

© Захидов С.Т., 2011
УДК 575:[612.67+613.98]

Метафизика старения и смерти с точки зрения генетики*



ЗАХИДОВ
Сабир Тишаевич

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова
Биологический факультет

Лаборатория клеточной биологии старения и развития

Ведущий научный сотрудник,
профессор, докт. биол. наук

Об авторе

Захидов Сабир Тишаевич является учеником выдающихся советских генетиков – профессора М. Е. Лобашева, академиков Б. Л. Астаурова и В. А. Струнникова.

На протяжении последних 35 лет Захидов С. Т. занимается проблемами биологии развития, теоретического и экспериментального мутагенеза, обладает большим опытом работы в области генетической и репродуктивной токсикологии. В настоящее время научные интересы учёного сосредоточены также на теории хаоса и самоорганизации биологических систем, экспериментальной нанотоксикологии.

Автор более 100 научных работ, член Научного совета РАН по биологии развития, член диссертационного совета Российского университета дружбы народов.

В статье всесторонне рассмотрены основные теории старения. Проведён анализ различных механизмов старения, в том числе генетическая концепция старения, и дана их подробная характеристика.

Ключевые слова:

генетическая концепция старения, геронтогенез, наследственность, мутационная теория старения.

The article deals with main theories of ageing. The analysis of different mechanisms of ageing, including genetic ageing and its detailed are also shown in the article.

Keywords:

the genetic conception of ageing, gerontogenesis, heredity, mutational theory of ageing.

* в основе статьи материалы доклада автора «Генетическая теория старения. От Сциларда до наших дней» на общемосковском семинаре по теоретической физике В. Л. Гинзбурга.

*Повсюду смерть свои дозоры расставила – о человек! – чтоб сократить земной твой век.
 Нам в бытие путей немного: к нему одна ведёт дорога; когда же к смерти нам идти – тогда бесчисленны пути.*

Д. В. Триллер, христианский поэт и врач

Смерть есть свёртывание 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

В своё время отец классификации Карл Линней постулировал: «Где нет зубов, там нет определения». Современный биолог развития с большим основанием может сказать: старение не поддаётся определению. Действительно, единый мировоззренческий взгляд на проблему геронтогенеза отсутствует. На его месте царит хаос. Хаос в проблему вносят как учёные, так и поэты, философы, дилетанты.

Сегодня известно примерно 20 основных теорий старения, а вместе с так называемыми индивидуальными поднебесными теориями их число приближается к 300. Большое разночтение в понимании явления старения, острые дискуссии на эту тему говорят о том, что проблема сложна, многогранна, загадочна. Как явствует из литературы, огромное разнообразие форм живого мира делает крайне трудной задачу постулирования общей теории старения. Между тем познание первых основ старения имеет большое научное и практическое значение.

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 авторитетного американского учёного 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 способствуют старению и умиранию, но могут отодвинуть старение и смерть на более поздние стадии онтогенетической жизни.

* американский математик, физик-ядерщик венгерского происхождения, активный участник «Манхэттенского проекта». Автор крупных открытий в области ядерной физики: эффекта разрушения химической связи под действием нейтронов; цепной ядерной реакции при делении ядер урана; определения критической массы U-235; создания первого ядерного реактора. Автор крупных открытий в области биологии: механизма регуляции ферментов по принципу отрицательной обратной связи; метода диагностики лейкозов; методики лучевой терапии; теории антимутагенеза; генетической теории старения.

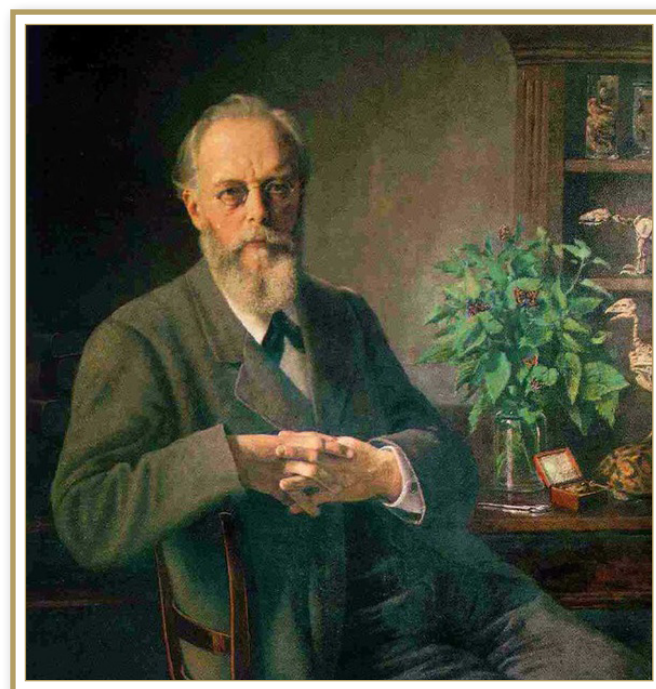


Рис. 1. Август Вейсман



Рис. 2. Лео Сцилард и Альберт Эйнштейн

базируется на самоочевидности высшего иерархического положения генетики, её примата над биологией, когда абсолютно ясно, что все биологические объекты и явления (рост, дифференцировки, созревание, клеточные циклы, онкогенезы) суть действия генов и хромосом. В пользу генетической теории старения говорит огромный фактологический материал, свидетельствующий о наличии положительной коррелятивной связи между частотами мутаций и возрастом организма.

Первая генетическая теория старения была сформулирована и предложена миру Лео Сцилардом в 1959 г. Обладая большим математическим искусством и желанием разобраться в одной из самых серьезных проблем биологии, он разработал идеализированную математическую модель старения. С помощью непростых математических выражений Л. Сцилард впервые показал, что *изменения в структуре генетического материала – функция времени и что такой сложный биологический процесс, как старение, имеет количественную характеристику*. И хотя работа Л. Сциларда весьма сильно подавляет своей математической формой и трудным языком изложения (и, вероятно, поэтому остаётся 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 Л. Сциларда, показать её современное состояние и стремительное проникновение генетических идей в общую теорию старения.

Итак, по Л. 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 определённому моменту времени, то есть сохраняющих способность выполнять свои жизненно важные функции, с возрастом будет уменьшаться, причём с увеличивающейся 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 единице. 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 умрёт по естественным причинам до тех пор, пока выжившая фракция клеток не достигнет критической величины f^* . Однако она умрёт в течение одного года после того, как данная 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. Будь это так,

Живой интерес к проблемам старения и лавина работ, идущих в этом направлении, породили множество гипотез, идей и теорий, среди которых доминирующее положение занимает генетическая концепция старения, стремящаяся утвердить, что причинные механизмы геронтогенеза спрятаны в недрах наследственной материи.

однойцевые близнецы умирали бы один за другим в течение одного года. В действительности же различие между средней продолжительностью жизни генетически идентичных однойцевых близнецов женского пола составляет три года.

Прошло немного времени, и основная мысль Сциларда относительно процесса биологического старения как процесса изменения генетического материала (в основе которого лежит количественная закономерность), влияющего на жизнеспособность клеток, нашла сильную опору в экспериментальных исследованиях американского учёного 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 транскрибирующих постулируемые микроРНК и фонтанные РНК (фРНК), вовлечённые в регуляцию различных переупаковок ядерного хроматина.

Далее, по данным цитогенетических исследований Кёртиса и его соавторов, у разных видов млекопитающих 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 %. Урываева И. В. и Делоне Г. В. методом учёта микроядерных аберраций также обнаружили у мышей возрастзависимое увеличение числа печёночных клеток со следами хромосомных поломок: 2,5 мес – 6,9 %, 5 мес – 8,5 % и 7 мес – 13,5 %. Печёночные клетки по мере старения способны накапливать и хранить нерепарируемые повреждения ДНК. По расчётам И. В. Урываевой

В пользу генетической теории старения говорит огромный фактологический материал, свидетельствующий о наличии положительной коррелятивной связи между частотами мутаций и возрастом организма.

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 А. Стоун и Дж. 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, облучение рентгеновскими лучами индуцировало мутации в X-хромосоме, вызывавшие укорочение продолжительности жизни у дрозофилы. Экспериментальные мутации с таким эффектом могут передаваться из поколения в поколение.

Как бы то 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 селезёнки общее количество повреждений в структуре мишеневых генов оказалось в 2–3 раза больше, чем в тех же органах у шестинедельных особей.

Кёртис и соавт. также впервые установили, что скорость накопления возрастных структурных изменений хромосом имеет линейную и видовую специфичность. Так, короткоживущие мыши накапливали хромосомные аберрации с большей скоростью, чем долгоживущие, а частота встречаемости спонтанных цитогенетических аномалий у собаки была заметно ниже, чем у мыши. Благодаря этим и другим,

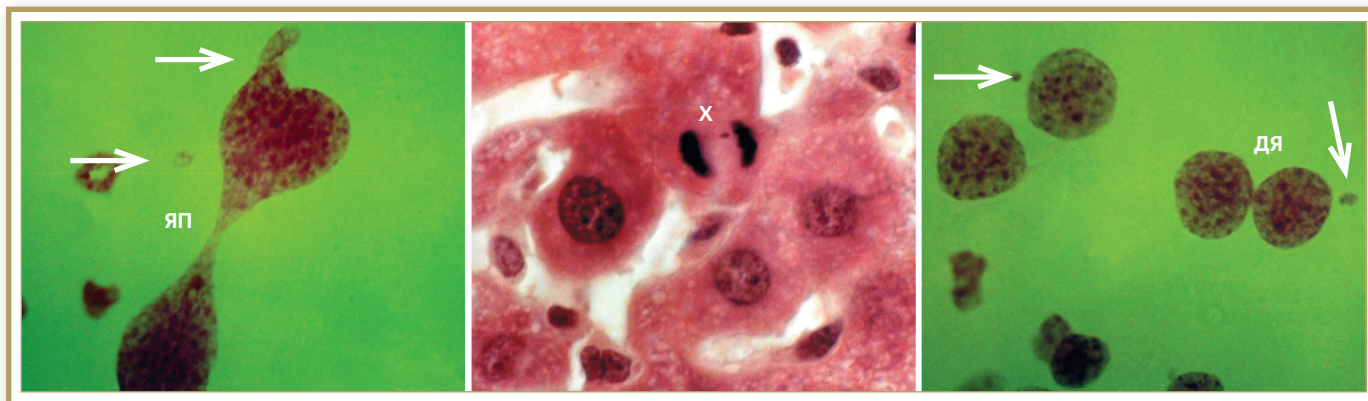


Рис. 3. Цитогенетические аномалии в гепатоцитах ускоренно стареющих мышей: стрелками указаны микродрра, яп – ядерная перетяжка, х – отставание хромосомы (или хромосомного фрагмента) на стадии поздней анафазы, дя – двуядерная клетка. (По материалам работы Урываевой И. В.)

более поздним фактам, свидетельствующим о том, что частота мутаций обратно пропорциональна продолжительности жизни, мы понимаем, почему различные виды организмов имеют разные сроки жизни – от нескольких часов до сотен лет и почему смерть – закон.

Хотелось бы обратить внимание ещё на одно положение из работы Кёртиса, а именно: системы, состоящие из редко делящихся клеток, что, в случае возникновения мутации, ведёт к длительному сохранению дефектной клетки, оказывают большее влияние на процесс старения, чем системы с постоянно обновляющимися клетками. Так, системы кроветворения и сперматогенеза функционируют сравнительно нормально вплоть до глубокой старости, а человеческий мозг теряет до 10 000 клеток в день.

Идея о том, что накопление соматических мутаций в процессе жизни организма является главной причиной старения, впервые была высказана американским учёным Полом Хеншоу (Oak Ridge Laboratory). Он же впервые показал, что высокоэнергетические кванты и элементарные частицы (гамма- и рентгеновские лучи, быстрые нейтроны) приводят к различного рода клеточным дефектам, 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, предложивший мутационную теорию старения, полагал, что у млекопитающих животных и человека потомство, родившееся от старых матерей, имеет большее число дефектов и укороченную продолжительность жизни в сравнении с потомством, родившимся от матерей молодых. По его мнению, овоциты в процессе длительного хранения в яичниках способны накапливать значительное число мутаций, которые в дальнейшем передаются потомству.

Один из крупнейших генетиков XX столетия И. А. 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 аутом при первых делениях мейоза. Чаще всего резкое увеличение анеуплоидии связано с трисомией по 21-й 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, причём в тех же генах, которые связаны с процессом старения в мышцах, почках и мозге.

Согласно гипотезе Питера Медоуэра-Уильямса, увеличение появления аномального потомства с материнским возрастом может отражать либо снижение эффективности просева ошибок как общего следствия старения, либо ослабление отбора в поздней репродуктивной жизни. Как известно, в норме эффективность отбора – внешне не видимого, но очень важного деятеля – проявляется в отсутствии имплантации генетически повреждённых оплодотворённых яиц, в гибели зигот и эмбрионов, 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 свидетельствуют о том, что у стареющих и старых организмов в развивающихся сперматогенных клетках частота структурных и численных нарушений хромосом достоверно превышает уровень хромосомных мутаций в семенниках молодых особей. Причём 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 г. в Соединённых 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 проведённого исследования прямая положительная связь между возрастом (а объектами изучения были 97 здоровых некурящих мужчин 20–80 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 пятикратное 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 (врождённая хондродистрофия).

Судя по данным литературы, у отцов в возрасте старше 50 лет вероятность передачи детям по наследству ахондроплазии почти в восемь раз выше, чем у отцов моложе 30 лет. По А. Уиробеку и соавт., пожилой возраст мужчин понижает вероятность получить потомство, свободное от мутантных форм генов. Однако в отличие от женщин мужчины старшего возраста 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, касающие-

ся возрастзависимого увеличения мутационного, энтропийного груза в клетках зародышевого пути, носят весьма противоречивый характер.

Итак, математические идеальные опыты Сциларда и первые конкретные мутационные исследования Кёртиса, посвящённые 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, а женщины с мужчинами стремятся отодвинуть материнство и отцовство на более поздние сроки.

* * *

3. Мы постулируем, что в процессе старения соматическая клетка остаётся функциональной до тех пор, пока из каждой пары гомологичных, жизненно важных генов по крайней мере один 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 г. американский учёный А. Кнудсон, опираясь на результаты статистического анализа проблемы ретинобластомы (злокачественная опухоль сетчатки глаза, возникающая у детей – от новорождённых до семилетних) – явления, стоящего в одном ряду с явлениями преждевременного старения и укороченной продолжительности жизни, формулирует двухмутационную гипотезу канцерогенеза. Согласно

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.

ей, в нормальной клетке ретинобласта должны произойти две последовательные рецессивные мутации, прежде чем эта клетка станет злокачественной.

А. 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 трёхлетнего 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 г. советский учёный, академик В. А. Струнников написал статью «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 г. В статье говорилось о том, что серьёзное нарушение отправления одной пары генов в одной клетке ведёт 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 бескон-

трольно делиться, порождая явление, напоминающее процесс становления и развития злокачественных опухолей.

Первая стадия канцерогенеза, по мнению В. А. Струнникова, начинается с появления гетерозиготной клетки, которая остаётся 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, то есть 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 ещё 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*.

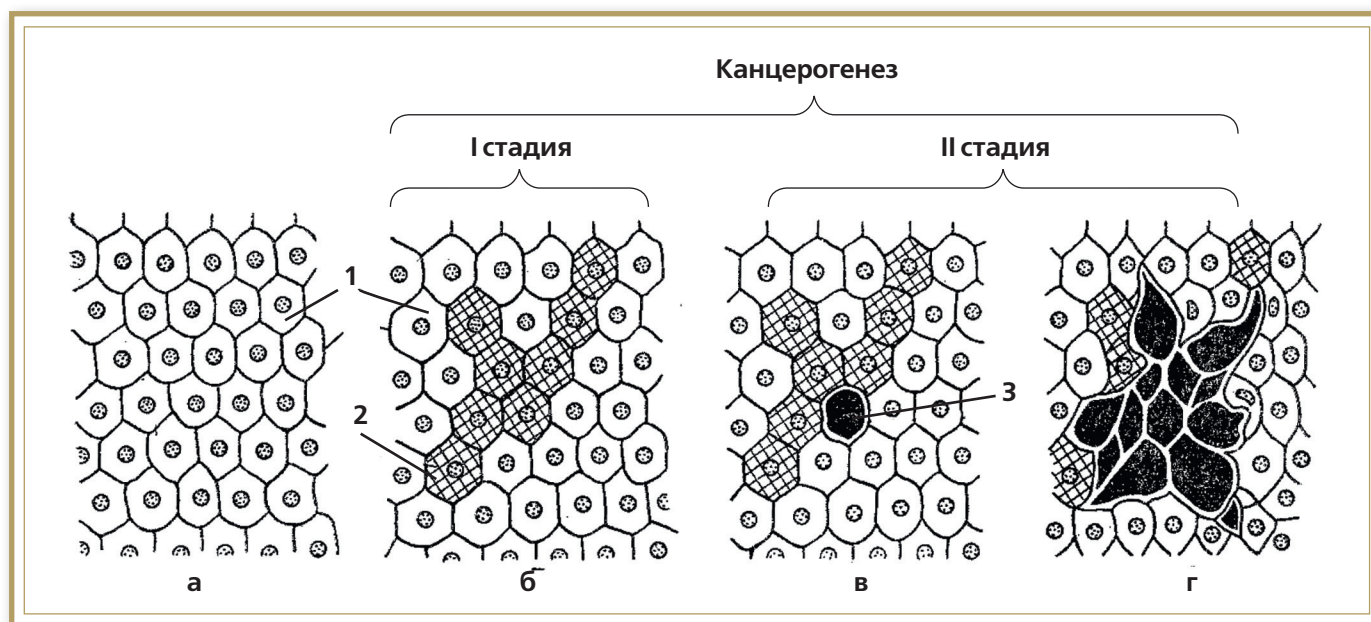


Рис. 4. Схема двустадийного канцерогенеза, осуществляющегося в результате двух рецессивных мутаций гена *Ic* – регулятора митоза соматических клеток: а – ткань, состоящая из нормальных клеток генотипа *ICIC* (1);

б – возникновение гетерозиготной (*Ic ic*) предраковой клетки (2) и её пролиферация;

в – малигнизация – образование гомозиготной (*icic*) раковой клетки (3);

г – развитие опухоли из раковой клетки.

(По материалам работы Струнникова В. А., Урываевой И. В., Бродского В. Я. «Двухмутационная гипотеза канцерогенеза»)

* * *

4. Основной причиной, по которой одни взрослые индивидуумы проживают короткую жизнь, а другие длинную, 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 Соединённых Штатов, где люди редко умирают из-за отсутствия пищи и крыши над головой, не испытывают тревог за благополучие и будущее своих детей. Хотя в прошлом такая гетерозигота могла бы 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 определённая 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 идёт 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 нормального или 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 выделение 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, инбри-

Есть наблюдения, свидетельствующие о возможности увеличения продолжительности жизни. Речь идёт 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.

динг (инбредные линии часто находят новые способы адаптации) и творческая деятельность отбора в данном случае выступили как своеобразные силы самоорганизации, совместное действие которых способно вывести этих мышей на новую ветвь развития, на которой признак ускоренного старения может исчезнуть.

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 к самоорганизации. Японские исследователи из университета Кагошима (А. Ябуки и др.), которые вывели из мышей линии *SAMP1* сублинию *SAMP1//Ko* со средней продолжительностью жизни 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. И. А. Рапопорт в своё 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 счёт созидательного синтеза новых внутри- и межклеточных связей, структур, использования ранее запасённых фенотипических ресурсов – как реальных (разнообразные белки, ферменты, информационные рибонуклеиновые молекулы, рибосомные матрицы), так и метафизических.

В отсутствие определённых биокаталитических рычагов клетка, как считал И. А. Рапопорт, может удовлет-

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».

ворить свои потребности за счёт притока энергии и материалов из соседних полноценных клеток или тканей, даже, быть может, далёких 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 клеточные системы и тем отодвинуть старение и смерть на более отдалённые сроки являются антимутагены, 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 своё влияние на жизнедеятельность клетки. Возможность в течение длительного времени поддерживать незатухающие метаболические процессы в клетке без участия генов и хромосом уже давно не является утопией.

* * *

Пока трудно точно объяснить причины повышения частоты 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 не удивительно. Ведь созидательный аутокаталитический процесс подчиняется статистическим зако-

мерностям: 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 И. А. Рапопорт, всегда есть вероятность отклонений. Беспорядок, затронувший хотя бы один жизненно важный ген, приведёт к потере одного фермента, одного приспособления, что, в свою очередь, повлечёт за собой гибель индивидуума.

Другой источник природного спонтанного мутагена находится в протоплазматической среде и связан, по словам И. А. 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.

В общем, как считает И. А. 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 создаёт небольшое, но ощутимое систематическое «трение» на пути биокаталитических процессов.

* * *

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 генно-инженерными манипуляциями.

Наследуемая, воспроизводимая в поколениях генетическая нестабильность предполагает низкие уровни организации сложных биологических сис-

тем: 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, доказывают, 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 неповреждённой 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 расчёте 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 проведённым расчётам, можно ожидать, что «специ-

фическое сокращение продолжительности жизни» в расчёте на одну индуцированную генетическую ошибку, у китайского хомячка будет выше, чем у собаки, примерно в два раза.

Сокращение продолжительности жизни облучённых животных может происходить не только за счёт 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 произведённых расчётов 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. При этом, как подчёркивает Л. Сцилард, общий характер теории остаётся неизменным.

Ряд старых, но классических экспериментальных исследований американского учёного А. М. Кларка и др. показал, 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, причём механизмы, вовлечённые в процесс нормального физиологического старения, отличаются от тех, которые связаны с уменьшением продолжительности жизни после облучения рентгеновскими лучами.

Интересно, что примерно в то же время, когда Л. Сцилард формулировал свою теорию, академик Б. Л. Астауров, опираясь на результаты собственных исследований по радиационной биологии тутового шелкопряда, пришёл к выводу, что число хромосом в клетке имеет значение. Правда, в данном случае

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.

жено 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. Но теломерная теория старения, тем не менее, в состоянии вести самостоятельный анализ процессов, происходящих в генетических и клеточных системах*.

Явление укорочения хромосом за счёт концевой недорепликации ДНК в грубом приближении напоминает хромосомную аберрацию типа дефишинси, представляющую 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 окончностей 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. 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 естество-

Обычный физиологический возраст можно определить для данной популяции на основании скорости смертности в ней; согласно нашей теории, физиологический возраст может быть определён как возраст генетически идеальной (совершенной) женщины, которая имеет один и тот же количественный состав фракции выживших клеток.

нанию 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 β -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 четыре 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 своё время И. А. Рапопорт писал: если удастся гомогенизировать теломерный материал в чистом виде, то он проявит свойства, значительные по своим результатам не только для микрогенетики, но и для 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 определён 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 Δ ошибок, будут отличаться друг от друга по физиологическому возрасту на $t\Delta$ лет (где t – основной временной интервал

* В настоящее время теломерную гипотезу старения А. М. Оловникова можно рассматривать отчасти как историческую категорию, так как им самим выдвинута новая гипотеза, согласно которой укорочение теломеров – лишь свидетель процесса старения клеток, тогда как истинной причиной биологического старения является только укорочение ДНК редусом, представляющих собой гипотетические перихромосомные частицы, располагающиеся в субтеломерных зонах.

Благодаря современным достижениям в области пластической хирургии, косметологии (в частности, органической косметики), эстетической медицины, улучшению качества питания, планированию семьи и образованию подавляющая часть представительниц благополучного западного мира выбросила понятие «возраст» на свалку.

процесса старения, определяемый как средний временной интервал между двумя последовательными возрастными ударами по хромосомам соматической клетки).

Если в результате жизни в современных условиях наш груз мутационных ошибок со временем мог бы удваиваться, то тогда взрослая среднестатистическая женщина жила бы на nt лет меньше, чем она живёт сегодня. Например, при $n = 2,5$ мы будем иметь $nt = 15$ 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 nt , согласно проведённым расчётам, 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, что $n = 2,5$, 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 35 лет. Её наиболее вероятный возраст в момент смерти мог бы составить 92 года вместо 80 лет.

Благодаря современным достижениям в области пластической хирургии, косметологии (в частности органической косметики), эстетической медицины, улучшению качества питания, планированию семьи и образованию подавляющая часть представительниц благополучного западного мира выбросила понятие «возраст» на свалку и в отличие от женщин, например, Средневековья имеет больше ума и в 50–60 лет продолжает сохранять привлекательность.

* * *

8. Индивидуумы мужского пола имеют только одну X-хромосому, тогда как индивидуумы женского

пола – две. Теперь давайте пренебрежём 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 идентифицировать мужчину – с точки зрения его средней (вероятной) продолжительности жизни – с женщиной, которая испытала возрастные удары ещё до рождения. Согласно нашим теоретическим ожиданиям, учитывающим, что у индивидуумов мужского пола только одна X-хромосома, жизнь взрослого мужчины должна оказаться короче жизни взрослой женщины на шесть лет.

На самом деле, как показали данные переписи населения США за 1949–1950 гг., максимальная смертность среди белых мужчин была отмечена в возрасте 77–78 лет, то есть происходила на три 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 существенно больше, чем для женщин.

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

Заметим также, что во времена Сциларда ещё 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 единственная X-хромосома может работать более напряжённо, продуцируя столько же генопродуктов, сколько синтезируют обе X-хромосомы у самки. (Кстати, английский зоолог, современник Дарвина Альфред Уоллес считал, что самцы отличаются большей жизненной энергией и более оживлённым обменом веществ; однако он не объяснил, почему самцы должны обладать большей энергией, чем 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. Нельзя также исключить возможность влияния генетического поля Y-хромосомы на топологию X-хромосомы и активность её генов.

Таблица

Продолжительность жизни в различных странах

Страна	Год	Ожидаемая (вероятная) продолжительность жизни*		
		♀	♂	♀–♂
США	1950	80,5	77,5	3
	1990	83	76	7
	2003	85	78	7
СССР**	1926	46	42	4
	1958	75	63	12
	1970	76,8	63,2	13,6
	1985	76,2	63,8	12,4
Россия	1992	71	57	14
	1994	70	57,6	12,4
	2000	72,2	59,8	12,4
	2005	74	64	10
Япония	1986	81	75	6
	2004	84	76	8
	2008	86	79	7
Германия	2004	86,5	81	5,5
Норвегия	2004	82,3	77,5	4,8
Великобритания	2004	81	77	4
Италия	2006	82	77	5
Дания	2007	71	69	2
Швейцария	2007	75	71	4
Чехия	2007	71	66	5
Бельгия	2005	81,9	75,8	6,1
Израиль	2006	72	70	2

* 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 в следующую градацию будет равна современному уровню смертности в этой градации.

** в странах бывшего Советского Союза, оказавшихся в непосредственной близости от Чернобыльской катастрофы, различие между полами по продолжительности жизни составляет: 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 существует только на Сейшельских островах.

Всё это вместе взятое даёт основание полагать, что индивидуумы женского и мужского пола генетически идентичны, как наследственно равноценны одной-цевые женщины-близнецы, у которых, как уже отмечалось выше, различие в продолжительности жизни составляет в среднем три года. Так, в сороковые и пятидесятые годы прошлого столетия американские белые мужчины и женщины жили одинаково долго, но женщины умирали последними.

Можно ли в этой связи говорить о том, что данные факты снижают значение теории Л. Сциларда? Нет, нельзя. Во-первых, потому, что это был чисто мысленный эксперимент, абстрактный, математический подход к анализу проблемы. Во-вторых, сегодня,

спустя более полвека, мы видим (см. таблицу), что разница в сроках жизни американских мужчин и женщин составляет в среднем семь лет! В основе столь существенного различия «мужской» и «женской» траекторий по признаку продолжительности жизни – если сравнить с данными переписи населения США за 1949–1950 гг. – скорее всего, и лежит, согласно теории Л. Сциларда, генетический (мутационный) механизм.

Совершенно очевидно, что глобальное, повсеместное загрязнение окружающей природной среды химическими и физическими мутагенами ведёт 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 нём мощный дезэнтропический потенциал, способствует упорядочению и совершенствованию живых форм, их эволюции и развитию.

Из таблицы далее видно, что по сравнению с рядом высокоразвитых государств динамика демографического процесса в России просто катастрофическая.

Демографические ненормальности в нашей стране, очевидно, являются результатом суммирования трёх факторов: генетического, экологического и социального. К настоящему времени абсолютно ненормальна не только разница между полами по срокам жизни (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 молодёжи в возрасте от 15 до 19 лет. Россия занимает первое место по числу самоубийств, причём чаще они случаются среди мужчин, достигших 50-летнего возраста. Только 54 % 16-летних доживут до 60 лет, тогда как 100 лет назад до этого возраста доживали 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 г., должны были жить 60 лет, но благодаря достижениям цивилизации только средняя продолжительность жизни жителей Западной Европы в 1960 г. достигла 69 лет. За прошлое столетие средняя продолжительность жизни в США увеличилась на 25 лет, а в Швеции и Японии она повысилась с 45 до 85 лет. Интересно, что продолжительность жизни жителей городов Хиросима и Нагасаки, подвергшихся атомным бомбар-

дировкам в 1945 г., на несколько лет выше продолжительности жизни среднестатистического японца.

За 100 тысяч лет эволюции человечество прибавило всего 14 лет. Жизнь древних римлян обычно ограничивалась 22 годами, а к концу XIX века, то есть за два тысячелетия, она возросла на 20–30 лет. Средняя продолжительность жизни в России в конце XIX века составляла приблизительно 33 года, а в 2005 г. – 65 лет. Американцы прогнозируют, что к 2020 г. продолжительность жизни может увеличиться ещё на 50 лет. По некоторым сообщениям, ожидается, что в 2050 г. продолжительность жизни будет: у французов – 89,1 и 82,7, итальянцев – 88,8 и 88,3, у бельгийцев – 83,6 и 82,3 года (у женщин и мужчин соответственно).

По мнению Ю. П. Алтухова и многих других учёных, модифицирующее влияние на сроки жизни человека социальной сферы, лучшего питания, предупредительной медицины и, конечно, образования 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 экологию 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 – вещь чрезвычайно дорогостоящая, поэтому в ближайшем будущем они могут быть предложены только когорте очень богатых людей – миллионерам, не знающим никаких ограничений в возможностях.

Что же касается бедной части населения земного шара, то согласно теориям англосаксонских социалдарвинистов 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, сокращения 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 вернёмся к теме.

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

Демографические ненормальности в нашей стране, очевидно, являются результатом суммирования трёх факторов: генетического, экологического и социального. К настоящему времени абсолютно ненормальна не только разница между полами по срокам жизни, но и ожидаемая продолжительность жизни, в особенности у мужчин.

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

Так, с помощью химического мутагена у одного из представителей нематод – круглого червя *Caenorhabditis elegans* были выявлены гены, влияющие на продолжительность жизни. Рецессивная мутация *age-1* в гомозиготном состоянии приводила к 65-процентному 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 четыре раза. Двойные мутанты по генам *daf-2* и *clk* имели пятикратное 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* приводила к 50-процентному увеличению продолжительности жизни. Выделено ещё 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 три дополнительные копии генов, продуцирующих антиокислительные ферменты, продолжительность жизни увеличивалась на 30 %.

Итак, процесс старения, в частности его торможение или ускорение у ряда биологических форм, свя-

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 тяжёлых патологических процессов.

зан 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 маскирующими непонятность явления». Действительно, точная идентификация отдельных генетических локусов, по мнению некоторых учёных, затруднена из-за явлений плейотропии и полигенности. А именно – действия разных генов многообразно переплетаются и перекрываются, и многие гены существенны для развития не одной, а нескольких структур. Может оказаться, что генов, вовлечённых в процесс старения, – 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 тяжёлых 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 являются синдром Вернера, болезнь Блума и прогерия Хатчинсона–Гилфорда. 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, которые происходят в естественных условиях.

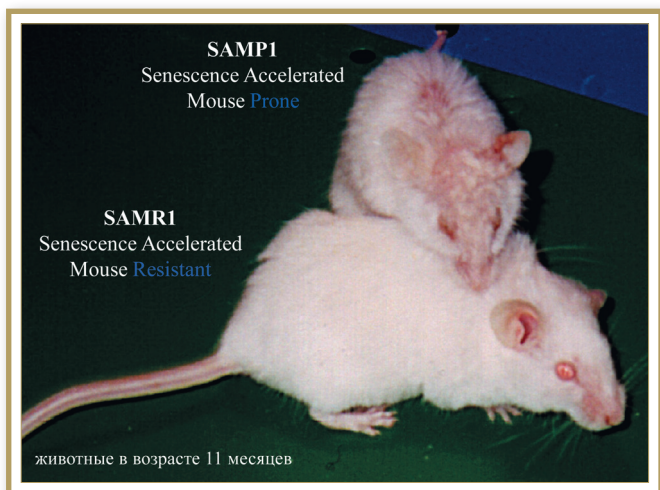


Рис. 5. Биологическая модель ускоренного старения

В последние годы в качестве одной из биологических моделей старения выступают мутантные мыши линий *SAM* (*senescence accelerated mouse*), склонных к ускоренному старению. Они были выведены учёными из университета Киото путём близкородственных скрещиваний и отбора. Образно говоря, первые искусственно были получены живые формы, для которых секунды и минуты стали в 2–3 раза короче, чем обычно.

Вопрос, связанный с происхождением ускоренно стареющих мышей, рассматривался японскими учёными. 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 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, то есть передаётся из поколения в поколение; 2) способность этих мутантных мышей выступать в качестве удобного объекта для изучения механизмов старения, в том числе и ускоренного, и кратко-

срочного индикатора различных патологических изменений. На модели *SAM* разрабатывается также фармакологическая стратегия, направленная на повышение жизнеспособности, улучшение качества жизни и её продление. На современном этапе развитие фармакологического направления имеет первостепенное значение, поскольку достичь увеличения среднего предела продолжительности жизни путём генетических манипуляций пока невозможно.

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 остаётся 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 динамического накопления мутационных изменений в наследственных структурах. Наши исследования с большой очевидностью показали, что по цитогенетическим эффектам, то есть по способности нарушать структуру хромосомного материала, «энергия» ускоренного старения не уступает действию 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 отягощённого 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 хромосом-

Процесс старения разворачивается вскоре после первого репродуктивного успеха, под которым обычно понимают достижение индивидуумом половой зрелости, успешность спаривания и плодовитость.

ных 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, как уже отмечалось выше, жители Хиросимы и Нагасаки живут дольше, чем среднестатистический японец, неизвестно, что ждёт следующие поколения;
- явление ускоренного старения – пока случай особенный, ограниченный небольшой группой лабораторных животных, но в любой момент может стать проблемой, сопоставимой с проблемой СПИДа; действительно, из-за динамичности генетических процессов, единства информационно-генетического пространства подчас трудно удерживать в рамках одного вида, разновидности или группы особей тот или иной биологический феномен. Тем более, известно, что мыши линий *SAM* произошли от мышей, несущих мышинный лейкомический 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.

—◆—◆—◆—◆—◆—◆—

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.

—◆—◆—◆—◆—◆—◆—

- ускоренно стареющие мыши несут в себе какое-то фундаментальное свойство, благодаря которому они, оказавшись на обочине эволюционного процесса, ведут ожесточённую 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 её положения.

Addendum

Как считал А. Вейсман, процесс старения начинается с момента оплодотворения яйца и завершается смертью индивидуума. Парадоксально, но по А. Вейсману выходит, что либо индивидуальное развитие и старение – понятия-синонимы, либо онтогенетиче-

Размножение есть причина смерти индивидуума, поскольку все ресурсы сомы, потерявшей своё 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.

ский процесс раздваивается на взаимоисключающие, противоположные процессы — собственно индивидуальное развитие и старение, причём оба процесса в природе как бы скользят параллельными курсами, образуя единство целого. И со временем развитие организма становится всё более катастрофичным, а старение — всё более прогрессивным.

С другой стороны, многое говорит о том, что процесс старения 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 Фейербах в своих «Мыслях о смерти и бессмертии» (лекции «О сущности религии», 1848–1849) вносит ясность в эти вещие слова: если бы не было размножения, не было бы смерти, потому что в воспроизведении данное существо исчерпывает свою жизненную силу.

Почти то же самое 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 уже

не справляются. Действует II начало термодинамики: нарастает энтропия.

Так, самец австралийской сумчатой мыши погибает вскоре после брачного сезона, то есть 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 уже обезглавленным. Отсюда, видимо, пошло крылатое выражение «потерять голову от любви». И в растительном мире видим, как, например, бамбук, который десятки лет может размножаться вегетативно, погибает, как только зацветёт. 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 возлюбленной супруги кратчайшее, но величайшее веселие на земли, 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, продолжительность его жизни увеличится с 11 мес до двух 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 партнёрше глупые вопросы, как-то: «Тебе понравилось, дорогая?», а немедленно после копуляции стремительно скроется, то у него есть шанс прожить ещё один год и поучаствовать ещё в одном акте размножения. Евнухи переживают хозяев гаремов, а эгоистичные старые девы живут дольше женщин, родивших и воспитавших детей.

Итак, размножение есть причина смерти индивидуума, поскольку все ресурсы сомы, потерявшей своё 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.

