БИОХИМИЯ, 2019, том 84, вып. 12, с. 1792 – 1800

УДК 577.24

ЦИФРОВАЯ ГЕНЕТИКА, ИЗМЕНЧИВОСТЬ, СПОСОБНОСТЬ К ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЮ И ЭВОЛЮЦИЯ ПРОГРАММИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ

Обзор

© 2019 Т. Голдсмит

Azinet LLC, Box 239 Crownsville, MD 21032 USA; E-mail: tgoldsmith@azinet.com

Поступила в редакцию 07.06.2019
После доработки 02.09.2019
Принята к публикации 02.09.2019

Одним из основных остающихся нерешенных вопросов в области геронтологии является эволюционная природа феномена клеточного старения. Он заключается в следующем: вызвано ли старение генетически запрограммированными механизмами, которые в ходе эволюции подвергались изменениям, так как ограничение продолжительности жизни *индивида* приводит к повышению способности *популяции* выживать и увеличиваться в размерах? Или же старение не запрограммировано, так как оно снижает способность *индивида* выживать и размножаться? Есть небольшое несоответствие между предполагаемыми многочисленными выгодами для целой популяции от клеточного старения. Однако теория эволюции в том виде, как ее описал Дарвин и как она в настоящее время преподается, является исключительно ориентированной на индивида. Поэтому до недавнего времени программированное старение широко воспринималось как теоретически невозможное. В то же время открытия в области генетики выявили проблемы традиционных теорий, которые утверждают, что процесс эволюции происходит с участием популяций, и выступают в пользу программированного старения. В частности, как описано в настоящем обзоре, это касается обнаружения того факта, что биологическая наследственность заключается в передаче *информации в цифровой форме* между родителем и потомком любого организма, что строго поддерживает концепции популяцинно-ориентированной эволюции и сопутствующие теории программированного старения. В этом ряду также находится вопрос *способности к эволюционированию* (*evolvability)*. Традиционная теория подразумевает, что способность к эволюционированию, как мутации и естественный отбор, является наследуемым свойством живых организмов. Теории способности эволюционировать предполагают, что эта способность у сложно организованных видов сама является результатом развившихся признаков, и что такие признаки могут подвергаться эволюции, даже если они вредны для индивида. Теории программированного старения, основывающиеся на способности к эволюционированию, предполагают, что процесс старения подвергается эволюции, потому что она повышает способность видов к эволюционированию, принося выгоду для популяции. Эта идея также строго поддерживается цифровой природой наследственности. Тема, является ли старение программированным или непрограммированным, представляет собой ключевой вопрос для медицинской науки, так как эти две концепции предполагают очень сильно различающиеся биологические механизмы, которые ответственны за процесс старения и возникновение большинства возрастных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клеточное старение, геронтология, генетика, конструирование геномов, цифровые системы.

DOI: 10.1134/S0320972519120042

Один из наиболее важных вопросов геронтологии касается эволюционной природы биологического (клеточного) старения. Является ли старение генетически запрограммированным, так как оно ограничивает внутренне предопределенную продолжительность жизни индивида определенного биологического вида, а основанное на популяции значение создает преимущество в плане эволюции для *популяции,* или же старение не является запрограммированным, так как клеточное старение приносит вред каждому *отдельному представителю биологического вида*? Теоретики предложили много различных способов [1–5], при которых ограничение продолжительности жизни индивидов благоприятствует сохранению популяции и мало кто из исследователей с этим не согласен. Прямые доказательства, как, например, альтруизм животных [6], по-видимому, свидетельствуют в пользу теорий, поддерживающих утверждение, что популяционная выгода может компенсировать наносимый индивидам вред при групповом отборе [7] и родственном отборе [6]. Поэтому этот вопрос следует рассматривать в более широком

контексте: может ли выгода для выживания и роста популяции привести к эволюции и сохранению в ней признака, снижающего способность индивидов размножаться? Поскольку в большинстве случаев признак, который благоприятствует индивидам, также, в целом, благоприятствует популяции таких индивидов, эта тема еще относительно недавно привлекала мало внимания, и она не упоминалась в биологических текстах.

Теория эволюции, включая механизмы процесса эволюции, широко признана как устоявшаяся наука. В современных учебниках биологии обычно излагается, что эволюция двигается за счет того, что индивид или платит цену, или получает выгоду. Например, в учебнике *Biology for AP Courses* [8] можно прочесть следующее: «Благодаря конкуренции за ресурсы и другим видам воздействия окружающей среды, индивиды, обладающие более благоприятными адаптивными характеристиками, могут с большей вероятностью выжить и размножаться, передавая эти характеристики с повышенной частотой следующему поколению». Имеется широкое согласие насчет того, что клеточное старение не приносит выгоды млекопитающим в плане их индивидуального выживания и размножения. Поэтому еще совсем недавно (в 2004 г.) [9] программированное старение, повсеместно считалось теоретически невозможным и, по сути, нелепым с точки зрения науки, несмотря на существование значительного количества эмпирических данных в его пользу [3].

Однако открытия в области генетики привели к выявлению большой сложности проблемы, продолжающихся и растущих проблем, касающихся природы биологической наследственности, которая оказывает непосредственное влияние на проблему соотношения роли индивида и популяции и действует в пользу популяционно-ориентированных теорий эволюционной механики и сопутствующих теорий программированного старения. В настоящее время осуществляются значительные инвестиции в исследования, основанные на программированном старении.

В настоящем обзоре обсуждается установленный факт, что биологическая наследственность включает передачу *цифровой информации* между родителем и потомком. Поэтому для биологической наследственности также характерны функции и ограничения, которые применяются к любой цифровой информационной схеме, и цифровой характер биологической наследственности свидетельствует в пользу популяционной выгоды и программированного старения.

ЧЕРТЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЦИФРОВОЙ ГЕНЕТИКИ

Сравнение аналоговой и цифровой информационной систем. В аналоговой схеме коммуникаций передача информации производится с использованием номинально непрерывно изменяемой величины определенного передаваемого параметра, такого как, например, высота или частота звука (или радиосигнала). Свойства схем аналоговой или цифровой информации сильно отличаются друг от друга, и это будет показано ниже. Аналоговый метод может быть использован для передачи цифровой информации, как это происходит в случае использования AM радио для передачи речи.

В 1953 г. Watson J.D. и Crick F.H. опубликовали ставшую впоследствии знаменитой статью, в которой была описана молекулярная структура ДНК [10]. Впоследствии было определено, что механизм биологической наследственности включает в себя передачу информации в цифровой форме между родителями и потомством любого живого организма, и наследственная информация закодирована в виде последовательности молекулы ДНК, образованной четырьмя различными нуклеотидами (A, C, G T) [11]. Поэтому биологическая наследственность имеет общие черты и ограничения, которые применимы к любой цифровой информационной схеме, как, например, схемы, которые связаны с устной или письменной информацией, или с современными цифровыми методами коммуникаций, такими как цифровое телевидение или интернет [12]. Далее обсудим эти особенности и налагаемые ограничения.

Символы. Цифровая коммуникация (связь) состоит из последовательности символов, таких как AXQP...или 13322 или こんにちは.

Биты. Любая цифровая коммуникация может быть выражена в виде последовательности двоичных цифр или их аналогов (байты, шестнадцатиричные цифры и т.д.). В связи с тем, что в генетическом коде есть только четыре возможных символа, один генетический символ (обозначаемый как A, C, G или T) является эквивалентом двух бит и может быть выражен в виде 00, 01, 10 и 11.

Слова. Слово – это многократно используемая последовательность символов, имеющая особое значение, которое может неоднократно появляться в сообщении.

Синхронизация. Цифровые схемы должны быть снабжены средствами для определения начала и конца их элементов, таких как слова, предложения или пакеты цифр. Инициирующие и останавливающие кодоны обеспечи-

вают синхронизацию в цифровой генетической схеме.

Язык. Мы можем определить слово *язык* как всю ту информацию, которая должна быть *предварительно* обеспечена на обоих концах пути передачи сообщения, чтобы соответствующим образом кодировать или декодировать цифровое сообщение. Языки, как правило, имеют произвольное значение. Слово «cat» в английской речи часто обозначает пушистого домашнего питомца, но оно также может звучать как katze (немецкий язык) или gato (на испанском языке). На языке генетики это сочетание символов (CAT) означает в земной жизни генетический код для аминокислоты (гистидин) [13]. Языки могут различаться по эффективности своего выражения, и часто используемые слова должны быть короче. В гипотетическом языке, в котором слово для «I», которое было как «Gzornenblat», будет иметь меньшую эффективность символов. Для языков характерна тенденция развиваться, и генетический язык, очевидно, существенно эволюционировал между прокариотами и современными животными.

Копирование. Из-за неизбежного наличия шума, неосуществимо приготовление многочисленных последовательных копий аналоговой связи (например, грампластинки, аналог аудио- или видеозаписей), так как при этом каждое новое поколение добавляет дополнительные ошибки. Поскольку цифровая связь, как правило, безошибочна, копии копий могут изготовляться бесконечно. *Дизайн* цифровой системы влияет на характер возникающих ошибок и способность системы исправлять эти ошибки. Эта свойство цифровых данных имеет большое значение для эволюции жизни, в том виде, как мы ее знаем, и оно позволяет современным биологическим видам наследовать характеристики строения от предков, которые жили миллиарды лет назад.

Ошибки. Цифровая ошибка может возникнуть, если символ ошибочно принят за другой символ. Степень серьезности ошибки зависит от местоположения ошибки и конструкции цифровой схемы. Ошибка в первом символе 3,14159 имеет большее влияние, чем ошибка в последней цифре. Избыточность (например, несколько копий одного и того же гена) может компенсировать ошибки. С точки зрения генетики, ошибки, вызывающие значительные неблагоприятные фенотипические эффекты, обычно устраняются и, следовательно, корректируются естественным отбором. Ошибка синхронизации, т.е. такая ошибка, которая приводит к неправильному прочтению начального кодона или стоп-кодона, или же вызывает вставку или удаление символа, обычно приводит к более серьезным последствиям.

Точность. Когда параметр структуры (например, длина бедра) представлен в цифровой форме, точность, с которой может быть задан этот параметр, зависит от конструкции цифровой схемы, в частности, от количества символов, которые должны быть определены для этого значения. Количество символов определяет точность или разрешение получающихся при этом данных. Число 3,1 не так точно, как число 3,14159, но оно требует меньше символов для передачи информации. Поэтому, обозначение сложных и точных анатомических особенностей, таких как глаза и внутреннее ухо, требует большего количества символов в генетическом коде, чем спецификация более крупных, но в то же время, более простых частей тела (например, большие ягодичные мышцы). Геномный дизайн организма должен постоянно совершенствоваться, чтобы соответствовать точности, необходимой для выражения его фенотипического дизайна.

Комбинированные источники. В аналоговой системе, сигналы, поступающие от двух или более источников, могут легко комбинироваться путем простого добавления. В результате получается композиция, для которой характерен усредненный характер обоих источников. Например, звуки от двух скрипок в воздухе вместе образуют композицию. Намного сложнее комбинировать информацию, поступающую от двух или более источников цифровых данных. Нам нужно будет декодировать входящие потоки данных, правильно локализовать и получить доступ к каждому из указанных элементов массива данных, конвертировать их в один и тот же масштаб и формат. Кроме того, если это необходимо, нужно будет ввести дополнения или произвести другие действия, необходимые для создания значимой композиции, а затем создать и получить правильный формат для выхода данных. Для этого потребуется знание априори языка входных данных. Вообще нет такого способа простого получения комбинированных цифровых данных. Слияние генетических цифровых данных от двух различных источников в процессе полового размножения диплоидных организмов управляется очень сложными, очевидно развившимися механизмами биологической наследственности. Кроме того, две спаривающиеся особи должны иметь очень сходные геномные конструкции.

Повторяющиеся последовательности. Это есть принцип теории информации, заключающийся в том, что повторяющиеся последовательности символов, такие как генетические тандемные повторы (например, ACACACACAC...) несут в себе мало информации. Это есть

основа схем сжатия (полностью обратимого) цифровых данных, не приводящих к потерям информации («lossless»), как, например, архивирование данных («zip» compression) [14].

Чувствительность паттерна. Цифровая информация подвержена чувствительности паттерна, при которой вероятность ошибки зависит от содержания передаваемой информации. Биологические механизмы, которые создают *интроны* и *неравный кроссинговер* [13], зависят от чувствительности паттерна.

ЦИФРОВЫЕ ВАРИАЦИИ И СЛУЧАЙНОСТЬ

Дарвин показал [15], что для процесса эволюции очень существенна естественная изменчивость наследуемых конструктивных характеристик (признаков) между особями в популяции. Без изменчивости не было бы сырья для действия естественного отбора. Теория Дарвина предполагает, что *естественная* изменчивость является фундаментальным свойством жизни, и что все живые организмы подвержены мутациям и естественному отбору. Мы можем сделать вывод, что локальная изменчивость (наблюдаемая между особями, которые могут правдоподобно взаимодействовать друг с другом в контексте конкурентного естественного отбора) будет иметь важное значение. Изменчивость в такой популяции будет производить более сильное влияние, чем различия между особями, которые были широко географически разделены.

Однако изменчивость *не является* фундаментальным свойством цифровой схемы. Хотя мутации являются основным источником изменчивости, открытия в области генетики [13] показали, что у сложных (диплоидных, размножающихся половым путем) организмов, изменчивость является результатом действия очень сложных и развившихся биологических механизмов, которые управляют цифровой наследуемой информацией, такой как структура генома диплоидных организмов, половое размножение, мейоз, рекомбинация и неравный кроссинговер. Локальная изменчивость, которую мы можем наблюдать между братьями, сестрами и другими близкими родственниками вызвана действием этих механизмов. Однояйцевые близнецы появляются в результате сбоя работы механизмов воспроизводства изменчивости.

Аналогично, *случайность не является* естественным свойством цифровой системы. Цифровые компьютерные системы могут быть снабжены аналоговым генератором белого шума, чей выход может затем конвертироваться в случайные цифровые значения, используемые впоследствии для включения случайности в цифровой процесс. *Псевдослучайные* процессы (например, крайние значимые цифры миллисекунд с декабря 1999 г.) могут быть использованы для моделирования случайного процесса. Сложно организованные живые организмы имеют механизмы для включения элементов случайности в отдельные аспекты их строения. Например, случайный аспект внешней окраски (размер и локализация пятен) является полезным для улучшения маскировки животного, такого как леопард. Более того, в результате конкретных случайных процессов определяется, какой родитель будет обеспечивать каждую хромосому и какие сегменты неравного кроссинговера будут отобраны при создании зародышевых клеток в процессе мейоза. Другие, подвергшиеся эволюции случайные процессы, связаны с иммунитетом [13].

Из-за больших различий в цифровых схемах наследования процесс эволюции у гаплоидных видов (например, бактерии) сильно отличается от эволюции диплоидных видов. Следовательно, доказательства, полученные на бактериях, непосредственно не применимы к эволюции диплоидных видов.

СПОСОБНОСТЬ ЭВОЛЮЦИОНИРОВАТЬ

Традиционные концепции процесса эволюции предполагают, что способность к эволюционированию (*evolvability*) является врожденным свойством всего живого. В то же время нет причин верить тому, что мутации и естественный отбор не применимы в равной мере ко всем видам. Процесс эволюции, как он был описан Дарвиным (и широко воспринимается в мире), заключается в том, что мутация вызывает наследуемое изменение строения *отдельного индивида*. Если это изменение приводит к тому, что *наследующие его индивиды* производят больше потомства, достигающего взрослого возраста, то оно далее распространяется в популяции. Если этот сценарий «одна мутация за один раз» верен, то очевидно невозможно (по определению) для организма развивать и сохранять признак (как, например, клеточное старение), который *понижает* способность индивида размножаться.

Однако, как было описано выше, свойство, которое жизненно необходимо для процесса эволюции (изменчивость), является результатом развитых признаков, и признаки, которые повышают изменчивость, могут рассматриваться как признаки эволюционирования. Развившиеся поведенческие признаки, такие как поведение, которое вызывает у особей стремление

спариваться в местах, удаленных от мест своего обитания, или с неродственными особями может оказывать влияние на изменчивость. Было предположено, что клеточное старение увеличивает изменчивость и в противном случае повышает способность к эволюционированию несколькими способами [1, 2, 16]. Мы можем более точно определить термин *способность к эволюционированию*, охватывая скорость и точность, с которой процесс эволюции может адаптировать популяцию биологического вида к изменениям, происходящим вокруг нее. Способность адаптироваться более быстро или точно повышает вероятность того, что популяция сможет избежать исчезновения, что она сможет увеличиться в размерах и, в конечном итоге, дать начало новым популяциям и виду.

Ключевым положением теории Дарвина является утверждение, что у организмов *во время их жизни* не вырабатываются наследуемые улучшения их строения. Скорее эти улучшения подвергаются отбору в соответствии с успехом или неудачей репродукции отдельных жизней, каждая из которых рассматривается как испытание фиксированных наследственных признаков, которыми обладает индивид. Это наталкивает на идею, что эволюция будет иметь тенденцию действовать со скоростью, определяемой численностью популяции и средней продолжительностью жизни особей [16]. Живые организмы, обладающие более длительным сроком жизни и меньшими популяциями, номинально склонны адаптироваться медленнее. Наблюдение, что на самом деле это не происходит, позволяет предположить, что признаки способности к эволюционированию являются ключевыми для эволюции сложных организмов.

Другие открытия в области генетики также оказывают влияние на эту проблему. В настоящее время известно, что человеческая популяция обладает *миллионами* индивидуальных генетических различий (т.н. *одиночные нуклеотидные полиморфизмы*, *single nucleotide polymorphisms*), которые обычно оказывают относительно небольшое влияние на состояние организма [13]. Те различия, которые мы можем наблюдать между индивидами, являются результатом *рекомбинации* различий, возникающих в результате мутаций, приводящей к образованию наборов, которые могут оказывать более сильное влияние на фенотип индивида. Приобретение популяцией очень больших фенотипических различий так быстро, как, например, в результате селекционного разведения, не обязательно происходит с участием *каких-либо новых мутаций* и, в целом, может быть результатом рекомбинации, которая усиливает или смягчает какой-либо наследуемый признак, который в популяции варьирует. Следует обратить внимание, что в диплоидных организмах один индивид может обладать большим количеством генетических различий между его геномами и, следовательно, существенной вариацией и генетическим разнообразием.

Способность к эволюционированию, как и изменчивость, принято считать свойством, характерным для популяции. Кроме того, подобно клеточному старению, другие признаки способности к эволюционированию часто вредны для индивида. Поэтому те, кто отвергает популяционно-ориентированные теории, отвергают и игнорируют теории способности к эволюционированию (до недавнего времени таким теориям уделялось достаточно мало внимания).

СЦЕПЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС ЭВОЛЮЦИИ

Дарвин признавал то факт, что развившиеся изменения в любом признаке в норме будут нуждаться в изменениях других признаков, так как только комбинация признаков приводит к появлению изменений в *строении* организма, которые обладают логическим эволюционным смыслом. Например, увеличение длины бедра может способствовать повышению скорости бега антилопы, но при условии, что такое изменение сопровождается дополнительными изменениями мышц, суставов, кровоснабжения и т. д. Такие факты свидетельствовали в поддержку идеи Дарвина о том, что эволюция должна быть чрезвычайно постепенной и, следовательно, длительной. Поскольку селекционеры обычно относительно равнодушны к неожиданным изменениям, не вызывающих у них интереса признаков в результате сцепления генов, селекционное разведение ***не*** применимо к процессу эволюции.

Открытия в области генетики предполагают существование различных способов, при которых *геномное* сцепление признаков может *также* существовать и *также* может оказывать влияние на процесс эволюции [3]. В 1957 г. Williams предположил, что *плейотропия* (особая форма геномного сцепления признаков) объясняет, что неблагоприятный для индивида признак может быть связан с благоприятным для индивида признаком, приводящим к общему полезному эффекту и сохранению этого вредного признака (в этом случае, клеточное старение) [17], несмотря на неблагоприятные для индивида эффекты. Открытия в области генетики также высветили многие другие стороны строения генома,

которые способствуют возникновению связей и далее привели к определению того, что различные типы таких связей имеют тенденцию работать в совершенно разных временных масштабах, некоторые из которых превышают время существования типичного вида млекопитающих [3]. Например, у млекопитающих наблюдается консерватизм генов [13]. Для внедрения нового функционирующего гена может потребоваться устранение сцепления признаков. Время, необходимое для этого, может быть настолько длительным, что долгосрочная выгода, такая как выживание вида, компенсирует краткосрочный недостаток. Эти открытия представляют собой решение «краткосрочной/долгосрочной» проблемы, описанной ниже.

Некоторые аспекты строения генома диплоидных организмов, такие как большинство кодонов, были унаследованы от дальних предков прокариотических организмов. Другие аспекты, например, различия в длине повторяющихся последовательностей, наблюдаются даже между близкими родственниками.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

В течение почти столетия после публикации книги Дарвина [15] теоретики не могли предоставить какое-либо, даже полуправдоподобное, объяснение феномена клеточного старения у различных видов, которое согласовывалось бы с индивидуально-ориентированной механикой Дарвина. В 1952 г. Medawar опубликовал измененную версию теории Дарвина [18], которая была более ориентирована на популяцию в том смысле, что сила эволюции в направлении развития признака зависит от размера популяции, которая выиграет от этого признака. Поэтому продолжительность жизни, требуемая конкретной популяцией, зависит от внешних условий, окружающих популяцию, и может варьироваться между видами и различными популяциями одного и того же вида. Если бы 99% определенной популяции диких мышей были бы статистически убиты хищниками, голодом, болезнями или другими внешними условиями до достижения трехлетнего возраста (даже если внутренне бессмертны), было бы мало эволюционной силы для развития внутренней способности жить дольше, потому что от такой способности выиграла бы только крошечная выжившая когорта. Различные виды и популяции, имеющие различные внешние обстоятельства, потребовали бы различной внутренне определенной минимальной продолжительности жизни.

Williams впоследствии [17] предположил, что отрицательные эффекты клеточного старения на приспособленность млекопитающих возникли так давно, что трудно объяснить полное отсутствие эволюционной силы, направленной на увеличение продолжительности жизни, и что поэтому клеточное старение должно каким-то образом передать эволюционное преимущество, которое компенсировало бы его эволюционный недостаток. Современные теории непрограммированного и программированного старения различаются по вопросу природы компенсирующей выгоды.

Концепция Medawar/Williams значительно лучше соответствовала наблюдениям различных видов, и непрограммированные теории эволюции, такие как теория накопления мутаций [18] и теория антагонистической плейотропии [17] основываются на этой концепции. Эти теории предполагают, что естественные разрушительные силы будут действовать, чтобы ограничить продолжительность жизни до тех пор, пока они не столкнутся с противодействием развившихся в процессе эволюции механизмов сохранения и восстановления, которые, в свою очередь, будут содействовать развитию и сохранению способности обеспечивать продолжительность жизни, необходимую данной популяции. Эти идеи были опубликованы до большинства генетических открытий, упомянутых выше.

Теория программированного старения была впервые сформулирована Weismann в 1882 г. [2]. Она была повсеместно отвергнута из-за очевидного конфликта с индивидуально-ориентированными концепциями Дарвина. Гораздо более поздние генетические открытия позволяют существование различных популяционно-ориентированных теорий эволюционной механики и зависимых теорий запрограммированного старения.

Возродившийся интерес к программируемому старению также привел к более критическим исследованиям основных современных теорий непрограммированного старения и выявил множество проблем, связанных с этими теориями (например, [19]). Кроме того, теории непрограммированного старения, базирующиеся на концепции Медавара, также конкурируют друг с другом (например, [20]).

ПРОГРАММИРОВАННОЕ СТАРЕНИЕ – СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗРАЖЕНИЯ И КОНТРАРГУМЕНТЫ

Помимо прямого конфликта с традиционной теорией, сторонники незапрограммирован-

ного старения недавно выдвинули дополнительные возражения:

Если средняя продолжительность жизни любого дикого организма ограничена внешними обстоятельствами, то зачем для ограничения продолжительности жизни нужно было выработать сложный эволюционный механизм самоубийства, включающий гены, сигналы, рецепторы и т. д.? Следовательно, почему бы такой механизм не развился? (например, [21].)

Внешнее ограничение средней продолжительности жизни — это отнюдь не то же самое, что внутреннее ограничение продолжительности жизни каждого человека [16], см. ниже.

Существует широкое согласие по вопросу, что внешние обстоятельства, в которых находится популяция, важны для определения продолжительности жизни, необходимой для этой популяции. Таким образом, способность сложной эволюционирующей программы старения обнаруживать и реагировать на краткосрочные или локальные изменения в таких условиях принесет пользу популяции [16]. Кроме того, репродуктивные характеристики организма тесно связаны с необходимостью к увеличению продолжительности его жизни, и поэтому они четко контролируются сложными программными механизмами, которые чувствуют и отвечают на внешние условия.

Концепция Медавара предполагает, что клеточное старение влияет на снижение физической формы индивидов, и ограничение продолжительности жизни будет влиять только на небольшую более старшую когорту членов популяции, потому как существует незначительная эволюционная сила для развития внутренней способности жить дольше. Также существует мало эволюционной силы для развития механизмов ограничения продолжительности жизни (например, [21, 22]).

Теории эволюционирования процесса старения [16, 2] предполагают, что повышение способности к эволюционированию *в целом* повышает способность организма эволюционировать и поэтому приносит выгоду всем членам популяции, а не только когорте индивидов более старшего возраста. Небольшое число долгоживущих индивидов должны в большей степени отрицательно влиять на процесс эволюции, чем можно было бы предположить, исходя из их численности [16]. Согласно другим теориям, программированное клеточное старение *обычно* помогает популяции, предотвращая сильное увеличение ее размеров, и последующие эпидемии и голод [4].

Не будет ли индивидуальный краткосрочный недостаток (уменьшенная вероятность получения потомства) перевешивать любое возможное долгосрочное преимущество для популяции (не вымирание), предотвращая эволюцию признаков, которые приносят пользу популяциям за счет индивидов? (например, [23]).

Этот вопрос привел к появлению многочисленных популяционно-ориентированных теорий, которые, в основном, отличаются друг от друга лишь в плане размера рассматриваемой популяции и, следовательно, и временной шкалы, от краткосрочной до долгосрочной (например, групповой отбор [7], родственный отбор [6], отбор малых групп [24]).

Эта проблема обусловлена собственной концепцией временной шкалы, связанной с процессом эволюции. Учитывая огромные фенотипические различия, которые могут быть созданы за очень короткий период с помощью селекционного разведения, можно предполагать, что «эволюция» будет быстро «отбирать» индивидуально-неблагоприятные изменения строения, как, например, клеточное старение. Однако генетические открытия позволяют предположить, что «эволюция» в своей совокупности на самом деле действует на протяжении чрезвычайно длительной временной шкалы. Это вытекает из существования многих фенотипических и генетических механизмов связи, описанных выше, и, следовательно, поддерживает все популяционно-ориентированные теории и групповой отбор на «уровне вида» [3].

ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОБЛЕМЫ ПРОТИВОРЕЧИЙ МЕЖДУ ПРОГРАММИРОВАННЫМ И НЕПРОГРАММИРОВАННЫМ СТАРЕНИЕМ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Как было описано Williams в 1957 г. [17], основанные на положениях Medawar/Williams теории непрограммированного старения определенно предполагают, что нет изменяемого в результате медицинского вмешательства (потенциально излечиваемого) общего фактора, характерного для многих различающихся биологических механизмов, которые представляют собой *непосредственные причины* возникновения многих различных возрастных заболеваний и состояний, для лечения которых, следовательно, необходимы различные виды лечения, привязанные к конкретным заболеваниям, болезненным состоянием или даже к персональным причинам возникновения заболеваний. Как показано на рис. 1, возрастные заболевания и состояния функционально независимы друг от друга. Клеточное старение (*per se*), следовательно, является неподдающимся лечению состоянием.

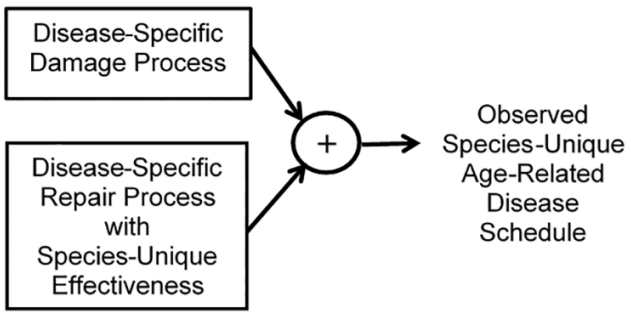

Рис. 1. Механизмы непрограммированного старения. Многие различные механизмы репарации с уникальной видовой эффективностью объясняют резкие различия в графиках проявления болезни и последующей продолжительности жизни между сходными видами, имеющими одинаковые возрастные заболевания и другие проявления клеточного старения

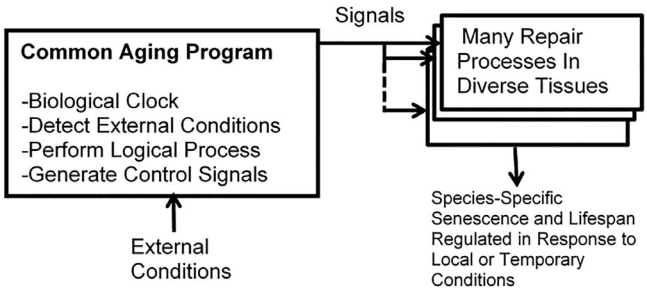

Рис. 2. Механизмы программированного старения. Общая программа старения осуществляет контроль различных проявлений клеточного старения путем передачи сигналов. Определение внешних условий позволяет осуществлять подгонку генетически предопределенной продолжительности жизни, чтобы приспособиться к локальным или временным условиям, которые воздействуют на оптимальную продолжительность жизни: голод, суровые условия окружающей среды или изменения среди окружающих хищников

Теории программированного старения предполагают, что клеточное старение является развившейся возрастной биологической функцией, которая контролируется программными механизмами, сходными с теми, которые контролируют другие связанные со временем функции, такие как достижение репродуктивной зрелости, брачные сезоны, метаморфоз, спячка и сезонные изменения состояния организма (рис. 2). Эти функции характеризуются наличием централизованного или системного механизма, который определяет время, когда начинать выполнение функции, и который затем контролирует выполнение функции с помощью гормональных или нервных сигналов, направленных различным ассоциированным органам и тканям. Кроме того, для осуществления контроля над многими такими функциями необходимо иметь способность обнаруживать изменения некоторых внешних условий (например, сезонность, световой цикл день–ночь и т.д.). Клеточное старение, подобно описанным выше функциям, находится под влиянием внешних условий и может извлекать выгоды от их обнаружения и приспособления к ним [3]. В частности, потребность в увеличении или уменьшении продолжительности жизни, определяемой внутренними факторами, логически зависит от внешних стрессовых условий, таких как наличие хищников, голод, суровые условия окружающей среды и перенаселенность [25].

Существует много доказательств, свидетельствующих в поддержку такой модели. Например, генетические заболевания человека, такие как прогерия Хатчинсона–Гилфорда и синдром Вернера, одновременно ускоряют проявления многих, если не большинства симптомов старости, что позволяет предположить существование общего механизма, ответственного за планирование проявления возрастных симптомов. С возрастом происходит увеличение или снижение количества различных гормонов. Поэтому можно предположить, что старение является регулируемой функцией, как это представлено на рис. 2. Показано, что различные виды стресса (например, ограничение калорий, физические упражнения) могут увеличивать продолжительность жизни, что свидетельствует в пользу существования сценария логического регулирования [25]. Для некоторых видов была показана регуляция продолжительности жизни с помощью гормонов или даже феромонов [26].

Централизованный (общий) контроль, системы обнаружения и механизмы передачи сигнала предполагают наличие многочисленных мишеней для действия лекарств, направленных, в целом, на замедление клеточного старения или изменение отдельных сторон этого процесса. Такие лекарства могут дополнить уже существующие и продемонстрировавшие эффективность специфичные для заболеваний методы лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. В настоящей работе отсутствуют какие-либо сведения об экспериментальных исследованиях, в которых использованы в качестве объектов люди или животные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skulachev, V. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry* (*Moscow*), **62**, 1191–1195.
2. Weismann, A. (1882) Über die Dauer des lebens, Fischer, Jena.
3. Goldsmith, T. (2014) The evolution of aging (3rd edition). Azinet Press Annapolis.
4. Mittledorf, J. (2006) Chaotic population dynamics and the evolution of ageing, *Evol. Ecol. Res.*, **8**, 561–574.
5. Libertini, G. (1988) An adaptive theory of increasing mortality with increasing chronological age in populations in the wild, *J. Theor. Biol.*, **132**, 145–162.
6. Hamilton, W. (1963) The evolution of altruistic behavior, *Amer. Naturalist.*, **97**, 354–356.
7. Wynne-Edwards, V. (1962) Animal dispersion in relation to social behaviour, Edinburgh: Oliver & Boyd.
8. Zedalis J., and Eggebrecht, J. (eds.) (2018) Biology for AP courses, Open Stax Houston.
9. Olshansky, S., Hayflick, L., and Carnes, B. (2002) No truth to the fountain of youth, *Sci. Am.*, **6**, 92–95.
10. Watson, J.D., and Crick, F.H. (1953) Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature*, **171**, 737–738.
11. Crick, F.H., Barnett, L., Brenner, S., and Watts-Tobin, R.J. (1961) General nature of the genetic code for proteins, *Nature*, **192**, 1227–1232.
12. Proakis, J., and Salehi, M. (2014) Digital Communications (5th Edn.), McGraw-Hill Education, ISBN-10: 9780072957167.
13. Krebs, J., Goldstein, E., and Kilpatrick, S. (2017) Lewin's genes XII 12th Edition, Jones & Bartlett Learning Burlington.
14. Salomon, D. (2010) Handbook of data compression (5th Edn.), Springer London.
15. Darwin, C. (1859) On the Origin of Species, John Murray, London.
16. Goldsmith, T.C. (2017) Evolvability, population benefit, and the evolution of programmed aging in mammals, *Biochemistry* (*Moscow*), **82**, 1423–1429.
17. Williams, G. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398–411.
18. Medawar, P. (1952) An unsolved problem of biology, H.K. Lewis & Co., London.
19. Goldsmith, T. (2013) Arguments against non-programmed aging theories, *Biochemistry* (*Moscow*), **78**, 971–978, doi: 10.1134/S0006297913090022.
20. Kirkwood, T. (1977) Evolution of ageing, *Nature*, **270**, 301–304.
21. De Grey, A.D. (2007) Calorie restriction, post-reproductive life span, and programmed aging: a plea for rigor, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*,**1119**, 296–305.
22. De Grey, A. (2015) Do we have genes that exist to hasten aging? New data, new arguments, but the answer is still no, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 24–33.
23. Williams, G. (1971). Group Selection, Aldine-Atherton, Chicago.
24. Travis, J. (2004) The evolution of programmed death in a spatially structured population, *J. Gerontol.*, **59A**, 301–305.
25. Goldsmith, T. (2017) Externally regulated programmed aging and the effects of population stress on mammal lifespan, *Biochemistry* (*Moscow*), **82**, 1430–1434.
26. Apfeld, J., and Kenyon, C. (1999) Regulation of lifespan by sensory perception *in Caenorhabditis elegans*, *Nature*, **402**, 804–809.

DIGITAL GENETICS, VARIATION, EVOLVABILITY, AND THE EVOLUTION OF PROGRAMMED AGING

Review

Theodore C. Goldsmith

Azinet LLC, Box 239 Crownsville, MD 21032 USA; E-mail: tgoldsmith@azinet.com

Received June 7, 2019
Revised September 2, 2019
Accepted September 2, 2019

A major unresolved issue in gerontology concerns the evolutionary nature of senescence: Is aging caused by genetically programmed evolved mechanisms because limiting *individual* lifespan increases a *population's* ability to survive and grow? Or is aging non-programmed because aging reduces an *individual's* ability to survive and reproduce? There has been little disagreement with the many proposed population benefits of senescence, but evolution theory as described by Darwin and currently taught is very individual-oriented, and until recently programmed aging was widely thought to be theoretically impossible. However, genetics discoveries have exposed issues with traditional theory that support population driven evolution and programmed aging. In particular, as described in this article, the discovery that biological inheritance involves the transmission of *information in digital form* between parent and descendant of any organism strongly supports population-oriented evolution concepts and dependent programmed aging theories. A related issue concerns *evolvability*. Traditional theory assumes that the ability to evolve (evolvability) and involving mutations and natural selection is an inherent property of life. Evolvability theories suggest that evolvability in complex species is instead mainly itself the result of evolved traits and that such traits can evolve even if individually adverse. Programmed aging theories based on evolvability suggest that aging evolved because it increases evolvability causing a population benefit. This idea is also strongly supported by the digital nature of inheritance. The programmed vs. non-programmed issue is critical to medical research because the two concepts suggest very different biological mechanisms are responsible for aging and most instances of age-related disease.

Keywords: senescence, gerontology, genetics, genomic design, digital systems