

УДК 576.311; 571.27

## НАСКОЛЬКО ОБОСНОВАНЫ ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ О ЗАПРОГРАММИРОВАННОМ СТАРЕНИИ В ТЕОРИЯХ ВЕЙСМАНА?

### Обзор

© 2022 P. R. Winterhalter\*, A. Simm

*Martin-Luther-University of Halle-Wittenberg, 06120 Halle (Saale), Germany; e-mail: winterhalter.patrick@gmail.com*

Поступила в редакцию 02.10.2021

После доработки 30.11.2021

Принята к публикации 15.12.2021

Теории о преимуществах смерти и связанной с этим повышенной вероятности запрограммированного старения противоречивы, и их поддерживает лишь меньшинство. Обоснованность этих предположений необходимо проанализировать. С этой целью в данном обзоре рассмотрены различные подходы к обоснованию полезности существующих гипотез и источники их возникновения, обращая внимание на возможные преимущества быстрой смены поколений, вызванной совместным действием различных эволюционных факторов. Были рассмотрены взгляды отца теорий о регулируемом старении – Вейсмана, который в конце своей карьеры придерживался взглядов неадаптивной эволюции. Циркадные ритмы обсуждаются в теоретическом эксперименте, как возможный молекулярный источник регуляции старения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Август Вейсман, теория старения, запрограммированное старение, семелпарность, MASON-модель, циркадные ритмы, часовые гены.

DOI: 10.31857/S0320972522010092

### ВВЕДЕНИЕ. ЗАПРОГРАММИРОВАННОЕ СТАРЕНИЕ КАК ВЗГЛЯД МЕНЬШИНСТВА

Предполагается, что четыре незапрограммированных эффекта вносят основной вклад в старение. Накопление повреждений, таких как мутации/разрывы ДНК или агрегация/модификация белков, а также износ биологических структур считаются наиболее важными [1]. Более широко распространены дезадаптации, такие как антагонистическая плеiotропия, адаптация к ограничениям, вызывающим решение инвестировать либо в потомство, либо в продление жизни, а также гемодинамическая дисрегуляция, приводящая к разрушению регуляторных сетей [1]. Господствующее мнение о том, что старение само по себе не приносит пользы и, следовательно, не запрограммировано генетически [2], является часто возникающим впечатлением. Это оправдано идеей, что отбор может происходить только при наличии различия фенотипа, приводящего к различию репродуктивного успеха [3]. Удивительно, но опрос в рамках сообщества исследователей старения показал,

что нет четкой тенденции к консенсусу во мнениях (<65% с одной или другой стороны), является ли старение генетически запрограммированным, а не просто побочным продуктом несовершенства или эволюционных ограничений [1]. Было ясно, что разногласия по вопросу, является ли старение запрограммированным или нет, отражают, скорее, расхождения во мнениях, чем в определениях [1]. Незапрограммированные эффекты предоставляют множество разных сценариев старения, что делает выявление основного игрока непростой задачей. Гораздо более вероятно, что все маркеры вносят определенный вклад, зависящий от генетики и индивидуального воздействия окружающей среды. Такой же плавный переход, скорее всего, существует и для проблемы старения, является ли оно запрограммированным или нет; реальная ситуация, скорее всего, зависит от потребностей вида. Разнообразие стратегий репродукции подсказывает нам это направление.

### ПОЯВЛЕНИЕ ТЕОРИЙ ЗАПРОГРАММИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ

Семелпарность (гибель после репродукции) – это явление, известное для нескольких классов растений и животных. Двухлетние рас-

Принятые сокращения: ЦР – циркадные ритмы; EGT – эволюционная теория игр; HDAC – гистаоцетила-трансфераза; RQH – гипотеза Красной Королевы.

\* Адресат для корреспонденции.

тения представляют собой прекрасный пример: они выживают в условиях холодной зимы в своём ареале, но умирают в последующем сезоне, скорее всего, в результате запрограммированного жизненного цикла. Существует множество теорий, объясняющие возникновение однократной репродукции [4]. Обоснования сезонной смертности, наблюдаемой для самцов некоторых видов сумчатых, несколько раз претерпели изменения. Сначала считалось, что такая сезонная смертность происходит из-за невозможности накопить достаточные жировые отложения для сезонов дефицита продуктов питания, затем последовала идея, что такая смертность является результатом рудиментарной неадаптивной тенденции в этой группе – побочный продукт преимущественного использования белковых запасов [5]. Эта концепция была опровергнута идеей о том, что смертность самок может быть причиной семелпарности самцов [6]. Осознание того, что быстрая смена поколений предоставляет преимущества, не имеет смысла даже упоминать для такого стиля жизни или можно избежать упоминания этого целенаправленно, поскольку это может способствовать концепции запрограммированной смерти.

Сокращение продолжительности жизни должно привести к уменьшению числа потомков, что является сильным аргументом против идеи о индуцировании смерти. Действительно, высокая репродуктивность очень полезна, но не всегда является самой успешной стратегией. Однако Леопольд упомянул в 1961 г., что у многих растений старение имеет различное и положительное значение с точки зрения экологической адаптации, естественного отбора и эффективности внутренней физиологии [7]. Для случая естественного отбора он также написал, что долгая продолжительность жизни многолетних растений обеспечивает защиту от быстрых эволюционных изменений. Если бы существовали виды растений, которые не старели и были бы почти бессмертны, изначальная популяция продолжалась бы бесконечно, воспроизводя исходный геном, и поэтому эволюционная способность этого вида к адаптации к изменениям в окружающей среде была бы минимальна. Леопольд утверждал, что способность растений стареть является катализатором эволюционной адаптации [7]. Голдсмит детально рассмотрел проблему уменьшения геномного разнообразия в свете способности эволюционного развития [8–12]. Он предположил, что более быстрая смена поколений должна ускорять эволюцию, так как больше положительных изменений может произойти в группе с укороченной продолжительностью жизни [13, 14]. Это преимущество кажется очевид-

ным и неудивительным, если бы оно было упомянуто раньше. Голдсмит отметил далее, что в этом случае больше генетических вариантов вида может возникнуть в течение того же самого периода времени [14]. В дополнение к ограниченному числу вариантов, возникающих в результате идентичной репродукции, Леопольд отметил преимущества смерти в способности к распространению. Он написал, что, если благоприятные генетические изменения происходят в однолетних сорняках, распространение этих изменений внутри популяции происходит с максимальной скоростью, так как полный оборот размножающейся популяции происходит каждый год [7]. Эта концепция о более быстром распространении полезного признака в уже установившемся ареале обитания была далее развита математически Либертини, основываясь на теории смерти, ускоренной старением [15]. Затем Скулачёв представил молекулярно-биологические преимущества смерти, описывая полезность такого строго регулируемого процесса уничтожения, как апоптоз для предотвращения аутоиммунитета, поддержки морфологических изменений или для удаления опасных клеток [16]. В этом случае преимущество смерти на благо вида было названо феноптозом, и были предложены три мишени механизмов старения: теломеры и теломераза, индукция белков теплового шока и активные формы кислорода (АФК). В дополнение к семелпарности, острый феноптоз включает, например, апоптоз у бактерий, индуцированный фагами, или септический шок у животных. Согласно Скулачёву, оба эти процесса являются реакцией живого организма, направленной на остановку распространения патогена, которая защищает всю популяцию [17]. Напротив, предполагаемый пожизненный медленный феноптоз встречается у всех организмов и, предположительно, связан с изменённой скоростью реакции активных форм кислорода в митохондриях [18, 19]. Несколько позже Либертини тоже предложил возможный механизм регулируемого старения. В этой связи необходимо напомнить, что во всех клетках (за исключением эмбриональных и опухолевых) число удвоений напрямую связано с укорочением теломер. Таким образом, была выдвинута гипотеза, согласно которой теломеры защищены кэпом ДНК-белкового комплекса и становятся уязвимыми для репликативного старения только в неэкспонированном состоянии. В этом случае период времени, когда теломера остаётся незащищённой, кажется пропорциональным укорачиванию [20]. Была предложена гипотеза, что регуляция, зависящая от длины теломер, контролирует способность кэпа взаимодействовать с теломерами. Либертини предположил, что субтело-

мерные регуляторные последовательности и их транскрипция, уменьшающаяся с возрастом, изменяют покрытие теломер и приводят к клеточным изменениям, имеющим решающее значение для симптомов старения, с особым акцентом на последовательности TERRA [21, 22].

Однако Скулачёв первоначально ссылался на предположения Вейсмана [16], выдвинутые около 140 лет назад, где смерть в условиях постоянно ограниченных ресурсов окружающей среды рассматривалась как неизбежность, потому что старые и, следовательно, изношенные особи бесполезны и даже опасны, так как занимают место и используют ресурсы более молодых и лучших особей (стр. 30–31) [23]. Точно не указано, что для Вейсмана означает «лучше»: более жизненно или более приспособленно? Однако из-за обилия контекста и примеров кажется очевидным, что освободившееся место выгодно для потомков, и это ускоряет адаптацию популяции к окружающей среде [23]. В своих поздних произведениях Вейсман приводит конкретный пример конъюгации инфузорий, указывая, что смешение видов незаменимо для развития вида, и что смерть необходима для искоренения несмешивающихся организмов (стр. 150) [24]. Вейсман не знал о разнице между спариванием и конъюгацией и определял все типы взаимодействий, сопровождающиеся соединением наследственной информации двух организмов, как амфимиксия. Он уточнял, что индивидуальная изменчивость составляет основу теории отбора (стр. 21), и что смешение признаков делает возможной эту индивидуальную изменчивость, которая отвечает за образование новых видов путём отбора (стр. 29) [25].

Следовательно, он рассматривал смерть, как преимущество, позволяющее избежать эволюционного застоя путём остановки или ограничения вариаций. Предположения, выдвинутые Вейсманом, убедили его в существовании оптимальной продолжительности жизни, и он проповедовал внутреннюю регуляцию жизни, сравнимую с другими приспособлениями, такими как размер тела (стр. 8–9, 41) [23]. изнашивание биологических структур (тела) не принималось в качестве ограничивающего возраст фактора. Вместо этого он постулировал внутренне ограниченный потенциал пролиферации (стр. 27–28, 86–90), основываясь на наблюдениях за эмбриогенезом (стр. 39–40), доказанных Хейфликом ~80 лет спустя.

Вейсман был первым учёным, который пытался объяснить полезность смерти в эволюционном аспекте и продвигал в начале своей карьеры концепт, известный сейчас как запрограммированное или регулируемое старение.

## КОНТРОВЕРСИЯ ГРУППОВОГО ОТБОРА

Возможно, наиболее существенная причина отказа от идеи запрограммированного старения в настоящее время основана на представлении о том, что индивидуальный отбор является гораздо более эффективным, чем отбор на уровне групп [2]. Вскоре после объявления предпочтения индивидуального отбора, поддержанного Smith [26], была предложена модель с похожими математическими допущениями, в которой альтруистическое поведение имеет преимущество перед личной приспособленностью, не нарушая концепции индивидуального отбора [27]. В модели были использованы гетерогенность популяции, изоляция, отбор и смешение, что привело к постепенному увеличению числа альтруистов. Такая модель, основанная на изоляции и неравномерном распределении субтипов в популяции, по-видимому, отражает естественную ситуацию гораздо лучше, чем одна большая гомогенная популяция. Далее спорно обсуждается, основано ли альтруистическое поведение больше на родственном отборе чем на групповом? Однако групповой отбор может осуществляться через распространение преимуществ родственного отбора внутри вида. Гамильтон предложил первые математические модели о требуемой степени родства для родственного отбора уже в 1964 г. [28]. По-видимому, существует также плавный переход между типами отбора (индивидуальный, родственный, групповой). Примером могут служить виды бактерий, потому что большинство из них образуют биоплёнки, которые часто бывают либо моноклональной либо близкородственной природой. Таким образом, родственный отбор может превратиться в групповой отбор при определённых условиях, как, например, катастрофическое событие [21]. Кроме того, точные модели структуры популяции с допущением стандартной теории естественного отбора могут быть более простым и лучшим подходом, который также может объяснить групповой отбор [29].

Однако предположим, что существует естественный отбор на уровне выше индивидуального. В этом случае ситуация может заключаться в установлении равновесия между благоприятными и неблагоприятными факторами в группе.

Существует несколько примеров, когда природа может поощрять подчинение индивидуальных интересов групповым. Предупреждающая окраска – это наиболее яркий пример, когда индивидуальные интересы подавляются жертвованием на благо вида, включая их собственное потомство. Неясно, как такое явление могло возникнуть, когда разнообразие окрасок может ле-

жать в основе [30]. Кроме того, в отличие от других мигрирующих животных, некоторые лососи перестают есть, когда попадают в пресную воду для спаривания, даже если они теряют массу энергии каждый день без пищи [31]. Это парадоксальное явление может принести пользу для всего вида, потому что в противном случае вся река будет вычищена массовым наплывом хищников. Индивидуум, вероятно, выиграет от еды, в то время как вид пострадает, так как потомство прошлых лет и их пища будут съедены. По сравнению с примером подчинения рабочих медоносных пчел-яйцекладок аргумент родственного отбора кажется неоправданным для лососей, так как особи чаще всего не являются близкими родственниками. Однако пример трутвовок представляет собой ещё один пример, когда отрицательные последствия для группы будут замаскированы, так как последующее поколение будет ослаблено чрезмерным эгоистическим поведением и поэтому уменьшит своё социальное поведение. Обычно проблема решается через принуждение к стерильности и охраной [32]. Это показывает, что социальные группы могут защищать себя от разрушающего эгоистического поведения, что может быть примером того, как могут возникнуть механизмы, предотвращающие поведение индивидуальных особей, неблагоприятное для группы, даже если проблема, провоцирующая это поведение, находится не на первом плане эволюционного отбора. Надзирательство, такое, как поедание неоплодотворённых яиц, вероятнее всего, предопределяется генетически, и потеря его приводит к долговременным негативным последствиям. Эти сообщества выживут лучше, если им удастся прочно встроить полицейское поведение в свою генетику, или, ещё лучше, если такое поведение будет связано с жизненно-необходимыми процессами. Описанные типы поведения кажутся легко разрушаемыми преимуществами для индивидуальных особей, но каким-то образом они остаются, что может быть объяснено наличием отбора более высокого уровня. Наконец, половое размножение само является, скорее всего, наиболее распространённой формой групповой селекции, так как оно, как кажется, больше связано с опасностями и ущербом для особи, но преимуществами для вида.

Признаки, которые выгодны для индивидуального организма, но не выгодны для группы, скорее всего, приведут к уменьшению популяции в этом конкретном регионе. Этот эгоистический признак должен превалировать над неэгоистическими признаками в других группах с большей численностью популяции, согласно уже упомянутой математической модели, предложенной

отцом теории многоуровневого отбора [27]. В этом случае гены эгоистического поведения разбавятся со временем, особенно если принимается более распространённая модель полигенетического промежуточного наследования, а не доминантного. В этом случае, скорее всего, установится равновесие (Nash), вероятно, зависящее от степени изоляции, гетерогенности субгруппы и степени невыгодности эгоизма для группы.

Отказ от пищи или от потомства, по-видимому, также противоречит личным интересам. Нет сомнения в том, что в этом случае часто ожидается компенсация, как, например, требование вернуть обратно ресурсы, что наблюдается среди вампировых летучих мышей [33]. Для многих организмов, живущих в группах, наблюдается такая кооперация, когда особи должны подавить свои эгоистические желания, чтобы поддержать другого члена группы, который может помочь им в будущем, что делает родственные/групповые связи сильнее. В этом случае успех поведения одной особи зависит от поведения других членов группы. Определение альтруизма не совсем подходит во многих таких случаях. Похоже, он основан на другой форме эгоизма, которую можно было бы назвать «соучастием», и можно рассматривать как дополнительный тип преимущества более высокого уровня.

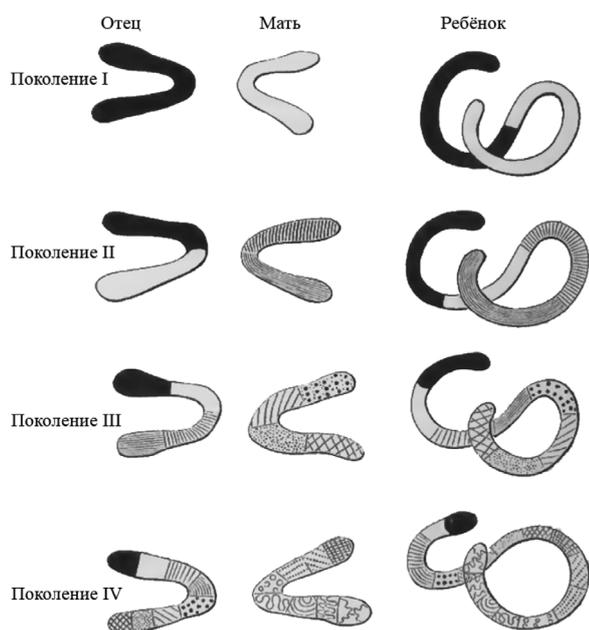
В целом соучастие, такое как внутривидовая защита (предупреждающий сигнал или окраска, групповая защита, синхронное спаривание) кажется достаточно сильным фактором, чтобы возобладать, даже в случае, когда такое поведение может негативно отразиться на интересах особи.

### РАЗНООБРАЗИЕ РАЗЛИЧИЙ И ИХ НАСЛЕДОВАНИЕ

Необходимо отметить, что Голдсмит различал групповой отбор и концепт эволюционности, который, согласно его взглядам, создаёт условия (вариации), которые должны существовать прежде, чем отбор начинается [14]. Он приводит такой пример. Можно считать, что средний рост индивидуума (здесь можно использовать любую другую характеристику) оптимален с точки зрения приспособленности. Следовательно, все животные, которые ниже или выше среднего, менее приспособлены. Поэтому особи в популяции, состоящей из клонов среднего животного, будут более приспособлены, чем большинство в популяциях с большими различиями. Таким образом, изменчивость способствует развитию, но снижает приспособленность.

Для эволюции скорость изменчивости, по-видимому, очень важный параметр, поэтому

классификация необходима. Существует скорость внутренней изменчивости, связанная с видом, которая зависит от таких факторов, как скорость мутаций или внутригеномный обмен. Обратная транскриптаза вируса иммунодефицита человека имеет необычайно высокую частоту ошибок копирования нуклеотидов (1/1700), что считается причиной высокой генетической вариативности этого вируса [34]. Высокая частота мутаций является одной из причин, по которой атака иммунной системы и лечение не дают результатов, что является явным преимуществом выживания вируса. Ещё более высокая частота мутаций привела бы ко многим ошибкам, которые, вероятно, могли бы привести к нефункциональному организму. Оптимальная скорость внутренней изменчивости, по-видимому, регулируется классическим индивидуальным отбором идеала. Такие генетические вариации всегда отражаются на всей цепи взаимодействий, в результате возникает целая череда последствий, которая всегда более или менее многофакторная. Однако единичные гены очень редко ответственны за существенные изменения и фенотип организма. Скорее всего, изменения вызываются сложной комбинацией различных генетичес-



**Рис. 1.** Изменения наследуемых характеристик в каждом поколении, согласно Вейсману (стр. 32) [35]. Вейсман делает вывод, что при передаче родительского наследуемого вещества его количество должно уменьшаться вдвое. В противном случае количество генетического материала будет удваиваться с каждым поколением. Это уменьшение никогда не происходит одинаково. Поэтому создаются новые комбинации наследуемого вещества, что приводит к разнообразию признаков среди детей и индивидуальным различиям (стр. 67–75)

ких вариантов, что было понятно Вейсману (рис. 1), и изменениями их регуляции.

Скорость комбинативной изменчивости за счёт полигенного наследования, обеспечиваемая объёмом и доступностью геномного обмена при скрещивании (или через плазмиды), является эффективным способом приобретения разнообразия. Разнообразие обмениваемого геномного материала зависит от гетерогенности, количества и присутствующего разнообразия различий в группе. Многие из этих параметров зависят от окружающей среды и также могут косвенно зависеть от вида организма и его характеристик, таких как повышенная мобильность, групповое спаривание или выбор партнёра. Скорость обмена или рекомбинации, по-видимому, снова зависит от индивидуального отбора. Однако группа должна решить, предпочитает ли она комбинативные вариации однополному размножению.

Внутренние и комбинативные различия приводят к разнообразию в генофонде, что является очень полезной предпосылкой для эволюции, в то время как тенденция к изменениям, вероятно, ориентирована в сторону интересов вида. Неясно, необходимы ли уже существующие различия для целей селекции без корректировки, учитывающей потребности вида. Поэтому вариации, скорее всего, не могут сами по себе обеспечить отбор более высокого уровня. Ответ на вопрос о том, является ли смена поколений, ответственная за постоянное образование вариаций, существенным фактором (прямым или косвенным) для естественного отбора на уровне выше индивидуального, может быть ключевым. Поколение с гетерогенными вариациями и выгоды смены поколений должны вносить вклад в способность организма адаптироваться, в то время как уменьшение количества вариаций должно негативно отражаться на группе.

Существуют ли примеры в природе, когда ослабленная адаптивность приводит к разрушительным последствиям для всего вида? Такие примеры могут подсказать, что случится, если изменится регулирование процесса смены поколений. С этой точки зрения дальнейшие исследования в области репродукции необходимы.

## ДЕФЕКТЫ ЭВОЛЮЦИИ

Истинный партеногенез путём однополого размножения обнаружен примерно в 90 видах позвоночных [36] и, по-видимому, является достойным упоминания примером ослабленной адаптивной способности. Небольшое количество видов по сравнению со всем семейством поз-

воночных говорит от том, что половое размножение более предпочтительно эволюционно. Это вызывает гендерный парадокс, поскольку партеногенез имеет такие преимущества, как отсутствие двойных затрат на самцов, не рожающих детей, и всех трудностей при спаривании или поиске партнёра. Smith [37] показал математически, что существование пола не является предпочтительным для эволюции из-за существенной неэффективности по сравнению с бесполом размножением.

Почему же тогда спаривание существует? Уильямс первым ответил на этот вопрос в 1975 г., сравнив бесполое размножение с копией лотерейного билета. В отличие от этого, спаривание производит несколько новых комбинаций цифр в лотерейном билете, что увеличивает вероятность выиграть эволюционный джекпот [38]. Эволюционный биолог Белл показал в своей работе в 1982 г., что бесполое размножение наблюдается реже в больших комфортабельных ареалах обитания, но в основном встречалось в небольших, более экстремальных, где экологическое пространство необходимо быстро и чаще заселять [38]. Ранее считалось, что половое размножение необходимо для адаптации к сложным условиям обитания. Белл пришёл к выводу, что пол и, следовательно, более высокая степень генетической изменчивости необходимы для преобладания на больших стабильных территориях, которые часто уже заселены и довольно сложны. Он считал, что пол используется во внутривидовой конкуренции, но также упомянул сходство с гипотезой Красной Королевы (RQH), предложенной в 1973 г. Van Valen [38]. У нескольких авторов были параллельные ассоциации пола и RQH [39–41], что в настоящее время является наиболее общепринятым объяснением развития полового размножения. RQH описывает ситуацию, когда продолжающаяся эволюция необходима, чтобы выжить в постоянной межвидовой конкуренции, такой как взаимоотношения между паразитом и хозяином или хищником и жертвой. Следует отметить сходство между аргументами Вейсмана, Белла и Голдсмита, указывающими, что генетическое разнообразие — это движущая сила эволюции. Также интересен факт, что Вейсман уже показал преимущества бесполого размножения в ареалах обитания с быстроменяющимися экстремальными условиями (стр. 167–168) [24], а далее описал половое размножение как неопределимое преимущество для приспособляемости видов (стр. 55) [25]. Следовательно, его можно рассматривать как пионера идеи RQH, поскольку его аргументы основаны на преимуществах смешения, не ограничивая себя межвидовой конкуренцией.

Лайвли экспериментально поддержал идею RQH, наблюдая более высокую паразитарную инвазию у однополых рыб (*Poeciliopsis*) по сравнению с двуполыми аналогами [42]. Эта клональная гибридогенная рыба существует более чем 100 000 поколений [43]. Старейшая известная однополая линия отделилась от своего двуполого позвоночного родственника (*Ambystoma barbouri*) примерно 5 млн лет назад [36]. Эта саламандра создаёт много генетических вариаций из-за сложных межгеномных обменов и через включение чужого генетического материала (спермы) от двуполых особей [36], что могло быть необходимо, чтобы избежать вымирания. Тем не менее остаётся вопрос: является ли это все-таки истинным партеногенезом, и не являются ли 5 млн лет просто мигмом в истории эволюции?

Клональное размножение у позвоночных является, по-видимому, примером того, как нарушение адаптивной способности может привести к видovому отбору. Он не направлен на выявление того, оказывает ли и какой эффект (генетическая изменчивость, смена поколений или распространение выгод) наибольшее влияние. Тем не менее очевидно, что дефекты эволюции могут привести к тупиковому концу. В любом случае либо истинный партеногенез у позвоночных должен найти обратный путь к половому размножению, расширить генетическое разнообразие (как в случае *Ambystoma barbouri*), либо вымирание неизбежно. Любопытно, что Либертини тоже исследовал сходства между полом и старением и отнёс оба эти явления к феноптозу [44]. Он показал слабость теории RQH математически и возродил старейшую классическую идею о преимуществах полового размножения — гипотезу Фишера–Мюллера. Интересно, что в ограниченной популяции снижение полового преимущества задерживается введением третьего полезного гена. Многие полезные гены, которые могут увеличить выгоды этого классического предположения, могут быть вовлечены в процесс смены поколений в результате плейотропного наследования. Основная идея преимущества может быть частично связана с Вейсманом, согласно которому амфимиксис обеспечивает непрерывную рекомбинацию характеристик, полезных для групповой эволюции [24, 25].

### ВОЗМОЖНЫЕ ЭВОЛЮЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

Однополое размножение сужает диапазон различий в группе, что непросто восстановить, так как для этого требуются особые условия и,

скорее всего, много времени. Однако старение и его потенциальные преимущества не так просто определить. Признаки старения тоже подвергаются нормальному распределению, что затрудняет объяснение того, почему незначительные изменения средней продолжительности жизни могут иметь преимущества для группы. Экспериментально было бы сложно проверить, имеют ли субпопуляции с пожилыми людьми повышенную скорость вымирания.

Ускоренная смена поколений, связанная с освобождением места для более быстрого распространения и большим количеством генетических вариантов, возникающих за определённый промежуток времени, может дать лучшее объяснение преимуществ старения. Несмотря на то что трудно определить вклад каждого эффекта, можно считать, что, скорее всего, они действуют синергетически. Однако более быстрое распространение полезных признаков благодаря генетическому обмену, такое как половое размножение, может происходить только, если занятое место освобождается. Либертини обсуждал распространение преимуществ полезных признаков, которые могут произвести наиболее значимый эффект [15, 44]. Тем не менее выгоды последовательных улучшений для короткоживущих организмов необходимо обсудить детально, потому что это практически нигде не обсуждалось в математических терминах. В связи с этим масштаб таких преимуществ может быть до сих пор недооценён. Весьма вероятно, что эволюционный процесс не происходит линейно во времени, что было бы выгодно эволюции. Приобретённые признаки должны умножаться синергично, напоминая процесс, подчиняющийся закону сложных процентов, в котором существенный экспоненциальный рост наблюдается только через несколько поколений.

*Адаптация, зависящая от поколения* [ $f_g$ ], должна определяться *средним по популяции значением предоставленного преимущества на каждое поколение в процентах* [ $\eta$ ] и *числом поколений* [ $g$ ] как показателя степени. Чтобы понять влияние изменения на старение, эти вычисления должны быть расширены включением *изменяющейся скорости смены поколений в процентах* [ $\Delta g$ ] до окончательного *зависящего от поколения адаптационного изменения* [ $f_{g,\Delta g}$ ];  $f_{g,\Delta g} = (1 + \eta)^{g \cdot \Delta g} - 1$ . Количество возможных полезных относительных различий (*относительную изменчивость*) [ $\theta$ ] включает внутренние и совокупные различия, и они должны быть учтены в  $\eta$  вместе с преимуществами распространения (в согласии с идеями Либертини). В результате этого  $\theta$  сильно зависит от способа размножения. Эта величина

увеличивается значительно для случая полового размножения, приводя к существенным выгодам старения для двуполых организмов по сравнению с однополыми. Более быстрая смена поколений создаёт больше вариаций во времени. Следовательно,  $\eta$  надо разделить на  $(1 - \Delta g)$ ;  $f_{g,\Delta g} = (1 + \eta / (1 - \Delta g))^{g \cdot \Delta g} - 1$ . При вычислениях выгод смены поколений для популяции необходимо учитывать её размер и распределение вариаций.

## ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ДЛЯ СОКРАЩЕНИЯ ЖИЗНИ

В мире, где распределение в каждой группе несовершенно, субпопуляции обитают в более или менее изолированных ареалах и имеют некоторые различия, такие как средняя продолжительность жизни. Это происходит потому, что эволюция обычно концентрируется на одних признаках, в то время как другие побочные характеристики остаются несовершенными. Старение может проявиться в популяции как побочный эффект более выгодной адаптации или генетического дрейфа. Эффект разделения был установлен на высокоинбредных линиях мышей, где дрейф генов практически исключён. Тем не менее это не предотвращает генетические изменения, за которыми следуют существенные изменения фенотипа [45]. Если преждевременная смерть происходит из-за адаптивных или неадаптивных причин, таких как predisposition к раку или инфаркту, субпопуляция с более короткой продолжительностью жизни должна будет эволюционировать быстрее и, следовательно, будет доминировать в группе как более адаптированная. Скорее всего, это может произойти через несколько этапов разделения, смешения и отбора, как описано для развития предупредительного крика [27]. Можно ли рассматривать в этом случае predisposition к болезням, как предпосылки запрограммированной смерти? Весьма вероятно, что такой непреднамеренный отбор привёл к различным причинам смерти, поскольку природе все равно, какой путь был выбран, если результат устраивает. Необходимо определить эти неадаптивные несовершенства, которые могут косвенно поддерживать старение/смерть.

То, что позже можно было бы считать полезной смертностью, могло быть вызвано окружающей средой по совершенно другой причине. Примером такой ситуации могут служить бархатцы (популярные декоративные растения), которые не выживают зимой в Центральной Европе и могут распространяться только семена-

ми. Такая вынужденная «однолетность» может проявиться генетически со временем.

RQH даёт ещё одно объяснение того, почему старение могло эволюционировать. Далее старение было предложено как адаптационный механизм, который является результатом накопления повреждений, а не конкретной программой [46], что было основано на идее RQH с постоянной конкуренцией коэволюционирующих паразитов и хищников. Этот подход, по-видимому, основан на идее выгодного, но косвенного отбора. Также упоминалось, что старение могло возникнуть, чтобы ограничить распространение болезней [47]. Тем не менее RQH кажется наиболее разумным объяснением того, почему мог возникнуть адаптивный механизм старения. Эта гипотеза описывает потребность в высокой способности к адаптации и, следовательно, в большом количестве вариаций. Лайвли отметил, что в расчётах для отбора на половое размножение необходимы как распространенные, так и высоковирулентные инфекции [48–50], что ограничивает общую применимость RQH [51]. Он установил, какая может быть цена возникновения пола, если используется подход, принимающий во внимание дополнительные расходы для оценки потенциальных затрат на сокращение продолжительности жизни [51]. Оказалось, что необходимы нереально большие изменения/адаптации, чтобы объяснить возникновение пола в этих моделях. Две из этих моделей пытаются объяснить возникновение пола только одной эволюционной потребностью. Однако в дополнение к взаимоотношениям хозяин/паразит и хищник/жертва существуют и другие движущие силы адаптации многомерного характера, такие как разнообразная внутри- и межвидовая конкуренция за ресурсы (пища, пространство) и приспособление к окружающей среде. Только определенный процент адаптаций может быть необходим для конкретной цели межвидовой борьбы. Следует отметить, что симуляции, в которых смерть кажется полезной на основании сокращения жизни поколений [15, 52, 53], были отклонены на основании таких же аргументов о нереально быстро изменяющихся полезных мутациях и условиях окружающей среды [2].

Далее было отмечено, что частота спонтанных мутаций у *Drosophila* примерно одна на поколение [54], и из этого был сделан вывод, что количество полезных мутаций должно быть гораздо меньше. А мутации, вызывающие существенный положительный эффект, должны быть особенно редкими. Таким образом, чтобы достичь более реалистичных уровней мутаций, доля носителей должна быть настолько мала, что за-

программированное старение не может развиваться [2]. Следует добавить, что в процитированной статье Кейтли упомянуты два альтернативных расчёта с примерно втрое более высокими скоростями мутаций. Но более существенным фактором является то, что мутации – это только один источник генетической варибельности, помимо гомологичной рекомбинации, иммиграции, эмиграции или транслокации. И наиболее важным фактором, определяющим разнообразие организмов, является комбинация генов (полигены). Принимая это во внимание, можно заключить, что мутации вряд ли являются основными наследственными двигателями эволюции. Эта идея может быть поддержана долгосрочным эволюционным экспериментом, в котором мутации, по-видимому, подтверждают эволюционные шаги. Все же выгодное новшество появилось благодаря модуляции генома, когда дупликация гена транспортёра цитрата сопровождалась дополнительной транслокацией правильно расположенного аэробного промотора [55]. Редкость таких явлений в большом геноме должна сопровождаться, помимо смены поколений, высокой частотой. В противном случае такая ситуация была бы маловероятной. Благодаря мейозу и всем последующим типам рекомбинаций такие необычные события более вероятны во время спаривания.

Кейтли также предполагает, что вредные мутации могут удаляться, потому что потомство с негативным воздействием не будет развиваться [54], что демонстрирует недооцененный природный фильтр. Почти 43% из более чем 50 000 рожавших женщин сообщили, по крайней мере, об одном самопроизвольном аборте в первом триместре [56], и при этом нет сообщений о проблемах с оплодотворением. Беременность – это довольно затратный и опасный процесс, и непригодные к жизни организмы, скорее всего, будут удалены на ранних стадиях процесса. Равного распределения между вредными и полезными признаками не следует ожидать, так как явно негативные будут заранее отобраны. Таким образом, частота мутаций не кажется подходящим инструментом для предположения о способности образовывать новые вариации в каждом поколении. Предполагается, что суммарное количество преимуществ может быть больше, особенно в случае полового размножения. Одной из таких выгод может быть то, что спаривание помогает удалять вредные мутации путём рекомбинации [57–59] – ещё одна гипотеза, которая может объяснить развитие полового размножения (гипотеза храповика Мюллера). Предотвращение проблемных генетических накоплений, таких как мутации, также может способ-

ствовать использованию преимуществ смены поколений. Однако другой аргумент, отрицающий идею выгоды смены поколений, указывает, что некоторые модели не подходят для полового размножения, так как половое размножение делает возможным возникновение поколения детей, которые объединяют нестаряющийся генотип одного родителя с обнаруженной полезной мутацией (мутациями) у другого родителя — потомство «мошенников» [2]. Этот аргумент подходит для симуляции межвидовой конкуренции и гомогенно распределённых агентов. Предположим, что старение (адаптивное или косвенное) может иметь большее значение в межвидовой конкуренции, что является наиболее разумным объяснением для развития полового размножения. В этом случае уже существующие модели с несмешивающимися компонентами должны подойти для выяснения полезности старения. Однако до сих пор модели не могут объяснить само появление старения.

### СИМУЛЯЦИЯ СТАРЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛИ MASON

MASON — это регулярно используемая модель [60] для имитации эффектов изменённой продолжительности жизни, когда агенты сохраняются в двумерном мире, двигаясь, размножаясь и умирая [2]. Чтобы проверить предположения Голдсмита, воспроизводство агентов в MASON зависит от достижения возраста зрелости и от набора генов, которые могут иметь значения (аллели) в пределах от 0 до 1, которые вносят аддитивный вклад в вероятность воспроизведения (фертильность). Эволюция в этом случае направлена, так как фертильность имеет только положительное значение без всяких недостатков, таких как повышенное потребление энергии. Кроме того, в модель введён переключатель, утверждающий, что аллели, мало влияющие на фертильность, будут постепенно утрачены. Чтобы это предотвратить, направление отбора периодически переключается в противоположную сторону (т.е. в этом случае аллели с малыми значениями приводят к высокой фертильности). Необходимость переключателя для продолжения эволюции кажется неестественной для моделирования постоянного развития. Более гибкие и требовательные факторы могут понадобиться со своими затратами и преимуществами. Идея эволюционной теории игр (EGT) может больше подходить для таких симуляций. Агенты должны взаимодействовать друг с другом на разных уровнях в непрерывных циклах, обследовать различные стратегии, которые влияют

на то, как определенные навыки отдельных фенотипов улучшаются или терпят неудачу с течением времени. Изменение приспособленности уникальных фенотипов, в свою очередь, влияет на частоту их встречаемости в популяции. *In silico* модели могут потребовать большей гибкости в разных конкурирующих стратегиях, чтобы обеспечить аутентичное поведения эволюции, и конкуренция может быть самым критическим компонентом, увеличивающим давление естественного отбора, которое двигает прогресс. В случае такого многомерного противостояния в симуляции агентам должно быть разрешено умирать, если их фенотип неконкурентоспособен по сравнению с резвившимися потомками. *Независимой от возраста экологической смертности, связанной с окружающей средой* [ $\gamma$ ], может быть недостаточно для поддержки естественного количества новых фенотипов. В этой модели многие потомки не будут возобладать так же, как их родители, что не является проблемой, так как некоторые новые агенты будут иметь преимущества, которые подходят лучше для будущих суперстратегий групп, и такие особи будут размножаться в среднем более эффективно. Согласно этому предположению, значение имеет не общее количество, а общее выживание потомства, которое может быть обеспечено несколькими адаптациями, такими как меньшее по количеству, но более развитое потомство. Поэтому, если множественная конкуренция отсутствует, как могут развиваться сложные поведенческие стратегии? Если такие стратегии не возникают, то не будет возможности развития отбора более высокого уровня, что требуется для старения. Максимальная продолжительность жизни, кажется, увеличивается постоянно в модели, адаптированной согласно гипотезе Голдсмита. Возможно, это единственный вариант, при котором возможен успех группы. Такое отсутствие альтернатив, по-видимому, является причиной постоянного увеличения продолжительности жизни.

Наиболее убедительные модели MASON [2] основываются на концептах Martins [52, 53]. В первой модели, предложенной в 2011 г., вновь созданные агенты могут конкурировать с существующими за место обитания, причём каждая *индивидуальная особь* [ $i$ ] преобладает пропорционально  $f_i(t)$ . Агент *родитель* [ $i$ ] и *потомок* [ $j$ ] конкурируют во *времени* [ $t$ ], и агент *родитель* выживает с вероятностью  $f_i(t)/(f_i(t) + f_j(t))$ . Родитель наследует свою собственную приспособленность, а  $+/-$  *мутации* [ $M$ ] добавляются в каждом поколении ( $f_j = f_i + m$ ;  $m = 0, +/- M$ ). Фактор *скорости изменения окружающей среды* [ $d$ ] используется для уменьшения приспособленности на каждом временном этапе  $f_i(t+1) = f_i(t) - d$

( $d \geq 0$  для каждой особи ( $i$ )). Вторая модель последовала в 2014 г., в которой параметр  $d$  избегали. Введение случайной смертности видится полезным, но является ли введение новых правил борьбы для новых агентов реалистичной ситуацией, не совсем ясно. Параметр  $d$  может быть более подходящим для описания экосистемы. В модели отмечено, что угасание приспособленности, вызываемое  $[d]$ , происходит так быстро, что условия окружающей среды меняются значительно в течение жизни индивидуума [2], но если один гипотетический организм живет примерно в 10 раз дольше, чем другой (как использовано в этих симуляциях;  $\max \text{Lifespan} = 5$  против 50), соответствующие изменения могут произойти в течение этого времени. Следует учитывать, что уменьшение приспособленности  $d$  происходит не так часто в связи с изменениями в ареале обитания во времени. Более вероятная ситуация может заключаться в накоплении последствий случайных травм у особи (что близко к идее Вейсмана). Но, скорее всего, основные факторы, влияющие на  $d$ , зависят от изменившихся интересов/стратегий популяции, что является следствием EGT. Теория указывает, что если особь приобретает полезный признак, который позволяет ей использовать новые ресурсы или использовать их лучше, чем конкурент, такой признак широко распространяется в популяции. Это происходит до тех пор, пока борьба за ресурсы не становится такой жестокой, что приобретение нового признака становится более выгодным. Такой сценарий можно проиллюстрировать на примере золотоискателя, который нашёл золотую жилу. Другие старатели, узнав об этом, тоже собираются в этом месте до тех пор, пока их не становится слишком много, и добыча золота в этом месте становится невыгодной, в то время как открытие совершенно другого бизнеса, например салуна, будет более выгодно, чем копать золото. Чтобы показать изменение стратегий в популяции, можно использовать моделирование эволюции, предложенное MinuteLabs.io & PRIMER (ML&P). Вопрос состоит не в том, подходит ли модель для ответа на вопрос о развитии старения, и не в том, насколько подходящие параметры (такие как высокая скорость изменений в каждом поколении) и размер модели и количество агентов выбраны. Важно то, что несколько преимущественных факторов (скорость, размер и чувства) могут изменяться в этой многомерной эволюции в соответствии с изменяющимися затратами. Агенты в среднем развивают свои признаки постоянно в новых комбинациях, поэтому они отличаются от предыдущих признаков старых конкурентов. Изменения в большинстве награждаются луч-

шим выживанием и более успешными потомками, как показано с помощью EGT для развития скорости и чувств среднего агента в течение нескольких поколений (рис. 2). Флуктуация параметров указывает на постоянное адаптационное давление от окружающих агентов, возникающее вследствие внутри- и межвидовой конкуренции, которую модель должна учитывать. Поэтому новые комбинации могут быть полезными для выживания в нишах. Такая успешная адаптация может установиться, если будет доступно большее количество пищи, поскольку, по-видимому, это способствует установлению субпопуляции хищников. К сожалению, такие наблюдения трудно подтвердить экспериментально, так как детальные наблюдения за всеми индивидуальными агентами в течение нескольких поколений невозможны. Однако модель Мартина 2011 г. с дополнительными подбором значений  $d$ , вероятным для EGT, оказалась наиболее ценным предложением по моделированию и использовалась соответствующим образом.

Фактор  $d$  можно избежать в моделировании, основанном на ML&P-модели, поскольку давление адаптации, подобное EGT, уже задано. В этом случае средняя жизнь агента составляет примерно два поколения вследствие ограниченной пищи, но агенты могут достичь более долгой продолжительности жизни в модели. Если агенты с неограниченным и ограниченным мак-

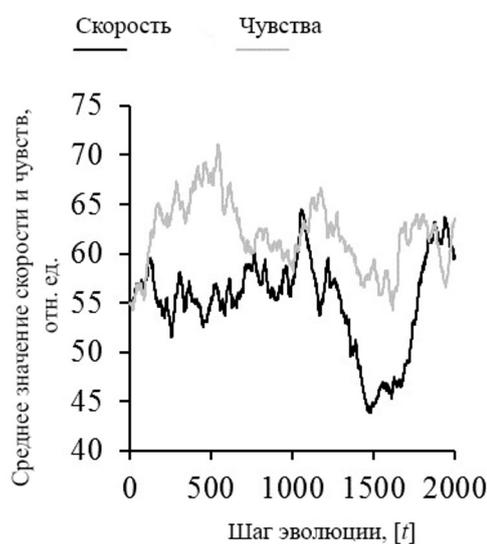
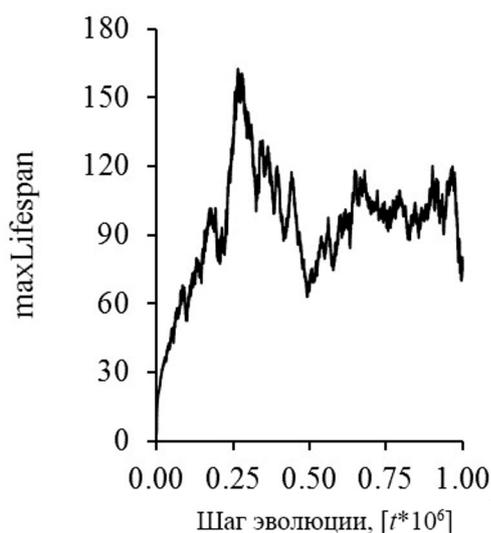


Рис. 2. Среднее изменение параметров скорости и чувств в течение максимального регулируемого жизненного цикла  $[t]$ . Количество дней — 2000; случайное потомство — 666 666; пища — 50, функция «изменение пищи во времени» была деактивирована, использовались только «blue blobs». Следующие параметры были использованы: число «blobs» вначале — 50; энергия — 500; скорость — 55; размер — 6; чувства — 55;  $\sigma^2$  скорость — 0,5;  $\sigma^2$  размер — 0,5 и  $\sigma^2$  чувства — 0,5

симальным числом поколений будут участвовать в межвидовой конкуренции, часто выигрывающие стареющие агенты могут указывать на то, может ли смерть быть выгодной. Тем не менее в этой модели необходимо существенно увеличить число агентов, чтобы она была подходящей для исследовательских целей. Кроме того, необходимо добавить более или менее изолированные области для изменяющихся временных интервалов. Дополнительные эволюционные возможности, такие как изменения окружающей среды, доступ к пище и её качество или контроль над паразитами/хищниками, скорее всего, не только улучшат предсказательную силу модели для старения, но, вероятно, даже определяют результат моделирования. Кажется, что чем более многомерная симуляция используется, тем более вероятно, что более быстрая эволюция будет выгодна.

В случае, когда половое размножение доминирует над однополым в модели, уровень разнообразия, требуемый для такой *in silico* экосистемы, может больше соответствовать природному уровню, даже если он невероятно высокий. Параметры, которые помогают уже взрослым особям лучше выживать, могут быть более реалистичными. Максимальная продолжительность жизни в таком случае будет больше зависеть от эволюционной приспособленности, чем от таких обстоятельств, как случайное распределение пищи. Например, введение параметра «время взросления», в течение которого параметры молодых агентов заингибированы, может быть



**Рис. 3.** Колебания  $\max\text{Lifespan}$  в течение 1 млн поколений [t]. Размер мира —  $250 \times 250$ ;  $M = 0,03$ ;  $d = 0,01$ ; начальный  $\max\text{Lifespan} = 3,0$ ;  $\text{epsLifespan} = 0,2$ ;  $b = 1$ . Такие параметры, как потомство 869 413 082 и двуполые агенты, были использованы

подходящей стратегией. Кроме того, возрастные преимущества в обучении были бы полезны для повышения значимости подхода к моделированию старения, например, с помощью функции  $\ln(x)$ , которая вначале является сильной, а со временем уменьшается.

Формирование стабильной максимальной продолжительности жизни ( $\max\text{Lifespan}$ ) в модели MASON рассматривается, как показатель оптимального возраста и, таким образом, является основой возникновения запрограммированного старения. Постоянное увеличение этого параметра указывает на противоположную ситуацию [2]. В отличие от оригинальной публикации, постоянное увеличение  $\max\text{Lifespan}$  не наблюдалось. Даже для двуполых агентов этот параметр осциллировал в широком диапазоне, когда этот параметр отслеживался в течение большого числа поколений (рис. 3). Этот факт может противоречить аргументу, что увеличение продолжительности жизни всегда выгодно, и что это всегда будет происходить, если не появятся некие ограничения, такие, например, как повреждения ДНК.

Если агенты выигрывают/проигрывают более долгоживущим агентам в битвах *in silico*, это может предоставить наиболее ценное доказательство преимуществ старения. Это может помочь определить, что является критически важным: большая эволюционная приспособленность или большее количество потомков? Если параметры выбраны подобно тому, как и в оригинальной публикации [2], однополые агенты с неизменяемой продолжительностью жизни ( $\text{epsLifespan} = 0$ )  $\max\text{Lifespan} = 5,5$  могут выиграть (1 из 7 битв; рис. S1, А в Приложении) у агентов с  $\max\text{Lifespan} = 60$  в случае, когда нет изменений в окружающей среде ( $d = 0$ ), что делает развитие старения маловероятным, но не исключает его. При этом, если двуполые агенты с неизменяемым  $\max\text{Lifespan} = 40$  конкурируют с агентами с  $\max\text{Lifespan} = 500$  ( $d = 0$ ), более быстро стареющая популяция имеет почти такие же шансы выиграть (выиграно 11 из 23 битв; рис. S1, В в Приложении). На этом основании можно предположить, что увеличение  $\max\text{Lifespan}$  выше некоего предела не даёт добавочных преимуществ в этой модели, что было бы интересно исследовать, так как ожидается, что агенты с более длительным сроком жизни будут постоянно выигрывать, если исключить биологический износ. Вероятно, относительные эффекты, такие как количество агентов или их распределение, могут иметь больший эффект, чем продолжительность жизни. Такие случайности могли бы сделать модель не совсем подходящей для предсказания преимуществ

старения, и начальные условия могут значительно влиять на конечный результат. При этом нет шансов, что двуполые агенты с коротким  $\text{maxLifespan} = 5,5$  могут выиграть у агентов с  $\text{maxLifespan} = 60$  ( $d = 0$ ). Короткоживущие агенты с трудом получают возможность достичь ~250 поколений (рис. S1, С в Приложении) до вымирания, в то время как вскоре после начала моделирования почти все ячейки оккупированы агентами с более высоким  $\text{maxLifespan}$ , и стареющие агенты могут превалировать только с большим трудом. Возможно, быстро стареющие агенты не имеют шансов накопить эволюционную приспособленность. В начале симуляции популяция стареющих агентов уменьшается за счёт более быстрой смерти, которую долгоживущим агентам просто нужно пережить. Уже уменьшенная популяция будет иметь меньше генетических вариаций, что уменьшает эволюционную приспособляемость, создавая, таким образом, дополнительное препятствие. Разделение популяции может способствовать разрешению такой неудобной ситуации для группы. В природе географическая изоляция, впервые описанная Эрнстом Майем, является наиболее известным способом разъединения. Поэтому в модель должна быть включена опция для разделения популяций поровну в течение регулируемого периода времени, прежде чем им будет разрешено сражаться. Преимущество более быстрой адаптации должно быть более важно в таких условиях, чем начальные условия. Это тоже может уменьшить гетерогенное распределение агента, но, по-видимому, нет никаких причин, по которым две популяции не должны развиваться раздельно до того, как они встретятся на общей границе. Это кажется более реалистичной ситуацией, например, когда исчезли географические барьеры. Для генерации старения *in silico* могут потребоваться несколько изолированных островов.

Результаты моделирования, по-видимому, зависят от того, как быстро вид должен приспособиться к таким силам, как RQH или в целом к EGT. Необходимость адаптироваться через меж- и внутривидовую конкуренцию тоже может происходить быстрее, чем ожидается, а сложность модели тоже, по-видимому, является фактором, который легко недооценить. Чем более детальная модель используется (количество, качество, распределение ресурсов, хищников, и т.д.) и чем масштабнее моделирование, тем больше вероятность того, что адаптация повлияет на популяцию, и большее давление может потребоваться для преобладания изменений.

Если половое размножение теоретически достаточно выгодно для установления в симуляциях с довольно высокой скоростью адаптации,

то, как отмечалось ранее, должна присутствовать по крайней мере такая степень адаптации, чтобы имитировать естественную систему *in silico*. Чтобы определить эти параметры, бесполое агенты должны были конкурировать с половыми в модели Мартинса 2011 г. Бесполое агенты должны были иметь преимущество более быстрого экспоненциального размножения (в 2 раза больше агентов на каждое поколение). Половые агенты должны были иметь более высокую эволюционную приспособленность за счёт обмена наследуемой информации и повысив изменчивость. Вероятность выигрыша будет определяться по стандартным правилам, но логично предположить, что сражение должно произойти дважды, если бесполое потомство сталкивается с уже оккупированной территорией. Параметры, поддерживающие двуполое размножение, могут помочь определить, какие корректировки модели будут более соответствовать реальной ситуации.

Изменения генома могут произойти за счёт накопления мутаций или комбинированного обмена, эффект которых суммируется, но конечное преимущество будет синергично во времени. Чтобы изменения смогли закрепиться, они должны в какой-то степени быть уместны, что, скорее всего, возможно только в предположении относительного улучшения. Наиболее существенной предлагаемой корректировкой модели *in silico* является то, как эволюционная приспособленность меняется от поколения к поколению. В модели Мартинса такие параметры, как преимущество распространения гена и большее число агентов, возникающих в связи с быстрой сменой поколений в течение определённого промежутка времени, введены автоматически. Мутации и другие возможные сложные комбинации генов способствуют общей изменчивости и должны быть адаптированы. Поэтому предлагается заменить  $M$  на *относительную изменчивость* ( $\theta$ ), которая умножается каждое поколение ( $f_j = f_i \times v$ ;  $v = 1, +/\theta$ ), что является следствием предполагаемой выгоды от смены поколений за счёт сложных процентов, уже упоминавшихся в разделах выше. Подобные относительные модификации, вероятно, будут правильными для  $d$  и  $\text{epsLifespan}$  (принятое в модели изменение продолжительности жизни в каждом поколении), и поэтому тоже могут быть использованы.

Чтобы продвинуть эволюцию, требуется определенная средняя величина приобретённых преимуществ на каждую смену поколений. Если эволюционная приспособленность будет увеличиваться в модели путём прибавления более или менее постоянной величины в каждом поколении, относительная приспособленность в нача-

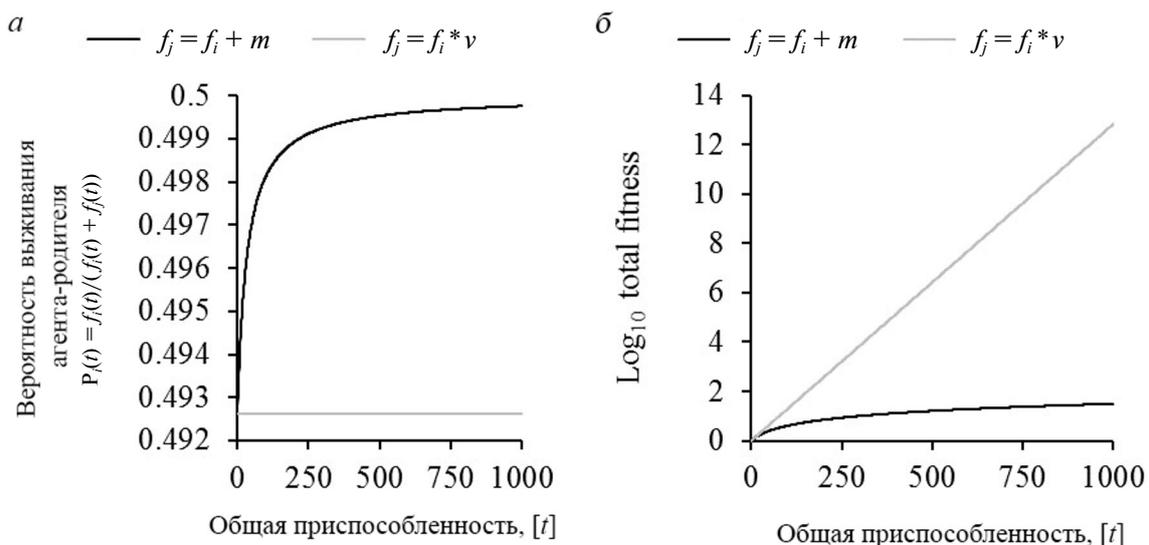
ле была бы высокой. После нескольких поколений базовая приспособленность группы увеличится и достигнет высокого уровня. Дальнейшее добавление постоянного значения внесёт лишь небольшой вклад в общую накопленную способность. В такой ситуации общая приспособленность потомства не будет сильно отличаться от приспособленности родителей. Величина относительного преимущества будет несущественной, так как она приближается все ближе к нулю с каждым следующим поколением. Эволюция, основанная только на незначительных изменениях, всё же может быть успешна в моделях *in silico*. Вклад случайных эффектов, таких как количество и распределение агентов, могут иметь здесь большее значение, чем эволюционная приспособленность. Почти одинаковый шанс на успех для агентов с  $\max\text{Lifespan}$  40 и 500 может быть намёком на такую ситуацию. Если больше нет существенных различий в приспособленности для каждого поколения, случайные события, вероятно, решают, кто выживет в природе. Отбор будет бессистемным, так как направление прогресса потеряно; сила, направляющая эволюцию, исчезнет, и эволюция остановится.

В качестве упрощённого примера без отрицательной наследственности используется вероятность победы родительского агента  $P_i(t)$  в моделировании MASON. Эволюция организма начинается с уровня приспособленности 1, что является обычным начальным условием, который увеличивается с каждым поколением на положительную величину  $0,03 M$ . В первом поко-

лении вероятность находится на уровне  $\sim 0,492611$  ( $1/(1 + 1,03)$ ), в то время как во втором она увеличивается до  $\sim 0,492823$  ( $1,03/(1,03 + 1,06)$ ). Вероятность становится равной ( $\sim 0,5$ ), так как преимущество относительной приспособленности уменьшается с каждым поколением, в то время как общая приспособленность растёт. Для сравнения, преимущество остаётся постоянным в случае преумножения относительного преимущества (рис. 4, а). Приспособленность, следовательно, увеличивается экспоненциально благодаря предлагаемой адаптации (рис. 4, б). Благодаря такой впечатляющей экспоненциальной функции даже малейшие изменения в продолжительности жизни могут привести к существенному увеличению приспособленности для короткоживущих особей, которое может проявиться через несколько поколений. Из этого могла возникнуть высокая выгодность смерти.

Было отмечено, что половое размножение ускоряет достижение наилучших генетических комбинаций, в то время как старение ускоряет распространение выгодных генов и удаление вредных [44]. К этому утверждению можно добавить, что старение способствует генетическим выгодам, особенно в случае полового размножения.

В случае битвы между агентами, когда  $\max\text{Lifespan}$  зафиксирован, только приспособленность может меняться. Поэтому в случае полового размножения модель лучше скорректировать таким образом, чтобы сделать её более естественной, что, вероятно, также усилит преимущества спаривания, согласно гипотезе Фи-



**Рис. 4.** Сравнение модели MASON для вероятности выживания родительских агентов  $P_i(t)$  (а) и общей приспособленности на поколение  $[t]$  (б). Были использованы начальные параметры моделирования Matrins ( $f_j = f_i + m$ ;  $m = 0$ ,  $+/- M$ ) и предложенные модификации ( $f_j = f_i * v$ ;  $v = 1$ ,  $+/- \theta$ ). Начальная величина была установлена на уровне 1, а коэффициент положительного эффекта –  $0,03$  для  $M$  или  $\theta$

шера—Мюллера. Вероятно, это также уменьшит требуемую в модели изменчивость до более приемлемого уровня. Вместо одного значения приспособленности должно быть несколько (по крайней мере, два). Представляют ли эти значения полезные гены или адаптации (защита, охота за пищей, умение скрываться, иммунная защита), является вторичным. Эти значения могут случайным образом улучшаться или ухудшаться на некоторую (относительную) величину, при этом общая пригодность определяется средним значением. Таким образом, агент может выиграть битву, даже если одна из его адаптаций (умение прятаться) развита не очень хорошо, в то время как другая (защита) была бы довольно выгодной. При спаривании, как и при мейозе, каждая величина получена случайным образом от одного из родителей. Таким образом, легко себе представить, что особенно удачные рекомбинации будут активированы, предоставляя существенные преимущества агентам, размножающимся половым путём. Чем более разнообразны эти гены или приспособления, тем больше будет преимущество полового размножения, и тем более вероятным будут скачки в эволюционной приспособленности.

Поправки, предложенные здесь, необходимо обсудить, и они могут быть очень полезными. Однако считается, что хотя моделирование заставляет задуматься и обогащает дискуссию об эволюции старения, эти модели всё ещё слишком просты и приблизительны, чтобы ответить на вопрос об эволюции старения в реальном мире. Можно считать, что хотя классические интерпретации эволюции старения находятся в резком контрасте с идеей запрограммированного старения, истина может быть где-то посередине [46], что кажется весьма разумным.

### МЫСЛИ ВЕЙСМАНА О НЕАДАПТИВНОМ СТАРЕНИИ

Самый популярный в наше время взгляд на неадаптивное старение был описан Вейсманом в его поздних работах. Он считал, что новые формы (как и органы) должны быть не только созданы, но и поддержаны отбором. Если нет необходимости поддерживать адаптацию, точность будет уменьшаться, так как дефекты появляются случайным образом и уже не устраняются отбором. Вейсман назвал такое развитие панмиксией (стр. 62–63) [25] и предположил, что функции тоже проходят через этот процесс. Поэтому, когда природа перестает обращать внимание на бессмертие, начинается уничтожение. Это могло бы случиться с бессмертным телом

(сомой), так как другие функции, такие как движения и возбудимость, были бы более важными. Действительно, он был первым эволюционистом, обсуждающим адаптивное и неадаптивное старение. Это весьма удивительно, так как известные отцы неадаптивных теорий Медавара и Уильямса несоразмерно критиковали Вейсмана. Для полноты обсуждения необходимо отметить, что De Grey назвал идею Медавара «предвестником Дж. Б. С. Холдейна» [3]. Медавар и Уильямс просто полагались на ранние идеи Вейсмана об адаптивном старении, несмотря на то что Вейсман уже в своих ранних эссе понял, что особь теряет свою ценность для вида после размножения, за некоторыми исключениями, такими как родительская забота (стр. 9) [23]. Прежде чем предложить идею панмиксии, Вейсман уже допускал эволюционную бесполезность пострепродуктивной ситуации, когда становится очевидным снижение давления естественного отбора на старение. Это может быть критическим пунктом в теории старения Медавара, основанной на накоплении мутаций [61] и родственной теории антагонистической плейотропии [62], предложенной Уильямсом. Вейсман даже предполагал, что смертность развилась бы быстрее, если бы другой выгодный признак (тело) развился бы взамен (стр. 645–646) [63], что связано с основной идеей Уильямса — полезные для эффективного/раннего воспроизведения гены будут отобраны, даже если они могут привести к своевременной смерти. В своё время Вейсман ничего не знал о генах или мутациях; он утверждал, что существует уменьшающееся несовершенство в наследовании не очень важных органов/функций, и поэтому он практически предвосхитил основную часть теорий Медавара и Уильямса, не уточняя геномной причины. Медавар тоже упоминает предполагаемую логическую ошибку, которую, по его словам, его студент назвал «порочным кругом». Он писал, что Вейсман предполагал, что старые особи вида изношены и ветхи (в таком же состоянии, происхождение которого он намеревается вывести), а затем выдвигал предположение, что из-за того, что эти постаревшие особи занимают место здоровых, естественный отбор должен привести к истреблению больных и старых. Интересно, что Медавар предлагал возможный ответ в этой же статье: «Следующая ловушка состоит в том, что популяция предположительно бессмертных животных, подверженная опасностям реальной смерти, состоит в большинстве своём из очень старых особей и относительно маленького числа запуганных молодых, которые путаются между ног стариков». Медавар мог сам попасть в такую логическую ловушку, так как он не верил в то,

что кратковременный процесс отбора достаточно эффективен, чтобы преодолеть преимущества взрослых или опытных организмов. Это отрицало бы идею порочного круга. Подобно Дарвину и Уоллесу, Вейсман был убеждён, что селекция происходит очень маленькими шажками (стр. 47) [64], которые, вероятно, исключают предположение, что молодые эволюционируют достаточно быстро, чтобы вытеснить старых.

Медавар дальше критиковал эту теорию, приводя статистический пример с пробирками: при нормальных условиях объект, который не уничтожается со временем, будет уничтожен случайно с определённой вероятностью ( $e^{-b^*x}$ ). Цель этого была показать, что предположения Вейсмана о том, что естественное старение бесполезно, так как увеличение продолжительности жизни должно быть непрактичным из-за случайных стихийных бедствий. Следует отметить, что Либертини использовал похожий пример существования определённой вероятности, но предполагал другое допущение. Он сравнивал гипотетическую смертность, основанную на случайности, и указал на увеличенные уровни смертности с возрастом у зебр и буйволов, что привело его к заключению, что старение может активно увеличивать уровень смертности [15]. Тем не менее Вейсман признавал, что смерть — это действительно случайное событие для каждого индивидуума, но поддаётся расчёту для популяции, и предполагал, что каждый вид должен размножаться как можно раньше и как можно быстрее (стр. 12–13) [23]. Он заявил это ещё до того, как начал обсуждать свою теорию износа, и упомянул бесполезность долгой жизни для некоторых особей, приводя в пример насекомых, так как почти все они довольно рано становятся жертвами своих врагов (стр. 24) [23]. Вейсман показал, что он принял во внимание статистические доводы Медавара о случайности смерти и никогда не ставил под сомнение тщетность продления жизни во многих случаях. Решающее значение имеют его объяснения возможной целесообразности сокращения жизни.

В своей теории износа Вейсман не утверждает, что невозможно идеальное восстановление незначительных повреждений; его мысли вращались вокруг факта, что полная целостность («*in integrum*») и идеальное восстановление всех потенциальных повреждений вряд ли можно себе представить (стр. 30–31) [23]. Медленное развитие процесса (травма сегодня и через 10 лет) является ещё одним нюансом и вставками в текст, которые можно воспринять во всей полноте только на языке оригинального издания. Это подразумевает, что индивидуум может быть

приспособленным к жизни в течение долгого времени, может быть веками, пока все эти небольшие невосстанавливаемые повреждения не накопятся и не приведут к смерти. По мнению Вейсмана, если особь занимает свою нишу слишком долго, это ускоряет приход смерти. В среднем смерть предотвращает слишком продолжительную жизнь. Это важно, потому что Медавар строит свои аргументы (как в случае с порочным кругом) на базе воображаемого организма, который быстро деградирует, а не на организме, который ведёт здоровую жизнь долгое время.

Тогда зачем Вейсман защищал идею естественной смерти в своих ранних работах, в то время как он понимал необычность некоторых ситуаций? Для него было настолько само собой разумеющимся, что для процесса отбора важны интересы вида, а не индивидуально организма, что он считал это базовой идеей своей лекции, и отказывался говорить об этом, так как считал, что любой, кто действительно задумывался о процессе отбора, должен знать об этом (стр. 9) [23]. Весьма вероятно, что идеи Вейсмана базировались на отборе более высокого уровня, что может быть ключевым моментом, если в наши дни можно оправдать запрограммированное старение.

### ПРОТИВОРЕЧИВОЕ НАСЛЕДИЕ ВЕЙСМАНА

Теории Вейсмана должны исследоваться в широком контексте; в противном случае это, вероятно, приведёт к неполному пониманию его образа мыслей. Вейсман знал, что предложенная им теория износа является очень гипотетической; он отметил непосредственно в начале своего объяснения, что вряд ли можно предположить, что бессмертная особь может избежать все случайности, разрушающие жизнь, бесконечно (стр. 30) [23]. В своих работах он обычно приводит слишком много упрощённых и, соответственно, несовершенных примеров, иллюстрирующих его идеи. В более поздней работе он ответил на критику своего великого современника (Александра Вильгельма Гётте), что он никогда не думал о борьбе между бессмертными и смертными особями, как это иногда предполагается в наши дни. Вейсман предполагал, что получить пользу для группы можно уже за счёт сокращения продолжительности жизни (стр. 43) [64].

В более поздних работах Вейсман отвергал своё прежнее представление о смерти и оправдывал её существование необходимым разделением на бессмертный зародыш и высокоспециа-

лизованные клетки тела (сомы) в высших организмах. Он предполагал, что зародышевые клетки сделали постоянное выживание всего организма ненужным и даже непригодным для сохранения группы (стр. 306–307) [65]. Вейсман уточняет, что тело непригодно для вечной жизни – вероятно, одно из его самым решающим замечанием. В связи с тем, что он не предоставил никаких объяснений, это утверждение нельзя точно интерпретировать, и контекст не сильно помогает в этом смысле. Бессмертные, но менее специализированные клетки могут больше повредить эволюционной приспособленности по сравнению с высоко оптимизированными, но смертными. В таком случае, почему клетки тканей, в которых метаболизм (функции) нарушены, не могут время от времени восстанавливать баланс (регенерироваться)? Этот неразрешённый вопрос упомянут в одном из ранних эссе Вейсмана (стр. 87) [23]. Однако Вейсман все же верил в целесообразность смерти, и не было намёка в его поздних работах, что он отверг идею о приоритете интересов видов (групп). В этом случае было бы важно определить, как это может мешать его неадаптивным идеям? Тем не менее необходимо отметить, что такое утверждение могло быть пропущено в работах Вейсмана, которые эклектичны и всеобъемлющи. Кроме того, он имеет тенденцию вставлять чёткие и ключевые утверждения в абсолютно не относящиеся к делу скучные разделы, поэтому они иногда остаются незамеченными.

### **ОБОСНОВАНЫ ЛИ СПОРЫ О НЕАДАПТИВНЫХ ИДЕЯХ?**

Почему споры об адаптивной или неадаптивной теории старения всё время возвращаются? Может быть, потому, что известны оба обстоятельства: когда природа стремится отобрать полезные для сохранения признаки, а также, когда игнорирует несущественные признаки. Уменьшенная способность к сохранению клеток может быть поддержана компонентами запрограммированного старения, что может указывать на то, что эти две теории не должны быть взаимоисключающими [66]. Можно себе представить и промежуточную ситуацию, когда неадаптивные недостатки приводят к выгодам смены поколений, и поэтому отбираются.

Ответы на три фундаментальных вопроса определяют наше мнение о смерти. Существуют ли выгоды от смерти? Если да, то может ли природа осуществлять надындивидуальный отбор? Если да, то выбирает ли природа косвенно или посредством контролируемого процесса? Если

верить в активный отбор, то будет наиболее разумно рассматривать этот процесс в контексте адаптивных теорий, которые подразумевают существование позитивного отбора для контролируемого окончания жизни, и это было бы запрограммированным старением [67]. Аргументы, свидетельствующие в пользу регулируемого старения и предполагаемые недостатки неадаптивных теорий, были представлены в других публикациях [44, 46, 68].

Для организмов, существующих в больших количествах в ограниченных ареалах обитания, таких как лосось или подёнки в реках, смерть после размножения будет полезна для сохранения ресурсов или потомства, удобрения среды обитания или снижения давления хищник/паразит. Удивительно, что бессмертие или существенное увеличение продолжительности жизни не развиваются у таких видов, как пчелы и муравьи. Увеличение продолжительности жизни наблюдается у репродуктивных организмов, но это увеличение очень далеко от биологического бессмертия. Организмы этой высшей касты хорошо защищены от внешних воздействий, что существенно уменьшает вероятность смерти, вызванной окружающей средой, и у этой группы было достаточно времени (миллионы лет) для развития. Это может указывать на то, что природа не стремится развивать бесконечную продолжительность жизни, так как это до настоящего времени не было обнаружено, даже если это кажется целесообразным и осуществимым.

### **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АКТИВНОГО СТАРЕНИЯ**

Пренебрежение давлением отбора было одной из важных причин отказа от идеи запрограммированного старения. Новое понимание того, что старение широко распространено в природе, уменьшило значимость одного из традиционных аргументов (отсутствие давления отбора) против запрограммированного старения [2], и эту тему, возможно, следует пересмотреть.

Любое сокращение жизни, основанное на неких дефектах, должен привести к косвенному отбору, если это выгодно. Так как пассивный отбор и возможные способы влияния на него ограничены, мы сосредоточимся на активном пути старения. В связи с этим необходимо дать точное определение регулируемого/запрограммированному старению. Либертини предложил, что это и есть активная форма старения, характеризующаяся увеличением смертности с увеличением хронологического возраста в популяциях в дикой природе [15].

Скулачёв считает, что старение способствует прогрессивной эволюции полового размножения [16], предполагая старый эволюционный путь. Вейсман считал, что смерть была изобретена в многоклеточных организмах (стр. 87) [23], тоже склоняясь к раннему эволюционному пути развития. Выглядит вполне логично, что, если запрограммированное старение существует, оно должно было развиваться в первичной жизни. Если идея смерти способствует эволюционным изменениям за счёт быстрой смены поколений, это может быть выгодным и для одноклеточных организмов, что указывает на ещё более древний механизм.

Вычисления должны быть включены в программу старения, и Голдсмит считал, что, если старение преднамеренно вызвано биологической программой, она, вероятно, должна включать часовой механизм [69]. Оловников представил теоретический концепт, в котором независимый астрономический биохронометр регулирует старение [70]. Точные количества могут тоже определяться с помощью хронологического/астрономического времени или по репродукционному номеру. Оба сигнала могут использоваться одноклеточными организмами. Счёт времени с определённой гибкостью может быть основным путём в сложной жизни, в которой зародышевые клетки и клетки тела разделены. Это не исключает начальную активацию программы старения, которая, скорее всего, происходит через половое взросление многоклеточного организма. Такая ситуация, скорее всего, имеет место у *Hydra* [71] и может служить начальной точкой для идентификации метаболических путей, связанных с возрастом.

Воображаемый путь старения, скорее всего, тесно переплетается с ключевыми процессами развития. В противном случае его можно легко деактивировать. В связи с этим Хмелевски упомянул, что возможность прекращения старения посредством мутаций, которые ингибируют генетическую программу, могло бы иметь негативные, или даже иметь полублетальные, или смертельные последствия в дикой природе; он перечислил более слабые модельные организмы, сидящие на диете, а также тяжёлое ингибирование передачи сигналов TOR и инсулина/IGF-1 или проблемное эпигенетическое репрограммирование [72]. Из этого Хмелевски сделал вывод, что такие часто игнорируемые эффекты могут быть причиной ограниченной способности отбора устранять запрограммированное старение, что тоже предполагает связь с летальными последствиями.

Тем не менее старение или метаболические пути, инициирующие старение, могут быть ру-

диментарными и активироваться только в определённых обстоятельствах (у видов, которым присуща семелпария), где это кажется выгодным. Если бы был возможен активный или косвенный возрастной отбор, они, вероятно, также взаимодействовали бы друг с другом.

### ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И СВЯЗЬ С ИЗМЕНЕНИЕМ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Периодическая смена дня и ночи существует с тех пор, как возникла Земля, и, вероятно, является самым стойким счётчиком времени для биологических организмов. Из этого следует, что циркадные ритмы (ЦР) имели возможность возникнуть на ранних этапах эволюции. Следовательно, это может быть наиболее подходящим фактором старения. Отсутствие таких раздражителей могло сказаться на продолжительности жизни организмов, живущих в пещерах или на глубоководье. Например, европейский протей (*Proteus anguinus*), который весит около 15–20 г, может дожить примерно до 100 лет [73], возраст которого, вероятно, также достигает атлантический большеротовый (*Hoplostethus atlanticus*) [74], а Гренландская полярная акула (*Somniosus microcephalus*) в настоящее время считается самым долгоживущим позвоночным (продолжительность жизни  $392 \pm 120$  лет) [75].

Голдсмит отмечал, что ЦР и сезоны спаривания являются самыми полезными биологическими часами [76], хотя он, скорее всего, не рассматривал молекулярные основы этих явлений, как драйверов старения, не смотря на то что уже существовали доказательства ключевой роли ЦР в продолжительности жизни и клеточном старении у живых организмов, а также другие возможные варианты продления жизни [77–80]. Была замечена двунаправленная связь между старением и генами биологических часов: ЦР-гены не только изменялись в процессе старения, более того, наблюдалось обратное, когда мутации модифицировали фенотип старения у плодовой мушки и у мышей [81]. Также упоминалась, что существуют связи между ЦР и окислительным стрессом [82]. Но только недавняя статья осветила ассоциации с запрограммированным старением [83], были описаны корреляции с GSK3B1, влияющими на NRF2. В этой работе особое внимание уделялось антиоксидантному клеточному ответу, опосредованному NRF2, поскольку исходно повышенные уровни NRF2 (и сниженный KEAP1) коррелируют с повышенными уровнями антиоксидантных белков (HMOX1, GSTA1 и NQO1) и, по-видимому, с

увеличением продолжительности жизни в пределах семейства грызунов [84]. Этот процесс может непосредственно регулироваться белками ЦР, например, BMAL1 (через NRF2), о чём свидетельствует снижение транскрипции *Hmox1*, *Gsr* и *Nqo1* в макрофагах [85]. Однако, по-видимому, существует петля обратной связи, в которой NRF2 регулирует ЦР [86]. В обзорной статье также упомянуты другие механизмы регуляции изменения NRF2, зависящие от циклических осцилляций, такие как фосфорилирование, ацетилирование и протеасомная деградация. Кроме того, изофермент GSK3B1 и его многочисленные регуляторные возможности, скорее всего, связанные с NRF2, по-видимому, являются центром возрастных изменений. Тем не менее существуют и другие указания на то, что ЦР оказывают влияние и могут даже быть реальной движущей силой старения, и её следует учитывать.

Мыши с нокаутом генов *Bmal1* или *Clock* демонстрируют уменьшенную продолжительность жизни и фенотипы преждевременного старения, такие как катаракта, саркопения, уменьшение подкожного жира, усыхание органов или дерматит [77, 87]. Особенно удивительным является быстрое развитие клеточного старения у мышей с нокаутом гена *Bmal1* [78], что позволяет предположить существование сигнального пути, который изменяет путь старения не только косвенно, как можно было бы предположить из-за повышенного уровня стресса при нарушенном цикла день/ночь. Например, эффекты изменения жизни у *Drosophila* хорошо описаны для петли отрицательной обратной связи центральных гетеродимеров ЦР, когда делеции *Per* или *Tim* обеспечивали продление жизни, и противоположное происходит, если отсутствовали *Clock* или *Cycle* [88]. Кроме того, у мух в диапаузе наблюдается подавление пути ЦР [89]. Все факты, взятые вместе, могут свидетельствовать о том, что ЦР-путь сильно влияет, по крайней мере на старение.

Другой установленный способ увеличения продолжительности жизни — это ограничение калорий [90], для которого в 2010 г. были выявлены зависящие от продолжительности жизни ассоциации с генами ЦР, такими как «take-out» [91]. При сравнении кормления *ad libitum* (питания, ограниченного по времени) и голодания было показано, что ограничение калорий регулирует экспрессию таких ЦР-генов, как *Per1*, *Per2*, *Cry2*, *Cry1*, *Bmal1* и *Clock* [92]. Ограничение калорий также восстанавливает геномные признаки старения в печёночном транскриптом путём репрограммирования ЦР [93].

Эпигенетические часы — ещё один признак старения [94, 95], в настоящее время они счита-

ются наиболее точным инструментом для определения биологического возраста. Таким образом, примечательно, что некоторые признаки эпигенетического старения/долголетия, кажется, сильно вовлечены в ЦР, например, осциллирующие модификации цитозина перекрываются с возрастными эпигенетическими изменениями ДНК [96]. Кроме того, гиперметилирование и ацетилирование гистонов хорошо коррелируют и часто приводят к эпигенетической транскрипционной отмене, что оказывает влияние на такие гены, как супрессоры опухолей. Интересно, что изменения в ацетилировании белков, как и в гистонах, происходят с возрастом и в результате ограничения калорийности [93], что удивительно, так как ЦР-гены (такие как *Clock*) взаимодействуют с гистонацетилтрансферазами, приводя к циркадным ритмам ацетилирования [96]. Само ацетилирование гистонов тоже вовлечено в старение, следовательно, влияние на продолжительность жизни, вероятно, зависит от ацетилтрансферазы [97].

Вещества, продлевающие жизнь, также тесно связаны с ЦР-зависимыми генами (например, низкие дозы лития для некоторых организмов, таких как *Caenorhabditis elegans* или человек) [98]. Вероятно, это работает через ингибирование белка GSK3B [99], которое связано обратной связью с ЦР [100]. Изоформа GSK3B стабилизирует NR1D1 (REV-ERBA), в то время как литий вызывает протеасомную деградацию и активирует *Bmal1* [101]. Литий влияет также на некоторые другие ЦР-гены, такие как *Per2*, *Cry1* и *Cry2* [102]. Вальпроевая кислота увеличивает продолжительность жизни *C. elegans* [103], изменяет экспрессию *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2*, *Bmal1* и *Nr1d1* [104, 105]. Удивительным является тот факт, что литий и вальпроевая кислота эффективно способствуют репрограммированию клеток, усиливая экспрессию плюрипотентных генов [106], что может быть следствием изменений генов ЦР, также предполагается, что накопление p53, происходящее с возрастом, может быть уменьшено литием [107] и что вальпроевая кислота уменьшает стресс, вызванный старением во время репрограммирования [108]. Кроме того, оба химических вещества также известны как ингибиторы гистонацетилтрансферазы (HDAC), с синергетическими эффектами, а также взаимодействуют с несколькими ингибиторами HDAC, такими как трихостатин А (TSA) [109, 110]. TSA, видимо, необходим для эффективного клонирования мышей (>25 поколений) [111], что является важной информацией, так как ингибирование HDAC запускает механизм, связанный с теоретической возможностью бессмертия соматических клеток. Воз-

возможность переноса ядер соматических клеток (клонирование) доказывает, что каждая клетка имеет возможность стать бессмертной, хотя пути репрограммирования всего организма ещё не изучены. На основании этого можно предположить, что такого рода ассоциации со старением могут быть каким-то образом выгодны. В противном случае тело будет способно к полной регенерации, если это будет выгодно для эволюционной приспособленности, как это наблюдается для *Hydra* [71]. ЦР или затронутые мишени, такие как HDAC, по-видимому, связаны с омоложением.

Другие корреляции тоже стоит отметить. Существует наиболее релевантный против старения препарат, рапамицин [112], и детально описанные гены долголетия *Foxo3* [113] и *Ampk* [114, 115], которые модулируют циркадные ритмы. Карликовые мыши известны своим долголетием и экстремальным сокращением клеток передней доли гипофиза. При этом сильно снижается секреция гормона роста, пролактина и тиреотропного гормона [116]. Эти гормоны известны своей зависимостью от ритма день/ночь и вкладом в старение. Другой гормон, изменяющий дневной цикл – это кортизол, содержание которого можно уменьшить с помощью метформина – вещества, улучшающего здоровье и продолжительность жизни [117]. Перепроизводство кортизола является центральным звеном индуцированной смерти у видов, которым присуща семелпария, таких как лососёвые и сумчатые [118]. Кроме того, хорошо известно, что кортизол снижает активность тимуса и некоторых важных клеток, связанных с иммунной системой [119]. У сумчатых основной причиной смертности, по-видимому, является недостаточность иммунной и противовоспалительной систем [5]. У итеропарных позвоночных процесс, видимо, очень похож, но происходит медленнее, причём старение иммунной системы тоже взаимосвязано с развитием слабого, но увеличивающегося хронического воспаления (воспалительное старение), в котором такие стрессоры, как кортизол, играют решающую роль [120].

Кроме того, другие гормональные изменения, зависящие от ЦР, могут тоже влиять на изменение продолжительности жизни [121, 122]. В целом высокая степень пострепродуктивного старения, по-видимому, предопределена у семелпарных видов [6, 123], и старение, видимо, происходит схожим образом в некоторых видах. Усыхание тимуса с возрастом и старение иммунной системы являются примерами, наблюдаемыми у сезонных млекопитающих [5, 124] и рыб [125], а также у организмов с множественными циклами размножения, таких как чело-

век. Возможно, поэтому Скулачёв различает два типа старения – острое старение, как у семелпарных видов, и мягкое старение – у других видов [16]. Противоположное мнение было высказано De Grey, который считает, что фактически контрпродуктивно вообще рассматривать семелпарность как тип старения [3]. Однако это явление наблюдается у широкого круга различных существ. Так как регуляция этого процесса не может быть полностью исключена, возникает вопрос, присутствуют ли аналогичные процессы в генетике всех живых существ или не представляет ли семелпарность совершенно другой тип старения.

В заключение можно сказать, что если активная регуляция продолжительности жизни существует, то ЦР могут считаться ключевым регулятором каскада, вызывающего старение, может быть также регулируемого мозгом (супрахиазматическое ядро), опосредованно через гормоны. Такие заключения слегка отличаются от предложенного группой Шиловского, которые указывают, что центральный часовой механизм влияет и на ЦР, и на GSK3B, приводя к увеличению активных форм кислорода при старении, опосредованном NRF2. Можно себе представить ситуацию, когда ЦР сами являются такими центральными координаторами, потому что эффекты удаления в рамках механизма обратной связи полностью противоположны. Чёткий механизм обратной связи всегда обеспечивает достижимую цель для регулирующего вмешательства. При этом NRF2 и его пути будут одной из многих мишеней, а поскольку GSK3B колеблется в течение дня в обратной связи с такими белками, как BMAL1, его можно отнести ко всем другим более или менее важным белками ЦР.

По всей вероятности, окислительный стресс в клетках, опосредованный, скорее всего, метаболическими путями, связанными с глутатионом, оказывает большое влияние на старение. Однако не трудно себе представить, что ЦР существенно влияют по меньшей мере на столь же важные биологические функции, как воспаление, контроль качества белка или протеасомную деградацию, а также на (энергетические) метаболические пути. Кроме того, нельзя исключить существование не обнаруженного или не установленного пути изменения старения, связанного с влиянием ЦР, который может включать гены, непосредственно связанные с апоптозом, контролем повреждений ДНК и активацией старения. По мнению авторов, старение ещё недостаточно изучено, и такие возможности нельзя исключать. Например, недостаточно данных, объясняющих, как внутриклеточная медь может

модулировать долголетие [126] — связано ли это со стрессом, вызванным эффектом ионов тяжёлого металла, или вовлечены другие механизмы?

Инициацию программы старения можно себе представить как механизм изменения ЦР, при которых модификации цитозина во время ежедневных эпигенетических осцилляций не полностью удаляются и накапливаются последовательными нарастающими шагами, что приводит к изменению транскрипции, вызывая медленно нарастающие нарушения клеточных функций. Другой весьма возможный механизм может включать изменения в модификации белков (например, способность к деацетилированию) во времени. Например, изменения в ацетилировании гистонов могут препятствовать транскрипции более конденсированными структурами ДНК. Дальнейшие модификации, которые изменяются в течение жизни, также возможны и могут взаимодействовать различными способами, а механизмы, связанные с эпигенетическими факторами, могут дополнять друг друга. Следовательно, старение может быть вызвано модификациями ДНК и белков, происходящими в соответствии с циркадными ритмами. Контролируется ли такая дегенерация или восстановление умышленно предотвращается, ещё надо выяснить, что, по-видимому, не просто сделать. Эту идею легко отнести к гипотезам о разрушении сети, поскольку аккультурация неадаптивных несовершенств, таких как липофусцин, с течением времени также может быть возможным развитием и может привести к дисрегуляции сети ЦР, которая, таким образом, является лишь побочным продуктом старения. В заключение остановимся на вопросе Вейсмана о том, почему соматические клетки не способны к регенерации время от времени, как это происходит на ранних стадиях развития, согласно современным концепциям. Кроме уже упомянутых возможностей, надо обратить внимание на ингибирование HDAC, которое, вероятно, связано с омоложением, что может послужить многообещающим направлением исследований поведения генов ЦР и модификаций ДНК/белков во время терапии. Было бы интересно узнать, являются ли ЦР движущей силой в накоплении изменений в биологических структурах (таких как агрегация ДНК или белков), и какие могут быть последствия этого.

Как бы то ни было, у исследований может быть дополнительная многообещающая цель в возможных подходах к предотвращению старения. В результате это может помочь выяснить, является ли старение адаптивным процессом или нет.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) в учебно-исследовательской группе 2155 (ProMoAge).

**Благодарности.** Авторы благодарны Claudia Rubie (Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes) за поддержку предположения возможности регулирования старения во время персонального разговора на торжественном обеде во время симпозиума в Heart Centre University Hospital of Halle (Saale) в сентябре 2019 года.

Авторы также благодарны Biodiversity Heritage Library и University of Toronto (Gerstein Science Information Centre) и сотрудникам Университетской библиотеки Freiburg i. Br. за предоставление доступа к работам Вейсмана.

Авторы также благодарят авторов модели старения MASON за предоставление доступа и за удобство пользования [2].

**Вклад авторов.** PRW был ответственен за приготовление манускрипта. AS внёс исправления в манускрипт и предоставил доступ к литературе.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

**Дополнительные материалы.** Приложение к статье на английском языке опубликовано на сайте журнала «Biochemistry» (Moscow) (<http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/>) и на сайте издательства Springer ([www.springer.com/journal/10541](http://www.springer.com/journal/10541)), том 87, вып. 1, 2022.

**Дополнительная информация.** Используемые программы: MinuteLabs.io & PRIMER доступен на <https://labs.minutelabs.io/evolution-simulator>. Код программирования доступен на <https://github.com/minutelabsio/evolution-simulator>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen, A. A., Kennedy, B. K., Anglas, U., Bronikowski, A. M., Deelen, J., et al. (2020) Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework, *Mech. Ageing Dev.*, **191**, 111316, doi: 10.1016/j.mad.2020.111316.
2. Kowald, A., and Kirkwood, T. B. L. (2016) Can aging be programmed? A critical literature review, *Aging Cell*, **15**, 986–998, doi: 10.1111/ace1.12510.
3. 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, doi: 10.1196/annals.1404.029.
4. Hughes, P. W. (2017) Between semelparity and iteroparity: empirical evidence for a continuum of modes of parity, *Ecol. Evol.*, **7**, 8232-8261, doi: 10.1002/ece3.3341.
  5. Oakwood, M., Bradley, A. J., and Cockburn, A. (2001) Semelparity in a large marsupial, *Proc. Biol. Sci.*, **268**, 407-411, doi: 10.1098/rspb.2000.1369.
  6. Kraaijeveld, K., Kraaijeveld-Smit, F. J., and Adcock, G. J. (2003) Does female mortality drive male semelparity in dasyurid marsupials? *Proc. Biol. Sci.*, **270** Suppl 2, S251-253, doi: 10.1098/rsbl.2003.0082.
  7. Leopold, A. C. (1961) Senescence in plant development: the death of plants or plant parts may be of positive ecological or physiological value, *Science*, **134**, 1727-1732, doi: 10.1126/science.134.3492.1727.
  8. Dawkins, R. (2003) The Evolution of Evolvability, in *On Growth, Form and Computers* (Kumar, S., and Bentley, P. J., eds) Academic Press, pp. 239-255, doi: 10.1016/B978-012428765-5/50046-3.
  9. Kirschner, M., and Gerhart, J. (1998) Evolvability, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 8420-8427, doi: 10.1073/pnas.95.15.8420.
  10. Wagner, G. P., and Altenberg, L. (1996) Perspective: Complex adaptations and the evolution of evolvability, *Evolution*, **50**, 967-976, doi: 10.1111/j.1558-5646.1996.tb02339.x.
  11. Brakefield, P. M. (2006) Evo–devo and constraints on selection, *Trends Ecol. Evol.*, **21**, 362-368, doi: 10.1016/j.tree.2006.05.001.
  12. Landry, C. R., Lemos, B., Rifkin, S. A., Dickinson, W. J., and Hartl, D. L. (2007) Genetic properties influencing the evolvability of gene expression, *Science*, **317**, 118-121, doi: 10.1126/science.1140247.
  13. Goldsmith, T. C. (2004) Aging as an evolved characteristic – Weismann's theory reconsidered, *Med. Hypotheses*, **62**, 304-308, doi: 10.1016/S0306-9877(03)00337-2.
  14. Goldsmith, T. C. (2008) Aging, evolvability, and the individual benefit requirement; medical implications of aging theory controversies, *J. Theor. Biol.*, **252**, 764-768, doi: 10.1016/j.jtbi.2008.02.035.
  15. Libertini, G. (1988) An adaptive theory of increasing mortality with increasing chronological age in populations in the wild, *J. Theor. Biol.*, **132**, 145-162, doi: 10.1016/s0022-5193(88)80153-x.
  16. Skulachev, V. P. (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.
  17. Skulachev, V. P. (1999) Phenoptosis: programmed death of an organism, *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418-1426.
  18. Skulachev, M. V., and Skulachev, V. P. (2014) New data on programmed aging – slow phenoptosis, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 977-993, doi: 10.1134/S0006297914100010.
  19. Vyssokikh, M. Y., Holtze, S., Averina, O. A., Lyamzaev, K. G., Panteleeva, A. A., et al. (2020) Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an anti-aging program, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 6491-6501, doi: 10.1073/pnas.1916414117.
  20. Blackburn, E. H. (2000) Telomere states and cell fates, *Nature*, **408**, 53-56, doi: 10.1038/35040500.
  21. Libertini, G. (2015) Phylogeny of aging and related phenoptotic phenomena, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1529-1546, doi: 10.1134/S0006297915120019.
  22. Libertini, G., Corbi, G., and Nicola, F. (2020) Importance and meaning of TERRA sequences for aging mechanisms, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 1505-1517, doi: 10.1134/S0006297920120044.
  23. Weismann, A. (1882) *Ueber die Dauer des Lebens; ein Vortrag*, G. Fischer, Jena.
  24. Weismann, A. (1891) *Amphimixis; oder: die Vermischung der Individuen*, G. Fischer, Jena.
  25. Weismann, A. (1886) *Die Bedeutung der sexuellen Fortpflanzung für die Selektions-Theorie*, G. Fischer, Jena.
  26. Smith, J. M. (1976) Group selection, *Quarterly Rev. Biol.*, **51**, 277-283.
  27. Wilson, D. S. (1975) A theory of group selection, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 143-146, doi: 10.1073/pnas.72.1.143.
  28. Hamilton, W. D. (1964) The genetical evolution of social behaviour. I, *J. Theor. Biol.*, **7**, 1-16, doi: 10.1016/0022-5193(64)90038-4.
  29. Nowak, M. A., Tarnita, C. E., and Wilson, E. O. (2010) The evolution of eusociality, *Nature*, **466**, 1057-1062, doi: 10.1038/nature09205.
  30. Briolat, E. S., Burdfield-Steel, E. R., Paul, S. C., Ronka, K. H., Seymoure, B. M., et al. (2019) Diversity in warning coloration: Selective paradox or the norm? *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **94**, 388-414, doi: 10.1111/brv.12460.
  31. Kadri, S., Metcalfe, N., Huntingford, F., and Thorpe, J. E. (1995) What controls the onset of anorexia in maturing adult female atlantic salmon, *Funct. Ecol.*, **9**, 790-797.
  32. Naeger, N. L., Peso, M., Even, N., Barron, A. B., and Robinson, G. E. (2013) Altruistic behavior by egg-laying worker honeybees, *Curr. Biol.*, **23**, 1574-1578, doi: 10.1016/j.cub.2013.06.045.
  33. Carter, G. G., Farine, D. R., Crisp, R. J., Vrtilik, J. K., Ripperger, S. P., et al. (2020) Development of new food-sharing relationships in vampire bats, *Curr. Biol.*, **30**, 1275-1279.e1273, doi: 10.1016/j.cub.2020.01.055.
  34. Roberts, J. D., Bebenek, K., and Kunkel, T. A. (1988) The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1, *Science*, **242**, 1171-1173, doi: 10.1126/science.2460925.
  35. Weismann, A. (1887) *Ueber die Zahl der Richtungskörper und über ihre Bedeutung für die Vererbung*, G. Fischer, Jena.
  36. Bi, K., and Bogart, J. P. (2010) Time and time again: unisexual salamanders (genus *Ambystoma*) are the oldest unisexual vertebrates, *BMC Evol. Biol.*, **10**, 238, doi: 10.1186/1471-2148-10-238.
  37. Smith, J. M. (1971) What use is sex? *J. Theor. Biol.*, **30**, 319-335, doi: 10.1016/0022-5193(71)90058-0.
  38. Trivers, R. (1983) The evolution of sex: the masterpiece of nature: the evolution and genetics of sexuality. Graham Bell, *Quarterly Rev. Biol.*, **58**, 62-67, doi: 10.1086/413059.
  39. Hamilton, W. D. (1980) Sex versus non-sex versus parasite, *Oikos*, **35**, 282-290, doi: 10.2307/3544435.
  40. Jaenike, J. (1977) A hypothesis to account for the maintenance of sex in populations, *Evol. Theory*, **3**, 191-194.
  41. Hartung, J. (1981) Genome Parliaments and Sex with the Red Queen, in *Natural Selection and Social Behavior* (Alexander, R. D., and Tinkle, D., eds.) Chiron, N.Y., pp. 382-404.
  42. Lively, C., Craddock, C., and Vrijenhoek, R. (1990) Red Queen hypothesis supported by parasitism in sexual and clonal fish, *Nature*, **344**, 864-866, doi: 10.1038/344864a0.
  43. Quattro, J. M., Avise, J. C., and Vrijenhoek, R. C. (1992) An ancient clonal lineage in the fish genus *Poeciliopsis* (Atheriniformes: Poeciliidae), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 348-352, doi: 10.1073/pnas.89.1.348.
  44. Libertini, G. (2017) Sex and Aging: A Comparison between Two Phenoptotic Phenomena, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1435-1455, doi: 10.1134/S0006297917120045.
  45. Dobrowolski, P., Fischer, M., and Naumann, R. (2018) Novel insights into the genetic background of genetically modified mice, *Transgenic Res.*, **27**, 265-275, doi: 10.1007/s11248-018-0073-2.
  46. Lenart, P., and Bienertova-Vasku, J. (2017) Keeping up with the Red Queen: the pace of aging as an adaptation,

- Biogerontology*, **18**, 693-709, doi: 10.1007/s10522-016-9674-4.
47. Mitteldorf, J., and Pepper, J. (2009) Senescence as an adaptation to limit the spread of disease, *J. Theor. Biol.*, **260**, 186-195, doi: 10.1016/j.jtbi.2009.05.013.
  48. May, R. M., and Anderson, R. M. (1983) Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **219**, 281-313, doi: 10.1098/rspb.1983.0075.
  49. Howard, R. S., and Lively, C. M. (1994) Parasitism, mutation accumulation and the maintenance of sex, *Nature*, **367**, 554-557, doi: 10.1038/367554a0.
  50. Otto, S. P., and Nuismer, S. L. (2004) Species interactions and the evolution of sex, *Science*, **304**, 1018-1020, doi: 10.1126/science.1094072.
  51. Lively, C. M. (2010) Parasite virulence, host life history, and the costs and benefits of sex, *Ecology*, **91**, 3-6, doi: 10.1890/09-1158.1.
  52. Martins, A. C. (2011) Change and aging senescence as an adaptation, *PLoS One*, **6**, e24328, doi: 10.1371/journal.pone.0024328.
  53. Mitteldorf, J., and Martins, A. C. (2014) Programmed life span in the context of evolvability, *Am. Nat.*, **184**, 289-302, doi: 10.1086/677387.
  54. Keightley, P. D., Ness, R. W., Halligan, D. L., and Haddrill, P. R. (2014) Estimation of the spontaneous mutation rate per nucleotide site in a *Drosophila melanogaster* full-sib family, *Genetics*, **196**, 313-320, doi: 10.1534/genetics.113.158758.
  55. Blount, Z. D., Barrick, J. E., Davidson, C. J., and Lenski, R. E. (2012) Genomic analysis of a key innovation in an experimental *Escherichia coli* population, *Nature*, **489**, 513-518, doi: 10.1038/nature11514.
  56. Cohain, J. S., Buxbaum, R. E., and Mankuta, D. (2017) Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more, *BMC Pregnancy Childbirth*, **17**, 437, doi: 10.1186/s12884-017-1620-1.
  57. Keightley, P. D., and Otto, S. P. (2006) Interference among deleterious mutations favours sex and recombination in finite populations, *Nature*, **443**, 89-92, doi: 10.1038/nature05049.
  58. Grieshop, K., Maurizio, P. L., Arnqvist, G., and Berger, D. (2021) Selection in males purges the mutation load on female fitness, *Evol. Lett.*, **5**, 328-343, doi: 10.1002/evl3.239.
  59. Felsenstein, J. (1974) The evolutionary advantage of recombination, *Genetics*, **78**, 737-756, doi: 10.1093/genetics/78.2.737.
  60. Luke, S., Cioffi-Revilla, C., Panait, L., Sullivan, K., and Balan, G. (2005) MASON: A multiagent simulation environment, *Simulation*, **81**, 517-527, doi: 10.1177/0037549705058073.
  61. Medawar, P. B. (1952) *An Unsolved Problem of Biology: An Inaugural Lecture Delivered at University College, London, 6 December, 1951*, H. K. Lewis and Company, London.
  62. Williams, G. C. (1957) Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence, *Evolution*, **11**, 398-411, doi: 10.2307/2406060.
  63. Weismann, A. (1892) *Aufsätze über Vererbung und Verwandte Biologische Fragen*, G. Fischer, Jena.
  64. Weismann, A. (1884) *Ueber Leben und Tod: Eine Biologische Untersuchung*, G. Fischer, Jena.
  65. Weismann, A. (1904) *Vorträge über Deszendenztheorie; Band 2*, G. Fischer, Jena.
  66. Sergiev, P. V., Dontsova, O. A., and Berezkin, G. V. (2015) Theories of aging: an ever-evolving field, *Acta Naturae*, **7**, 9-18.
  67. Kirkwood, T. B., and Cremer, T. (1982) Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress, *Hum. Genet.*, **60**, 101-121, doi: 10.1007/BF00569695.
  68. Libertini, G. (2015) Non-programmed versus programmed aging paradigm, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 56-68.
  69. Goldsmith, T. C. (2012) On the programmed/non-programmed aging controversy, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 729-732, doi: 10.1134/S000629791207005X.
  70. Olovnikov, A. M. (2003) The redusome hypothesis of aging and the control of biological time during individual development, *Biochemistry (Moscow)*, **68**, 2-33, doi: 10.1023/a:1022185100035.
  71. Schaible, R., Sussman, M., and Kramer, B. H. (2014) Aging and potential for self-renewal: hydra living in the age of aging – a mini-review, *Gerontology*, **60**, 548-556, doi: 10.1159/000360397.
  72. Chmielewski, P. (2017) Rethinking modern theories of ageing and their classification: the proximate mechanisms and the ultimate explanations, *Anthropol. Rev.*, **80**, 259-272, doi: 10.1515/anre-2017-0021.
  73. Voituron, Y., de Fraipont, M., Issartel, J., Guillaume, O., and Clobert, J. (2011) Extreme lifespan of the human fish (*Proteus anguinus*): A challenge for ageing mechanisms, *Biol. Lett.*, **7**, 105-107, doi: 10.1098/rsbl.2010.0539.
  74. Andrews, A. H., Tracey, D. M., and Dunn, M. R. (2009) Lead-radium dating of orange roughy (*Hoplostethus atlanticus*): validation of a centenarian life span, *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **66**, 1130-1140, doi: 10.1139/f09-059.
  75. Nielsen, J., Hedeholm, R. B., Heinemeier, J., Bushnell, P. G., Christiansen, J. S., et al. (2016) Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (*Somniosus microcephalus*), *Science*, **353**, 702-704, doi: 10.1126/science.aaf1703.
  76. Goldsmith, T. C. (2016) Emerging programmed aging mechanisms and their medical implications, *Med. Hypotheses*, **86**, 92-96, doi: 10.1016/j.mehy.2015.10.015.
  77. Kondratov, R. V., Kondratova, A. A., Gorbacheva, V. Y., Vykhoanets, O. V., and Antoch, M. P. (2006) Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock, *Genes Dev.*, **20**, 1868-1873, doi: 10.1101/gad.1432206.
  78. Khapre, R. V., Kondratova, A. A., Susova, O., and Kondratov, R. V. (2011) Circadian clock protein BMAL1 regulates cellular senescence *in vivo*, *Cell Cycle*, **10**, 4162-4169, doi: 10.4161/cc.10.23.18381.
  79. Nakahata, Y., Sahar, S., Astarita, G., Kaluzova, M., and Sassone-Corsi, P. (2009) Circadian control of the NAD<sup>+</sup> salvage pathway by CLOCK-SIRT1, *Science*, **324**, 654-657, doi: 10.1126/science.1170803.
  80. Bonaconna, M., Malpeli, G., Montaruli, A., Carandente, F., Grassi-Zucconi, G., et al. (2014) Differential modulation of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus, liver and heart of aged mice, *Exp. Gerontol.*, **55**, 70-79, doi: 10.1016/j.exger.2014.03.011.
  81. Hood, S., and Amir, S. (2017) The aging clock: Circadian rhythms and later life, *J. Clin. Invest.*, **127**, 437-446, doi: 10.1172/JCI90328.
  82. Vallee, A., Lecarpentier, Y., and Vallee, J. N. (2019) Curcumin: a therapeutic strategy in cancers by inhibiting the canonical WNT/beta-catenin pathway, *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **38**, 323, doi: 10.1186/s13046-019-1320-y.
  83. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Morgunova, G. V., Seliverstov, A. V., Ashapkin, V. V., et al. (2021) A Crosstalk between the biorhythms and gatekeepers of longevity: Dual role of glycogen synthase kinase-3, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 433-448, doi: 10.1134/S0006297921040052.
  84. Lewis, K. N., Wason, E., Edrey, Y. H., Kristan, D. M., Nevo, E., et al. (2015) Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 3722-3727, doi: 10.1073/pnas.1417566112.

85. Early, J. O., Menon, D., Wyse, C. A., Cervantes-Silva, M. P., Zaslona, Z., et al. (2018) Circadian clock protein BMAL1 regulates IL-1beta in macrophages via NRF2, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, E8460-E8468, doi: 10.1073/pnas.1800431115.
86. Wible, R. S., Ramanathan, C., Sutter, C. H., Olesen, K. M., Kensler, T. W., et al. (2018) NRF2 regulates core and stabilizing circadian clock loops, coupling redox and timekeeping in *Mus musculus*, *Elife*, **7**, e31656, doi: 10.7554/eLife.31656.
87. Dubrovsky, Y. V., Samsa, W. E., and Kondratov, R. V. (2010) Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice, *Aging (Albany NY)*, **2**, 936-944, doi: 10.18632/aging.100241.
88. Ulgherait, M., Chen, A., McAllister, S. F., Kim, H. X., Delventhal, R., et al. (2020) Circadian regulation of mitochondrial uncoupling and lifespan, *Nat. Commun.*, **11**, 1927, doi: 10.1038/s41467-020-15617-x.
89. Kucerova, L., Kubrak, O. I., Bengtsson, J. M., Strnad, H., Nylén, S., et al. (2016) Slowed aging during reproductive dormancy is reflected in genome-wide transcriptome changes in *Drosophila melanogaster*, *BMC Genomics*, **17**, 50, doi: 10.1186/s12864-016-2383-1.
90. McCay, C. M., Crowell, M. F., and Maynard, L. A. (1935) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935, *Nutrition*, **5**, 63-79, doi: 10.1093/jn/10.1.63.
91. Bauer, J., Antosh, M., Chang, C., Schorl, C., Kolli, S., et al. (2010) Comparative transcriptional profiling identifies takeout as a gene that regulates life span, *Aging (Albany NY)*, **2**, 298-310, doi: 10.18632/aging.100146.
92. Patel, S. A., Velingkaar, N., Makwana, K., Chaudhari, A., and Kondratov, R. (2016) Calorie restriction regulates circadian clock gene expression through BMAL1 dependent and independent mechanisms, *Sci. Rep.*, **6**, 25970, doi: 10.1038/srep25970.
93. Sato, S., Solanas, G., Peixoto, F. O., Bee, L., Symeonidi, A., et al. (2017) Circadian reprogramming in the liver identifies metabolic pathways of aging, *Cell*, **170**, 664-677.e11, doi: 10.1016/j.cell.2017.07.042.
94. Schumacher, A. (2009) *An Epigenetic Clock: Anticorrelation & DNA Methylation as Biomarker for Aging*, doi: 10.13140/RG.2.2.12457.83042.
95. Bocklandt, S., Lin, W., Sehl, M. E., Sanchez, F. J., Sinsheimer, J. S., et al. (2011) Epigenetic predictor of age, *PLoS One*, **6**, e14821, doi: 10.1371/journal.pone.0014821.
96. Oh, G., Ebrahimi, S., Carlucci, M., Zhang, A., Nair, A., et al. (2018) Cytosine modifications exhibit circadian oscillations that are involved in epigenetic diversity and aging, *Nat. Commun.*, **9**, 644, doi: 10.1038/s41467-018-03073-7.
97. Yi, S. J., and Kim, K. (2020) New Insights into the role of histone changes in aging, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 8241, doi: 10.3390/ijms21218241.
98. Zarse, K., Terao, T., Tian, J., Iwata, N., Ishii, N., et al. (2011) Low-dose lithium uptake promotes longevity in humans and metazoans, *Eur. J. Nutr.*, **50**, 387-389, doi: 10.1007/s00394-011-0171-x.
99. Castillo-Quan, J. I., Li, L., Kinghorn, K. J., Ivanov, D. K., Tain, L. S., et al. (2016) Lithium promotes longevity through GSK3/NRF2-dependent hormesis, *Cell Rep.*, **15**, 638-650, doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.041.
100. Besing, R. C., Paul, J. R., Hablitz, L. M., Rogers, C. O., Johnson, R. L., et al. (2015) Circadian rhythmicity of active GSK3 isoforms modulates molecular clock gene rhythms in the suprachiasmatic nucleus, *J. Biol. Rhythms*, **30**, 155-160, doi: 10.1177/0748730415573167.
101. Yin, L., Wang, J., Klein, P. S., and Lazar, M. A. (2006) Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock, *Science*, **311**, 1002-1005, doi: 10.1126/science.1121613.
102. Noguchi, T., Lo, K., Diemer, T., and Welsh, D. K. (2016) Lithium effects on circadian rhythms in fibroblasts and suprachiasmatic nucleus slices from Cry knockout mice, *Neurosci. Lett.*, **619**, 49-53, doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.030.
103. Evason, K., Collins, J. J., Huang, C., Hughes, S., and Kornfeld, K. (2008) Valproic acid extends *Caenorhabditis elegans* lifespan, *Aging Cell*, **7**, 305-317, doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00375.x.
104. Johansson, A. S., Brask, J., Owe-Larsson, B., Hetta, J., and Lundkvist, G. B. (2011) Valproic acid phase shifts the rhythmic expression of Period2::Luciferase, *J. Biol. Rhythms*, **26**, 541-551, doi: 10.1177/0748730411419775.
105. Griggs, C. A., Malm, S. W., Jaime-Frias, R., and Smith, C. L. (2018) Valproic acid disrupts the oscillatory expression of core circadian rhythm transcription factors, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **339**, 110-120, doi: 10.1016/j.taap.2017.12.005.
106. Tang, Y., and Cheng, L. (2017) Cocktail of chemical compounds robustly promoting cell reprogramming protects liver against acute injury, *Protein Cell*, **8**, 273-283, doi: 10.1007/s13238-017-0373-y.
107. Zmijewski, J. W., and Jope, R. S. (2004) Nuclear accumulation of glycogen synthase kinase-3 during replicative senescence of human fibroblasts, *Aging Cell*, **3**, 309-317, doi: 10.1111/j.1474-9728.2004.00117.x.
108. Zhai, Y., Chen, X., Yu, D., Li, T., Cui, J., et al. (2015) Histone deacetylase inhibitor valproic acid promotes the induction of pluripotency in mouse fibroblasts by suppressing reprogramming-induced senescence stress, *Exp. Cell Res.*, **337**, 61-67, doi: 10.1016/j.yexcr.2015.06.003.
109. Leng, Y., Liang, M. H., Ren, M., Marinova, Z., Leeds, P., et al. (2008) Synergistic neuroprotective effects of lithium and valproic acid or other histone deacetylase inhibitors in neurons: roles of glycogen synthase kinase-3 inhibition, *J. Neurosci.*, **28**, 2576-2588, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5467-07.2008.
110. Wu, S., Zheng, S. D., Huang, H. L., Yan, L. C., Yin, X. F., et al. (2013) Lithium down-regulates histone deacetylase 1 (HDAC1) and induces degradation of mutant huntingtin, *J. Biol. Chem.*, **288**, 35500-35510, doi: 10.1074/jbc.M113.479865.
111. Wakayama, S., Kohda, T., Obokata, H., Tokoro, M., Li, C., et al. (2013) Successful serial recloning in the mouse over multiple generations, *Cell Stem Cell*, **12**, 293-297, doi: 10.1016/j.stem.2013.01.005.
112. Cao, R., Li, A., Cho, H. Y., Lee, B., and Obrietan, K. (2010) Mammalian target of rapamycin signaling modulates photic entrainment of the suprachiasmatic circadian clock, *J. Neurosci.*, **30**, 6302-6314, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5482-09.2010.
113. Chaves, I., van der Horst, G. T., Schellevis, R., Nijman, R. M., Koerkamp, M. G., et al. (2014) Insulin-FOXO3 signaling modulates circadian rhythms via regulation of clock transcription, *Curr. Biol.*, **24**, 1248-1255, doi: 10.1016/j.cub.2014.04.018.
114. Lee, Y., and Kim, E. K. (2013) AMP-activated protein kinase as a key molecular link between metabolism and clockwork, *Exp. Mol. Med.*, **45**, e33, doi: 10.1038/emmm.2013.65.
115. Lamia, K. A., Sachdeva, U. M., DiTacchio, L., Williams, E. C., Alvarez, J. G., et al. (2009) AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation, *Science*, **326**, 437-440, doi: 10.1126/science.1172156.
116. Brown-Borg, H. M., Borg, K. E., Meliska, C. J., and Bartke, A. (1996) Dwarf mice and the ageing process, *Nature*, **384**, 33, doi: 10.1038/384033a0.

117. Martin-Montalvo, A., Mercken, E. M., Mitchell, S. J., Palacios, H. H., Mote, P. L., et al. (2013) Metformin improves healthspan and lifespan in mice, *Nat. Commun.*, **4**, 2192, doi: 10.1038/ncomms3192.
118. Stein-Behrens, B. A., and Sapolsky, R. M. (1992) Stress, glucocorticoids, and aging, *Aging (Milano)*, **4**, 197-210, doi: 10.1007/BF03324092.
119. Dracott, B. N., and Smith, C. E. (1979) Hydrocortisone and the antibody response in mice. I. Correlations between serum cortisol levels and cell numbers in thymus, spleen, marrow and lymph nodes, *Immunology*, **38**, 429-435.
120. Franceschi, C., Bonafe, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., et al. (2000) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **908**, 244-254, doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
121. De Jesus, E. G., and Hirano, T. (1992) Changes in whole body concentrations of cortisol, thyroid hormones, and sex steroids during early development of the chum salmon, *Oncorhynchus keta*, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **85**, 55-61, doi: 10.1016/0016-6480(92)90171-f.
122. Atwood, C. S., Hayashi, K., Meethal, S. V., Gonzales, T., and Bowen, R. L. (2017) Does the degree of endocrine dyscrasia post-reproduction dictate post-reproductive lifespan? Lessons from semelparous and iteroparous species, *Geroscience*, **39**, 103-116, doi: 10.1007/s11357-016-9955-5.
123. Jeffries, K. M., Hinch, S. G., Donaldson, M. R., Gale, M. K., Burt, J. M., et al. (2011) Temporal changes in blood variables during final maturation and senescence in male sockeye salmon *Oncorhynchus nerka*: reduced osmoregulatory ability can predict mortality, *J. Fish Biol.*, **79**, 449-465, doi: 10.1111/j.1095-8649.2011.03042.x.
124. Poskitt, D. C., Barnett, J., Duffey, K., Kimpton, W. G., and Muller, H. K. (1984) Involution of the thymus in marsupial mice, *Dev. Comp. Immunol.*, **8**, 483-488, doi: 10.1016/0145-305x(84)90056-9.
125. McQuillan, H. J., Lokman, P. M., and Young, G. (2003) Effects of sex steroids, sex, and sexual maturity on cortisol production: An *in vitro* comparison of chinook salmon and rainbow trout interrenals, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **133**, 154-163, doi: 10.1016/s0016-6480(03)00163-1.
126. Matos, L., Gouveia, A., and Almeida, H. (2012) Copper ability to induce premature senescence in human fibroblasts, *Age (Dordr)*, **34**, 783-794, doi: 10.1007/s11357-011-9276-7.

## HOW JUSTIFIED IS THE ASSUMPTION OF PROGRAMMED AGING IN REMINISCENCE OF WEISMANN'S THEORIES?

### Review

P. R. Winterhalter\* and A. Simm

*Martin-Luther-University of Halle-Wittenberg, 06120 Halle (Saale), Germany; E-mail: winterhalter.patrick@gmail.com*

Theories about the benefits of death and the resulting increased likelihood of programmed aging are controversial, advocated only by a minority. The extent to which their assumptions might be justified should be investigated. To this end, various approaches to the possible utility or origin were considered, particularly potential benefits of the faster generational change caused by possible evolutionary compound interest. Reference was made to the thinking of Weismann, the father of regulated aging theories, who advocated non-adaptive concepts at the end of his career. In a thought experiment, circadian rhythms are discussed as a possible molecular source of aging regulation.

**Keywords:** August Weismann, aging theory, programmed aging, semelparity, MASON model, circadian rhythm, clock genes