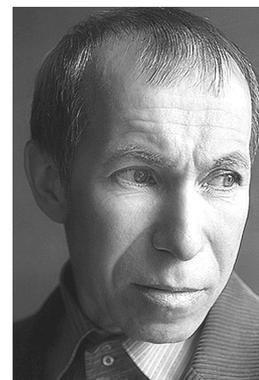




Старая лошадь. Скульптура Константина Менье. 1880-е гг.

УДК 616.89-008.441.13



Мушкамбаров Н.Н.

Старение: природа и механизмы¹

Мушкамбаров Николай Николаевич, доктор биологических наук, профессор, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова.

E-mail: mushkambarov@gmail.com

В статье обсуждается влияние на продолжительность жизни различных групп генов, а также таких макропараметров организма, как размер (масса) тела и скорость энергообмена.

Ключевые слова: продолжительность жизни, запрограммированное старение, апоптоз, фенотоз, «гены смерти», гиперэкспрессия гена, скорость энергопродукции, онкогенез.

Влияние разных групп генов на продолжительность жизни

Попробуем теперь, основываясь на приведённой информации, сформулировать в достаточно общем виде, какие гены и как влияют на продолжительность жизни.

Естественно полагать (как мы уже отмечали ранее), что на ПЖ, так или иначе *влияют все гены*, разве что, кроме тех, которые кодируют бесполезные рудиментарные органы. Но среди генов, похоже, обычно нет таких, которые бы целенаправленно ускоряли старение и (или) вызывали смерть. Т.е. *нет* пресловутых «*генов старения*» и «*генов смерти*». Опять-таки, если не считать гены *клеточного* самоубийства – *апоптоза*, – имеющиеся, вероятно, у *всех* (или почти всех) организмов, и гены самоубийства всего *организма* – *фенотоза*, по В.П. Скулачёву², – которые, напротив, имеются далеко *не у всех* видов, а лишь у видов с катастрофически быстрым старением (лососевые рыбы, некоторые насекомые и пр.).

¹ Продолжение. Начало см.: Мушкамбаров Н.Н. Старение: природа и механизмы // Пространство и Время. 2011. № 2(4). С. 172–184.

² См.: Биомедицинский проект «ИОНЫ СКУЛАЧЁВА». Поиск мишени. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://skq-project.ru/doc/view.php?ID=91>

Что касается и этих, и всех остальных генов, то для каждого из них следует различать, к какому влиянию на ПЖ₀ приводит полное выключение гена, его повышенная экспрессия, а также эволюционное изменение структуры. В указанном отношении, видимо, по-разному проявляются следующие группы генов:

I. Т.н. конститутивные гены, кодирующие основную массу белков:

– *структурные белки* (внутриклеточные – актин, миозин, гемоглобин; внеклеточные – коллаген, альбумины);
– *ферменты основных путей метаболизма* (гликолиза, цикла Кребса, цепи переносчиков электронов и др.);

II. Гены, кодирующие белки (ферменты) защитных систем:

– внутриклеточных (антиоксидантной системы, систем репарации ДНК и белков),
– внеклеточных (системы свёртывания крови, иммунной системы);

III. Гены, кодирующие регуляторные белки – внутриклеточные (см., например, табл. 3 в первой части публикации), внеклеточные (гормоны, гистогормоны, цитокины и т.д.), – а также специфические белки (ферменты), участвующие в обмене небелковых регуляторов;

IV. Гены запрограммированной гибели – клетки (апоптоза) и организма в целом (феноптоза).

И вот, с учётом вышеизложенного, по субъективному мнению автора, складывается примерно такая картина.

Гены группы I: эффекты выключения и гиперэкспрессии

Выключение генов группы I чаще всего, видимо, просто несовместимо с жизнью. Действительно, трудно представить себе, например, млекопитающего, во всех митохондриях которого не функционировала бы *сукцинатдегидрогеназа* (фермент цикла Кребса) или в эритроцитах совсем не содержался бы *гемоглобин*.

Что, невозможны делеции (полная утрата) соответствующих генов в формирующихся половых клетках? Наверно, возможны. Но либо сами эти клетки не доживут до оплодотворения, либо зародыш окажется нежизнеспособным (если по этой утрате он будет гомозиготным). Поэтому мы о таких патологиях не слышим. Тут даже точечные мутации, приводящие к замене всего одной аминокислоты, влекут очень серьёзные проблемы. Примером является *серповидноклеточная анемия*: в эритроцитах вместо нормального гемоглобина *HbA* присутствует форма *HbS*, отличающаяся только по одной аминокислоте в 6-м положении β-цепи и в силу этого легко агрегирующая в эритроцитах. Здесь гомозиготность, хотя и позволяет плоду дожить до рождения, нередко приводит к ранней смерти.

Если речь идёт о менее «стратегически важных» белках – например, ферментах таких реакций, которые очень желательны, но тем или иным способом могут быть обойдены, – выключение гена менее катастрофично. Пример – дефект гена *глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*. Последняя – первый фермент пентозного цикла – вспомогательного способа аэробного распада глюкозы, который особенно важен в эритроцитах. Поскольку и в эритроцитах, и в других клетках есть иные способы получения энергии, дефект указанного гена не является абсолютно летальным. Но в эритроцитах страдает образование кофермента НАДФН, необходимого для восстановления другого кофермента – глутатиона – участника реакции, катализируемой одним из ферментов антиоксидантной системы. И в результате функциональные возможности эритроцитов, а значит, и организма в целом, оказываются сильно сниженными. Соответственно, снижается и ПЖ₀.

Что касается повышенной экспрессии какого-либо отдельно взятого гена группы I, то, по-видимому, в подавляющем большинстве случаев *она вряд ли бы оказала позитивное влияние на ПЖ₀*. Скорее, наоборот. Так, представим, что образование и содержание гемоглобина в организме увеличены в 2 раза. Казалось бы, хорошо: ткани получают больше кислорода. Но, во-первых, куда девать столько белка? В эритроцитах он и в норме занимает половину объёма; дальнейшее повышение содержания вызовет коагуляцию гемоглобина и гемолиз (разрушение в крови) эритроцитов.

Допустить, что просто будет образовываться вдвое больше эритроцитов или они станут вдвое крупней? Но и то, и другое было бы смерти подобно: значительно изменился бы т.н. гематокрит – относительное содержание эритроцитов в объёме крови. Что вызвало бы такое повышение вязкости крови, которое несовместимо с жизнью. Эритроциты забили бы все капилляры, не в силах протиснуться через них. И опять – гемолиз.

Во-вторых, для поддержания стационарного состояния, вдвое должна увеличиться также скорость разрушения эритроцитов и гемоглобина. Отсюда – повышенная нагрузка на селезёнку и печень, увеличенное содержание билирубина в крови и прочие отклонения от нормы, которые, впрочем, кажутся пустяками по сравнению с предыдущими.

И такие «страсти» можно вообразить, вероятно, для гиперэкспрессии почти любого гена группы I. То есть *значительное превышение* «освящённого» отбором *содержания структурного белка может сыграть лишь отрицательную роль*. Видимо, то же относится и к большинству ферментов метаболических путей.

Гены группы I: изменение в эволюции

А как ведут себя данные гены в эволюции? Не они ли ответственны за поразительные межвидовые различия ср-ПЖ₀? Обращаясь к этому вопросу, прежде всего отметим, что многие гены I-й группы демонстрируют одновременно и удивительную эволюционную древность, и упрямо накапливающиеся в ходе эволюции отклонения от исходной структуры, вызванные такими мутациями, которые в подавляющем большинстве существенно не меняют функциональных свойств кодируемых белков.

Первое можно продемонстрировать на классическом примере – неоднократно упоминавшемся *цикле Кребса*. Это метаболический путь примерно из 10 реакций, в котором, завершая распад большинства веществ организма, «сгорает» до CO₂ и H₂O ацетильный радикал (активная форма уксусной кислоты). Так вот, данный путь, сохранившись в течение огромного эволюционного периода, и в аэробных бактериях, и в митохондриях клеток человека происходит совершенно одинаково – включает те же самые реакции, которые катализируются аналогичными ферментами.

Совпадает большинство и других путей метаболизма: Природа не слишком изобретательна в данном

отношении. В то же время, чем дальше отстоят друг от друга на эволюционном древе виды организмов, тем сильнее отличаются по аминокислотному составу их изофункциональные белки. Это хорошо показано для цитохрома *c*, гемоглобина и многих других белков¹. А могли одиночные точечные мутации генов приводить к образованию белков с новой функцией? В принципе, да. Но чаще, как представляется, субстратом для формирования новых генов служили не уже существующие гены, а некодирующие последовательности ДНК, что, возможно, является одной из функций этих последовательностей.

В целом при переходе от одноклеточных к человеку количество генов в геноме возрастает – где-то от 2,5 тыс. до 50–70 тыс. Но на этом огромном эволюционном пути *нет жёсткого монотонного увеличения ни средневидовой массы взрослой особи, ни продолжительности жизни*. Иными словами, средневидовая продолжительность жизни (ср-ПЖ_о) не коррелирует с положением видов на древе эволюции!

Действительно, нередко животные находятся на «древе» совсем рядом, являются, можно сказать, близкими родственниками – и при этом очень сильно различаются по средневидовой ПЖ_о. Так, по разным источникам², обычные (домашние, полевые и пр.) мыши живут лишь несколько (порядка 1,5–2,5, от силы до 4) лет, а их «родственники» – летучие мыши – до 20 и более лет; в отряде парнокопытных бегемоты живут в 2–3 раза дольше, чем выглядящие гораздо более «подтянутыми» дикие козлы и домашние козы; в семействе кошачьих домашние кошки значительно уступают по ПЖ крупным «родственникам» – львам и тиграм; у птиц – тоже значительный разброс ПЖ: от 4–5 лет для одних видов (колибри, кукушки) до 40–50 лет у других (журавли, орлы, попугаи).

Вообще говоря, цифры в указанных источниках часто не совпадают, да и различны по своей природе; но всё же какое-то представление они дают.

Из всего этого следует, что *радикально повлиять на ПЖ_о*, (и при этом сохранить возможность продолжения рода) *может изменение не слишком большого количества генов*. Но не обязательно, что в разных случаях это одни и те же гены. Скорее, внутри какого-то класса организмов это некоторая совокупность генов X, а главные различия между видами разных классов (или типов), даже если у них практически тождественны гены X, обусловлены другой совокупностью генов – Y.

Могут ли это быть гены *I-й группы*? Я думаю, только в том случае, если речь идёт о различиях *между большими таксонометрическими единицами* – классами и типами. Генов I-й группы слишком много, и изменение их структуры происходило в эволюции крайне медленно и постепенно – без резких скачков состава и свойств кодируемых белков. Так что *в пределах одного класса* (например, класса млекопитающих) значительные межвидовые различия ПЖ обусловлены *другими генами*. По крайней мере, среди генов, мутации которых заметно увеличивают ПЖ (не выводя животных за пределы класса), мы генов группы I не встречали (см. табл. 3 в первой части статьи).

В силу вышесказанного было бы целесообразно разделить гены (по крайней мере, по влиянию на ПЖ) на *эволюционно медленные* и *эволюционно быстрые*. В этом случае следовало бы отнести гены I-ой группы к *эволюционно медленным*. Их медленная, неспешная эволюция, возможно, подстраивала соответствующие белки под те крупные «изобретения», которые совершались «эволюционно быстрыми» генами. Например, млекопитающие из отряда китообразных некогда вернулись в море и при этом претерпели значительные структурные изменения – прежде всего благодаря новому набору *регуляторов эмбрионального развития*. Так, конечности опять стали развиваться в виде плавников, форма тела изменилась, мышцы стали содержать значительно больше миоглобина – для создания достаточного резерва кислорода. При этом и здесь набор регуляторов стали дивергировать, что привело к образованию разных видов, отличающихся размерами, образом жизни и, конечно, значениями ПЖ.

Но закреплению нового образа жизни этих животных могли способствовать и *небольшие изменения* функциональных свойств белковых продуктов *генов-I*, в частности, увеличение сродства гемоглобина к кислороду, изменение природы и активности ферментов образования кожного сала и структуры белков внешних покровов. Возможно, это тоже как-то повлияло на ср-ПЖ, но роль регуляторных факторов кажется доминирующей.

Таким образом, в пределах классов видовые значения ПЖ_о устанавливались по принципу: *«немногие – определяют, многие – закрепляют»*, где гены I-ой группы относятся к *«многим»*. В итоге, с одной стороны, видовые показатели (включая max-ПЖ_о и ср-ПЖ_о) достаточно консервативны (вследствие «закрепления»), а с другой стороны, имеется потенциал (в виде генов прочих групп, из нескольких представителей которых могла бы сформироваться новая совокупность *«немногих»*) для образования в ходе эволюции близкородственных видов, значительно различающихся по max-ПЖ_о и ср-ПЖ_о.

И в то же время (точнее, в гораздо более долгое время) комплекс изменений *какой-то совокупности структурных и регуляторных генов* мог привести к таким стратегическим изменениям, которые знаменовали появление нового биологического класса или типа. Так, среди важнейших событий при преобразовании динозавров в птиц следует назвать:

- обретение *теплокровности*, для чего потребовалось создать сами структуры терморегуляции, а также «подстроить» бесчисленные ферменты (кодируемые, в основном, генами-I) к стабильной температуре;
- сильное ускорение тканевого *энергообмена*, поскольку полёт требует энергии (быстро и много!); но, видимо, тут дело – не только в регуляции, но и в изменении структуры белков (тоже продуктов генов-I), непосредственно осуществляющих этот обмен;
- превращение чешуи в перья, в чём тоже одной регуляцией не обойтись.

¹ Зенгбуш П. Молекулярная и клеточная биология. Т. 1. М.: Мир, 1982. 368 с.

² Шмидт П.Ю. Омолаживание. Петроград: Изд-во П.П. Сойкина, 1923. 80 с.; Он же. Борьба со старостью. 2-е изд., испр. Ленинград: Госиздат. 1924. 80 с.; Хейфлик Л. Как и почему мы стареем?. М.: Вече-Аст, 1999. 430 с. См. также: Лэмб. М. Биология старения. М.: Мир, 1980. 206 с.

Теперь, чтобы не потеряться в частностях, бросим взгляд на табл. 4¹, в которой суммированы те заключения, которые мы уже сделали для генов группы I, а также те утверждения, которые мы собираемся предложить для генов остальных трёх групп, и перейдём к очередной из этих групп.

Гены группы II (гены защитных белков): последствия выключения

Выключение гена группы II и вытекающее из этого отсутствие какого-либо защитного белка, надо полагать, не столь летально, как в случае генов группы I: возможны развитие, рождение и последующая жизнь особи, но, безусловно, *продолжительность* этой *жизни* более или менее значительно *укорочена*.

Таблица 4.

Гены и ПЖ₀: вероятное влияние на ПЖ₀, выключения, гиперэкспрессии и видовых особенностей гена

Группа генов	Выключение гена	Повышенная экспрессия гена	Межвидовые и межклассовые особенности генов
I. Гены структурных белков и ферментов путей метаболизма	Полная <i>нежизнеспособность</i> или сильное <i>снижение</i> ПЖ ₀	<i>Снижение</i> жизнеспособности – вплоть до нуля	Видимо, эти гены могут <i>закреплять</i> признаки видов и <i>формировать</i> признаки классов.
II. Гены белков (в т.ч. ферментов) защитных систем	<i>Снижение</i> ПЖ ₀	<i>Увеличение</i> ПЖ ₀	Видовые особенности <i>могут существенно влиять</i> на ПЖ ₀
III. Гены регуляторных белков	<i>Увеличение</i> или <i>снижение</i> ПЖ ₀	Нет эффекта или <i>снижение</i> ПЖ ₀	
IV. Гены запрограммированной гибели: Гены апоптоза Гены фенотипа (если имеются)	Повышенная вероятность <i>онкогенеза</i> → снижение ср-ПЖ ₀	Повышенная вероятность <i>апоптоза</i> → снижение ср-ПЖ ₀	Не исключено, что межвидовые различия генов апоптоза сказываются на ср-ПЖ ₀
	<i>Увеличение</i> ПЖ ₀	<i>Снижение</i> ПЖ ₀	Гены фенотипа, когда они есть, во многом определяют ср-ПЖ ₀

Классический пример – дефект того или иного гена репарации ДНК. Как правило, при этом развивается синдром ускоренного старения.

Гены группы II: гиперэкспрессия и видовые отличия

Несколько странно, но именно эти гены (а не огромное количество генов группы I, без многих из которых жизнь вообще невозможна) у нас попадают в разряд «*генов жизни*» – на том основании, что *при их повышенной экспрессии ПЖ₀ возрастает*. Таким образом, как и термины «ген старения» и «ген смерти», термин «*гены жизни*» является в достаточной степени условным. И так, при гиперэкспрессии генов II-й группы ПЖ₀ возрастает. Два примера подобного рода были приведены ранее: они относились к гену одного из ферментов репарации белков и гену одного из ферментов антиоксидантной системы.

Факт увеличения ПЖ₀ объясняется, видимо, тем, что относительное содержание большинства компонентов защитных систем очень невелико, тогда как объектом их воздействия являются вредные или повреждённые вещества. Поэтому, допустим, двукратное возрастание содержания защитных белков будет иметь, в основном, только положительный эффект. Такой взгляд соответствует и концепции «АНЕРЕМ»², которая исходит из того, что ведущая причина старения – недорепарация генома, отчего *повышение степени репарации должно замедлять старение*.

У разных видов, как тоже отмечалось ранее, *активность* изофункциональных *защитных белков* различна (речь шла о том, что химерные мыши с человеческой каталазой в митохондриях живут на 20% дольше), и это, видимо, *важный фактор, определяющий средневидовую продолжительность жизни*.

Гены группы III: эффекты выключения и гиперэкспрессии

В основном, из этой группы рекрутируются т.н. «*гены старения*» и «*гены смерти*»: *при выключении* таких *генов* (8 примеров которых см. в табл. 3 в первой части статьи) *ПЖ₀ повышается*. Однако, как уже упоминалось, подобное «*клеймо*» на этих генах вряд ли соответствует действительности: при их выключении во многих случаях жизнестойкость особей в реальных условиях фактически не возрастает, а снижается, а если всё-таки возрастает (как в двух примерах у дрожжей), то польза от этого сомнительна.

Кроме того, вышеописанная реакция (т.е. повышение) ПЖ₀ вовсе не обязательна для всех генов III-й группы. Возможен и более нейтральный, а чаще всего, видимо, вообще противоположный эффект. В связи с этим сопоставим два факта.

¹ Нумерация таблиц в статье сквозная. – Прим. авт.

² Концепция «АНЕРЕМ» (*автокатализ, нестабильность, репарация, мейоз*; она же «амейотическая теория старения») концентрирует внимание на основном «субстрате» жизни и старения – геноме, – на совокупности составляющих его молекул ДНК, т.е. развивает представления о связи возникновения жизни с появлением нуклеиновых кислот, а старения – с их нестабильностью. Основные тезисы концепции: I. Жизнь есть способ автокаталитического умножения ДНК (реже РНК) в природе; II. Нестабильность генома – центральный элемент старения; III. Репарация генома в митотических и в постмитотических клетках не является полной; IV. Эффективная репарация может быть достигнута только в мейозе (или его упрощённом варианте – эндомиксисе) – при конъюгации хромосом; V. Мейоз улучшает состояние генома только последующих поколений (нескольких у простых организмов или лишь одного у прочих организмов); VI. Следствия – неотвратимость старения индивидуумов (особей) и относительное бессмертие вида в целом. (Подробнее см.: Мушкхамбаров Н.Н. Геронтология in polemico. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 464 с.)

Первый: среди упоминавшихся восьми примеров из табл. 3 два касались белков, стимулирующих развитие передней доли гипофиза у мышей: при дефекте генов этих белков развивается *дефицит гормонов* указанной доли – и ПЖ₀ *увеличивается*. Второй факт: у человека при травмах и прочих (сосудистых, инфекционных) повреждениях аденогипофиза развивается т.н. *гипофизарная кахексия*, вызывающая, помимо всего прочего (или благодаря всему этому прочему), *преждевременное старение*, т.е. ПЖ₀ *уменьшается*. Но это тоже связывают с *дефицитом гормонов* – практически тех же самых. А дефицит, очевидно, вызван тем, что соответствующие гены не работают – поскольку повреждены клетки, где они должны работать. Таким образом, получается нестыковка результатов.

Проще всего объяснить нестыковку тем, что многократно уже отмечалось: мыши со своим дефицитом сидят в лабораторных условиях, а люди с кахексией – в реальной жизни. Вот объяснение менее задиристое: дело не в условиях содержания, а в *видовых особенностях*. У мышей, мол, своя реакция, а у человека – своя. И, наконец, совсем прекрасное, оптимистическое объяснение: проблема – не в том, и не в этом; она – в *числе дефицитных гормонов и в степени дефицита*. У мышей то и другое – на оптимальном уровне.

Если так, то можно смело следовать их примеру и основательно подсократить у себя содержание гормонов гипофиза – тем самым прибавив к своей ПЖ₀ несколько десятков лет. Правда, при этом можно несколько потерять жизненный тонус. А самое главное: можно нарваться на одну из первых двух версий, где кроме кахексии с её ускоренным старением нам ничего не светит.

Вспомним ещё один пример, когда выключение гена регуляторного белка негативно влияет на жизнеспособность клеток и организма. Ранее мы упоминали, что дефект гена одной из ДНК-метилаз (выступающей в качестве регуляторного фермента) вызывает *гибель дифференцирующихся клеток*. Но, повторяю, чаще всего, как представляется, *генетически* (или иным способом) *обусловленный недостаток сигнального (регуляторного) вещества ведёт* не к повышению ПЖ₀, не к отсутствию реакции и не к мгновенному летальному исходу (на стадии плода или вскоре после рождения), а к *сохранению жизнеспособности, но на сниженном уровне* (как при гипофизарной кахексии).

В принципе, от *гиперэкспрессии* генов регуляторных белков хорошего ждать тоже нечего. Так, например, если речь идёт о тех же гормонах, то хорошо известно, что избыток практически любого из них – это определённое патологическое состояние (тиреотоксикоз, синдром Иценко-Кушинга, вирилизм, онкология и т.д.), не способствующее долгожительству. Т.е. чаще всего ПЖ₀, видимо, *будет снижаться*.

В лучшем случае увеличение продукции и содержания того или иного вещества, участвующего в проведении сигнала, *не войдёт в диссонанс* с прочими компонентами сигнальной цепи и со всеми прочими сигнальными цепями. В этом случае гиперэкспрессия гена *не скажется на ПЖ₀*.

Категорически отрицать возможность *увеличения ПЖ₀* при повышенной экспрессии какого-нибудь гена III-й группы я бы не стал, поскольку возможны всякие неожиданности. Ведь и то, что таинственные «гены старения» и «гены смерти» оказались генами обычных регуляторных белков, – уже это было удивительной неожиданностью, которую, пожалуй, нельзя было и предсказать. Тем не менее, пока означенная возможность кажется нам *маловероятной*.

Гены группы III: возможные механизмы влияния на ПЖ₀

В зависимости от молекулярных «информаторов», модуляторов и регуляторов находится в организме всё. Особенно в течение эмбриогенеза. Поступают на стволовые клетки определённые сигналы – клетки делятся, поступают другие сигналы – клетки дифференцируются; и в каком из «заложённых» в геноме направлений происходит дифференцировка, – тоже определяется совокупностью сигналов. Поэтому и количество образующегося и содержащегося в организме любого структурного белка – миелина с актином, коллагена, гемоглобина, кератина и т.д. – обусловлено не самим геном этого белка, а генами регуляторных белков, повлиявших на стационарное количество зрелых клеток и на стационарное содержание в каждой из них данного белка. Следовательно, именно комплекс генов III-й группы, в первую очередь, определяет такие средневидовые характеристики организма, как *размеры, масса, форма*.

Другие регуляторы влияют на скорость синтеза и активности многочисленных ферментов, от чего зависят *скорость энергопродукции*, скорость *обновления структурных белков* и т.д. Третьи регуляторы модулируют формирование и функционирование *защитных систем* – от антиоксидантной до иммунной. Вероятно, этот список можно продолжить. Но то, что получается в целом в результате всех этих влияний, и есть *зрелый организм с определённой жизнеспособностью*.

Конечно, как уже говорилось, жизнеспособность зависит также от того, насколько «подогнаны» друг к другу все звенья конструкции, – начиная с уровня структурных белков. Это очень хорошо видно на примере наследственных болезней соединительной ткани, мышечной ткани, крови. Например, при нарушении внеклеточной модификации проколлагена (из-за дефектности гена соответствующего фермента) его молекулы формируют очень прочные фибриллы и волокна. Состояние рассматривается как *системная дисплазия соединительной ткани*. Следующий пример нам уже знаком: это *серповидноклеточная анемия*, когда молекулы гемоглобина, содержащие в β-цепях один аминокислотный остаток вместо другого, имеют (в отличие от ситуации с проколлагеном) слишком большую склонность к агрегации.

Однако в нормальных организмах дефекты межмолекулярной «подгонки», вроде бы, пока не обнаружены. Это понятно: она совершенствовалась в ходе длительного отбора. Но, как видно из сказанного, роль регуляторов в определении основных параметров организма существенно выше. Напомню, среди этих параметров – *масса и размеры тела, скорость метаболизма* (в т.ч. энергопродукции), *активность защитных систем*. Скорее всего, данный список не исчерпан.

Давно известны попытки связать средневидовую ПЖ₀ с каким-нибудь одним из перечисленных параметров. И в каждом случае соответствующая корреляция в некоем множестве видов была убедительной, а при присоединении к

нему дополнительных членов куда-то пропадала. После чего идея о связи с сожалением отодвигалась, а зря: связь, безусловно, есть; но она – многофакторная, и *наложение влияний всех факторов обычно затрудняет выявление роли каждого из них*. Тем не менее, видовые значения тах-ПЖ₀ и ср-ПЖ₀, а также индивидуальное значение ~тах-ПЖ₀, – это *сложные функции нескольких параметров* – в том числе тех простых, которые перечислены ранее.

Несколько позже мы поговорим о роли размеров тела и скорости энергообмена подробнее, но вначале завершим речь о генах групп III и IV.

Итак, складывается впечатление, что среди генов III-й группы, т.е. среди генов, кодирующих образование и распад всевозможных *регуляторов*, и существуют те «*эволюционно быстрые*» гены, небольшие совокупности которых обуславливают, во-первых, нередко весьма значительные различия видовых значений ПЖ в пределах отряда и класса, и, во-вторых, фундаментальные различия в конструкции и возможностях организации между классами и между типами. Некоторое участие в этом могут принимать гены и других рассмотренных групп – I-й и II-й – в мере, указанной при их описании.

Зададимся приведённым вопросом, немного его пояснив. Речь идёт о том, почему, например, некий фактор роста у одной особи стимулирует 15 циклов симметричных делений стволовых клеток, а у другой – 25 таких же циклов? Это очень большая разница: во втором случае (если исключить гибель клеток и допустить достаточность ресурсов) по окончании пролиферации общая масса клеток окажется выше в $2^{10} \approx 1000$ раз. Тогда всё дело – не в клетках, а в воздействующем на них стимуляторе, т.е. в образовании, эффективности действия и в распаде самого фактора роста. В каждом из этих трёх звеньев может заключаться причина искомого отличия.

Возьмём только первое звено. Здесь, очевидно, главное – это *интенсивность и продолжительность работы гена* нашего фактора роста (в каких бы клетках этот ген ни функционировал). А то и другое зависит от состояния особых областей ДНК, управляющих работой гена: *промотора*, с которым связывается РНК-полимеразный комплекс и некоторые транскрипционные факторы (белки, необходимые для связывания комплекса), и *энхансеров*, с которыми могут связываться другие транскрипционные факторы (в данном случае – белки, способные модулировать – облегчать или затруднять – связывание РНК-полимеразного комплекса с промотором)¹.

Допустим для наглядности, что по принципу обратной связи продукт гена (фактор роста, ФР) тормозит активность своего гена. Цепочка этой связи примерно такая:

- ФР, выделяясь из клеток-продуцентов, стимулирует деление стволовых клеток,
- клетки, образовавшиеся в результате каждого деления, сразу после митоза выделяют некий агент (X),
- X связывается с рецепторами клеток-продуцентов и запускает внутриклеточную сигнальную цепь, в конце которой – транскрипционные факторы, тормозящие (через энхансеры) активность гена ФР.

Так вот, многое определяется тем, *насколько чувствителен каждый элемент данной системы к соответствующим воздействиям*. От этого зависит, на каком уровне окажется стационарная концентрация ФР, т.е. как сильно и как долго ФР будет стимулировать деления стволовых клеток, с чем связана и масса взрослого организма.

Разумеется, имеют большое значение также другие обстоятельства и процессы – наличие питательных веществ, возможности их транспорта и использования и т.д.

Заметим: в обрисованной системе много элементов, за каждым элементом стоит, по меньшей мере, один ген, и *мутация каждого* из них, в принципе, *может повлиять на конечный результат*. В то же время надо иметь в виду два обстоятельства. С одной стороны, мутация какого-то из этих генов может и не отразиться на ПЖ₀, вследствие автоподстройки системы под новое обстоятельство (если таковая возможна) и в силу того, что видовое значение ПЖ₀ весьма консервативно, т.е. закрепляется в результате *небольшой «подгонки»* большого количества генов. С другой стороны, не исключено, что к заметному изменению ПЖ₀ может привести мутация и такого гена, который не входит в число генов, обеспечивающих межвидовые отличия ПЖ. Последнее предположение (если его принять) заставляет отнестись с вниманием к каждому гену группы III.

К вопросу о генах группы IV: апоптоз и фенотоз

И наконец, последняя группа генов. Напомню: к ней относятся гены запрограммированной гибели, лучше сказать, самоубийства – отдельной клетки (что обозначается как апоптоз) или всего многоклеточного организма (по В.П.Скулачёву, это фенотоз).

Мы уже неоднократно упоминали апоптоз, ограничиваясь лишь кратким пояснением, что это самоубийство клетки, да ещё как-то «запрограммированное». Сейчас, наконец, пришла пора посмотреть на него более внимательно. Поскольку это, практически общепризнанное, явление многими нитями связано с другими феноменами большого масштаба – эмбриогенезом, иммуногенезом, онкогенезом и, что для нас сейчас важно, старением, со старением. Отчего выключение или гиперэкспрессия многочисленных генов, контролирующих апоптоз, должно ощутимо сказываться на показателях ПЖ.

Для более-менее детального знакомства с апоптозом, включая его разнообразные «связи», читатель может обратиться к прежним моим книгам (в соавторстве с С.Л. Кузнецовым²). Здесь же мы сосредоточимся лишь на том, что связывает апоптоз со старением. Связывает весьма многое. Так, по способу инициации, различимы *два типа апоптоза*, и каждый из них, выполняя и другие функции, может служить одним из важных механизмов спонтанного либо запрограммированного старения.

«*Апоптоз изнутри*». Этот тип апоптоза развивается в ответ на неблагоприятное состояние клетки – чрезмерные повреждения хромосом (чи дефекты система репарации не смогла или не успела исправить) или внутриклеточных мембран (особенно митохондрий). То и другое – следствие острого либо хронического действия *спонтанных фак-*

¹ Подробнее об этих понятиях и структурах см.: Мушкваров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. 2-е изд. М.: «МИА», 2007. 540 с.

² Там же; Кузнецов С.Л., Мушкваров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. М.: «МИА», 2007. 600 с.

торов и во многом напоминает *возрастные изменения*, а зачастую непосредственно таковыми и является.

Таким образом, клетки с указанными повреждениями не дожидаются полного упадка сил и энергии, неотвратимого конца, неуправляемого разрушения (некроза): они оперативно и «культурно» уходят «из жизни», превращаясь в несколько аккуратных апоптозных телец, которые поглощаются здоровыми соседними клетками и перевариваются в их лизосомах. Казалось бы, всё замечательно и благородно: тем самым предотвращается не только некроз, но и онкогенез, к которому очень склонны клетки с изменёнными хромосомами. Но если это незаменимые постмитотические клетки – нейроны, кардиомиоциты? Тогда их *апоптоз* – не просто следствие старения, а *активная составная часть механизма старения*. В этот тип апоптоза вступают совершенно здоровые клетки. Во всяком случае, отбор ведётся не по «состоянию здоровья» клеток, а *по целесообразности* (с точки зрения целостного организма) их дальнейшего существования.

«*Апоптоз по команде*». Часто встречается другой механизм: команда на апоптоз подобна «чёрной метке» и *передается* не клеточным *сигнальным веществом*, рецепторы к которому уже ждут его на поверхности клеточных мишеней. Так слуги самураев всегда готовы передать хозяину приказ императора о харакири, который тут же будет исполнен самураем с уверениями в глубокой преданности императору. Реже – наоборот: апоптоз инициируется *отсутствием* определённого *сигнала* дольше некоторого критического времени.

«Апоптоз по команде» развивается во многих случаях:

- в ходе эмбриогенеза – при *метаморфозе* у насекомых (когда разрушаются клетки куколки), при *редукции* ряда зародышевых и внезародышевых органов у высших животных,
- при формировании, а именно на стадии *отбора клеток иммунной системы* и так далее.

Для нас же сейчас важно, что «апоптоз по команде» (переходящий в некроз) – один из наиболее вероятных *механизмов фенотипа*, т.е. *запрограммированного старения* (если, как мы всегда оговариваемся, таковое имеет место быть). У лососевых рыб оно «имеет место быть». Другое дело, что не вполне ясна роль именно «апоптоза по команде» в тех катастрофических изменениях внутренних органов, которые происходят в организме рыб в период нереста. Добавлю, что в данном случае запускается фенотипоз, видимо, в *гипоталамусе*, главные «вестники приговора» – гормоны коры надпочечников – *глюкокортикоиды*, чьё содержание в крови достигает буквально убийственных концентраций, т.к. это липофильные гормоны, рецепторы к ним находятся не в мембране клеток, а в цитоплазме, куда гормоны беспрепятственно проникают через мембрану.

Пожалуй, главная задача клетки при апоптозе любого типа – успеть разрушить свои хромосомы и особенно их ДНК. Биологический смысл этого, очевидно, в том, что именно в ДНК разрушаемой клетки – основная опасность для остающихся клеток: она (ДНК) может выйти из-под контроля и превратить свою клетку в опухолеродную «беспредельщицу». Задача решается при помощи большого числа заблаговременно приготовленных и припрятанных инструментов.

В апоптозе участвуют разнообразные *регуляторные белки* (в т.ч. ферменты):

- *ядерные протеинкиназы* – регистрируют повреждения ДНК в ядре и передают сигнал белку p53,
- *мембранные рецепторы* – воспринимают сигналы от внешних индукторов апоптоза,
- *цитоплазматические протеинкиназы* – прямо или опосредованно передают сигнал о связывании индуктора белку p53,
- *белок p53* – центральный диспетчер апоптоза; представляет собой транскрипционный фактор, который в ядрах стимулирует активность проапоптозных генов и тормозит активность антиапоптозных генов,
- *регуляторы активности белка p53*,
- *внутримитохондриальные факторы апоптоза* – цитохром с и протеаза АIF,
- *белки семейства Bax* – открывают каналы митохондрий для выхода в гиалоплазму двух предыдущих факторов, а *белки семейства Bcl* – закрывают каналы.

И весь этот мощный регуляторный аппарат направлен на *предотвращение* необоснованного суицида клетки, а при необходимости – на *чёткое выполнение* процедуры с помощью двух конкретных орудий.

Итак, используются всего два орудия самоубийства:

а) Каспазы – 10 цитоплазматических *протеаз*, которые в определённой последовательности активируют друг друга, образуя каскад реакций. Первая реакция каскада инициируется либо митохондриальными факторами апоптоза (цитохромом с, протеазой АIF), либо сигналом, идущим от рецептора плазмолеммы. Конечные протеазы каскада действуют на цитоплазматические и особенно ядерные белки-мишени, вызывая их *частичный* протеолиз. В результате этого в ядрах

- ингибируются *ингибиторы эндонуклеаз* (оттого сами эндонуклеазы активируются); теряют активность также ферменты репарации, репликации ДНК и др.;

- активируются ядерные протеинкиназы (это важно при «апоптозе по команде, т.к. данные ферменты активируют p53),

- меняется структура гистоновых белков, что способствует конденсации и фрагментации ядерного материала.

б) Эндонуклеазы (которые активируются после атаки каспаз на ингибиторы эндонуклеаз) – вершина этой мрачной пирамиды, второе и *решающее орудие апоптоза*. Наиболее изучена *Ca²⁺, Mg²⁺-зависимая эндонуклеаза*. Она разрывает ДНК в участках между нуклеосомами, образуя фрагменты, кратные 200 нуклеотидным парам. И от непредставимо огромной книги, каковым является геном клетки, остаются лишь разрозненные обрывки.

Группа IV: гены апоптоза

Итак, только из вышеизложенного видно, что в апоптозе и контроле за ним участвует не менее 20–25 белков (рецепторов, ферментов, ингибиторов). Но надо учесть и то, что не всё упомянуто и не всё известно. В любом случае, можно сказать, что за процесс отвечает (стимулирует или тормозит), по крайней мере, несколько десятков генов. И совершенно не будет удивительно, если со временем этот счёт пойдёт уже на сотни.

Заметим: значительная часть вышеперечисленных белков выполняет регуляторную функцию, т.е. их

гены, по существу, должны быть отнесены к генам III-й группы. А в феноптозе у лососевых рыб и вообще все активные участники событий, в т.ч. глюкокортикоиды, – регуляторы. Следовательно, и их гены (в т.ч. гены специфических ферментов синтеза глюкокортикоидов) – тоже могут быть отнесены к III-й группе. Так что IV-я группа генов выделена незаконно и неправильно. Но в её выделении есть свой смысл: ведь все эти гены (апоптоза и феноптоза) так и кричат: «Вот они мы – гены смерти! Смотрите – мы убиваем клетку, мы можем убить все клетки по отдельности, мы можем убить сразу весь организм!». Как же не поддаться таким крикам и не выделить этим важным «персонам» пусть небольшую, но свою отдельную «ложу»? А теперь, выделив, и посмотрим, что это на самом деле за «персоны».

Начнём с генов, контролирующих апоптоз. Как отразятся на ПЖ₀ такие изменения их активности, которые затрудняют или, напротив, облегчают апоптоз? В принципе, ответ уже был сформулирован в табл. 4. Но сейчас мы изложим его подробнее.

При всей мрачности «пирамиды» апоптоза, это очень важный заслон на пути клетки к малигнизации – злокачественному перерождению. Поэтому многие гены, способствующие апоптозу, относятся к *опухолевым супрессорам* (т.е. генам, которые подавляют появление опухолей). Соответственно, ослабление функции такого гена или её полное выключение (в результате мутации), нарушая апоптоз, **резко повышает вероятность онкогенеза**. А это, пусть косвенно, снижает среднюю ПЖ₀. Такая ситуация не типична для «генов смерти»: выключение «гена смерти» должно увеличивать ср-ПЖ₀.

Конечно, можно допустить, что на фоне снижения *средней* ПЖ₀ имеются счастливицы, благополучно избежавшие онкологии (по всем законам вероятности и статистики) и повысившие уровень *максимальной* ПЖ₀. И вообще, заманчиво поискать в этом направлении – чтобы и опухоли не развивались, и апоптоз не был столь беспощаден к постмитотическим клеткам. Хотя, может быть, жалость к непригодным неуместна. Но в любом случае, проапоптозные гены тоже (как и те, что фигурировали в табл. 3) *не очень похожи на «гены смерти»*.

Аналогичный эффект (подавление апоптоза и *увеличение риска малигнизации* клеток) может быть достигнут иным путём – через гиперэкспрессию генов, препятствующих апоптозу. Поэтому такие гены относятся к группе *протоонкогенов*. К гиперэкспрессии же последних (впрочем, как и многих других генов) часто приводит амплификация гена, т.е. образование в геноме нескольких его «сверхнормативных» копий. И здесь можно заметить крах амбиций (может быть, не столь громко заявленных). Действительно, антиапоптозные гены – это же прямые претенденты, можно сказать, номинанты на звание «генов жизни». А оказывается, они не «гены жизни», а пособники мирового зла – протоонкогены.

Повысить вероятность апоптоза можно с помощью тех же генов, но теперь требуется изменение их активности, обратное предыдущему, – либо гиперэкспрессия проапоптозных, либо выключение антиапоптозных генов. Однако в любом случае такая перспектива – ещё менее привлекательна, чем подавление апоптоза. В самом деле: пул постмитотических клеток будет истощаться гораздо быстрее обычного. А это нейроны, кардиомиоциты.

Чуть-чуть клетка перенапряглась в работе или совсем ненадолго осталась без питания, отчего не успела сразу восстановиться и в т.ч. привести в «порядок» хромосомы, – как тут же всё в ней срывается с места, невесть откуда выскакивают все апоптозные «псы» и самые страшные из них (эндонуклеазы – своего рода «собаки Баскервилей») бросаются на своих хозяев, которые их «вскормили», – молекулы ДНК. И, повторим снова, от непредставимо огромной книги, каковым является геном клетки, остаются лишь разрозненные обрывки... В общем, в этой ситуации проапоптозные гены, действительно, выступают как «гены смерти». В итоге же следует ожидать рост заболеваний ЦНС и сердца. Что, конечно, вызовет существенное снижение средней и максимальной ПЖ₀.

И, наконец, – последний вопрос по апоптозу. Главное, что тут интересует, существуют ли такие виды (скажем, в классе млекопитающих), значительно различающиеся по видовым значениям ПЖ (ср-ПЖ₀, max-ПЖ₀), у которых эти различия во многом определяются генами апоптоза? Это могло бы происходить, например, за счёт того, что у представителей данных видов клетки различаются по порогу повреждения генома, запускающему апоптоз. К сожалению, никакой информацией по этому поводу автор не располагает, поэтому ограничится лишь некоторыми, весьма спорными, соображениями.

Мы видели, что если у клеток готовность к вступлению в апоптоз (а в основном, имелся в виду «апоптоз *изнутри*») отклоняется в ту или иную сторону (повышения или понижения), то возрастает вероятность определённых заболеваний. Значит, **есть какая-то «золотая середина», где сумма этих рисков минимальна**. Но указанные заболевания развиваются обычно не с начала жизни, а где-то во второй её половине, до которой большинство особей многих видов в естественных условиях не доживает (п. 1.2.3.2). Поэтому вполне возможно, что та самая «золотая середина» **достигнута далеко не каждым биологическим видом**. По той же причине в популяции может появиться и сохраниться скрытая мутация какого-нибудь гена апоптоза. Она «скрыта» в двух смыслах: во-первых, от отбора, и, во-вторых, от внешнего наблюдателя – почти не влияет в естественных условиях на среднее по популяции значение ПЖ₀.

Так что **и у близкородственных видов** (не говоря о более далёких видах) **какие-то гены апоптоза могут значительно различаться**. Проявятся же эти различия способны, главным образом, только **в щадящих условиях эксперимента**, когда у особей есть возможность доживать до возраста, в котором начинают массово развиваться онкологические, неврологические и сердечные заболевания.

Что же отсюда следует для человека? Человечество постепенно входит (а в отдельных странах уже вошло) в режим подобного «эксперимента»: всё больше людей успевают в течение жизни приобрести то или иное из перечисленного. И, действительно, существует некая *альтернатива*: с одной стороны – онкология, с другой – неврология или (и) кардиология; а вместе эти стороны если и встречаются, то, как правило, лишь на последних стадиях основной болезни. Возможно, это и в самом деле связано с системой апоптоза, и для гармонии апоптоз следовало бы корректировать в ту или иную сторону (некоторого торможения или стимуляции – до «золотой середины») – примерно так, как корректируют систему свёртывания крови. И тогда, из-за снижения заболеваемости, среднее значение ПЖ₀ человека ещё бы немного подросло. Но увеличить *максимальные* значения ПЖ₀

(\max -ПЖ₀ и $\sim\max$ -ПЖ₀), воздействуя на про- и антиапоптозные гены, с моей точки зрения, не удастся. Если только не научиться надёжно предупреждать малигнизацию клеток, после чего можно попытаться блокировать апоптоз. Выходит, нужна совсем «малость»: чтобы увеличить ПЖ₀, надо «отменить» взаимных антагонистов – онкогенез и апоптоз. И если насчёт целесообразности «отмены» первого сомнений нет, то с апоптозом – всё неоднозначно.

Таким образом, этот путь представляется бесперспективным, но автор вполне допускает, что может ошибаться: всякая мысль, пока не подтверждена опытом, сомнительна.

Группа IV: гены феноптоза

Снова оговоримся, что феноптоз (и соответствующие гены) определённо имеются, видимо, лишь у какого-то ограниченного количества биологических видов. Правда, наличие генетической программы, как дополнения к спонтанному старению, возможно, в принципе, и у прочих видов (включая человека), но пока остаётся недоказанным. Там же, где такая программа есть и играет доминирующую роль, (1) именно вовлечённые в неё гены, очевидно, определяют средневидовое значение ПЖ₀, (2) её *отмена*, естественно, *повышает ПЖ₀*, (3) а ускорение программы, если оно возможно, должно сократить ПЖ₀.

Второй пункт этого перечня иллюстрируется примером тех же лососевых рыб. Как отмечалось выше, запрограммированную смерть этих рыб после нереста вызывает катастрофически высокое выделение глюкокортикоидов корой надпочечников, «инициатором» чего служит гипоталамус. Известно, по крайней мере, два принципиальных способа отменить эту катастрофу и продлить жизнь рыб¹.

В первом случае хирургическим путём удаляют железы: либо *половые*, причём ещё в неполовозрелом возрасте (тогда отменяется сам нерест), либо, за некоторое время до нереста, *надпочечники* (видимо, небольшой их фрагмент оставляют – для образования необходимого минимума кортикостероидов). Утверждается, что у чавычи (одного из представителей лососевых) ср-ПЖ₀ увеличивается при этом с 4-х до 8-ми лет.

Второй способ открыт в природе² и относится к лососям (*сёмге*), размножающимся в реках Северной Европы. Суть феномена в том, что эти рыбы во время речной фазы своей жизни могут заражаться *глохидиями*, т.е. личинками речного моллюска – жемчужницы. Личинки (до нескольких тысяч на одну рыбу) «устраиваются» в жабрах и проводят там, в «комфортабельных» условиях, 8–11 месяцев. Но польза – обоюдная: от личинок в кровь рыбы попадают различные вещества, которые, как полагают, действуют на гипоталамус и тем самым препятствуют развитию гормональной катастрофы. В итоге рыба после нереста не погибает, но остаётся зимовать в реке, где для неё питания нет. Многие особи всё же этого не выдерживают, однако от 10 до 40% рыб весной благополучно возвращаются в море. И затем ещё 1–3 раза участвуют в нересте. Продолжительность жизни способна увеличиться, по меньшей мере, вдвое.

Что же касается моллюсков-жемчужниц, то они, по утверждению авторов открытия, не только (будучи на стадии личинок) предупреждают преждевременное старение рыб, но и сами не стареют. Совсем. Всё время растут, а погибают только оттого, что при достижении ими определённого размера в протекающей мимо воде не оказывается достаточно пищи. Так что моллюски почти всегда фигурируют в списке организмов, считающихся нестареющими.

Увы, ничего нельзя открыть, не вызвав сомнений скептиков! Своё скептическое отношение к тезису, что некоторые виды *вовсе не стареют*, автор уже выражал неоднократно (хотя всё время оговаривался, что, в принципе, такой возможности не исключает). Но нашлись и другие поводы для сомнений. Так, есть реки, где жемчужница не вынесла экологических проблем и уже совсем исчезла, а сёмга ведёт себя, как заражённая: после нереста не погибает и остаётся на голодную зимовку в реке. Это пытаются объяснить тем, что за миллионы лет такое течение событий (сохранение жизнеспособности после нереста, зимовка в реке), изначально определяемое глохидиями, закрепилось у сёмги уже на генетическом уровне. Но если так, выходит, что в современную эпоху глохидии лососям уже и не нужны! В общем, ситуация становится туманной.

И, наконец, отметим, что проект имеет коммерческую подоплёку: препараты из личинок жемчужниц – очередной пропагандируемый эликсир жизни. А в подобных случаях важно, что первично: открытие, использованное затем в коммерческих целях, или коммерция, стимулирующая лишь такие открытия, которые продвигают её, коммерцию. При втором варианте легче допустить приятную и непринуждённую ошибку.

Однако вернёмся к феноптозу. Если не моллюски-жемчужницы, то, по крайней мере, хирургические методы подтверждают сказанное выше: *запрограммированную* смерть можно отсрочить или даже отменить, что приводит к увеличению ПЖ₀. Но никуда не деться от факторов *спонтанного* старения. И *рыбы, спасённые от гибели при нересте*, через не столь уж большое время *умирают «естественной»*, незапрограммированной *смертью*, предельные сроки наступления которой, тем не менее, жёстко ограничены генетически.

Связь с ПЖ₀ некоторых макропараметров организма

Итак, если исключить феноптоз как достаточно редкое явление, то межвидовые различия ПЖ₀ (в пределах одного класса) по-видимому, определяются сравнительно небольшой совокупностью генов – главным образом, из группы III (гены белков-регуляторов и ферментов обмена прочих регуляторов), а также из группы II (гены белков защитных систем). Причём во многом это происходит опосредованно: от каких-то ключевых регуляторов (типа факторов роста) зависит различие одноимённых параметров (одного или нескольких) организмов особей, а уже эти параметры, в составе совокупности прочих будущих параметров (пока виртуальных), обуславливают исходный жизненный потенциал, а значит и максимально возможную продолжительность предстоящей жизни ($\sim\max$ -

¹ Зюганов В.В. Парадокс паразита, продлевающего жизнь хозяина. Как жемчужница выключает программу ускоренного старения у лосося // Известия РАН. Серия биологическая. 2005. № 4; Рачковский М. Паразит-благодетель // Химия и жизнь. 2006. № 2.

² Зюганов В.В. Указ. соч.

ПЖ₀) образовавшейся зиготы. Вряд ли сейчас можно указать всю совокупность значимых в этом отношении параметров, но на двух из них, которые уже давно «подозреваются в связи» с ПЖ₀, мы остановимся.

Продолжительность жизни: связь с размерами (массой) тела. Первый параметр – наиболее заметный, это геометрические *размеры* тела. Иногда вместо них удобнее использовать *массу* тела. Возьмём наиболее знакомый нам класс сухопутных млекопитающих. По данным литературы¹, можно набросать такой ряд:

- у слонов ПЖ₀ достигает 100 и более лет,
- у менее крупных животных (лошадей, тигров и т.д.) ПЖ₀ исчисляется несколькими десятками лет,
- у совсем мелких животных (крыс, мышей) ПЖ₀ на порядок меньше – всего несколько лет.

Явно: чем меньше животное, тем меньше и средняя ПЖ₀. Правда, человек сюда не очень вписывается: живёт дольше, чем «положено». Ну так, может, если бы слоны и лошади жили, как люди, они бы жили гораздо дольше?! По крайней мере, когда люди (на заре своего появления) жили, как слоны (мамонт) и тогдашние лошади, их средняя ПЖ₀ хорошо вписывалась в приведённый ряд. Нечто подобное можно проследить также в классах *птиц* (крупные птицы-хищники живут, как правило, дольше мелких) и *пресмыкающихся* (где среди лидеров по ПЖ₀ – крокодилы), а также, видимо, в других классах животных.

В принципе, это вполне понятно: чем крупнее животное (а возможно, и растение) во взрослом состоянии, тем дольше протекают различные этапы его онтогенеза (для млекопитающих это внутриутробное развитие, период от рождения до полового созревания и т.д.), а значит и онтогенез в целом. Ну, действительно, не может же слон жить столько же, сколько мышь, – он просто не успеет за это время вырасти!

Корреляция с ПЖ₀ ещё лучше, если использовать не общую массу тела, а относительную массу мозга – т.н. *индекс цефализации*². И это понятно: чем больше последняя, тем лучше координация работы систем и органов. И совсем хорошая корреляция, если учитывать сразу два параметра, – и общую массу тела, и относительную массу мозга. Тогда на графике большое количество млекопитающих примерным образом клубится точками возле самой линии регрессии.

И всё-таки большие и умные не всегда живут дольше. До сих мы сопоставляли ср-ПЖ₀ у видов *одного класса* – и прослеживалась тенденция. Но тенденция затухает и пропадает, если в сравнение брать ср-ПЖ₀ видов *разных классов* или индивидуальные значения ПЖ₀ *особей одного вида*.

По поводу разных классов: сравним, скажем, с одной стороны, таких крупных млекопитающих, как лошадь и даже человек, а с другой стороны, таких известных «долгожителей», как попугаи и черепахи. Первые (лошади и люди), несмотря на существенно большие размеры, никак не превосходят вторых (попугаев и черепах) по средней ПЖ₀. И внутри вида, например среди людей, – то же самое: никак не скажешь, что крупные люди живут дольше – кого бы ни иметь в виду под термином «крупные» – высоких, полных или крупных во всех геометрических измерениях. Наоборот: долгожителями чаще всего оказываются люди худощавые и не обязательно выделяющиеся своим ростом.

Очевидно, дело в том, что в обоих случаях на первый план выходят другие показатели, влияющие на ПЖ₀. В одном случае это те свойства и характеристики, по которым *классы* принципиально отличаются друг от друга: например, способность летать, способность жить в водной среде, способ дыхания и т.д. В частности, «летающие» и «плавающие» животные нередко живут дольше таких же по массе сухопутных млекопитающих. Во втором случае (где речь идёт о *внутривидовых* вариациях ~max-ПЖ₀) все особи имеют одинаковую, в принципе, «конструкцию» – и тут бы сказаться влиянию размеров тела на ~max-ПЖ₀!

Может быть, какая-то положительная корреляция и наблюдалась бы, если бы мы умели анализировать геном зиготы и определять таким образом размеры будущего взрослого организма и максимально возможную продолжительность жизни. Мы же обычно имеем дело с *избыточным* весом, с тучностью – со всеми вытекающими из неё заболеваниями. Поэтому вместо эфемерной *положительной* корреляции между идеальными (потенциальными) величинами получаем реальную *отрицательную* корреляцию (хотя и не очень жёсткую) между реальной массой тела и реальной ПЖ₀. И только на уровне видов *одного класса* на первый план выступает зависимость ср-ПЖ₀ от массы тела и мозга: она достаточно велика, чтобы не быть затуманенной индивидуальными колебаниями, и при этом отсутствует доминирующее влияние других параметров, кардинально отличающих классы друг от друга.

Продолжительность жизни: связь со скоростью энергообмена. Все параметры любой системы и подсистемы делятся, как известно, на экстенсивные (общий объём, общая масса и т.д.) и интенсивные (давление, плотность, концентрация). Относится это, естественно, и к живым объектам. Размеры и масса тела, о которых мы только говорили, – экстенсивные параметры. Теперь же обратимся к интенсивному параметру – скорости (или интенсивности) энергообмена.

Ещё в начале XX в. физиолог М. Рубнер³ изучал теплопродукцию у относительно небольших *млекопитающих*. Эксперимент проводили в калориметре: в него на определённое время помещали животных и измеряли образующуюся за это время теплоту. Человек, к сожалению, остался неизученным.

Исследовались млекопитающие пяти видов, и в каждом виде – особи трёх возрастных групп: 1) в период от рождения до удвоения веса, 2) в период полового созревания, 3) в период после достижения половой зрелости до смерти. В итоге была обнаружена красивая, очень красивая, даже блестящая закономерность. Примерно такая же, как закон сохранения энергии. Оказалось, что если брать только первый период, то у всех исследованных видов, независимо от продолжительности у них этого периода, *выделение энергии за период, в расчёте на 1 кг массы, было примерно одинаковым*. Какое-то другое значение было получено для второго периода – но тоже общее для всех.

¹ См.: Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964. С. 20; Лэмб М. Указ. соч.; Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1967. 398 с.

² Более точно, индекс цефализации – $\omega = \lg m/M^{2/3}$, где m – масса мозга, а M – масса тела. Речь идёт о его корреляции с \lg ПЖ₀. (Прим. автора)

³ См., напр.: Стрелер Б. Указ. соч.; Шмидт П.Ю. Указ. соч.

Аналогичная ситуация – и для последнего периода. Значит, равны и суммы. Т.е. *любое* исследованное *млекопитающее, в расчёте на 1 кг своего тела, выделяет за жизнь примерно одно и то же количество теплоты.*

Но продолжительность периодов и всей жизни (ср-ПЖ₀) у разных млекопитающих – разная, следовательно, у долгоживущих животных за сутки образуется меньше приведённой (к единице массы) теплоты, чем у короткоживущих. Иными словами, в первом случае энергопродукция (в расчёте на единицу массы) идёт медленней, а во втором – быстрее. Осталось развернуть это наоборот – и получается блестящий вывод: *чем интенсивней приведённая энергопродукция в тканях млекопитающих какого-либо вида, тем меньше ср-ПЖ₀ млекопитающих данного вида.* Так и выходит, что скорость приведённой энергопродукции – интенсивный параметр, влияющий на видовые значения ПЖ₀. Если, конечно, Рубнер прав.

Хорошей иллюстрацией опять служат *мелкие грызуны*. У них энергообмен – наиболее интенсивный, – и, соответственно, продолжительность жизни – наименьшая среди млекопитающих. В таком же качестве мыши и крысы «отметились» уже при обсуждении размеров тела как влияющих на ПЖ₀ параметров. Следовательно, краткосрочность их жизни объясняется сразу и малыми размерами, и интенсивностью энергообмена. Кстати, эти два показателя (размеры и скорость обмена) тоже коррелируют друг с другом.

С энергообменом прямо связаны температура тела, частота дыхания и пульс. И давно считается, что небольшое понижение *температуры* тела (на 2–3° С) должно увеличивать продолжительность жизни. Это понятно: уменьшаются локальные флуктуации (всплески) тепловой энергии, способные превратить находящиеся вблизи молекулы в свободные радикалы. Данный факт играет в пользу Рубнера. Ведь снижение температуры свидетельствует об уменьшении теплопродукции. И ср-ПЖ₀, «как положено», возрастает. Можно обратить внимание также на *пульс* и *частоту дыхания*. Вспомним домашних хомячков, кроликов и собак. Как часто они дышат и как часто бьётся у них сердце! Ну и, соответственно, они не могут похвастаться большой ПЖ₀.

Наконец, несложно дать простенькое, не очень глубокое, *объяснение* закономерности Рубнера.

Основа энергопродукции – окислительные реакции, а они обычно сопровождаются образованием *активных форм кислорода* (АФК). Чем быстрее идёт их образование, тем быстрее они повреждают геном (несмотря на противодействие антиоксидантной и репарационной систем). Скорее всего, предельный уровень повреждения генома (преодоление которого запускает апоптоз) у разных видов млекопитающих примерно одинаков. Вывод: чем интенсивней теплопродукция, тем быстрее достигается предел повреждений и наступает гибель клеток.

Но, вообще говоря, в литературе закономерности Рубнера воспринимаются скептически. Во-первых, они сформулированы только для ограниченного круга млекопитающих, и то за вычетом человека, ради которого вся геронтология и затеяна. На остальной же животный мир они если и распространяются, то весьма выборочно. Как обычно, среди смутьянов, нарушающих гармонию и порядок, – птицы: при очень высокой скорости метаболических процессов они живут, в целом, не меньше, а то и дольше, чем млекопитающие. Между прочим, в связи с такой «способностью к жизни» птицы, пожалуй, заслуживают особого внимания геронтологов. Наконец, результаты Рубнера не получили достаточно убедительного подтверждения со стороны других экспериментаторов. Может быть, такое подтверждение и есть (или было), но нам оно не известно.

Тем не менее, с нашей точки зрения, *связь интенсивности обмена с продолжительностью жизни всё же есть*. Просто она, как в случае с размером и массой тела, по порой проступает из общего клубка разных связей, а то теряется в его глубине. И, скорее всего, – здесь всё та же ситуация: зависимость ПЖ от параметра проявляется в масштабе класса и затухает внутри вида, а также при выходе за пределы класса.

Что же касается птиц, то вполне возможно, что у них, по сравнению с млекопитающими, эволюция выработала более совершенные системы окисления субстратов и тканевого дыхания. Без этого птицы, пожалуй, не освоили бы воздушную среду. Полёт требует очень высокой скорости окисления, причём *эффективного* окисления – без расхода кислорода на побочные продукты вроде АФК (активных форм кислорода). Видимо, за счёт совершенствования соответствующих ферментов восстановление кислорода дыхательной цепью происходит так быстро, что АФК просто не успевают образоваться.

Подытожить вышеизложенное возможно с помощью перевода некоторых итогов в несложную математическую форму. Тем самым мы начнём построение того, что можно было бы назвать «*Элементарной системой формализованного описания старения*», или «*ЭСФОС*», и что заслуживает отдельного и более подробного обсуждения.

Окончание следует

ЛИТЕРАТУРА

1. Биомедицинский проект «ИОНЫ СКУЛАЧЁВА». Поиск мишени. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://skq-project.ru/doc/view.php?ID=91>
2. Зенгбуш П. Молекулярная и клеточная биология. Т. 1. М.: Мир, 1982. 368 с.
3. Зюганов В.В. Парадокс паразита, продлевающего жизнь хозяина. Как жемчужница выключает программу ускоренного старения у лосося // Известия РАН. Серия биологическая. 2005. № 4
4. Комфорт А. Биология старения. М.: Мир, 1967. 398 с.
5. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. М.: «МИА», 2007. 600 с.
6. Лэмб. М. Биология старения. М.: Мир, 1980. 206 с.
7. Мушкамбаров Н.Н. Геронтология in polemico. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 464 с.
8. Мушкамбаров Н.Н. Старение: природа и механизмы // Пространство и Время. 2011. № 2(4). С. 172–184.
9. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. 2-е изд. М.: «МИА», 2007. 540 с.
10. Рачковский М. Паразит-благодетель // Химия и жизнь. 2006. № 2.
11. Стрелер Б. Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964. 252 с.
12. Хейфлик Л. Как и почему мы стареем?. М.: Вече-Аст, 1999. 430 с.
13. Шмидт П.Ю. Борьба со старостью. 2-е изд., испр. Ленинград: Госиздат. 1924. 80 с.
14. Шмидт П.Ю. Омолаживание. Петроград: Изд-во П.П. Сойкина, 1923. 80 с.