этого самца увеличиться с 11 мес до 2 лет. Если у рыб удалить половые железы до того, как они наберут силу, то они будут жить очень долго. Если самец паука не будет мешкать и расслабляться, не будет задавать партнерше глупые вопросы, как-то: «тебе понравилось, дорогая», а немедленно после копуляции стремительно скроется, то у него есть шанс прожить еще один год и поучаствовать ещё в одном акте размножения. Евнухи переживают хозяев гаремов, а старые эгоистичные партенодевы живут дольше женщин, родивших и воспитавших детей.

Итак, размножение есть причина смерти индивидуума, поскольку все ресурсы сомы, потерявшей свое бессмертие в структуре многоклеточных организмов, идут на образование и функционирование зародышевого пути, включающего в себя ряд поколений половых клеток – основы развития. С них - клеток любви - начинается эмбриология, а вместе с ней наше с вами бессмертие.