

ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 576.35:57.017.6

ЕСТЬ ЛИ У СТАРЕНИЯ ЦЕЛЬ?

А.Н. Хохлов*, А.А. Клебанов, Г.В. Моргунова

Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

**e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

Кратко рассматриваются представления сторонников и противников запрограммированности старения о целесообразности этого явления для эволюции живых организмов. Мы полагаем, что у эволюции нет никакой “геронтологической” цели, ибо обязательное ограничение клеточной пролиферации в процессе развития многоклеточных организмов является фактором, “автоматически” запускающим старение из-за накопления в клетках различных макромолекулярных повреждений вследствие торможения или даже полного прекращения возникновения новых, неповрежденных, клеток. Это ведет к подавлению “разбавления” стохастических повреждений (наиболее важными из которых являются повреждения ДНК) на уровне всей клеточной популяции. Перечисляются также некоторые дополнительные доводы в пользу нецелесообразности старения как для вида, так и для индивида.

Ключевые слова: старение, эволюция, естественный отбор, продолжительность жизни, развитие, клеточная пролиферация

В последние годы вновь активизировалась дискуссия между сторонниками запрограммированности старения и их оппонентами, считающими старение следствием стохастического накопления различных повреждений в организме [1–8]. С позиции большинства “программистов”, опирающихся на представления “раннего” Вейсмана [9] (который, кстати, впоследствии кардинально пересмотрел свои взгляды [10]), этот феномен возник в процессе эволюции как средство устранения из популяции старых особей, дабы они не конкурировали с молодыми за ресурсы и жизненное пространство, а также не замедляли “ротацию” индивидов, обеспечивающую прогрессивную модификацию видов. Иными словами, постулируется ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ для вида в целом старения отдельных особей. При этом, согласно известной точке зрения [1], люди, являющиеся существами социальными, уже не участвуют в естественном отборе, а программа старения для них не имеет никакого смысла и может быть “отключена” с помощью достижений современной геронтологии.

В то же время, противники запрограммированности старения подчеркивают, что в большинстве случаев эволюция направлена на совершенствование индивидов, благополучие которых и определяет благополучие всего вида. Именно поэтому продолжительность жизни в процессе эволюции, как правило, увеличивалась. Кроме того, у многих животных, особенно высокоорганизованных (приматы, слоны и др.), и человека преимущества долгой жизни (“эффект бабушек”, возможность длительного обучения, передача опыта от поколения к поколению и т.п.) обычно многократно компенсируют связанные с ней проблемы.

Впрочем, нельзя не согласиться с тем, что определенную “пользу” старение человеческому обществу может все-таки приносить, так как именно с его помощью в основном идет высвобождение должностей, занимаемых людьми, достигшими значительного возраста. Чем дольше в среднем живут люди в конкретной стране, тем сложнее молодым талантливым специалистам рассчитывать на скорое повышение по службе. Известно, что при полном отсутствии старения и вымирании людей “по экспоненте”, т.е. в результате исключительно несчастных случаев и летальных болезней, средняя продолжительность жизни человека составила бы 700–800 лет [11]. Трудно себе даже представить, каким образом в таком случае обеспечивался бы карьерный рост представителей молодого поколения. А уж их шансы стать академиками просто стремились бы к нулю! Однако в данном случае речь идет не о биологической, а о социальной эволюции, аспектов которой мы в этой статье не касаемся.

Согласно концепции старения, неоднократно представленной нами в целом ряде работ (см., например, [7, 11–13]), ограничение пролиферации клеток, образующих ткани и органы подавляющего большинства многоклеточных организмов, является следствием накопления в них различных макромолекулярных дефектов. При этом наиболее важные из них – это повреждения ДНК (так как повреждение главной матрицы во многих случаях не может быть “отремонтировано”), которые в дальнейшем, через цепь различных событий, ведут к увеличению вероятности смерти организма, т.е. к старению. Чем выше скорость пролиферации клеток, тем легче они должны избегать накопления на уровне всей клеточной популяции указанных повреждений из-за простого их “разбавления”. “Бес-

смертной” гидре за счет непрерывного обновления всех клеток удается сохранять в определенных условиях свою жизнеспособность на неизменном уровне в течение практически неограниченного времени [14].

Таким образом, у ограничения клеточной пролиферации действительно есть определенная ЦЕЛЬ, выражающаяся в формировании тканей и органов высших организмов (включая человека), однако она, на наш взгляд, не является “геронтологической” и не свидетельствует о ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ процесса старения.

Судя по всему, программы старения вообще не существует, а оно является лишь некоторым “побочным продуктом” программы развития [4–5, 7–8], реализация которой у высших организмов с необходимостью предполагает появление популяций клеток с очень низкой и даже нулевой пролиферативной активностью.

Как уже отмечалось ранее [5], программой в биологическом смысле является некоторый набор команд, “выдача” которых в организме не происходит в ответ на некоторое внешнее воздействие, а определяется только временной шкалой. В этом смысле апоптоз можно считать запрограммированным явлением лишь применительно к эмбриональному развитию, когда его отсутствие просто сделает невозможным появление нормального новорожденного организма.

Различия в продолжительности жизни (включая видоспецифические), на наш взгляд, определяются лишь различиями в программах, определяющих не скорость старения, а формирующуюся в процессе развития НАДЕЖНОСТЬ различных систем (клетки, органы, ткани) конкретного организма. Именно высокая надежность большинства систем нашего организма является ЦЕЛЕСООБРАЗНОЙ с позиций обеспечения долголетия человека.

Впрочем, природа, по-видимому, не всегда заинтересована в “супернадежности” абсолютно всех тканей многоклеточного организма. Скажем, при 100%-ной устойчивости половых клеток (как мужских, так и женских) к мутациям процесс эволюции мог бы очень сильно замедлиться. Интересно, кстати, отметить, что ооциты у большинства видов млекопитающих фактически представляют собой аналог стационарной клеточной культуры, полностью состоящей из неделящихся клеток. У новорожденной девочки имеется лишь ограниченный запас половых клеток (300–400 тысяч), находящихся в дикиотене мейоза и успешно претерпевающих “стационарное старение”. Никаких новых ооцитов впоследствии не возникает.

В то же время, “побочным продуктом” низкой надежности женских половых клеток является так называемый “эффект возраста матери”, выражающийся в резком увеличении с возрастом вероятности появления аномального потомства у женщин старше 35 лет. Тот факт, что дети все-таки рождаются молодыми, определяется наличием целого ряда специальных барьеров [15], предотвращающих, как

правило, появление потомства из ооцитов со “старческими” дефектами. Видимо, в этом случае природа сочла ЦЕЛЕСООБРАЗНЫМ отбор неповрежденных ооцитов для их последующего оплодотворения [15]. Ситуация в некотором роде сходна с той, которую мы наблюдаем у пресноводной гидры, непрерывно сбрасывающей поврежденные клетки вместо того, чтобы их “ремонттировать” [14].

Конечно, в природе существует много примеров такого явления, как запрограммированная смерть. Однако в данном случае речь идет именно о запрограммированной ГИБЕЛИ организма, но не о его запрограммированном СТАРЕНИИ, т.е. запрограммированном увеличении с возрастом вероятности смерти. Такой способ элиминации уже не нужных особей представляется нам слишком громоздким и НЕЦЕЛЕСООБРАЗНЫМ, чтобы именно им воспользовалась эволюция для обеспечения благополучия вида в целом.

Известно, что у человека старение (т.е. увеличение вероятности смерти) начинается лет в 15. Но это — у человека, существа социального и потому защищенного от неблагоприятного воздействия внешней среды достижениями цивилизации. В дикой же природе старение, как правило (нужно подчеркнуть — как правило, так как есть и исключения типа уже упомянутых слонов и высших приматов, а также некоторых крупных животных вроде китов), не наблюдается, ибо практически все особи погибают задолго до начала этого процесса. Кроме того, как нам кажется, даже в тех случаях, когда эволюция “видит” старение до завершения репродуктивного периода, она старается ЗАМЕДЛИТЬ этот процесс и увеличить максимальную продолжительность жизни, увеличивая тем самым как длительность развития, так и период фертильности (собственно, именно это мы и наблюдаем на протяжении нескольких последних миллионов лет). По-видимому, ИЗОБРЕТЕНИЕ или УСКОРЕНИЕ старения (скажем, с помощью специальной программы) для эволюции либо невыгодно, либо просто лишено смысла.

В пользу отсутствия созданной эволюцией специальной программы старения может служить и следующий довод. В принципе, любую программу можно сломать. В частности, мы знаем много случаев нарушения программы развития, в результате чего либо погибает эмбрион, либо на свет появляется аномальное потомство. Однако нам не известны случаи нарушения соответствующей программы (если она существует) у отдельных особей стареющих видов, в результате чего они становились бы “бессмертными”.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что если бы программа старения все-таки существовала, ее отмена, к которой призывают геронтологи-“программисты”, не обязательно должна была бы приводить к изменению возрастной динамики тех биомаркеров старения (БС), которые непосредственно связаны с пролиферативным статусом клеток, образующих органы и ткани организма

[16]. По крайней мере, это должно касаться тех БС, которые не вовлечены в механизмы увеличения вероятности смерти с возрастом. Если же какие-то БС являются “сущностными” [15], т.е. без влияния на них нельзя замедлить процесс старения, то постулируемый механизм отмены программы старения должен позволить объяснить, каким образом такие БС будут постоянно удаляться из постмитотических или очень медленно размножающихся клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skulachev V.P. Phenoptosis: programmed death of an organism // *Biochemistry (Mosc.)*. 1999. Vol. 64. N 12. P. 1418–1426.
2. Bredesen D.E. The non-existent aging program: how does it work? // *Aging Cell*. 2004. Vol. 3. N 5. P. 255–259.
3. Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P. Programmed and altruistic ageing // *Nat. Rev. Genet.* 2005. Vol. 6. N 11. P. 866–872.
4. Holliday R. Aging: The paradox of life. Why we age. Dordrecht: Springer, 2007. 134 p.
5. Khokhlov A.N. Does aging need an own program or the existing development program is more than enough? // *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. Vol. 80. N 7. P. 1507–1513.
6. Kirkwood T.B.L., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history // *Curr. Biol.* 2011. Vol. 21. N 18. P. R701–R707.
7. Khokhlov A.N. Impairment of regeneration in aging: appropriateness or stochastics? // *Biogerontology*. 2013. Vol. 14. N 6. P. 703–708.
8. Khokhlov A.N. 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.* 2013. Vol. 6. N 1. P. 14–20.
9. Weismann A. Die Kontinuität des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung. Jena: G. Fischer Verlag, 1885. 112 p.
10. Kirkwood T.B., Cremer T. Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress // *Hum. Genet.* 1982. Vol. 60. N 2. P. 101–121.
11. Khokhlov A.N. From Carrel to Hayflick and back, or what we got from the 100-year cytogerontological studies // *Biophysics*. 2010. Vol. 55. N 5. P. 859–864.
12. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Karmushakov A.F., Shilovsky G.A., Nasonov M.M., Morgunova G.V. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: choosing the correct model system // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014. Vol. 69. N 1. P. 10–14.
13. Khokhlov A.N., Morgunova G.V. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: pros and cons // *Anti-aging drugs: From basic research to clinical practice* / Ed. A.M. Vaiserman. Royal Society of Chemistry, 2017. P. 53–74.
14. Khokhlov A.N. On the immortal hydra. Again // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014. Vol. 69. N 4. P. 153–157.
15. Khokhlov A.N. Cytogerontology at the beginning of the third millennium: from “correlative” to “gist” models // *Russ. J. Dev. Biol.* 2003. Vol. 34. N 5. P. 321–326.
16. Khokhlov A.N. What will happen to molecular and cellular biomarkers of aging in case its program is canceled (provided such a program does exist)? // *Adv. Gerontol.* 2014. Vol. 4. N 2. P. 150–154.
17. Khokhlov A.N. Stationary cell cultures as a tool for gerontological studies // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1992. Vol. 663. P. 475–476.
18. Khokhlov A.N. Which aging in yeast is “true”? // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2016. Vol. 71. N 1. P. 11–13.
19. Morgunova G.V., Klebanov A.A., Marotta F., Khokhlov A.N. Culture medium pH and stationary phase/chronological aging of different cells // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2017. Vol. 72. N 2. P. 47–51.

Поступила в редакцию
12.07.2017

Принята в печать
01.09.2017

GERONTOLOGY

DOES AGING HAVE A PURPOSE?

A.N. Khokhlov, A.A. Klebanov, G.V. Morgunova*

*Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University,
Leninskiye gory 1–12, Moscow, 119234, Russia*

**e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

Ideas of proponents and opponents of the programmed aging concerning the feasibility of this phenomenon for the evolution of living organisms are shortly considered. We think that evolution has no “gerontological” purpose, because the obligate restriction of cell proliferation during the development of multicellular organisms is a factor that “automatically” launches aging due to the accumulation in the cells of various macromolecular lesions because of inhibition or even complete cessation of the appearance of new, intact cells. This leads to suppression of “dilu-

tion” of stochastic damage (the most important of which are DNA lesions) at the level of the entire cellular population. Some additional arguments are also listed in favor of the inexpediency of aging for both species and individual.

Keywords: *aging, evolution, natural selection, life span, development, cell proliferation*

Сведения об авторах

Хохлов Александр Николаевич — докт. биол. наук, зав. сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90;

e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru

Клебанов Александр Александрович — науч. сотр. сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: klebanov@mail.bio.msu.ru

Моргунова Галина Васильевна — науч. сотр. сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru