

ПЛАНЕТАРНЫЙ МЕТРОНОМ КАК РЕГУЛЯТОР ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ТЕМПА СТАРЕНИЯ: МЕТРОНОМНАЯ ГИПОТЕЗА

© 2022 А.М. Оловников

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334 Москва, Россия; электронная почта: olovnikov@gmail.com*

Поступила в редакцию 11.11.2022

После доработки 16.11.2022

Принята к публикации 16.11.2022

Предложен метрономный механизм управления длительностью периодов онтогенетического цикла животного организма. Метрономная система состоит из серии компонентов. В их числе: вентрикулярная система мозга, планета Земля как участница генерации метрономных сигналов и темпоральная ДНК (тДНК) как субстрат, эпигенетически маркируемый для учета истекшего времени онтогенеза. Метрономная система генерирует повторяющиеся сигналы в виде гидродинамических возмущений в спинномозговой жидкости (СМЖ). Метрономный эффект возникает благодаря наложению двух процессов – пристеночного однонаправленного потока СМЖ и осцилляций в движениях планеты. Гидродинамические удары метронома трансформируются в нервные импульсы, которые инициируют акты эпигенетической модификации тДНК в нейронах, меняя содержание факторов, экспрессируемых этой ДНК для иннервируемых мишеней организма. Продолжительность периодов онтогенетического цикла, включая продолжительность взрослой жизни, зависит от темпа актов модификации тДНК. Этот темп зависит главным образом от частоты метрономных сигналов, используемых каждым конкретным биологическим видом. Но на эти эпигенетические акты могут также влиять факторы, способные модулировать метаболизм и темп модификаций хроматина, например калорийно ограниченная диета и др.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онтогенез, старение, теории старения, вентрикулярная система мозга, СМЖ-контактирующие нейроны, гипоталамус, движения Земли, нутации, полярное движение.

DOI: 10.31857/S0320972522120181, **EDN:** NIKQYE

ВВЕДЕНИЕ

Теории процесса старения делятся на два основных класса – стохастические и программные [1–4]. Накапливается все больше данных в пользу запрограммированности процесса, вызывающего старение. Ведущая к старению предполагаемая программа онтогенеза исторически восходит к Weismann [5]. Она обсуждается уже более сотни лет [6], но продолжают появляться ее новые варианты, как и альтернативные подходы к проблемам эволюционной геронтологии [7–9].

Несмотря на несомненные достижения биогеронтологии, некоторые исследователи оценивают ее текущее состояние как кризисное. В частности, Gems и de Magalhães [10] указывают на настоятельную необходимость искать новую

парадигму, которая бы революционизировала эту область. Подчеркивая необходимость универсальной концепции старения, Gladyshev [11] сравнивает ее потенциальную будущую роль со значением таких идей, как «роль протонного градиента в синтезе АТФ, периодическая таблица химических элементов и эволюция путем естественного отбора».

Высказывалась, впрочем, уверенность, что нужная парадигма уже существует, и что ею является идея гиперфункции [12, 13]. Однако, согласно альтернативному мнению, ни идея гиперфункции, ни другие теории пока не предложили той интегративной концепции, которая может помочь поставить правильные вопросы для дальнейшего продвижения в изучении старения [11]. К аналогичному заключению приходят и другие авторы, подчеркивая отсутствие целостного понимания взаимодействий генетики и окружающей среды в объяснении старения и продолжительности жизни (ПЖ) [14].

Принятые сокращения: СМЖ – спинномозговая жидкость; ПЖ – продолжительность жизни; тДНК – темпоральная ДНК.

В любом случае успехи, достигнутые в идентификации и изучении индикаторов старения (нестабильность генома, укорочение теломера, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, нарушение чувствительности к питательным веществам, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток и изменение межклеточной коммуникации) уже позволяют заглянуть за горизонт [15]. Тот факт, что появление признаков старения упорядочено во времени, по-видимому, ясно говорит нам, что за этим стоит работа программы. Но какой программы?

К списку иерархически упорядоченных показателей старения, иллюстрирующих гиперфункциональную активность стареющего человека, в частности, были отнесены следующие: гипертония, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, гипергликемия, провоспаление, гиперплазия, измененный протеолиз и др. [13]. Интерпретация длинного и важного списка возраст-ассоциированных патологий как проявлений гиперфункции создает, однако, некоторую иллюзию достигнутого понимания главного механизма старения. В упомянутой работе Gems и de Magalhães, критикующих подобную иллюзию, метко сказано, что как муха-журчалка, не имея жала, мимикрирует под осу, так и некоторые классификации признаков старения создают видимость найденной парадигмы [10]. Ведь то обстоятельство, что «постростовое» нарушение внутриклеточных сигнальных путей ведет к возрастным заболеваниям на организменном уровне, еще не является объяснением. Требуется понять первичную причину этих возраст-зависимых внутриклеточных отклонений, инициирующих старение. Кризис современной биogerонтологии объясняется отсутствием понимания того, что же именно является движущей силой старения. Хотя из двух противоборствующих позиций – стохастика или программа – все больше доводов в пользу программы, остается по-прежнему загадкой, что является драйвером развертывания во времени той онтогенетической программы, выполнение которой приводит к старению. Сегодня это неизвестно, и именно поэтому, по оценкам некоторых авторов, биogerонтология находится на распутье.

ОНТОГЕНЕЗ И ХОД БИОЛОГИЧЕСКОГО ВРЕМЕНИ

Разметка событий онтогенеза во времени, по-видимому, не может быть организована только на основе событий типа стимул → ответ, индукция → дифференцировка и пролифера-

ция. Организм многоклеточных животных не способен самостоятельно, без использования внешнего независимого источника, обеспечить необходимую продолжительность времени разных периодов своего онтогенетического цикла. Для этого он нуждается в помощи внешнего источника. В качестве такового, как я полагаю, может служить сама планета Земля с ее неравномерными движениями в космическом пространстве.

Однако для детекции темпоральных подсказок планеты животные должны были создать особую физиологическую систему, обозначенную здесь как метрономная, и расположить ее в желудочках мозга. Вполне возможно, что и создание самой центральной нервной системы на основе нервной трубки, и появление желудочков мозга в эволюции в значительной мере было подчинено этой центральной задаче – созданию аппарата для контроля за течением времени в ходе выполнения онтогенетического цикла.

РОЛЬ ПЛАНЕТЫ ЗЕМЛЯ В РАБОТЕ МЕТРОНОМА ЖИВОТНЫХ

Известных в молекулярной биологии факторов, таких как транскрипция, трансляция и т.д., по-видимому, принципиально недостаточно для измерения хода времени. ДНК самостоятельно, без особого процесса, вероятно, не может участвовать в контроле хода времени. И сам этот процесс клетки самостоятельно организовать тоже не могут. Но если биохимические и биофизические факторы оказываются недостаточными, то ничто не мешало изобретательной Природе обратиться в таком случае к помощи геофизических факторов. К их числу относятся особенности неравномерного движения Земли в космическом пространстве. Именно это свойство нашей планеты животные могли взять за основу при создании метрономной системы, используемой ими для темпоральной разметки онтогенеза.

Движения Земля в пространстве включают ряд периодически повторяющихся процессов, в том числе изменения скорости осевого вращения Земли, а также полярное движение Земли, т.е. движение оси вращения Земли относительно ее коры, и, кроме того, нутации, т.е. покачивания оси вращения Земли. Мультимасштабные вариации параметров вращения Земли состоят из высокочастотных вариаций полярных движений и более длиннопериодических флуктуаций [16, 17]. Полярные движения Земли, или колебания земного полюса, – это

смещения оси вращения в теле Земли, т.е. изменения ориентации этой оси в космическом пространстве. Осцилляции оси вращения Земли, называемые нутациями, зависят от притяжения экваториального избытка масс Земли Луной и Солнцем, от наклона оси вращения Земли к плоскости орбиты, а также от непрерывных изменений позиции небесных тел, гравитационно взаимодействующих с Землей и между собой. Осцилляции Земли зависят также от динамических изменений в структурах Земли, как в недрах, так и на поверхности [18–22].

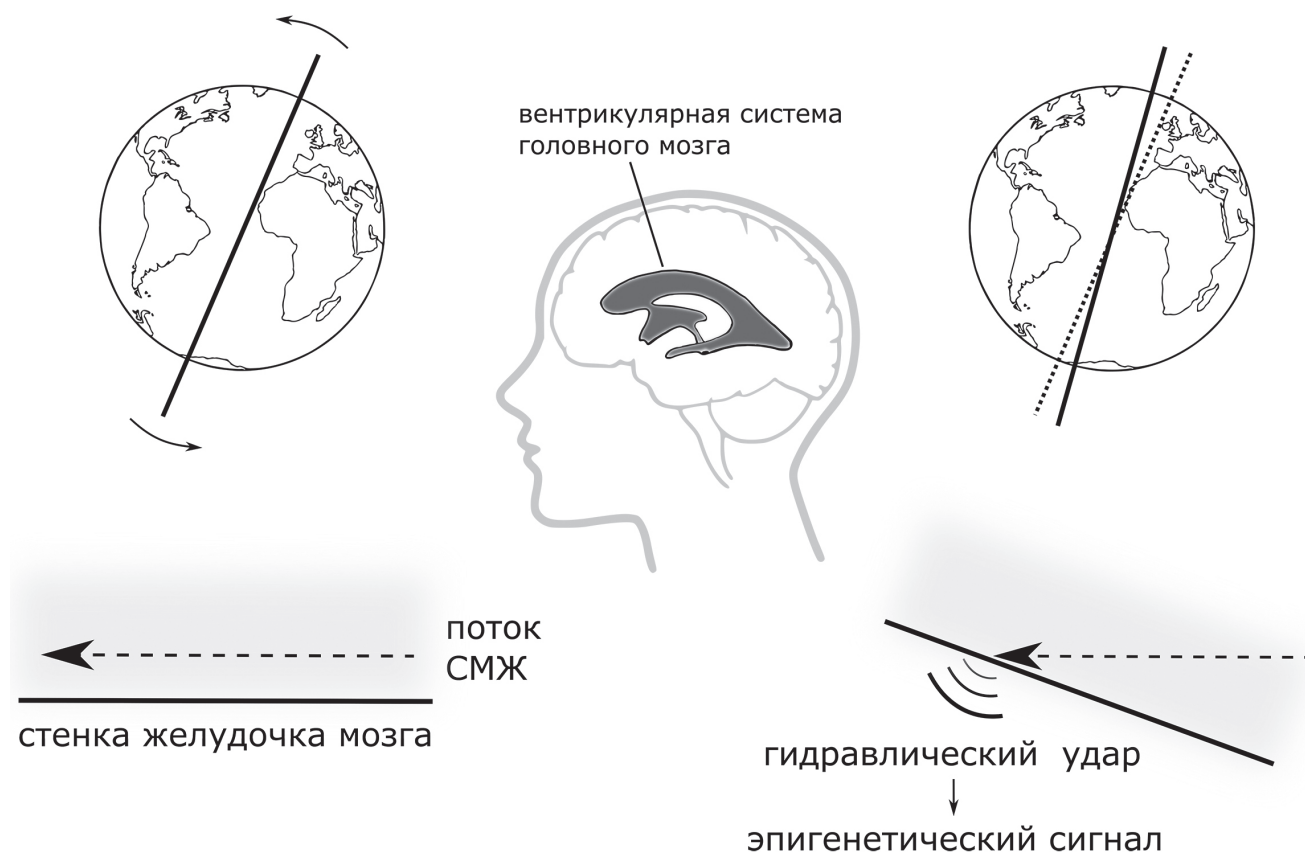
Гравитационное притяжение, в основном со стороны Солнца и Луны, а также от других небесных тел (приливные силы), вызывает небольшие периодические изменения в ориентации оси вращения Земли, которые можно измерить, используя наблюдения за очень далекими квазарами; приливное воздействие в суточном диапазоне частот вызывает резонансное возбуждение нутации свободного жидкого ядра и свободные нутации внутреннего ядра [23, 24].

Таким образом, к основным типам движения оси вращения Земли, влияющим на периодические изменения ее ориентации в пространстве и тем самым обуславливающим

осцилляции планеты, относятся: полярное движение (колебание оси вращения Земли вокруг оси ее фигуры), нутация (кивающее движение оси вращения планеты) и вариации длины суток. Что касается нутации, то она состоит из множества микронутаций, имеющих небольшую амплитуду и высокую частоту. Амплитуды нутации зависят также от внутренней структуры планеты, в том числе от жидкого ядра внутри постоянно вращающейся мантии как системы, подверженной внешнему приливному воздействию; дополнительный вклад в картину осцилляций оси вращения Земли вносят также поверхностные процессы, связанные с океанами и атмосферой [25–28].

Колебательно-вращательные процессы в движении Земли, в том числе изменения ориентации оси вращения, можно наблюдать как перемещения полюсов в пространстве. В возмущенных вращательно-колебательных движениях Земли под действием моментов гравитационных сил от Солнца и Луны выявлен приливной механизм возбуждения колебаний полюса, обусловленный вращательно-поступательным движением барицентра «двойной планеты» Земля–Луна вокруг Солнца [29].

Периодические геофизические колебания



Основные принципы метрономной теории старения (модель)

Основные характеристики этих колебаний остаются стабильными. Анализ данных наблюдений и измерений движений полюса Земли на длительном интервале времени показал, что осцилляции полюса Земли синфазны с прецессионными движениями орбиты Луны, отражающими изменения ориентации оси вращения Луны в пространстве [30]. Продемонстрировано также существование внутрисуточных колебаний полюса Земли, вызванных гравитационно-приливными моментами Солнца и Луны [31].

В процессе орбитального движения планеты Земля все время испытывает небольшие колебания мгновенной оси вращения, которые характеризуются различными частотами. Серии коротких периодов колебаний вызываются большей частью приливными моментами Солнца и Луны. Многие колебания Земли имеют субсуточные частоты, хотя вариации планетарных колебаний меняются во временных масштабах от субсуточных до многодесятилетних [19, 27, 32]. Вклад в эти гравитационно-опосредованные колебания вносят и геофизические процессы в виде перераспределения масс внутри Земли и в ее внешней оболочке, т.е. океанах и атмосфере. В совокупности гравитационные силы Солнца, Луны и геофизические процессы, ассоциированные с их воздействиями, участвуют в краткосрочных и долгосрочных периодических изменениях ориентации оси вращения Земли в космическом пространстве [17, 33–37].

Итак, Земля постоянно испытывает такие физические движения, как небольшие колебания и вращение в различных формах. Ориентация оси вращения Земли постоянно меняется во времени. Что касается траектории полета Земли в космическом пространстве, разнообразные малые осцилляции являются проявлением постоянных отклонений от равномерного и строго однонаправленного движения планеты. Благодаря этому Земля как планета способна играть роль «трансформатора», который транслирует свои гравитационно обусловленные движения в такой вид гидродинамических сигналов спинномозговой жидкости (СМЖ), которые могут быть распознаны специализированными структурами живых существ. У высших животных, включая человека, за это отвечает метрономная система, возникшая в эволюции на базе желудочков мозга и потока СМЖ. Аналог метрономной системы должен существовать и работать также у беспозвоночных. Зависимость работы метронома от периодических геофизических колебаний показана на рисунке.

ВЕНТРИКУЛЯРНАЯ СИСТЕМА МОЗГА КАК СТРУКТУРА ДЛЯ ГЕНЕРАЦИИ МЕТРОНОМНЫХ УДАРОВ С УЧАСТИЕМ ПЛАНЕТЫ ЗЕМЛЯ И ПРИСТЕНОЧНОГО ПОТОКА СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Можно предположить, что постоянные отклонения в траектории движений Земли используются ее животными обитателями в работе метрономной системы, предлагаемой здесь на роль ключевого средства юстировки продолжительности периодов онтогенетического цикла. Структурой, которую могли бы избрать для такой цели обладатели мозга (или его аналога), является вентрикулярная система. Она представлена соединенными полостями, вдоль которых как по каналам течет СМЖ.

Желудочки и центральный канал спинного мозга выстланы эпендимоцитами (клетками нейроглии). Эпендимальные клетки экспонируют свои подвижные реснички, миниатюрные хлыстообразные органеллы, в желудочки головного мозга и способствуют оттоку СМЖ. Подвижные реснички эпендимальных клеток строго координируют свои сокращения, чтобы способствовать мощному и направленному току СМЖ. Этот поток может участвовать в питании, защите мозга и удалении отходов [38]. Кроме того, молодые нейробласты, рождающиеся в субвентрикулярной зоне взрослого мозга, используют этот поток в своей миграции от стенок боковых желудочков до обонятельной луковицы [39].

Сложная и внешне даже причудливая архитектура вентрикулярной системы мозга, однако, не может быть объяснена только перечисленным [40]. Различные популяции подвижных реснитчатых клеток (и биение их ресничек) пространственно организованы так, чтобы направленный поток СМЖ ограничивался отдельными желудочковыми полостями с небольшим обменом жидкости между желудочками, несмотря на пульсирующие смещения СМЖ, вызванные сердцебиением [41].

Яркой особенностью этой системы являются нейроны мозга, напрямую омываемые потоком СМЖ. Vigh et al. [42, 43] подробно описали морфологию системы СМЖ-контактирующих нейронов, подчеркнув, что они, очевидно, играют роль в восприятии разных сигналов, так или иначе связанных с СМЖ. Эти нейроны контактируют с СМЖ через свои дендриты, перикарионы или аксоны, и большинство из них посылает дендритные отростки в полость желудочка, где они образуют реснитчатые окончания.

Значительная часть этих сенсорных клеток присутствует в различных областях гипоталамуса, таких как паравентрикулярный орган и сосудистый мешок. Было высказано предположение, что СМЖ-контактирующие нервные клетки из специализированных ядер гипоталамуса, распознавая в СМЖ различные биоактивные субстанции, участвуют в гипоталамо-аденогипофизарной регуляции. Другие СМЖ-контактирующие нейроны, по мнению той же группы исследователей, могли бы быть чувствительными к давлению или потоку СМЖ, а также к световому воздействию на ткани мозга [42].

СМЖ-контактирующие клетки, которые присутствуют в стенках желудочков головного мозга и центрального канала спинного мозга, найдены у всех исследованных позвоночных. При использовании миноги, как удобной модели спинного мозга, показана способность реснитчатых соматостатин/ГАМК-экспрессирующих СМЖ-контактирующих нейронов работать как рН-сенсорами, так и механорецепторами. СМЖ-контактирующие нейроны локализируются в основном в гипоталамической области и спинном мозге. Доказано, что гипоталамические СМЖ-контактирующие нейроны отвечают на механическую стимуляцию движений жидкости вдоль стенки третьего желудочка [44]. В гипоталамусе миноги этот ответ осуществляется через каналы, подобные кислото-чувствительным ионным каналам 3 (ASIC3). Эти механорецепторные СМЖ-контактирующие нейроны гипоталамуса имеют обширные аксональные разветвления. Подобные нейроны есть и у грызунов.

Что касается самой СМЖ, то эта прозрачная как вода жидкость, омывающая центральную нервную систему, совершает пульсирующие движения. Сердечная и артериальная пульсации являются основными источниками пульсирующего движения СМЖ, за исключением глубокого брюшного дыхания, которое тоже способно помогать направленному потоку СМЖ [45, 46].

Пристеночный поток и поток жидкости в просвете каналов вентрикулярной системы организованы подвижными ресничками, которые действуют как наномашинки, которые перемещают жидкость в одном направлении по внутренней поверхности каналов [41, 47, 48]. Пристеночный поток СМЖ вынужден, благодаря эффекту инерции, постоянно стремиться сохранять свое мгновенное направление в пространстве, несмотря на тоже мгновенные смещения планеты. Стенки вентрикулярного канала, по которому течет пристеночный по-

ток СМЖ, вместе с планетой и одновременно с ней меняют свою позицию в пространстве. Поэтому поток СМЖ, кратковременно сохраняя прежнее направление движения, при таких условиях должен ударяться в стенку канала либо отклоняется от нее в зависимости от направления мгновенного смещения планеты. Эти меняющиеся механические взаимодействия потока жидкости со стенками канала служат причиной неизбежного возникновения гидродинамических возмущений в пристеночном потоке СМЖ.

Таким образом, потоковые гидродинамические возмущения неизбежно должны возникать в непосредственной близости от ограничивающей поверхности вентрикулярной системы. Именно там, т.е. на внутренней поверхности полостей мозговых желудочков, выставлены, как отмечено выше, механосенсорные окончания нервов перивентрикулярной сети нервной системы, которые способны улавливать механические возмущения, возникающие в пристеночном потоке жидкости вследствие неравномерных движений планеты. Реснички своими биениями поддерживают строгую однонаправленность пристеночного потока СМЖ, что как раз и позволяет сенсорным нейронам вентрикулярной системы распознавать отклонения движений Земли и переводить гидродинамические сигналы потока СМЖ на язык нервной системы, т.е. генерировать специфические нервные импульсы.

Из множества гидродинамических возмущений, генерируемых движениями планеты в пристеночном потоке СМЖ, каждый вид многоклеточных животных, обладающих вентрикулярной системой или, у более примитивных, ее аналогом, выбирает в ходе эволюции такие возмущения, которые повторяются с оптимальной для данного вида частотой. Эти периодические возмущения транслируются в нервные импульсы в специализированных нейронах перивентрикулярной области, которые можно обозначить как «хрононейроны». Периодически возникающие в хрононейронах нервные импульсы служат теми метрономными сигналами, которые необходимы для упорядочивания продолжительности каждого периода онтогенетического цикла. Выбранная в эволюции частота многократно повторяющихся метрономных ударов должна быть оптимальна для каждого вида.

Сигналы метронома отвечают за темп эпигенетических модификаций темпоральной ДНК (тДНК) в хрононейронах. При прочих равных условиях редкие удары метронома

благоприятны для организации медленного расходования тДНК и, в частности, для долгой репродуктивной жизни. Метрономный ритм высокой частоты, напротив, соответствует более быстрому исчерпанию тДНК, контролирующей продолжительность определенного онтогенетического периода. Сказанным, однако, не исключается, что один и тот же вид животных в разные периоды своего онтогенетического цикла может ориентироваться на удары метронома, совершающиеся с разной частотой. Движения Земли генерируют в потоке СМЖ широкий спектр возмущений, так что недостатка в эволюционном выборе необходимых вариантов не существует.

Учитывая сложное устройство вентрикулярной системы, исследователи неоднократно предполагали, что у СМЖ, эволюционно консервативной транспортной системы мозга, должна существовать какая-то еще, возможно, ключевая физиологическая функция, до сих пор остающаяся неизвестной [38, 49].

В целом, создается впечатление, что каждый желудочек выполняет свою часть некоей общей задачи, ради выполнения которой вся вентрикулярная система сформировалась. Сложная и, как выше упомянуто, причудливая форма системы полостей мозга может быть объяснена тем, что ее определенные компартменты имеют нервные связи с разными регионами мозга и, соответственно, тела для того, чтобы посылать в них разные регион-специфичные метрономные сигналы. Не исключено, что в разных желудочках их метрономная система эволюционно настроена на генерируемые планетой гидродинамические сигналы, имеющие разные характеристики. Чем больше период, через который следует очередной метрономный удар, тем при прочих равных условиях медленнее меняется биологический возраст мишени, темпоральная биологическая судьба которой подконтрольна метрономным сигналам конкретного вентрикулярного компартмента. В конечном итоге это могло бы вести к гетерохронности осуществления онтогенетических процессов в разных органах и тканях единого организма, т.е. к неидентичному темпу развития, созревания и старения его разных тканей и органов.

Следует особо подчеркнуть, что движения самого организма несопоставимо медленнее, чем мгновенные смещения осциллирующей планеты. Поэтому его индивидуальные движения не могут оказывать влияния на характеристики генерируемых метрономных сигналов.

Механосенсорные гены способствуют поляризации эпителиальных клеток желудочков

головного мозга, и такая архитектура, в свою очередь, способствует организации направленных потоков жидкости в вентрикулярных полостях мозга, что важно для успешной работы предложенной метрономной системы [50].

Равномерные биения ресничек детерминируют направление пристеночного потока жидкости в каждом желудочке независимо от размера его полости. Поэтому механизм способен выполнять роль метронома независимо от размера мозга. Сложность нервной системы для его работы не важна, он может работать как у позвоночных, так и у беспозвоночных. Достаточно иметь в нервной системе стабильно работающий пристеночный поток жидкости и в нем механосенсорные нейроны.

Контактирующие с СМЖ нейроны присутствуют во всем исследованном филуме позвоночных. Они армированы ресничками, помогающими воспринимать гидродинамические эффекты в СМЖ. Вентрикулярная система, подобно органу слуха, конвертирует энергию колебаний в процесс нервного возбуждения [44]. Механосенсорные, погруженные в поток жидкости, нейроны являются, по-видимому, идеальным кандидатом для улавливания сигналов, генерируемых движениями планеты.

Каждый специфический для вида метрономный сигнал, обработанный в специализированных нейронах мозга, хронейронах, инициирует в них акт очередной эпигенетической записи путем последовательной модификации регуляторных сайтов. Полное заполнение этими записями региона тДНК, отведенного эволюцией на выполнение очередного периода онтогенетического цикла, есть необходимое и достаточное условие для перехода к следующему периоду онтогенеза. Частоты ударов метронома, и значит, периоды метрономного ритма, очевидно, сильно отличаются у коротко- и долгоживущих видов, таких как муха и слон.

Следует подчеркнуть, что ритм, используемый видом в работе своего метронома, принципиально отличается от биологических ритмов, иногда привлекаемых с целью объяснения особенности развития или старения, ведь метрономный ритм имеет экзогенное, а не эндогенное происхождение. И потому он стабильнее, что существенно для разметки больших интервалов времени. Вероятно, именно с целью создания будущего метронома нервная система проходит, как упомянуто выше, через стадию нервной трубки, из которой в дальнейшем развивается система полостей, известная как вентрикулярная система мозга.

ГИДРОМЕХАНИЧЕСКИЕ УДАРЫ ПОТОКА СМЖ ПО МЕХАНОСЕНСОРНЫМ НЕЙРОНАМ

В чем состоит смысл поддержания строго направленного пристеночного потока СМЖ в желудочках мозга? Это необходимо для генерации сигналов метрономной системы. Механосенсорные окончания нейронов находятся в стенках желудочков мозга и омываются потоком СМЖ. Пока планета Земля, а вместе с ней и организм с его потоком СМЖ несутся с огромной скоростью в космическом пространстве в постоянном направлении, механосенсорные нейроны не получают механических сигналов. Однако, когда Земля производит очередное небольшое изменение в ориентации своего движения, происходит следующее событие.

Организм и стенка его вентрикулярного канала вместе с планетой меняют свою позицию, тогда как траектория движения пристеночного потока СМЖ, в силу инерции движения потока, сохраняет прежнее направление. То есть поток СМЖ, поддерживая по инерции траекторию своего движения, вынужден сталкиваться со стенкой канала, которая мгновенно поменяла свою позицию в пространстве, причем одновременно с организмом и всей осциллирующей планетой. В итоге механосенсорные нейроны желудочка, погруженные в поток СМЖ, подвергаются неизбежному гидромеханическому воздействию, т.е. получают удар. Благодаря этому периодические возмущения в потоке жидкости, воспринимаемые механосенсорами, могут использоваться организмом как тиканье своеобразных планетарных часов, которые функционируют благодаря гравитационным взаимодействиям Земли с другими небесными телами, главным образом с Луной и Солнцем. В результате механосенсоры, встроенные в стенку вентрикулярного канала, получают механические сигналы, потенциально способные выполнять роль внешних сигналов. Каждый сигнал, оцененный как специфичный для данного биологического вида, служит триггером для осуществления акта нанесения очередного эпигенетического маркера на темпоральную ДНК в хрононейронах, отвечающих за контроль времени.

Существенно отметить, что организму совершенно не требуется воспринимать все движения Земли через гидромеханическую систему потока СМЖ. Более того, это дезорганизовало бы всю работу метрономной системы. Достаточно воспринимать лишь определенные гидромеханические сигналы, игнорируя все прочие сигналы, к которым метрономная

система каждого животного вида утратила чувствительность в ходе эволюции. Необходимая фильтрация достигается либо на уровне нейросенсоров, погруженных в СМЖ, либо на уровне сети хрононейронов.

Важно также учитывать, что скорость самостоятельных движений организма несопоставимо меньше скоростей осциллирующих смещений Земли в пространстве. Поэтому произвольные изменения позиции организма не могут влиять на необходимые характеристики генерируемых метрономных сигналов.

В целом, метрономная конструкция, используя столь разные факторы, как механосенсорные нейроны, поток СМЖ и движения планеты, выполняет в организме важную физиологическую функцию, а именно упорядочение онтогенетических периодов во времени. Происходит в том числе и упорядочение хода старения.

ТЕМПОРАЛЬНАЯ ДНК КАК СУБСТРАТ ДЛЯ ПЛАНЕТАРНОГО МЕТРОНОМА В ЕГО КОНТРОЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ РАЗНЫХ ПЕРИОДОВ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЦИКЛА, ВКЛЮЧАЯ СТАРЕНИЕ И ПЖ

Основные периоды онтогенетического цикла многоклеточного животного организма включают развитие, рост, половое созревание, продолжительность репродуктивной жизни и пострепродуктивного периода жизни. Все эти процессы являются примерами время-зависимых изменений, их текущее изучение сосредоточено в основном на межорганных связях и регуляции размеров тела [51, 52]. Все больше данных в этой области указывают на ключевую роль эпигенома в регуляции генов в гипоталамусе и гипофизе [53].

В настоящей работе предлагается темпоральный механизм, объясняющий с единой позиции регуляцию продолжительности жизни животных и происхождение их старения. Предполагается, что по крайней мере позвоночные животные для регуляции во времени деталей своего онтогенетического цикла используют две важные сущности – метрономную систему и специализированную тДНК. Совместно они выполняют функцию хронографа, отмечающего пройденную часть онтогенетического цикла, т.е. продолжительность уже прожитого организмом времени.

Что заставляет организм животного или человека, только что завершившего развитие и рост, генерировать условия, чреватые

отклонениями, ведущими к старению? Почему организм не может остановиться на достигнутом? Как именно и каким способом регламентируется продолжительность взрослой репродуктивной жизни, а также и других основных периодов онтогенетического цикла?

Все периоды онтогенеза осуществляются, как известно, при участии множества генов и сигнальных путей, но, как здесь постулируется, они находятся под интеграционным контролем особого механизма, который в своей работе использует несколько совершенно разнородных компонентов, выполняющих единую функцию. К ним относятся: 1) желудочки мозга (вентрикулярная система), 2) темпоральная ДНК (тДНК), специализирующаяся на учете хода времени в онтогенезе, и 3) планета Земля, постоянно совершающая небольшие осциллирующие движения в ходе своего основного орбитального движения вокруг Солнца. Представление об этом механизме, названном метрономным по его ключевой функции, предлагается здесь в качестве фундамента недостающего пока объяснения происхождения организменного старения и путей регуляции видовой ПЖ.

Каждому периоду онтогенеза соответствует своя последовательность тДНК. «Расходование» тДНК (в виде ее эпигенетического маркирования) происходит в нейронах, или хрононейронах, специализирующихся на контроле течения онтогенетического времени. Эпигенетическое маркирование сайтов тДНК, отвечающих за контроль продолжительности периода взрослой репродуктивной жизни, снижает эффективность функционирования генов, работа которых модулируется регуляторными РНК, транскрибируемыми с матриц тДНК. Снижение продуктивности маркируемой тДНК (в отношении, возможно, и состава, и концентрации ее транскриптов) могло бы быть связано не только с модификацией ее промоторов, но и других последовательностей тДНК. Суммарно эти процессы ведут к формированию возраст-зависимых дисфункций в организме, т.е. к старению. Старение характеризуется, среди прочего, потерей оптимальных взаимодействий между клетками в разных тканях и органах и ослаблением их координации. Так, например, два наиболее распространенных возрастных нейродегенеративных заболевания — болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона — характеризуются синаптической дисфункцией, а это ведет к потере контроля над мишенями [54].

Следует подчеркнуть, что координирующие функции транскриптов, кодируемых тДНК, вероятно, лишь в малой мере имеют шанс про-

являть свои координирующие свойства в клеточной культуре и, наоборот, в наибольшей степени — в целостном организме.

Геронтологи неоднократно предлагали рассматривать старение как следствие процесса развития [13, 55–59], в том числе развивая идеи Дильмана относительно роли гипоталамуса в старении.

Почему отбор не может устранить старение как неадаптивное явление? Вряд ли из-за «заботы» о защите экологической ниши от переполнения. Истинная причина существования старения подавляющего большинства видов животных (и человека), как можно предположить, заключается в совершенно другом: физически один и тот же субстрат в виде тДНК отвечает как за продолжительность репродуктивной производительности организма, так и у большинства видов за ПЖ. Что касается значительного увеличения пострепродуктивной продолжительности жизни, например, у человека и косаток, то это, вероятно, есть просто вторичное приобретение, созданное естественным отбором в качестве ответа на пользу длительной заботы родителей о потомстве [60].

Работа программы продолжительности репродуктивной жизни как части программы онтогенетического цикла животных осуществляется на уровне нейронов (хрононейронов), обрабатывающих сигналы метронома, поступающие из вентрикулярной системы. В хрононейронах с каждым ударом метронома имеет место один акт последовательной эпигенетической модификации очередного сайта их тДНК. Это происходит на уровне промотора или другой специфической последовательности тДНК. В ходе выполнения репродуктивного периода онтогенетического цикла указанный процесс эпигенетической модификации тДНК мог бы вести, в частности, к постепенному ослаблению деятельности некоторых ингибиторных путей регуляции, вызывая в ответ, например, неблагоприятное для организма гиперфункционирование соответствующих процессов. Другие эпигенетические модификации могли бы вести к потере эффективного протеостаза и иным неблагоприятным для выживания событиям.

Важно подчеркнуть, что при этом непрерывно работает адаптивная программа регуляции продолжительности фертильного периода, поддерживаемая естественным отбором. При таком раскладе вред для организма оказывается прямым побочным следствием указанной пользы. Таким образом, как упомянуто выше, процесс последовательного эпигенетического маркирования тДНК, выполняя программу продолжительности репродуктивной

жизни, оказывается вынужденным параллельно вызывать старение, а затем и дряхление организма. Ярким примером отклонения от подобного сценария являются случаи острого феноптоза, такие как, например, запрограммированная гибель тихоокеанских лососей сразу после нереста, осуществляемая ради успешного выживания их потомства [8].

На исполнение функции тДНК могли бы, в частности, претендовать некоторые сегменты хромосом, которые у животных ассоциированы с их продолжительностью жизни. Так, например, при поисках мышинных локусов, ассоциированных с долгожительством, проводившихся в ходе межвидовых сравнений генетически гетерогенных мышей с геномами других млекопитающих, были идентифицированы несколько частей генома, влияющих на продолжительность жизни мышей. Эти хромосомные участки оказались большими. Одна часть хромосомы 12 влияла на продолжительность жизни у всех мышей. На ожидаемую продолжительность жизни самок также влиял участок мышинной хромосомы 3. Некоторые из этих генетических признаков различались у самцов и самок мышей, а некоторые влияли на продолжительность жизни только после определенного возраста [14].

Как правило, генетическая картография долголетия направлена на поиски генов, сочетаний генов и генетических путей, отвечающих за долголетие [61–64]. Анализ продолжительности жизни дрозофилы показал, что большинство локусов ПЖ пол-специфичны [65]. С одной стороны, бесконечный поиск соответствующих генов вполне оправдан, поскольку и старение, и долголетие – очень сложные признаки, в реализацию которых вовлечено множество процессов. Однако можно предположить, что применительно к контролю величины ПЖ Природа пошла в эволюции по новому пути. Сформировалась особая фракция ДНК, которая, помимо кодирования регуляторных продуктов, выполняет принципиально новую миссию – она играет роль своеобразного «расходного» материала. Точнее, роль этой тДНК частично похожа на роль ленты для диктофона. По сути, организм использует эту ДНК как ленту своеобразного хронографа. Эпигенетически маркируя тДНК, он учитывает величину того интервала времени, которое уже истекло в ходе выполнения организмом прожитой части его сложного онтогенетического цикла.

Поскольку старение – зависящее от времени функциональное изменение многих процессов [15], представляется оправданным предположить, что именно способность оце-

нивать ход времени является центральной для понимания проблемы старения и организации продолжительности жизни организмов.

Что закодировано в тДНК? Наиболее вероятно, что ее экспрессия сопряжена с поставкой к мишеням нейронов таких факторов, как нейрорепептиды, нейромедиаторы, регуляторные РНК и др., с участием которых, специализированные на темпоральный контроль нейроны (хрононейроны) обеспечивают регуляцию подчиненных им мишеней, включая клетки автономной нервной системы и другие системы, которые, в свою очередь, важны для согласованной работы всех тканей и органов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Цель живой природы – поддержание жизни. Этой цели подчинена и структура онтогенетического цикла каждого вида. Соотношение величин отдельных темпоральных периодов этого цикла согласовано между собой и в конечном счете подчинено решению главной задачи – обеспечению размножения вида. Естественный отбор работает на главную цель жизни, на ее вечное продолжение, и только поэтому он пренебрегает параллельным появлением возрастных патологий.

При прочих равных условиях, оперируя именно с тДНК, отбор может создавать вариации, характерные для видов с большой и малой ПЖ, с их часто радикальными различиями по численности потомства. Большинство видов с короткой продолжительностью жизни имеют много потомков, а виды с большой продолжительностью жизни имеют мало потомства, и этих животных, согласно их разным типам онтогенетического цикла, относят к R- и K-стратегам соответственно [66, 67]. Отбор на отсроченное воспроизводство обычно создает популяции с повышенной продолжительностью жизни, и эти популяции часто демонстрируют повышенную плодовитость в конце жизни [68]. Сообщалось, что селективное размножение мышей с повышенным репродуктивным долголетием приводило к коррелированному улучшению репродуктивного долголетия и увеличению ПЖ [69]. Исследование исторических данных, касающихся Самских женщин, обнаружило, что естественный отбор благоприятствовал более раннему началу и более позднему прекращению размножения. Хотя общая плодовитость не была связана с продолжительностью жизни, но женщины, давшие последнее потомство в продвинутом возрасте, также жили дольше всех,

т.е. репродуктивное долголетие и продолжительность жизни взрослого человека в этих популяциях были сопряжены [70].

Признаки старения и механизмы, усугубляющие состояние стареющего организма [15, 71], представляют собой, как можно предположить, следствие некоего первичного процесса, который ранее не учитывался в теориях старения. В настоящей работе постулированы два взаимодополняющих и незаменимых фактора онтогенеза, важных для понимания видовых лимитов продолжительности жизни и происхождения старения. Предполагается, что существует темпоральная программа продолжительности взрослой репродуктивной жизни, и что селекция способствует репродуктивному долголетию, коррелирующему с продолжительностью жизни.

Что касается инфрадианных биоритмов как иногда предполагаемой основы темпоральной разметки онтогенеза, то сама их стабильность, вероятно, зависит от экзогенных геофизических синхронизаторов. Это резко ограничивает возможности использования эндогенных биоритмов как реперных точек онтогенеза. Применимость в дикой природе для той же цели циркадианных ритмов еще менее вероятна для большинства долгоживущих видов ввиду чрезмерно короткого периода таких ритмов. Метрономная система, предложенная здесь, полностью свободна от подобных ограничений.

В рассматриваемом контексте важен еще один вопрос — за счет чего взрослая жизнь может оказываться несколько длиннее репродуктивной? Ответ состоит в следующем. Для эффективности репродуктивной жизни организм должен иметь достаточно высокую жизнеспособность. Поэтому к концу завершения репродуктивной жизни у организма должна еще оставаться небольшая фракция темпоральной ДНК, все еще продолжающая экспрессироваться. Если ПЖ существенно длиннее фертильного периода, как в вышеупомянутом случае с косатками и людьми, то тут эффект связан, по-видимому, с дополнительной работой отбора.

Только лишаясь в продвинутом возрасте достаточного уровня координирующей поддержки нейрональных факторов (эта поддержка со стороны эпигенетически модифицируемой тДНК с течением времени постепенно снижается), некоторые гены, возможно, могли бы начинать вести себя как вредные, проявляя признаки антагонистической плейотропии. В самих генах никакой вредоносности нет, вредна лишь утрата их согласованных действий на фоне дефицита факторов, контролируемых тДНК.

При прочих равных условиях, чем больше хрононейронов заложено в ходе развития, тем больше может оказаться ПЖ. Причина некоторого увеличения ПЖ в этом случае заключается в том, что суммарный уровень нейрональных продуктов (нейропептиды, микроРНК и др.) вблизи их мишеней будет выше при большей численности хрононейронов, чем при небольшой.

Калорийно ограниченная диета замедляет эпигенетическую реализацию сигналов, поступающих из метрономной системы, и поэтому увеличивает ПЖ. Вносят вклад и другие факторы, такие как измененная в условиях этого дефицита активность митохондрий и гормонов, но все эти факторы вторичны по отношению к роли частоты ударов и запаса тДНК. Хотя известно, например, что мыши с генетическим дефектом или резистентностью к гормону роста живут дольше, чем их нормальные братья и сестры [72], основной причиной эффекта увеличения ПЖ в этой ситуации является, возможно, замедленный процесс эпигенетического маркирования тДНК.

В ходе эволюции отбор, вероятно, должен был способствовать снижению чувствительности тех сенсорных систем, которые позволяют мозгу осознавать влияние скачкообразных изменений в ориентации Земли в пространстве. Слишком высокая чувствительность всех сенсоров мозга по отношению к движениям Земли, отражающимся на гидродинамическом поведении спинномозговой жидкости, мешала бы сознанию, доставляя массу неудобств и работая как контрадаптивный механизм, систематически вызывающий беспричинное беспокойство или нарушения жизнедеятельности.

Существенно отметить, что движения самого организма несопоставимо медленнее, чем мгновенные смещения осциллирующей планеты. Поэтому самостоятельные передвижения организма не способны систематически влиять на генерацию метрономных сигналов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе рассмотрен механизм, объясняющий с единой позиции происхождение старения и регуляцию продолжительности жизни животных и человека. Предполагается, что они используют для регуляции своего развития во времени, т.е. для темпоральной регуляции онтогенетического цикла, две важные сущности — метрономную систему и специализированную на учет хода времени темпоральную ДНК. На выполнение каждого периода онтогенеза в геноме каждого вида эволюцией

отведена определенная длина тДНК, хотя и с некоторыми индивидуальными отклонениями в сторону ее уменьшения или увеличения. Она специфична в отношении отдельных периодов онтогенеза. Видовая тДНК и метроном с его видоспецифической частотой ударов, на которую эволюционно настроена система их восприятия у каждого вида, в совокупности выполняют функцию хронографа. Он записывает выполненную на данный момент часть онтогенетического цикла, фиксируя уже прожитый организмом срок его жизни.

В структурах и функциях животного организма, уже завершившего развитие и рост, наблюдаются отклонения, ведущие к старению. Это происходит потому, что процесс старения обусловлен теми же эпигенетическими модификациями той тДНК, которая используется для адаптивно ценного контроля над продолжительностью репродуктивной жизни. Представление об этом предлагается здесь и как объяснение первопричины организменного старения, и как путь регуляции видовой продолжительности жизни. Старение в подавляющем большинстве случаев – процесс явно неадаптивный, но, являясь итогом работы адаптивной программы продолжительности репродуктивной жизни, закодированной в тДНК, он становится вынужденным побочным феноменом. Поддерживая метроном-зависимое выполнение полезной программы продолжительности репродуктивной жизни, естественный отбор не имеет возможности отвергнуть старение именно потому, что оба процесса выполняются с участием общего для них субстрата – одной и той же последовательности тДНК. Итак, следует подчеркнуть, что самостоятельной программы старения для большинства видов животных не

существует, а упорядоченность процессов старения во времени есть следствие выполнения организмом программы продолжительности репродуктивной жизни.

Система желудочков как полостей вентрикулярной системы мозга является органом, который был создан эволюцией, по-видимому, в первую очередь ради работы метрономной системы и темпоральной разметки онтогенеза. Вероятно, именно ради этого нервная система как архитектура развивается в эмбриогенезе на основе нервной трубки, на базе которой формируются не только отделы мозга, но система циркуляции спинномозговой жидкости, без которой метроном работать не может.

При выполнении своей функции метрономная система использует небольшие колебания, совершаемые нашей планетой. Ранее я рассмотрел роль неравномерных движений Земли, которыми могут пользоваться растения в их сложном процессе ориентации относительно вектора силы тяжести [73]. Здесь роль движений планеты предложена в связи с потребностями темпоральной организации онтогенетического цикла животных. Если предлагаемый механизм правильный, то контроль над процессом старения возможен через управление предложенной здесь новой физиологической системой – метрономной.

Благодарности. Выражаю благодарность А.И. Калмыковой и И.А. Оловникову за помощь в редактировании, за советы и обсуждение.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Работа выполнена без привлечения животных и людей в качестве испытуемых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Medvedev, Z. A. (1990) An attempt at a rational classification of theories of ageing, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **65**, 375-398, doi: 10.1111/j.1469-185x.1990.tb01428.x.
2. Kirkwood, T. B. (2011) Systems biology of ageing and longevity, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B Biol. Sci.*, **366**, 64-70, doi: 10.1098/rstb.2010.0275.
3. Khokhlov, A. N. (2013) Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors, *Curr. Aging Sci.*, **6**, 14-20, doi: 10.2174/18746098112059990009.
4. Olovnikov, A. M. (2022) Aging theories, *Encyclopedia of Gerontology and Population Aging*, Springer International Publishing, doi: 10.1007/978-3-030-22009-9_32.
5. Weismann, A. (1889) *Essays upon Heredity and Kindred Biological Problems*, Clarendon Press, Oxford.
6. 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.
7. Libertini, G., Corbi, G., Conti, V., Shubernetskaya, O., and Ferrara, N. (2021) *Evolutionary Gerontology and Geriatrics: Why and How We Age*, Springer Nature, doi: 10.1007/978-3-030-73774-0_1.
8. Skulachev, V. P. (2012) What is “phenoptosis” and how to fight it? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 689-706, doi: 10.1134/S0006297912070012.
9. Skulachev, V. P., Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Popov, N. A., Markov, A. V., Skulachev, M. V.,

- and Sadovnichii, V. A. (2020) Perspectives of *Homo sapiens* lifespan extension: focus on external or internal resources? *Aging (Albany NY)*, **12**, 5566-5584, doi: 10.18632/aging.102981.
10. Gems, D., and de Magalhães, J. P. (2021) The hoverfly and the wasp: a critique of the hallmarks of aging as a paradigm, *Ageing Res. Rev.*, **70**, 101407, doi: 10.1016/j.arr.2021.101407.
 11. Gladyshev, V. N. (2016) Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes, *Aging Cell*, **15**, 594-602, doi: 10.1111/ace1.12480.
 12. Gems, D. (2022) The hyperfunction theory: an emerging paradigm for the biology of aging, *Ageing Res. Rev.*, **74**, 101557, doi: 10.1016/j.arr.2021.101557.
 13. Blagosklonny, M. V. (2022) Hallmarks of cancer and hallmarks of aging, *Aging (Albany NY)*, **14**, 4176-4187, doi: 10.18632/aging.204082.
 14. Bou Sleiman, M., Roy, S., Gao, A. W., Sadler, M. C., von Alvensleben, G. V. G., Li, H., Sen, S., Harrison, D. E., Nelson, J. F., Strong, R., Miller, R. A., Kutalik, Z., Williams, R. W., and Auwerx, J. (2022) Sex- and age-dependent genetics of longevity in a heterogeneous mouse population, *Science*, **377**, eabo3191, doi: 10.1126/science.abo3191.
 15. Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013) The hallmarks of aging, *Cell*, **153**, 1194-1217, doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
 16. Sibois, A. E., Desai, S. D., Bertiger, W., and Haines, B. J. (2017) Analysis of decade-long time series of GPS-based polar motion estimates at 15-min temporal resolution, *J. Geodesy*, **91**, 965-983, doi: 10.1007/S00190-017-1001-6.
 17. Zajdel, R., Sośnica, K., Bury, G., Dach, R., Prange, L., and Kazmierski, K. (2021) Sub-daily polar motion from GPS, GLONASS, and Galileo, *J. Geodesy*, **95**, 1-27, doi: 10.1007/S00190-020-01453-W.
 18. Bizouard, C. (2020) *Geophysical Modelling of the Polar Motion*, de Gruyter GmbH & Co KG.
 19. Dehant, V., Mathews, P. M. (2015) *Precession, Nutation, and Wobble of the Earth*, Cambridge University Press.
 20. Loper, D. E. (2017) *Geophysical Waves and Flows. Theory and Applications in the Atmosphere, Hydrosphere and Geosphere*, Cambridge University Press.
 21. Sidorenkov, N. S. (2009) *The Interaction Between Earth's Rotation and Geophysical Processes*, John Wiley & Sons.
 22. Wei, E., Jin, S., Wan, L., Liu, W., Yang, Y., and Hu, Z. (2015) High frequency variations of Earth Rotation Parameters from GPS and GLONASS observations, *Sensors (Basel, Switzerland)*, **15**, 2944-2963, doi: 10.3390/S150202944.
 23. Amoruso, A., and Crescentini, L. (2020) Parameters of the Earth's free core nutation from diurnal strain tides, *Sci. Rep.*, **10**, 9756, doi: 10.1038/s41598-020-66426-7.
 24. Triana, S. A., Trinh, A., Requier, J., Zhu, P., and Dehant, V. (2021) The viscous and ohmic damping of the Earth's free core nutation, *J. Geophys. Res. Solid Earth*, **126**, e2020JB021042, doi: 10.1029/2020JB021042.
 25. Krylov, S. S., Perepelkin, V. V., and Soe, W. Y. (2021) Short-term forecast of the Earth's pole motion, taking into account lunar disturbances, *Mech. Solids*, **55**, 892-897, doi: 10.3103/S002565442006014X.
 26. Requier, J. (2022) Free core nutation and its relation to the spin-over mode, *Planet. Sci. J.*, **3**, 133, doi: 10.3847/PSJ/AC6CE2.
 27. Requier, J., Chao, B. F., Chen, J., Dehant, V., Rosat, S., and Zhu, P. (2021) Earth's rotation: observations and relation to deep interior, *Surveys Geophys.*, **43**, 149-175, doi: 10.1007/S10712-021-09669-X.
 28. Zotov, L., Bizouard, C., Shum, C. K., Zhang, C., Sidorenkov, N., and Yushkin, V. (2022) Analysis of Earth's polar motion and length of day trends in comparison with estimates using second degree stokes coefficients from satellite gravimetry, *Adv. Space Res.*, **69**, 308-318, doi: 10.1016/J.ASR.2021.09.010.
 29. Akulenko, L. D., Kumakshev, S. A., Markov, Y. G., and Rykhlova, L. V. (2005) A gravitational-tidal mechanism for the Earth's polar oscillations, *Astron. Rep.*, **49**, 847-857, doi: 10.1134/1.2085254.
 30. Perepelkin, V. V., Rykhlova, L. V., and Soe, W. Y. (2022) In-phase variations in the parameters of the Earth's pole motion and the lunar orbit precession, *Astron. Rep.*, **66**, 80-91, doi: 10.1134/S1063772922020081.
 31. Markov, Y. G., Perepelkin, V. V., Rykhlova, L. V., Filippova, A. S., and Le Zung, N. (2014) Modeling intraday oscillations of the Earth's pole, *Astron. Rep.*, **58**, 194-203, doi: 10.1134/S106377291402005X.
 32. Bizouard, C., Nurul Huda, I., Ziegler, Y., and Lambert, S. (2020) Frequency dependence of the polar motion resonance, *Geophys. J. Int.*, **220**, 753-758, doi: 10.1093/GJI/GGZ463.
 33. Ziegler, Y., Lambert, S. B., Nurul Huda, I., Bizouard, C., and Rosat, S. (2020) Contribution of a joint Bayesian inversion of VLBI and gravimetric data to the estimation of the free inner core nutation and free core nutation resonance parameters, *Geophys. J. Int.*, **222**, 845-860, doi: 10.1093/GJI/GGAA181.
 34. Dehant, V., Laguerre, R., Requier, J., Rivoldini, A., Triana, S. A., Trinh, A., Van Hoolst, T., and Zhu, P. (2017) Understanding the effects of the core on the nutation of the Earth, *Geodesy Geodynam.*, **8**, 389-395, doi: 10.1016/J.GEOG.2017.04.005.
 35. Kumakshev, S. A. (2018) Gravitational-tidal model of oscillations of Earth's poles, *Mech. Solids*, **53**, 159-163, doi: 10.3103/S0025654418020061.
 36. Chao, B. F. (2017) On rotational normal modes of the Earth: Resonance, excitation, convolution, deconvolution and all that, *Geodesy Geodynam.*, **8**, 371-376, doi: 10.1016/J.GEOG.2017.03.014.
 37. Yatskiv, Y. S. (1980) Nearly Diurnal Free Polar Motion Derived from Astronomical Latitude and Time

- Observations, in *Nutation and the Earth's Rotation. International Astronomical Union/Union Astronomique Internationale* (Fedorov, E. P., Smith, M. L., Bender, P. L., eds) vol. 78, Springer, Dordrecht, doi: 10.1007/978-94-010-9568-6_11.
38. Kumar, V., Umair, Z., Kumar, S., Goutam, R. S., Park, S., and Kim, J. (2021) The regulatory roles of motile cilia in CSF circulation and hydrocephalus, *Fluids Barr. CNS*, **18**, 31, doi: 10.1186/s12987-021-00265-0.
 39. Sawamoto, K., Wichterle, H., Gonzalez-Perez, O., Cholfin, J. A., Yamada, M., Spassky, N., Murcia, N. S., Garcia-Verdugo, J. M., Marin, O., Rubenstein, J. L., Tessier-Lavigne, M., Okano, H., and Alvarez-Buylla, A. (2006) New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain, *Science*, **311**, 629-632, doi: 10.1126/science.1119133.
 40. Ringers, C., Olstad, E. W., and Jurisch-Yaksi, N. (2020) The role of motile cilia in the development and physiology of the nervous system, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci.*, **375**, 20190156, doi: 10.1098/rstb.2019.0156.
 41. Olstad, E. W., Ringers, C., Hansen, J. N., Wens, A., Brandt, C., Wachten, D., Yaksi, E., and Jurisch-Yaksi, N. (2019) Ciliary beating compartmentalizes cerebrospinal fluid flow in the brain and regulates ventricular development, *Curr. Biol.*, **29**, 229-241. e226, doi: 10.1016/j.cub.2018.11.059.
 42. Vigh, B., Manzano e Silva, M. J., Frank, C. L., Vincze, C., Czirok, S. J., Szabo, A., Lukats, A., and Szel, A. (2004) The system of cerebrospinal fluid-contacting neurons. Its supposed role in the nonsynaptic signal transmission of the brain, *Histol. Histopathol.*, **19**, 607-628, doi: 10.14670/HH-19.607.
 43. Vigh-Teichmann, I., and Vigh, B. (1983) The system of cerebrospinal fluid-contacting neurons, *Arch. Histol. Japon.*, **46**, 427-468, doi: 10.1679/AOHC.46.427.
 44. Jalalvand, E., Robertson, B., Tostivint, H., Low, P., Wallen, P., and Grillner, S. (2018) Cerebrospinal fluid-contacting neurons sense pH changes and motion in the hypothalamus, *J. Neurosci.*, **38**, 7713-7724, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3359-17.2018.
 45. Yildiz, S., Grinstead, J., Hildebrand, A., Oshinski, J., Rooney, W. D., Lim, M. M., and Oken, B. (2022) Immediate impact of yogic breathing on pulsatile cerebrospinal fluid dynamics, *Sci. Rep.*, **12**, 10894, doi: 10.1038/s41598-022-15034-8.
 46. Kedarasetti, R. T., Drew, P. J., and Costanzo, F. (2020) Arterial pulsations drive oscillatory flow of CSF but not directional pumping, *Sci. Rep.*, **10**, 10102, doi: 10.1038/s41598-020-66887-w.
 47. Siyahhan, B., Knobloch, V., de Zelicourt, D., Asgari, M., Schmid Daners, M., Poulikakos, D., and Kurtcuoglu, V. (2014) Flow induced by ependymal cilia dominates near-wall cerebrospinal fluid dynamics in the lateral ventricles, *J. R. Soc. Interf.*, **11**, 20131189, doi: 10.1098/rsif.2013.1189.
 48. Salman, H. E., Jurisch-Yaksi, N., and Yalcin, H. C. (2022) Computational modeling of motile cilia-driven cerebrospinal flow in the brain ventricles of zebrafish embryo, *Bioengineering*, **9**, 421, doi: 10.3390/bioengineering9090421.
 49. Faubel, R. J., Santos Canellas, V. S., Gaesser, J., Beluk, N. H., Feinstein, T. N., Wang, Y., Yankova, M., Karunakaran, K. B., King, S. M., Ganapathiraju, M. K., and Lo, C. W. (2022) Flow blockage disrupts cilia-driven fluid transport in the epileptic brain, *Acta Neuropathol.*, **144**, 691-706, doi: 10.1007/s00401-022-02463-y.
 50. Ohata, S., Herranz-Perez, V., Nakatani, J., Boletta, A., Garcia-Verdugo, J. M., and Alvarez-Buylla, A. (2015) Mechanosensory genes Pkd1 and Pkd2 contribute to the planar polarization of brain ventricular epithelium, *J. Neurosci.*, **35**, 11153-11168, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0686-15.2015.
 51. Texada, M. J., Koyama, T., and Rewitz, K. (2020) Regulation of body size and growth control, *Genetics*, **216**, 269-313, doi: 10.1534/genetics.120.303095.
 52. Malita, A., and Rewitz, K. (2021) Interorgan communication in the control of metamorphosis, *Curr. Opin. Insect Sci.*, **43**, 54-62, doi: 10.1016/j.cois.2020.10.005.
 53. Shalev, D., and Melamed, P. (2020) The role of the hypothalamus and pituitary epigenomes in central activation of the reproductive axis at puberty, *Mol. Cell Endocrinol.*, **518**, 111031, doi: 10.1016/j.mce.2020.111031.
 54. Wakhloo, D., Oberhauser, J., Madira, A., and Mahajani, S. (2022) From cradle to grave: neurogenesis, neuroregeneration and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases, *Neural Regen. Res.*, **17**, 2606-2614, doi: 10.4103/1673-5374.336138.
 55. Dilman, V. M. (1971) Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease, *Lancet*, **1**, 1211-1219, doi: 10.1016/s0140-6736(71)91721-1.
 56. Zwaan, B. J. (2003) Linking development and aging, *Sci. Aging Knowledge Environ.*, **2003**, pe32, doi: 10.1126/sageke.2003.47.pe32.
 57. Partridge, L., and Gems, D. (2002) A lethal side-effect, *Nature*, **418**, 921, doi: 10.1038/418921a.
 58. Dilman, V. M. (1994) *Development, Aging and Disease: A New Rationale for an Intervention Strategy*, Routledge.
 59. De Magalhães, J. P., and Church, G. M. (2005) Genomes optimize reproduction: aging as a consequence of the developmental program, *Physiology (Bethesda)*, **20**, 252-259, doi: 10.1152/physiol.00010.2005.
 60. Khan, N., Kim, S. K., Gagneux, P., Dugan, L. L., and Varki, A. (2020) Maximum reproductive lifespan correlates with CD33rSIGLEC gene number: Implications for NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in aging, *FASEB J.*, **34**, 1928-1938, doi: 10.1096/fj.201902116R.

61. Hook, M., Roy, S., Williams, E. G., Bou Sleiman, M., Mozhui, K., Nelson, J. F., Lu, L., Auwerx, J., and Williams, R. W. (2018) Genetic cartography of longevity in humans and mice: current landscape and horizons, *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.*, **1864**, 2718-2732, doi: 10.1016/j.bbadis.2018.01.026.
62. Capri, M., Santoro, A., Garagnani, P., Bacalini, M. G., Pirazzini, C., Olivieri, F., Procopio, A., Salvioli, S., and Franceschi, C. (2014) Genes of human longevity: an endless quest? *Curr Vasc. Pharmacol.*, **12**, 707-717, doi: 10.2174/15701611116666131219110301.
63. Brooks-Wilson, A. R. (2013) Genetics of healthy aging and longevity, *Hum. Genet.*, **132**, 1323-1338, doi: 10.1007/s00439-013-1342-z.
64. Caruso, C., Ligotti, M. E., Accardi, G., Aiello, A., Duro, G., Galimberti, D., and Candore, G. (2022) How important are genes to achieve longevity? *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 5635, doi: 10.3390/ijms23105635.
65. Nuzhdin, S. V., Pasyukova, E. G., Dilda, C. L., Zeng, Z. B., and Mackay, T. F. (1997) Sex-specific quantitative trait loci affecting longevity in *Drosophila melanogaster*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 9734-9739, doi: 10.1073/pnas.94.18.9734.
66. Van Bodegom, D., May, L., Meij, H. J., and Westendorp, R. G. (2007) Regulation of human life histories: the role of the inflammatory host response, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1100**, 84-97, doi: 10.1196/annals.1395.007.
67. Reznick, D., Bryant, M. J., and Bashey, F. (2002) R- and K-selection revisited: the role of population regulation in life-history evolution, *Ecology*, **83**, 1509-1520, doi: 10.2307/3071970.
68. McHugh, K. M., and Burke, M. K. (2022) From microbes to mammals: the experimental evolution of aging and longevity across species, *Evolution*, **76**, 692-707, doi: 10.1111/evo.14442.
69. Nagai, J., Lin, C. Y., and Sabour, M. P. (1995) Lines of mice selected for reproductive longevity, *Growth Dev. Aging*, **59**, 79-91.
70. Helle, S., Lummaa, V., and Jokela, J. (2005) Are reproductive and somatic senescence coupled in humans? Late, but not early, reproduction correlated with longevity in historical Sami women, *Proc. Biol. Sci.*, **272**, 29-37, doi: 10.1098/rspb.2004.2944.
71. Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., and Verdin, E. (2019) From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing, *Nature*, **571**, 183-192, doi: 10.1038/s41586-019-1365-2.
72. Bartke, A. (2022) Somatotropic axis, pace of life and aging, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **13**, 916139, doi: 10.3389/fendo.2022.916139.
73. Olovnikov, A. M. (2021) Role of the Earth's Motions in plant orientation – planetary mechanism, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 1388-1394, doi: 10.1134/S0006297921110031.

PLANETARY METRONOME AS A REGULATOR OF LIFESPAN AND AGING RATE: METRONOMIC HYPOTHESIS

A. M. Olovnikov

*N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences,
119334 Moscow, Russia; E-mail: olovnikov@gmail.com*

The metronome mechanism for controlling the duration of periods of the ontogenetic cycle of an animal organism is proposed. The metronome system consists of a series of components. Among them: the ventricular system of a brain, the planet Earth as a participant in the generation of metronome signals and the temporal DNA (tDNA) as a substrate epigenetically labeled to account for the elapsed time of ontogeny. The metronome system generates repetitive signals in the form of hydrodynamic perturbations in the cerebrospinal fluid (CSF). The metronome effect arises due to the superposition of two processes – the near-wall unidirectional CSF flow and oscillations in the motions of the planet. Hydrodynamic beats of the metronome are transformed into nerve impulses that initiate acts of epigenetic modification of tDNA in neurons, changing the content of factors expressed by this DNA for innervated targets of the body. Duration of the periods of the ontogenetic cycle, including the duration of adult life, depends on the rate of tDNA modification acts. This rate depends mainly on the frequency of the metronomic signals used by each particular biological species. But these epigenetic acts can also be influenced by factors that can modulate metabolism and the rate of chromatin modifications, such as a calorie-restricted diet, etc.

Keywords: ontogeny, aging, theories of aging, ventricular system of the brain, CSF-contacting neurons, hypothalamus, Earth motions, nutations, polar motion