

ПРОГРАММА АДАПТАЦИИ НА ОСНОВЕ СПОСОБНОСТИ К ЭВОЛЮЦИИ КОНТРОЛИРУЕТ СТАРЕНИЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Обзор

© 2022 Т.С. Голдсмит

Azinet LLC, Annapolis, USA; E-mail: TGoldsmith@azinet.com

Поступила в редакцию 06.06.2022

После доработки 06.06.2022

Принята к публикации 14.06.2022

Ещё в 2002 г. большинство геронтологов предполагало, что программа старения, которая намеренно вызывала бы старение у млекопитающих, невозможна и, следовательно, нелепа с научной точки зрения, поскольку она нарушает общепринятые представления о природе процесса эволюции. Однако ряд концепций современной эволюционной механики, таких как групповой отбор и эволюционируемость, предполагают, что неблагоприятная для индивида особенность, такая как его старение, может развиваться, если она создаёт преимущество (снижение вероятности вымирания) для популяции. Открытия современной генетики предполагают, что старение создаёт для популяции многочисленные преимущества, и поэтому у млекопитающих были выработаны программы, которые намеренно вызывают и регулируют старение. Это привело к возникновению различных концепций, касающихся природы программы. Одна из таких концепций состоит в том, что старение — это полностью генетически обусловленная функция возраста, по сути, биологические часы. Однако в настоящей статье представлены доказательства и теоретическое обоснование идеи о том, что функция запрограммированного старения контролируется механизмом адаптации, который может определять локальные или временные условия, влияющие на оптимальную функцию старения, и корректировать её, чтобы компенсировать эти условия. Эта проблема важна для медицинской науки, поскольку сенсорные механизмы и связанная с ними передача сигналов обеспечивают дополнительные точки, через которые можно попытаться вмешаться в процесс старения и связанные с ним возрастные заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: запрограммированное старение, физиологическое старение, эволюция, теории старения, эволюционируемость, антивозрастная медицина, старение.

DOI: 10.31857/S0320972522120028, **EDN:** NFRUON

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнано, что проявления старения у млекопитающих вызваны многочисленными разнообразными типами повреждений, возникающих в различных типах клеток и тканей. В этом контексте термин «Повреждение» относится к любому снижению нормальной юношеской функции, а возрастные заболевания и состояния, возникающие в результате различных типов повреждений, — это те, при которых заболеваемость и смертность резко увеличиваются с возрастом (например, рак, сердечно-сосудистые заболевания и болезнь Альцгеймера). Многие возрастные заболевания иногда проявляются у молодых людей, и поэтому могут иметь другие причины, помимо старения. «Возрастные состояния» по своей сути универсальны и включают упадок сил,

ослабление сенсорных функций и иммунитета, снижение репродуктивной функции, изменение кожи и волос и «смерть от старости».

Первые работы в области геронтологии были направлены на выявление наиболее общих причин возникновения возрастных заболеваний. Возможно, различные типы повреждений в конечном счёте вызваны окислением, свободными радикалами, укорочением теломер или многими другими предполагаемыми биохимическими процессами. Несмотря на то что некоторые из этих процессов, вероятно, связаны со старением, они не могут объяснить, почему сроки старения очень специфичны для конкретных видов млекопитающих, хотя известно, что для млекопитающих характерна сходная картина биохимических процессов. Различные виды млекопитающих, как правило, имеют одни и те же возрастные забо-

левания и состояния (и, следовательно, типы повреждений), но в очень разных графиках старения.

Точно так же попытки объяснить старение как неизбежный результат какого-то закона физики или химии не смогли объяснить огромные различия в продолжительности жизни между физически и химически сходными видами.

Эти наблюдения привели к мысли, что старение и внутренне детерминированная продолжительность жизни — это признаки или видоспецифичные особенности строения организма, которые были определены в процессе эволюции. Млекопитающие очень сильно отличаются друг от друга по внутренне предопределённой продолжительности жизни (~200 : 1 между отдельными китами и мышами) и, как будет описано далее, старение очень тесно связано с другими эволюционировавшими признаками, которые контролируются сложными биологическими механизмами.

Следует отметить, что у некоторых немлекопитающих существование эволюционировавшего механизма самоубийства, который преднамеренно ограничивает продолжительность жизни, часто можно объяснить в рамках традиционной теории эволюционной механики как компромисс между усилением текущего воспроизводства (как одним из вариантов) и вкладом в выживание для создания возможности воспроизведения в будущем (как другим вариантом). Например, отдельные представители лососёвых (*Oncorhynchus*), по-видимому, запрограммированы на смерть вскоре после размножения [1], чтобы их трупы реально служили в качестве пищи для их потомков. Некоторые немлекопитающие размножаются только один раз в жизни (семеларность), что также приводит к аналогичным объяснениям. Другие немлекопитающие (например, птицы) производят многочисленное потомство, долго находятся в состоянии молодости, постепенно стареют и сходны с млекопитающими с точки зрения эволюции.

ЗАГАДКА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВЫГОДЫ

Попытки объяснить старение млекопитающих в эволюционном контексте столкнулись с непосредственными трудностями, которые до сих пор вызывают споры. Дарвин (традиционная теория эволюционной механики) предположил, что эволюция очень тесно связана с *мутациями* и, следовательно, с *особями* [2]. Эту идею можно резюмировать следующим

образом: наследуемое *мутационное изменение* иногда происходит у одной особи; если это изменение приводит к тому, что особи, обладающие этим изменением, производят больше потомков, чем особи, не обладающие этим изменением, то это изменение далее распространяется в популяции.

Эта гипотеза обеспечивала правдоподобные объяснения подавляющему большинству характеристик строения организма, но сразу же стало очевидно [3], что она не объясняет старение млекопитающих, рассматриваемое как эволюционный признак. Старение явно уменьшало возможности особи размножаться из-за ухудшения её физического состояния, вызванного старением. Следовательно, согласно традиционной теории, сила эволюции млекопитающих направлена на *внутреннее бессмертие* или отсутствие какого-либо внутреннего ограничения продолжительности жизни, потому что это максимизирует возможности особи к воспроизведению. Последующие десятилетия усилий не привели к созданию теорий старения, основанных на традиционной механике, которые давали хотя бы полуправдоподобные объяснения процесса старения млекопитающих. Старение было «нерешённой проблемой биологии» [4].

В 1952 г. Medawar [4] выдвинул концепцию, ориентированную на популяцию, согласно которой старение, хотя и катастрофическое, с точки зрения отдельной особи, мало повлияло на дикие популяции определённого вида млекопитающих. Очевидно, это было правдой, поскольку стареющие популяции млекопитающих, предположительно, существовали миллионы лет. Продолжительность жизни диких млекопитающих ограничена такими условиями, как хищничество, голод, отсутствие среды обитания, инфекционные заболевания, внутривидовая борьба и другие внешние причины, которые, как правило, маскируют внутреннюю смертность от старения. Если бы все мыши в определённой популяции при достижении возраста X умерли по внешним причинам, то для этой популяции не было бы никакой пользы от наличия внутренней способности жить дольше X и, следовательно, не было бы эволюционной мотивации для развития и поддержания этой способности.

В 1957 г. Williams [5] предположил, что наблюдаемые неблагоприятные для физической формы последствия старения, такие как снижение физической силы или скорости в очень раннем возрасте (например, у человека — приблизительно в 25 лет), оказывают нулевой неблагоприятный эффект на всю

популяцию. Исследования популяций диких млекопитающих показали, что смертность с возрастом увеличивалась [6], подтверждая эту идею. Williams [5] предположил, что, следовательно, *старение должно иметь некоторый положительный эффект* для популяции, который объясняет его эволюцию и сохранение. Он предложил в качестве решения *теорию антагонистической плейотропии*, согласно которой старение постоянно связано с некоторыми полезными признаками, тем самым компенсируя относительно мягкий неблагоприятный эффект старения, предложенный Medawar [4].

Далее необходимо упомянуть ряд традиционных концепций эволюционной механики, которые имеют широкую поддержку и влияют на последующее обсуждение.

Дарвин предположил, что процесс эволюции был крайне постепенным и двигался «крошечными шагами» [2]. Процесс эволюции является чрезвычайно накопительным и может собирать в себе крошечные постепенные достижения. Млекопитающие произошли от своих самых ранних одноклеточных предков, а также от последующих предков и включают в себя черты строения, унаследованные от них.

Организмы – это системы, состоящие из множества структурных элементов, которые вместе обеспечивают результирующее физическое состояние. Способность производить потомство зависит от комбинированного чистого эффекта всех унаследованных характеристик строения (признаков) организма. Например, большая скорость могла бы принести пользу антилопе, а более длинные ноги могли бы увеличить её скорость. Однако существенное увеличение длины бедренной кости было бы неблагоприятным, если только оно не сочеталось бы со многими дополнительными изменениями в других костях, мышцах, суставах и т.д. Концепция крошечных шагов приводит к статистическим проблемам, описанным ниже.

Эволюция не происходит в течение жизни организма [2]. Во время его жизни происходит закрепление наследуемых признаков.

Эволюционный отбор строения организма зависит от его *эффективности* в производстве потомков. Следовательно, скрытые характеристики не могут участвовать в процессе отбора. Поэтому для развития характеристик строения взрослого организма требуются взрослые особи.

В настоящее время существует два класса очень похожих теорий *эволюционного старения*, совместимых с концепцией Medawar–Williams.

Теории непрограммированного старения, основываясь на концепциях Medawar–Williams,

предполагают, что сила эволюции, направленная на то, чтобы жить дольше, снижается после достижения определённого для данного вида возраста. Поскольку эти теории предполагают, что слишком долгая жизнь не приносит эволюционного вреда, то они зависят от существования универсальных процессов естественного износа (таких как случайные мутации) или законов физики (как, например, энтропия), чтобы объяснить, почему у млекопитающих такая большая разница в продолжительности жизни. Следовательно, эволюционная адаптация не сопротивлялась изменениям, которые сокращали продолжительность жизни и вызывали проявления старения после этого возраста.

Теории программированного старения, также совместимые с вышеупомянутыми концепциями Medawar–Williams, предполагают, что вне определённого для конкретного вида возраста, на самом деле, существует эволюционная польза от ограничения продолжительности жизни и эволюционная сила, вызывая проявления старения. Эти теории предполагают, что старение, хотя и неблагоприятное, с точки зрения особи, способствует выживанию (не вымиранию) популяции самыми разнообразными способами. Старение – это особенность, а не дефект эволюционного строения диких млекопитающих. Следовательно, были выработаны сложные биологические механизмы или программы, чтобы упорядочить проявления старения в необходимой видоспецифичной функции возраста.

Первая теория запрограммированного старения (по существу, основанная на эволюционности) была предложена Weismann [7] в 1882 г., но она была повсеместно отвергнута из-за конфликта с традиционной теорией. Идеи Weismann [7] и некоторые последующие концепции, ориентированные на популяцию, широко критиковал Williams [8].

Оба класса теорий включают концепции эволюции, которые в большей степени, чем традиционные концепции, ориентированы на популяцию и в меньшей степени – на индивида. Оба класса включают модификации традиционной теории. Они гораздо лучше подходят для наблюдения за млекопитающими, чем простые теории повреждений или теории фундаментальных ограничений.

Однако есть большая разница во взглядах. Теории незапрограммированного старения основаны на идее о том, что разные клетки и ткани демонстрируют различные незначительные дефекты или снижение функции, которые в основном возникают у пожилых людей и в совокупности оказывают незначительное влияние на популяции доисторических животных.

С этой точки зрения идея о том, что млекопитающие обладают сложным эволюционным механизмом, вызывающим старение, явно ложна. Старение – это проблема клеточного уровня.

Теории запрограммированного старения основаны на идее, что старение – это биологическая функция, необходимая для процесса эволюции. Подобно другим функциям, таким как пищеварение или размножение, функция старения требует координации действий между различными клетками и тканями для выполнения этой функции. Хотя, когда множество различных клеток и тканей вовлечены в выполнение функции, логически централизованный *контроль* имеет важное значение. Эти идеи подразумевают, что передача сигналов внутри организма (например, гормональная и/или нервная) необходима как часть схемы координации. Некоторые функции (например, половое размножение) включают передачу сигналов между организмами (например, феромоны и брачное поведение) для координации действий разных особей.

Практически на протяжении 160 лет, прошедших со времён появления теории Дарвина, идея о том, что млекопитающие обладают механизмом самоубийства, многими считалась нелепой с научной точки зрения. В 2002 г. сообщество геронтологов выпустило заявление, подписанное 51 геронтологом, с изложением позиции о том, что запрограммированное старение «невозможно» [9]. Эта позиция основывалась исключительно на соображениях теории эволюционной механики (в отличие от прямых доказательств). Однако различий между теориями запрограммированной и незапрограммированной эволюции меньше, чем может показаться. Главный вопрос – снижается ли сила эволюции, направленная на увеличение продолжительности жизни, практически до нуля в момент достижения организмом определённого для вида возраста и после него или она снижается хотя бы до минутного отрицательного значения (т.е. сила становится направленной на ограничение продолжительности жизни). Как правило, трудно получить ответ на такой эфемерный теоретический вопрос. Кроме того, господствующая парадигма медицинских исследований поддерживает идею о том, что у каждой болезни своя причина и, следовательно, различное лечение, и в значительной степени рассматривает старение как «нормальное» неизменное свойство жизни.

Между тем прямые доказательства, в том числе продолжающиеся открытия в области генетики, явно говорят в пользу запрограммированного старения.

Некоторые генетические заболевания человека, такие как прогерия Хатчинсона–Гилфорда [10] и синдром Вернера [11], ускоряют многие или большинство проявлений старения, что предполагает существование общей причины. Это прямо противоречит представлениям о том, что многие проявления старения не зависят друг от друга.

Некоторые немлекопитающие, по-видимому, не стареют, т.е. не проявляют измеримых проявлений старения и являются примерами *незначительного старения* [12]. Поскольку предполагается, что запрограммированное старение контролируется сложным общим механизмом, эти организмы могли утратить свою функцию старения (следовательно, утратить эволюционные преимущества старения) из-за дефекта в общем механизме. Незначительное старение противоречит незапрограммированным теориям, которые склонны игнорировать биологические виды, отличные от млекопитающих.

У человека концентрация некоторых гормонов с возрастом не меняется, однако концентрация других гормонов с возрастом уменьшается или, наоборот, увеличивается [13]. Возрастные гормоны могут быть частью запрограммированной сигнальной схемы старения. Conboy et al. [14] показали, что воздействие молодой крови на старые клетки млекопитающих приводит к существенному омоложению, ещё раз демонстрируя сигнальный сценарий.

Кроме того, в литературе появились как существенная критика различных конкретных теорий незапрограммированного старения [15, 16], так и описание многочисленных разнообразных предполагаемых эволюционных преимуществ запрограммированного старения [17–20].

Таким образом, с 2002 г. запрограммированное старение вызывает повышенный интерес. Эта точка зрения встречает меньше противодействия и обсуждается наряду с теориями незапрограммированного старения в «основных» геронтологических центрах. В настоящее время существует несколько теорий старения в каждом классе, и среди геронтологов нет широкого согласия по какой-либо конкретной теории или классу. Современные аргументы в пользу теорий старения, на самом деле, являются спорами о загадочных деталях процесса эволюции.

Основным практическим следствием для медицины является то, что, как описано Williams [5], теории незапрограммированного старения предполагают, что не существует *излечимой общей причины* многих различных

проявлений старения, каждое из которых имеет разные механизмы повреждения на клеточном уровне. Теории запрограммированного старения предполагают существование потенциально излечимой общей причины (общий программный механизм), которая, по сути, регулирует различные механизмы повреждения на клеточном уровне, чтобы создать уникальный для вида график старения.

Кроме концепции Medawar–Williams, также был предложен ряд других теорий эволюционной механики, ориентированных на популяцию, которые поддерживают запрограммированное старение.

Групповой отбор (1962) [21] предполагает, что польза для группы может развиваться, несмотря на определённый уровень индивидуального неблагополучия. Родственный отбор (1963) [22] предполагает, что выгода для родственников, не являющихся прямыми потомками, может влиять на эволюцию. Теории, ориентированные на гены [23], предполагают, что процесс эволюции ограничен природой генов, так что он гораздо продолжительнее, чем считалось ранее. Теории эволюционности (1996) [20, 24] предполагают, что выгоду от способности популяции эволюционировать (генетически адаптировать) можно выбирать (см. ниже).

Более подробную информацию об истории и статусе теории биологического старения можно найти в других опубликованных материалах (например, в Энциклопедии геронтологии и старения населения [25]).

В настоящей статье обсуждается особый тип программы старения, основанной на эволюционности, которая может быть адаптирована к локальным или временным условиям, влияющим на её оптимальное функционирование.

СПОСОБНОСТЬ К ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЮ

Эволюционность [20, 24] является самой последней и наименее известной современной концепцией эволюционной механики, ориентированной на популяцию. Мы можем определить эволюционность, которой обладает вид/популяция, как быстроту и точность, с которой популяция может генетически адаптироваться к изменениям внешнего мира. Популяция, которая могла бы адаптироваться к изменениям быстрее или всестороннее, имела бы эволюционное преимущество, которое привело бы к эволюции признаков, повышающих эволюционность. По сути,

организмы могут развить свою способность к эволюции, и эта идея значительно усложняет эволюционную механику.

Теории запрограммированного старения, основанные на способности к эволюционированию, предполагают, что *старение увеличивает* эту способность несколькими способами. Особенно это касается более сложных организмов и затрагивает такие функции, как интеллект, иммунитет, социальная структура и даже языковые способности.

Традиционная теория предполагает, что способность к эволюции (развитию) является неотъемлемым свойством жизни и, по существу, является константой. Все живые организмы подвержены мутациям и естественному отбору. Теория эволюционности предполагает, что у млекопитающих и других диплоидных организмов способность к эволюционированию в основном является результатом подвергшихся явному эволюционированию и очень сложных конструктивных особенностей их схемы воспроизводства, которые были обнаружены открытиями генетики [26]. Многие другие характеристики организма также могут влиять на эволюционность.

СТАТИСТИКА И ЭВОЛЮЦИЯ

Эволюция подчиняется законам статистики. Например, ответ на вопрос о том, произведёт ли особь с определённым унаследованным строением больше потомства, чем особь с немного другим дизайном, является делом случая. Статистически определяемым фактором является то, воспроизводит ли большое количество особей определённого строения больше, чем большое количество особей, имеющих несколько иной дизайн.

Следовательно, мы можем рассматривать жизнь организма как испытание унаследованного строения этой особи: является ли этот дизайн более вероятным для производства большего количества потомков. Следовательно, как скорость, так и точность, с которой номинально будет происходить эволюция (эволюционность), будут пропорциональны скорости проведения испытаний, которая, в свою очередь, будет пропорциональна размеру популяции и обратно пропорциональна средней продолжительности жизни, или, проще говоря, пропорциональна смертности. Поскольку смерть подростка не способствует эволюции признаков, которые полностью выражены только у взрослых, мы могли бы вместо этого сказать «уровень смертности взрослых».

Ещё одна трудность заключается в том, что все более сложные организмы имеют всё больше взаимодействий между признаками (см. пример с антилопой выше), для разрешения которых, как правило, требуется ещё больше времени.

Эти концепции предполагают, что более крупные и сложные организмы с меньшим размером популяции и более продолжительным временем жизни номинально эволюционировали бы гораздо медленнее, чем более мелкие и простые организмы с более короткой продолжительностью жизни и более крупными популяциями.

Теория эволюционированности предполагает, что это произошло не из-за факторов, повышающих эволюционированность. Например, внутренне ограничивая продолжительность жизни организма (и, следовательно, продолжительность испытаний) за пределами определённого для конкретного вида возраста, можно увеличить эволюционированность.

ЭВОЛЮЦИОНИРУЕМОСТЬ И МЕХАНИКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Генетические открытия [26] выявили основные проблемы традиционной эволюционной механики, особенно в отношении эволюционированности.

Как предполагает традиционная теория, гаплоидная репродукция, ориентирована исключительно на мутации. Для любого наследуемого фенотипического изменения требуется новая мутация.

Млекопитающие и другие диплоидные виды, размножающиеся половым путём, произошли от более ранних гаплоидных видов и выработали гораздо более сложную схему биологической наследственности, которая несколькими способами значительно повышает эволюционированность [20].

ВОПРОСЫ, СВЯЗАННЫЕ СО СПОСОБНОСТЬЮ К ЭВОЛЮЦИИ

Концепция способности к эволюции логически ведёт к другим проблемам и вопросам.

Потребность в эволюционированности может быть разной. Отдельные организмы с очень большой продолжительностью жизни, такие как некоторые моллюски и деревья (например, океанический куахог (*Arctica islandica*), продолжительность жизни ~500 лет; сосны Бристлекон (*Pinus longaeva*), продолжительность жизни

ни ~5000 лет) существовали в течение очень долгого времени, по-видимому, без существенных изменений. Млекопитающие были вынуждены быстро адаптироваться к изменениям других млекопитающих. Происходящие у хищников изменения (становятся быстрее, умнее и т.д.) вызовут изменения в добыче. А изменения в добыче вызовут изменения в хищниках.

Требование индивидуальной выгоды, основанное на традиционной концепции, построенной исключительно на мутациях, может быть главным образом применимо к простым гаплоидным видам, таким как бактерии. Однако открытия генетики показали [26], что у диплоидных видов, размножающихся половым путём, развилась совершенно иная репродуктивная схема, которая гораздо меньше зависит от мутаций в отдельных особях и индивидуальной выгоды. Например, селекционное разведение создало очень большие фенотипические различия между породами собак за очень короткое время (по стандартам эволюции). Все эти внутривидовые различия могли быть созданы путем *диплоидной рекомбинации* существующих мутационных различий, унаследованных от предка-волка. Для их появления не требуются никакие новые мутации, в то время как создание нового биологического вида потребовало бы возникновения новых мутаций. Обратите также внимание на то, что унаследованные мутационные различия предположительно существовали у значительной части популяции волков и, следовательно, были предварительно проверены, чтобы исключить те мутации, которые в отдельности вызывают серьёзные изменения и, следовательно, могут быть неблагоприятными.

Концепции Дарвина были направлены на объяснение происхождения видов, и поэтому были ориентированы на мутации. Однако ясно, что на процесс эволюции существенно влияют диплоидные механизмы и внутривидовые изменения. Обратите внимание, что различия пород животных включают также существенные различия в продолжительности жизни, случайно вызванные селекционным размножением. Генетические открытия [26] в конечном итоге раскрыли многие другие детали диплоидного полового размножения, которые, вероятно, усиливают процесс эволюции, включая рецессивные гены, существование сцепленных хромосом, транспозицию, интроны, эффект генетического расстояния и способность млекопитающих выбирать себе пару [20].

СТАРЕНИЕ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭВОЛЮЦИЮ ПРИБРЕТЁННЫХ ПРИЗНАКОВ

Мы можем определить *приобретённые признаки* как признаки, которые зависят от эволюционной ценности чего-то, что накапливается в течение жизни организма, но затем через гены не передаётся потомкам. Например, *опыт* может быть определён как накопительный и поступательный сбор и сохранение (память) информации об окружающем животном мире, и он номинально пропорционален возрасту. *Интеллект* можно описать как способность обрабатывать эту накопленную информацию таким образом, чтобы изменить поведение животных в сторону повышения приспособленности. *Мудрость*, по сути, является продуктом интеллекта и возраста, т.е. возникает понятие коэффициента интеллекта (IQ). Мудрость увеличивает способность животного к выживанию и размножению и является тем свойством, которое будет отобрано путём естественного отбора. Проблема здесь в том, что в нестареющей популяции пожилой, менее умный, но более опытный индивид может быть мудрее более умного, но менее опытного индивида, что вступает в противоречие с эволюцией интеллекта. Таким образом, постепенное старение способствует эволюции интеллекта (а также иммунитета и способностей к языкам).

ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ЦИФРОВАЯ ГЕНЕТИКА

Дарвин указал, что вариации унаследованных характеристик строения между членами популяции вида важны для процесса эволюции и, следовательно, являются проблемой эволюционируемости [2]. Без изменчивости не было бы наследуемых различий для естественного отбора! Дарвин предположил, что изменчивость была вызвана мутациями, каждая из которых изначально происходила у одной особи, и что *естественная* изменчивость была фундаментальным свойством жизни. Обратите внимание, что изменчивость является популяционной характеристикой.

Однако открытия генетики, особенно открытие роли ДНК [27], показали, что биологическая наследственность включает передачу информации о строении организма в цифровой форме между родителем и потомком. Цифровая передача информации имеет преимущества и ограничения, общие для всех цифровых информационных схем [28].

Одно из основных преимуществ заключается в том, что она обеспечивает постепенную и накопительную эволюцию, так что современные организмы включают в себя особенности строения, унаследованные от предков, живших миллиарды лет назад. Одно ограничение: изменчивость не является естественным свойством цифровых информационных схем [28]. Проиллюстрируем: изменчивость, которую мы наблюдаем между братьями и сёстрами млекопитающих, является результатом сложных и явно эволюционировавших диплоидных механизмов, таких как половое размножение, диплоидная структура генома, рекомбинация на основе сопоставления с образцом (неравный кроссинговер) и рецессивные гены. Однояйцевые близнецы возникают в результате случайных сбоях в работе этих развившихся механизмов.

Большое влияние на эволюцию оказывают огромные, очевидно выработанные в процессе эволюции различия в механизмах наследования между гаплоидными и диплоидными видами, размножающимися половым путём.

ЛОКАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Факт, что белки в Европе быстрее, умнее или лучше лезут по деревьям, чем белки в Северной Америке, по-видимому, оказывает гораздо более медленное влияние на эволюцию данного вида млекопитающих, чем наблюдаемая *локальная изменчивость*, вызванная механизмами диплоидной изменчивости у братьев и сестёр и других представителей вида млекопитающих, которые могли бы напрямую конкурировать друг с другом. Процесс эволюции у диплоидных организмов, размножающихся половым путём, отличается от процесса эволюции у гаплоидных организмов.

ПРИРОДА ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ

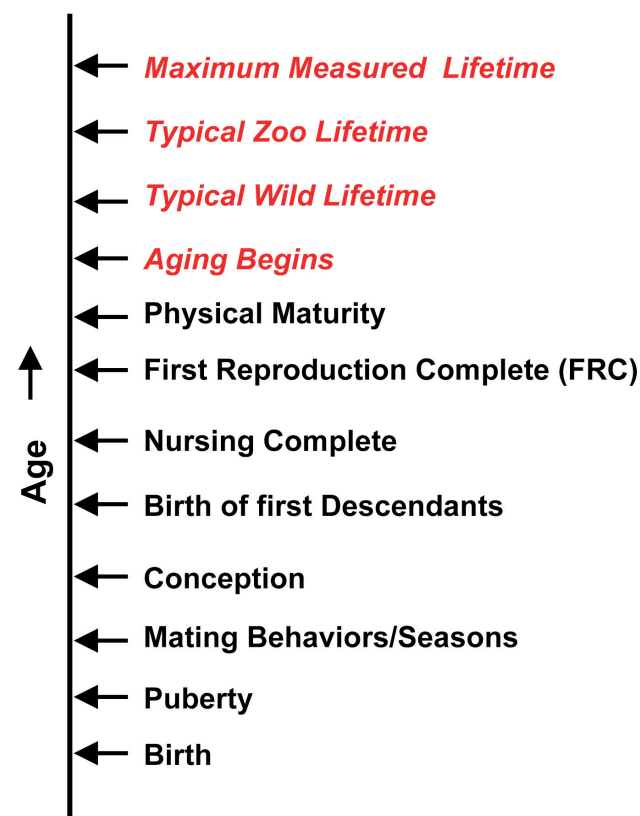
Существует ряд вариантов, описывающих подробности развившейся программы старения.

1. Одна из концепций программы старения состоит в том, что это механизм, который просто упорядочивает проявления старения как генетически заданную функцию возраста. Эта функция может сильно различаться у разных видов млекопитающих и в меньшей степени — у отдельных представителей определённого вида, что соответствует многим наблюдениям. Функция может работать на клеточном уровне, и при этом каждая клетка

определяет время выполнения функции старения с помощью часового механизма клеточно-го уровня, как, например, укорочение теломер.

2. Вторая концепция заключается в том, что клетки, у которых наблюдаются признаки старения, имеют всё необходимое для приёма и ответа на межклеточные сигналы о генетически обусловленном старении, которые поступают от какого-то общего (единственного для всего организма) часового механизма. Получение сигналов заставляет клетку реализовать в ней программу старения. Этот процесс может включать механизмы повреждения на клеточном уровне, подобные возрастным заболеваниями и состояниям.

3. Третья концепция заключается в том, что центральный (общий) часовой механизм может изменять генетически заданную функцию старения в ответ на обнаружение внутренних или внешних условий, влияющих на оптимальные значения функции старения. Это позволяет функции старения быстро реагировать на местные или временные условия, которые изменяют оптимальные значения. Как описано ниже, существует множество доказательств и теоретическая поддержка этого варианта.



Последовательность событий жизненного цикла млекопитающих в зависимости от возраста (самка)

СТАРЕНИЕ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕСНО СВЯЗАНЫ

Существует очень сильная связь между старением и репродуктивными характеристиками конкретного вида млекопитающих (рисунок). Например, если мы считаем приспособленность женской особи функцией возраста, то она будет равна нулю до самого раннего возраста, при котором особь может завершить первое воспроизводство (FRC – first reproduction). Этот момент будет определяться возрастом репродуктивной зрелости (половой зрелости), брачными ритуалами и процессами (которые задерживают спаривание), временем, необходимым для беременности, размером помета, зрелостью при рождении, временем, необходимым для стадии кормления, и другими деталями репродуктивной схемы конкретного млекопитающего.

Хотя функция приспособленности самцов может быть несколько иной в зависимости от деталей репродуктивной схемы, воспроизводство самцов зависит от самок.

ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ АДАПТИВНОГО СТАРЕНИЯ

Репродуктивные функции явно запрограммированы, и многие из них контролируются адаптивными программами. Например, брачный период требует способности ощущать сезонные изменения и реагировать на них. Природа программы старения сильно зависит от программы воспроизводства.

Адаптивные программы распространены у млекопитающих. Например, некоторые млекопитающие могут изменять генетически заданную плотность и цвет своей шубки в ответ на сезонные изменения [29]. Это позволяет животному существовать в более широком географическом диапазоне без сезонной миграции. Размер мышц, их кровоснабжение и сила могут быть увеличены в ответ на увеличение физической нагрузки. Отсутствие такой нагрузки может привести к уменьшению мышечной массы и, следовательно, требуемого этой особью запаса пищи, что является эволюционным преимуществом.

Репродуктивные программы, очевидно, очень адаптивны, и некоторые из них реагируют на сигналы между особями (феромоны).

Мы можем согласиться с тем, что способность к эволюции менее актуальна, чем более непосредственные локальные или временные угрозы для популяции, такие как голод,

повышенное хищничество и перенаселённость. Поэтому можно представить сценарии, в которых изменение функции старения в ответ на обнаружение внешних условий было бы полезным.

Теория запрограммированного старения Mitteldorf [17] предполагает, что старение может компенсировать неблагоприятные последствия перенаселённости. Эта идея предполагает, что метод обнаружения перенаселённости и временного сокращения продолжительности жизни в ответ был бы полезен. Такой метод может включать определение феромонов. Arfeld и Kenyon [30] продемонстрировали изменение продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans* в ответ на феромоны.

Ограничение калорий (полуголодание) увеличивает продолжительность жизни у некоторых животных [31]. В этом случае адаптивный сценарий ответа на голод может включать увеличение продолжительности жизни при снижении воспроизводства, чтобы уменьшить потребность популяции в пище. На голодающие должны указывать внутренние сигналы. У людей временное ограничение потребления пищи может сигнализировать о голодании и вызывать реакцию ответа на ограничение калорий.

Логический адаптивный ответ на локальное или временное усиление хищничества может включать увеличение размножения и увеличение продолжительности жизни. Хищничество млекопитающих, вероятно, сопровождается резким, но кратковременным увеличением физической активности. Появление хищничества может включать проявление внутренних признаков крайней активности или возбуждения. Режимы упражнений, включая высокоинтенсивные интервальные тренировки, могут имитировать хищничество и в целом замедлять старение.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ

Мышей часто используют в медицинских исследованиях, поскольку у них, как у млекопитающих, биохимия очень похожа на биохимию человека. Однако, как описано выше, репродуктивные характеристики и характеристики старения (например, продолжительность жизни) сильно различаются у различных видов млекопитающих и особенно – у человека и мыши. Таким образом, данные, полученные на мышах, могут быть неприменимы для определения эффективности антивозрастных препаратов у людей, хотя испытания безопас-

ности перспективных антивозрастных средств на мышах всё ещё актуальны.

Если старение контролируется эволюционировавшей биологической функцией, передача сигналов, вероятно, будет основным фактором. Вмешательство в сигнализацию – очевидный путь исследования.

Неблагоприятные эффекты старения включают экспоненциальное увеличение уровня смертности с возрастом, по крайней мере, примерно до 100 лет у людей [20]. Смерть – вполне определяемый фактор, не подлежащий интерпретации и эффекту плацебо, поэтому испытания на пожилых людях могут быть быстрым методом определения эффективности антивозрастных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение – это особенность (а не дефект) строения эволюционировавших млекопитающих, которая служит эволюционной цели.

Старение млекопитающих логически контролируется центральным сложным эволюционным программным механизмом, который включает обнаружение внешних и внутренних условий, влияющих на оптимальную функцию старения.

Уникальная видоспецифичная функция старения в значительной степени зависит от репродуктивных характеристик конкретного вида млекопитающих, а также от внешних обстоятельств, окружающих конкретную популяцию.

В то время как многочисленные механизмы повреждения вызывают большинство случаев различных возрастных заболеваний и состояний, единый контролирующий механизм определяет время этих событий. Это может стать решением для расширения наших возможностей лечить или предотвращать болезни и состояния, вызванные старением.

Многочисленные характеристики диплоидного воспроизводства увеличивают эволюционированность.

Научные рассуждения о природе старения, длящиеся уже более века, прежде всего основаны на разногласиях относительно тонких деталей процесса эволюции.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в финансовой или любой другой сфере.

Соблюдение этических норм. Эта статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных, выполненных автором.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lackey, R., Lach, D., and Duncan, S. (2006) *Salmon 2100: The Future of Wild Pacific Salmon*, Bethesda, American Fisheries Society.
2. Darwin, C. (1859) *On the Origin of Species by Means of Natural Selection*, London Murray, London.
3. Darwin, C. (1872) *The Origin of Species 6th Edition*, London Murray, London.
4. Medawar, P. (1952) *An Unsolved Problem of Biology*, Lewis, London.
5. Williams, G. (1957) *Pleiotropy, Natural Selection and the Evolution of Senescence. Evolution 11*, pp. 398-411.
6. Loison, A., Festa-Bianchet, M., Gaillard, G.-M., Jorgenson, J., and Jullien, J.-M. (1999) Age-specific survival in five populations of ungulates: evidence of senescence, *Ecology*, **80**, 2539-2554, doi: 10.1890/0012-9658(1999)080[2539:ASSIFP]2.0.CO;2.
7. Weismann, A. (1882) *Über die Dauer des Lebens* [in Deutsch], Fischer, Jena.
8. Williams, G. (1966) *Adaptation and Natural Selection: A Critique of Some Current Evolutionary Thought*, Princeton UP.
9. Olshansky, S., Hayflick, L., and Carnes, B. (2002) No truth to the fountain of youth, *Sci. Am.*, **286**, 92-95, doi: 10.1038/scientificamerican0602-92.
10. Sinha, J. K., Ghosh, S., and Raghunath, M. (2014) Progeria: a rare genetic premature ageing disorder, *Ind. J. Med. Res.*, **139**, 667-674.
11. Coppède, F. (2013) The epidemiology of premature aging and associated comorbidities, *Clin. Intervent. Aging*, **8**, 1023-1032, doi: 10.2147/CIA.S37213.
12. Guerin, J. (2004) Emerging area of aging research: long-lived animals with “negligible senescence”, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1019**, 518-520, doi: 10.1196/annals.1297.096.
13. Aging Changes in Hormone Production, in *A.D.A.M Medical Encyclopedia*, URL: <https://medlineplus.gov/ency/article/004000.htm>.
14. Conboy, I., Conboy, M., Wagers, A. J., Girma, E. R., Weissman, I. L., et al. (2005) Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment, *Nature*, **433**, 760-764, doi: 10.1038/nature03260.
15. Skulachev, V. (2011) Aging as a particular case of phenoptosis, the programmed death of an organism (a response to Kirkwood and Melov “On the programmed/non-programmed nature of aging within the life history”), *Aging (Albany NY)*, **3**, 1120-1123, doi: 10.18632/aging.100403.
16. Goldsmith, T. (2013) Arguments against non-programmed aging theories, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 971-978, doi: 10.1134/S0006297913090022.
17. Mitteldorf, J. (2006) Chaotic population dynamics and the evolution of ageing, *Evol. Ecol. Res.*, **8**, 561-574.
18. Skulachev, V. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann’s hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191-1195.
19. 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.
20. Goldsmith, T. (2014) *The Evolution of Aging 3rd edition*, Azinet.
21. Wynne-Edwards, V. (1962) *Animal Dispersion in Relation to Social Behaviour*, Oliver & Boyd, Edinburgh.
22. Hamilton, W. (1963) The evolution of altruistic behavior, *Am. Naturalist*, **97**, 354-356.
23. Dawkins, R. (1976) *The Selfish Gene*, Oxford University Press.
24. Wagner, G., and Altenberg, L. (1996) Perspective: Complex adaptations and the evolution of evolvability, *Evolution*, **50**, 967-976, doi: 10.2307/2410639
25. Gu, D., and Dupre, M. (2020) *Encyclopedia of Gerontology and Population Aging*, Springer Cham, Biogerontology-General, doi: 10.1007/978-3-319-69892-2.
26. Krebs, J. E., Goldstein, E. S., and Kilpatrick, S. T. (2017) *Lewin’s GENES XII*, 12th Edn., Jones & Bartlett Learning, Burlington.
27. Watson, J., and Crick, F. (1953) A structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature*, **171**, 737-738, doi: 10.1038/171737a0.
28. Goldsmith, T. C. (2019) Digital genetics, variation, evolvability, and the evolution of programmed aging, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1451-1457, doi: 10.1134/S0006297919120046.
29. Hart, J. (2011) Seasonal changes in insulation of fur, *Can. J. Zool.*, **34**, 53-57, doi: 10.1139/z56-007.
30. Apfeld, J., and Kenyon, C. (1999) Regulation of lifespan by sensory perception in *Caenorhabditis elegans*, *Nature*, **402**, 804-809, doi: 10.1038/45544.
31. Spindler, S. (2005) Rapid and reversible induction of the longevity, anticancer and genomic effects of caloric restriction, *Mech. Ageing Dev.*, **126**, 960-966, doi: 10.1016/j.mad.2005.03.016.

MAMMAL AGING IS CONTROLLED BY AN EVOLVABILITY-BASED ADAPTIVE PROGRAM

Review

T. C. Goldsmith

Azinet LLC, Annapolis, USA; E-mail: TGoldsmith@azinet.com

As recently as in 2002 gerontologists widely thought that an aging program that purposely caused aging in mammals was impossible and therefore scientifically ridiculous because it violated widely accepted concepts regarding the nature of the evolution process. However, a number of modern evolutionary mechanics concepts such as group selection and evolvability suggest that an individually adverse trait like aging can evolve if it creates an advantage (reduced probability of extinction) for a population. Genetics discoveries suggest that aging creates multiple population advantages and, therefore, aging programs that purposely cause and regulate aging evolved in mammals. This led to various concepts regarding the nature of the program. One such concept is that aging is a completely genetically specified function of age, essentially a biological clock. However, this article presents evidence and theoretical basis for the idea that the programmed aging function is controlled by an adaptive mechanism that can sense local or temporary conditions that affect the optimum aging function and adjust it to compensate for those conditions. This issue is important for medical research because the sensing mechanisms and associated signaling provide additional points at which intervention in the aging process and associated highly age-related diseases could be attempted.

Keywords: programmed aging, senescence, evolution, aging theories, evolvability, anti-aging medicine, ageing