

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА БИОЛОГИИ

**Е. В. Чаплинская, В. Э. Бутвиловский**

# **СТАРЕНИЕ: ТЕОРИИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2014

УДК 575 (075.8)  
ББК 28.703 я73  
Ч19

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 28.05.2014 г., протокол № 9

Рецензенты: д-р биол. наук, проф. В. Н. Калюнов; д-р мед. наук, проф.  
В. А. Переверзев

**Чаплинская, Е. В.**

Ч19 Старение : теории и генетические аспекты : учеб-метод. пособие / Е. В. Чаплинская, В. Э. Бутвиловский. – Минск : БГМУ, 2014. – 74 с.

ISBN 978-985-567-064-4.

Содержит общие сведения об основополагающих механизмах, лежащих в основе процессов старения организма, оценивается возможность его предиктивной коррекции, предупреждения проявлений ранних этапов возрастных изменений и пролонгирования сроков качественной жизни индивидуума.

Предназначено для студентов 1-го курса всех факультетов и студентов старших курсов по дисциплине «Медицинская биология и общая генетика».

УДК 575 (075.8)  
ББК 28.703 я73

ISBN 978-985-567-064-4

© Чаплинская Е. В., Бутвиловский В. Э., 2014  
© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2014

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятия:** 3 ч.

Старение — процесс постепенного угнетения основных функций организма (регенерационных, репродуктивных и др.), вследствие которого организм теряет способность поддерживать гомеостаз, противостоять стрессам, болезням и травмам. Потеря функций делает неизбежными возрастзависимые патологии, которые являются причинами смерти.

В настоящее время, благодаря революционным достижениям молекулярной биологии, изучение процесса старения вышло на качественно новый уровень. Хотя в геронтологии все еще фигурирует достаточно внушительное число теорий с различных позиций описывающих механизм старения, но все же большинство авторов в той или иной мере склоняются к имеющим место генетическим первопричинам этого явления.

Старение — как и все предшествующие стадии онтогенеза — контролируется как самим геномом, так и теми условиями внешней среды, в которых реализуется уникальная наследственная программа каждого человека. Поэтому генетические методы коррективки старения — одно из самых перспективных направлений исследований. Самой многообещающей работой является создание генной терапии долголетия.

Кроме того, к настоящему времени обозначены основные группы генов, задействованные в процессах старения, а также имеется достаточно внушительных список геропротекторов, прямо или опосредованно влияющих на ключевые гены продолжительности жизни и способствующие ее продлению.

**Цель занятия:** изучить основные теории старения и роль различных генов в данном явлении.

**Задачи занятия.** Студент должен:

- узнать основные периоды постнатального онтогенеза у человека;
- усвоить в чем суть и проявления заключительного этапа онтогенеза — старения организма;
- иметь представление об основных принципах классификации теорий старения;
- изучить современные теории старения;
- проанализировать вклад различных геронтогенов в механизмы возрастных изменений;
- представлять основные научные подходы к продлению жизни;
- усвоить установленные генетические ключи к увеличению продолжительности жизни.

**Требования к исходному уровню знаний.** Студенту необходимо повторить из школьной программы:

– *анатомии*: строение основных органов и систем организма человека;

– *физиологии*: функциональные особенности различных органов и систем организма в разные периоды жизни; гормональная регуляция функций; составляющие иммунного ответа организма (клеточный и гуморальный иммунитет);

– *гигиены*: основные принципы поддержания нормального функционирования различных систем органов человека в течение длительного периода;

– *химии*: соединения кислорода, свободные радикалы, структура и состав ДНК, виды РНК, строение белков, роль глюкозы в обмене веществ,

– *физики*: основные принципы термодинамики живых систем;

– *генетики*: регуляция работы генов, теломеры, мутагенез, виды мутаций;

– *экологии*: уровни организации живого; структура популяции (пространственная, половая, возрастная) и свойства популяции (численность, плотность, рождаемость, смертность); динамика численности популяции и ее регуляция;

– *цитологии*: способы деления клеток, апоптоз, митохондрии как полуавтономный компонент клетки, строение биологических мембран,

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Особенности анатомии и физиологии человека в различные периоды жизни.

2. Зависимость состава и функций клетки от ее возраста.

3. Химическая структура биополимеров клетки (ДНК, РНК, белки, полисахариды).

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Актуальность геронтологических исследований в настоящее время.

2. Классификации теорий старения.

3. Современные теории старения.

4. Генетические аспекты старения.

5. Генетические подходы к увеличению продолжительности жизни.

6. Другие перспективные приемы продления жизни.

7. Сиртуины.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Население мира неуклонно стареет. Статистические исследования ООН показывают, что к 2050 г. на планете будет жить более 1 млрд людей в возрасте 60 лет и старше. По методике ООН, население, в котором доля лиц в возрасте старше 65 лет составляет более 7 %, считается старым. На дату переписи 2009 г. в Республике Беларусь проживало около полутора миллионов лиц данной возрастной категории (1350,5 тыс. человек). Их доля составила 14,2 %, что свидетельствует о значительном постарении населения (в 1989 г. доля лиц этого возраста составляла 10,4 %). В настоящее время в пенсионном возрасте находится более двух миллионов человек, это, практически, каждый четвертый житель нашей страны. Увеличение численности такого рода контингента требует значительно больших расходов на пенсионное обеспечение, совершенствование медицинской помощи, организацию специальной социальной помощи в отношении престарелых, одиноких лиц, а также на решение других проблем пожилых людей. Среди граждан данной категории происходит постоянное увеличение числа больных людей, страдающих хроническими заболеваниями, со сниженной двигательной активностью и т. п. За последние пять лет заболеваемость пожилых людей в республике увеличилась на 6–10 %. Проблема настолько остра, что в стране создана гериатрическая служба, однако это не решает проблему. Исходя из вышеизложенного, актуальным является поиск новых путей, способствующих увеличению периода активной жизни за счёт использования новейших достижений науки и внедрения этих технологий в клиническую практику. Изучение базовых механизмов, лежащих в основе процесса старения, с целью возможной его предиктивной коррекции, предупреждающей ранние этапы проявления возрастных изменений, является важной задачей современной биологии и медицины. В настоящее время общество поставлено перед необходимостью развития исследований в области геронтологии и гериатрии.

## **АКТУАЛЬНОСТЬ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Существенное постарение населения вызвало закономерное возрастание интереса к изучению первичных механизмов старения организмов, а также факторов, определяющих продолжительность жизни (ПЖ).

Вероятность смерти (как следствия предшествующей ей заболеваемости) весьма быстро снижается после рождения, достигая минимума в период близкий моменту полового созревания, а затем начинает неуклонно расти — в развитых странах практически по экспоненте в возрасте старше 28–30 лет. Отдельные этапы жизни — те, которые характеризуют

период раннего развития и расцвета, и те, которым свойственно угасание функциональной деятельности по многим ее направлениям, проходят в соответствии с определенными закономерностями. Природа последних и их механизмы предмет многолетних, а может быть и многовековых споров.

Ученые, работающие над проблемой старения, имеют своей целью объяснить, почему люди стареют, почему человеческий организм неизбежно изнашивается и умирает. Исследователи рассчитывают, что в результате их усилий могут быть найдены способы замедления процесса старения, который, по их мнению, управляется неким внутренним механизмом, непременно приводящим организм к смерти даже в отсутствие инфекции, несчастного случая или иной насильственной причины. Если такой естественный процесс действительно существует и может быть замедлен, то открывается перспектива предотвращения занимающих приоритетные позиции сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также других лишаящих трудоспособности и вызывающих летальные исходы форм патологии, которым взрослые люди по мере старения становятся все более подвержены. Многие специалисты постепенно приходят к убеждению, что исчерпывающее понимание процесса старения вполне достижимо. В настоящее время накоплено немало фактов, говорящих о важной роли генетических, экологических и других факторов в старении и долголетию организмов. Одной из центральных в геронтологии является проблема их соотношения (рис. 1).

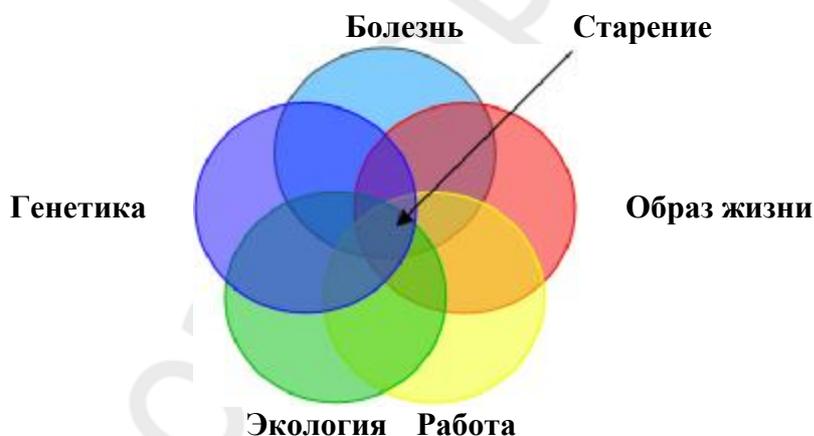


Рис. 1. Взаимодействие факторов, способствующих процессу старения

Видовой предел жизни человека по данным современной науки составляет 110–120 лет. Однако средняя ПЖ в разных странах с устойчивыми социально-экономическими показателями колеблется в пределах 70–75 лет, что является результатом преждевременного старения. Следовательно, биологический резерв жизни человека составляет 30–45 лет. Реализация этого биологического потенциала нарушается вследствие изменений в генетической программе, вызванных различными вредными факторами (рис. 2).



Рис. 2. Видовая продолжительность жизни человека и его биологический резерв

Достижения современной генетики открывают возможности для целенаправленного воздействия на геном человека, в том числе на гены, связанные с регуляцией старения. Большинство современных геронтологов рассматривают старение как следствие первично возникающих изменений в генетическом аппарате клеток.

Основной проблемой экспериментальной геронтологии является понимание, как клетки накапливают повреждения в процессе старения и каким образом возрастные изменения на клеточном уровне приводят к возрастзависимым дисфункциям и заболеваниям в тканях и органах.

Чтобы замедлить процесс старения необходимо определиться в главном — понять ее причину. Без правильного понимания причины, механизма старения невозможно понять, куда и как двигаться, чтобы получить правильное решение и результат.

В современной геронтологии существует несколько альтернативных теорий, которые противоречат друг другу. Единой теории о причине старения не существует. Каждый учёный, занимающийся геронтологией, используя свой научный авторитет, настаивает на своей научной версии о причине старения. Чтобы понять ситуацию, имеющую место относительно истоков старения, проведём классификацию и обзор теорий, которых придерживаются известные геронтологи мира.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕОРИЙ СТАРЕНИЯ

Первичный, описательный период геронтологии породил достаточное число оригинальных гипотез, преимущественно эмпирического характера. По мере развития науки в целом, дифференциации и специализации отдельных дисциплин, выделялись и различные направления в геронтологии, что породило еще массу теорий и гипотез, порой различных и совершенно не связанных между собой. Однако в настоящий момент развитие науки вступает в фазу интеграции, происходит объедине-

ние взглядов, позиций, точек зрения и предположений в объяснении механизмов старения. Общее число имеющихся гипотез старения составляет более 300. Безусловно, их систематизация представляет достаточно сложную задачу. Имеют место различные классификации гипотез старения, строящиеся на различных принципах. Рассмотрим некоторые из предложенных вариантов.

**В. Н. Никитин** (1970) группирует теории основе определенных концепций:

1. Математические аспекты старения.
2. Теории изнашивания и растраты «жизненной материи и энергии».
3. Коллоидно-химические, химические и физические теории.
4. Теории аутоинтоксикации и борьбы тканей организма.
5. Теории дифференциации и специализации.
6. Нейроэндокринные теории.

**Л. Хейфлик** (1977) подразделяет теории на три группы:

1. Теории генетически запрограммированного старения.
2. Теории постепенного прекращения и истощения генетического регулирования.
3. Теории накопления ошибок и повреждений в генетическом аппарате.

**В. М. Дильман** (1987) классифицирует теории, прежде всего, как клеточные и системные, представляющие соответственно низший и высший уровни механизма старения. В свою очередь клеточные подразделены:

- на **вероятностные** (теории соматических мутаций, генетическая мутационная теория, теории накопления ошибок);
- **регуляторные** (свободно-радикальные, теории сшивки макромолекул, теории накопления липофусина, теории износа организма);
- **программные** (постулируют генетическую детерминированность процесса).

**Дж. Курцмен и Ф. Гордон** (1987) делят все теории на группы:

1. Теории накопления разного рода ошибок как в генетическом аппарате, так и в иных биохимических процессах.
2. Свободнорадикальные теории.
3. Теории поперечных сшивок молекул коллагена, а также ДНК.
4. Теории нарушения регуляторных функций мозга.
5. Аутоиммунные теории старения.

Рационально классифицировать теории старения предлагает **З. А. Медведев** (1990), положив в основу не различие основных концепций, а их комплементарность. В связи с этим выделяются отдельные группы теорий старения, основанные на возрастных изменениях, первичных повреждениях структур, генетически запрограммированные, эволюционные, тканево-специфические, комплексные, физико-математические и др. Комплекс-

ные теории в основной своей массе не являются плодом интеграции различных направлений в геронтологии и представляют собой зачастую лишь плод механического суммирования (поликаузальность) нескольких возможных механизмов. Впрочем, большинство комплексных теорий все-таки тяготеют к той или иной их группе. Прежде чем перейти к обзору современных теорий старения необходимо представить схему, отражающую процессы старения на разных уровнях жизни (рис. 3).

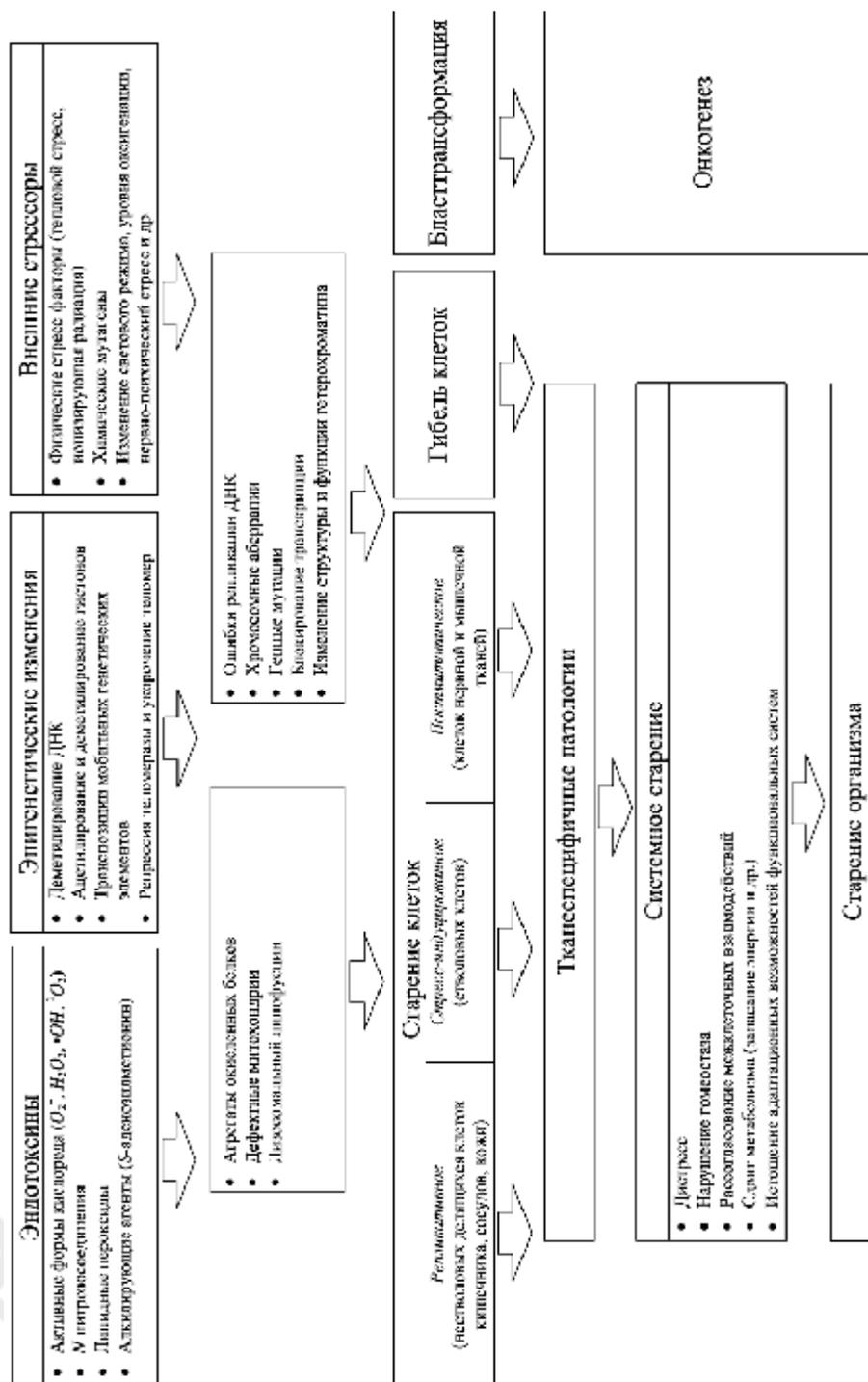


Рис. 3. Старение на разных уровнях организации жизни

# КРАТКИЙ ОБЗОР ТЕОРИЙ СТАРЕНИЯ

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТЕОРИИ

Молекулярные теории старения объединяет то, что запускающий механизм старения, находится на молекулярном уровне и сосредоточен в соответствующих биохимических механизмах жизнедеятельности организма. Молекулярные теории имеет смысл разделить на генетические, метаболические, конформационные.

### Генетические теории

Их можно условно разделить на 2 группы:

1. Процессы старения непосредственно генетически детерминированы.
2. Старение связано с нарушениями в функционировании генетического аппарата, но не обусловлено генетическим механизмом непосредственно.

Однако не все генетические теории старения можно безусловно отнести к молекулярным, поскольку в некоторых из них фигурируют альтерации на уровне хромосом, митотического аппарата и др. Тем не менее, основа генетического механизма безусловно молекулярная.

*Теории генетически детерминированного старения.* А. Comfort (1967) предложил путь согласования запрограммированного старения и эволюционной теории: программы старения как таковой не существует, но есть программа роста и развития, которая в определенный период (завершение репродуктивной фазы онтогенеза) просто выключается, что создает видимость запрограммированного начала и протекания старения.

М. М. Виленчик (1977) предположил, что имеется определенная группа «ювенильных генов», тормозящих начальные процессы старения.

Б. А. Кауров (1977) не исключает возможности генетической регуляции периода позднего онтогенеза. Существование программы геронтогенеза, репрессированной в период роста допускает и S. M. Rapoport (1977).

Б. Ф. Ванюшин и Г. Д. Бердышев (1977) видят причину старения двойственной — как генетически детерминированной, так и стохастической, причем стохастические процессы вполне могут быть зависимы от программы.

G. M. Martin (1979) заключает, что «генов старения» может быть не меньше сотни, причем это скорее всего регуляторные, а не структурные гены.

B. L. Strehler (1979) отмечает, что проявления старения наблюдаются в подавляющем большинстве в клетках, которые запрограммированно теряют способность к делению, и ПЖ различных видов генетически предопределена. Впрочем, старение, по мнению Strehler, является прежде всего следствием плейотропного действия генов.

Ch. B. Olson (1987) рассматривает гипотезы старения о плейотропном действии генов, обеспечивающих развитие на ранних этапах онтогенеза и старение — на поздних. Одновременно он указывает, что старение проявляется накоплением повреждений на всех уровнях организации, что усугубляет процесс старения.

Интересную точку зрения предлагает L. Gedda (1991). На основании данных генетических исследований о наличии у каждого гена собственной жизнеспособности («эргон») и задачи существования («хронон») он допускает, что комплекс эргона и хронона является биологическими частями на генетическом уровне, которые определяют старение и ПЖ.

При рассмотрении большинства теорий, базирующихся на концепции запрограммированности старения в генетическом аппарате, обращает внимание то, что большинство из них не отрицают роли иных эндо- или экзогенных факторов, будь эта роль регулирующая, либо запускающая генетический механизм старения.

*Теории геномных нарушений.* Эта группа теорий достаточно велика, но в основе их находится положение о нарушении нормальной структуры или функции генетического аппарата в процессе онтогенеза. Причиной же обычно выдвигается какой-либо постоянно действующий фактор, и здесь большинство генетически недетерминированных теорий старения смыкаются с метаболическими (например свободнорадикальными) теориями роста, дифференциации и специализации, теориями экзогенных воздействий, иммунными и рядом других.

*Теория накопления ошибок* по сути смыкается с теориями геномных нарушений в процессе онтогенеза, поскольку в большинстве предполагает прежде всего ошибки в генах и хромосомах, что влечет нарушения синтеза белков, ферментов и биологически активных веществ.

В работах М. М. Виленчика формулируется такой взгляд на механизм старения: «является ли старение и гибель клеток процессом, запрограммированным или нет, повреждение информационных макромолекул в обоих случаях является одним из центральных событий. Следствием этого повреждения может быть полное или частичное выключение функции определенного гена или синтез измененных мутантных белков вследствие синтеза (или образования после синтеза) РНК с нарушенной структурой. Однако образование мутантных белков возможно даже в том случае, когда белоксинтезирующий аппарат не нарушен». Автор считает, что нарушения возможны не только в информационных структурах (ДНК, РНК), но и в процессах транскрипции и трансляции, и видит возможность увеличения продолжительности жизни в увеличении стабильности генома, стимулировании процессов репарации генетических повреждений, поскольку накопление дефектных белков в соматических клетках и выражается в постепенном процессе старения.

Г. Д. Бердышев утверждает, что «имеются 2 компонента старения — генетически запрограммированный и случайный, стохастический», причем «... стохастические повреждения играют большую роль в процессе старения. Случайные процессы старения носят статистический, вероятностный характер, но случайность здесь не произвольна. Стохастические процессы старения могут находиться под контролем генетической программы».

Следовательно, современные теории старения изыскивают возможность объединения детерминистского (**запрограммированного**) и стохастического (**вероятностный**) подходов к проблеме геронтогенеза.

В. В. Фролькис в генорегуляторной теории старения отводит одну из главных ролей механизмам регулирования генома, что может привести к активации ранее репрессированных генов (своего рода «генов старения») либо к репрессии ранее активных генов, а также к изменению соотношения активности различных генов. И хотя изменение регуляции деятельности генома видится не без участия иных не генетических факторов, однако не отрицается и запрограммированность процесса старения.

Е. Diaz предложил количественную теорию старения, связанную с происходящими в молекулах ДНК электронными процессами, нарушения в которых влекут структурные изменения тканей, обуславливающие старение либо возникновение опухолей.

W. Wyszowska-Smyk (1981) определяющую роль в старении отводит нарушениям в генетическом аппарате, проявляющимся как в накоплении ошибок, так и в нарушениях транскрипции и трансляции.

P. E. Slagboom (1990) считает, что процесс накопления мутаций усугубляется снижением репаративных механизмов.

T. V. L. Kirkwood (1988) считает, что представление о старении, как следствии накопления повреждений нуждается в серьезной переработке и дополнении, учете многочисленных эпигенетических механизмов и факторов.

Л. В. Комаров (1980) полагает, что в геноме запрограммированы отнюдь не физиологические механизмы старения, а лишь механизмы развития, и для старения не требуется какого-либо переключения программы. Дело в том, что, согласно Л. В. Комарову, в основе старения, как и в основе созревания, лежат запрограммированные в геноме несоответствия между поступлением метаболитов и их расходом. Эти несоответствия и обеспечивают в конце концов самоуничтожение организма в наиболее целесообразные, с точки зрения вида, сроки.

Достаточно убедительно показано большое значение в повреждении генетического аппарата свободных радикалов. Это вполне может послужить причиной старения. Подобная концепция разрабатывается в статьях Л. К. Обуховой, Н. М. Эмануэль и соавторов (1981).

## Метаболические теории

Наиболее ранние взгляды на процессы старения опирались преимущественно на концепции метаболических влияний, как первопричинных. Это теории «изнашивания», растраты жизненной материи или энергии, аутоинтоксикации.

Условно метаболические теории можно подразделить на 2 подгруппы:

1. Основой старения определяется действие на организм определенного вещества или группы веществ.

2. В основе старения признается первоочередная роль интенсивности, скорости биохимических процессов, а также изменения в их динамике.

R. S. Sohal (1976) уделяет внимание скорости процессов метаболизма, как определяющему ПЖ условию.

Ю. П. Фролов (1985) связывает ПЖ млекопитающих с интенсивностью протекания у них метаболических процессов. Предполагается, что с увеличением скорости обмена нарастает доля неферментативных реакций, чем обуславливается образование поврежденных молекул.

В работе R. A. Menzies (1976) определяются 2 группы молекул: «обновляемые» и «защищенные», причем потеря последних, подобно песчинкам в песочных часах, отсчитывает организму время жизни. Обращается внимание на липиды мембран и их модификации в онтогенезе.

Е. В. Ларина (1970, 1975) приводит данные об изменении ферментных систем и их адаптации в онтогенезе.

В. L. Strehler (1964, 1979) полагает, что основу процесса старения составляют молекулярные повреждения, вызванные освобождением энергии, вырабатываемой в ходе различных биохимических реакций. Его теория тесно связана как с интенсивностью обменных процессов, так и с механизмами адаптации и регуляции на клеточном уровне.

Интерес представляет так называемая углеводная гипотеза старения, в которой глюкоза определяется как «медиатор старения». Некоторые рассматривают конечные продукты реакции Мэйярда и накопление пигментных тел (липофусцина) как имеющих отношение к процессу старения.

Кальциевая теория старения впервые была предложена G. Selye (1960) и значительно стимулировала исследования механизмов обмена кальция, а особенно — атеросклеротических нарушений в процессе онтогенеза. Были предложены атеросклеротические теории старения (Казалис, Валли, Райт).

Среди метаболических теорий и гипотез старения: в отдельную группу выделились те, которые постулируют первичную роль *свободных радикалов*, образующихся в организме в процессе метаболизма. Выдвинутая D. A. Harman (1957) теория свободнорадикального повреждения макромолекул в настоящее время широко разрабатывается.

В. К. Кольтовер (1981) обсуждает вопросы надежности супероксиддисмутазной защиты организма от повреждающего действия супероксид-

ного радикала, как одного из основных геронтогенных факторов. R. S. Sohal, R. G. Allen (1985) предполагают, что скорость накопления свободных радикалов и интенсивность их действия зависят от активности обмена веществ. Нарушение баланса между накоплением свободных радикалов и деятельностью антиоксидантных систем влечет дедифференцировку клеток, старение или злокачественное перерождение.

H. Dabadie, J. Paccalin (1991) полагают, что повреждающее действие свободных радикалов играет роль в возникновении старческой патологии центральной нервной системы, в частности — болезни Альцгеймера.

Однако не всеми авторами признается первичная роль свободных радикалов в старении и возрастном развитии: одни полагают, что в молодом возрасте многие свободные радикалы не способны повредить структурные белки и индуцировать поперечные сшивки молекул, другие приводят данные против данной теории и считают, что первичную роль в старении играют модификации белков.

Профессор В. Х. Хавинсон считает, что понижение уровня выработки белка в клетках тканей — основная причина старения, и, следовательно, остановить этот процесс, и заставить клетки синтезировать белок — это значит вернуть организму молодость.

### **Конформационные теории**

Данная категория теории первопричиной старения определяют конформационные изменения макромолекул на уровне их вторичной, третичной и четвертичной структур. Еще в 1908 г. M. Rubner упоминал о возможной роли в старении дегидратации коллоидов организма. Разработанная в 1922 г. V. Ruzicka теория, обуславливающая старение изменением свойств коллоидов, разрослась ныне в большую группу, среди которых выделяются мембранные теории и гипотезы старения и теории и гипотезы поперечных сшивок макромолекул. В какой-то мере с названной когортой смыкается теория А. А. Богомольца (1940), где изменения в ретикуло-эндотелиальной системе обуславливаются нарушениями в структуре коллоидов, и прежде всего коллагена и эластина. В частности, обращается внимание на усиление прочности межмолекулярных связей вследствие образования дополнительных сшивок молекул коллагена.

Первым высказал идею возможности поперечных сшивок молекул Ф. Верцар. В 1946 г. С. I. Parhon обратил внимание на изменение соотношения в организме между сульфгидрильными группами и дисульфидными мостиками, в пользу последних в стареющем организме. Поскольку дисульфидные мостики являются окисленной формой сульфгидрильных групп, а сами эти мостики способны образовывать сшивки в пределах макромолекулы или между отдельными молекулами, то закономерно возникло предположение о роли поперечных сшивок макромолекул в генезе

старения. Поперечные сшивки значительно изменяют как конформационную структуру макромолекул, так и их основные функции (в основном соединительнотканного каркаса). Механизм поперечных сшивок в настоящее время подробно исследуется.

Поскольку мембраны также являются коллоидными структурами, то для них вполне вероятны и изменения, присущие коллоидам. Нарушения в структуре мембран влекут прежде всего нарушение транспорта веществ через нее, на чем базируются физиологически важные процессы возбуждения, основанные на активном транспорте ионов натрия, калия и кальция через мембраны. Страдают так же многочисленные ферментативные процессы, протекающие на мембранах. Именно универсальность строения и функций мембран положена в основу мембранных теорий и гипотез старения.

I. Zs-Nagy отмечает, что клеточные мембраны становятся более ригидными при старении, снижается проницаемость их для ионов калия, что обуславливает его накопление в клетках и изменение в функционировании белоксинтезирующих ферментных систем. В последующем I. Zs-Nagy (1991) сформулировал мембранную гипотезу старения, объединив ее со свободно-радикальной, с теорией сшивок макромолекул и даже с теорией катастроф. А. А. Кпоор (1978) предложил гипотезу о снижении активного транспорта натрия, калия и кальция через мембрану, а в связи с этим и уменьшение скорости распространения потенциала действия в возбудимых клетках. Е. И. Адамчик, А. А. Милютин (1989) указывают на изменение конформации мембраносвязанных ферментов, что влечет нарушение синаптической передачи и изменение чувствительности органов и тканей к гормонам и медиаторам. Е. Ф. Конопля, Г. Г. Гацко, А. А. Милютин (1991) сформировали мембранно-генетическую концепцию механизма старения и описали большой фактический материал по структурным и функциональным преобразованиям биомембран в онтогенезе и старении. D. Hegner (1980) отмечает изменение жидкокристаллического состояния мембран при старении, обусловленное воздействием свободных радикалов, образованных при перекисном окислении липидных компонентов биомембран. Это влечет снижение транспорта веществ через мембрану, уменьшается дыхательная активность митохондрий. В. В. Фролькисом (1981) предлагаются мембранно-генетические механизмы старения: изменения регулирования генома влекут нарушения синтеза белков биомембран, а также систем, регулирующих функционирование биомембран.

### **КЛЕТОЧНЫЕ ТЕОРИИ**

Клеточные теории старения определяют первичными именно клеточные механизмы геронтогенеза. Истоки этих теорий восходят к воззрениям К. Бернара, А. Вейсмана, И. И. Мечникова, А. А. Богомольца. В настоящее

время чисто клеточные теории старения имеют лишь историческую ценность, поскольку все физиологические механизмы жизнедеятельности клеток сводятся в конечном счете к генетическим и метаболическим.

L. Hayflick развивает свою теорию клеточного старения (1989, 1990): установлена зависимость между способностью клеток к делению в культуре и ПЖ биологического вида: для человека — 40–60 делений клетки и 110 лет жизни, для курицы — 15–35 делений и 30 лет жизни, для мыши — 14–20 делений и 3,5 года жизни. В случаях прогерии (преждевременного старения) у клеток выявлена способность лишь к 2–10 делениям в культуре.

R. Holliday (1984) предложил теорию квитирированного клеточного старения, согласно которой клетки изначально потенциально бессмертны, но при делениях они с определенной вероятностью становятся комитированными, вступая на путь старения и гибели. Некомитированные клетки в дальнейшем теряются, и штамм в целом деградирует.

T. V. L. Kirkwood (1984) осуществляет попытку построения единой теории клеточного старения, и полагает основным компонентом: теорию накопления соматических повреждений. Другие компоненты, в частности — системное старение, полагает пока недостаточно разработанным.

Как бы там ни было, причину старения клеток следует искать в генетических и метаболических изменениях. Этому придерживается большинство исследователей. В. L. Strehler (1964) подробно разбирает механизмы клеточного старения, причем подразделяет факторы старения клеток на генетические и стохастические. Рассматривается старение клеток организмов различных таксономических групп на различных уровнях организации.

*Иммунологические* теории и гипотезы старения. Основы их можно проследить в трудах И. И. Мечникова, который пытался объяснить геронтогенез как с точки зрения аутоинтоксикации, так и «борьбой тканей в организме» — замещением «благородных тканей» тканью соединительной. Впоследствии F. Weiss (1950) развивал теорию о «прогрессирующем неузнавании близкими видами клеток друг друга». В последнее время сугубо иммунный механизм старения вызывает сомнение, но исследования системы иммунитета при старении ведутся интенсивно. Авторы полагают, что генетически запрограммированная инволюция тимуса ведет к возрастному снижению иммунологических функций и следующих за ним нарушениям. A. L. M. Watson (1986) рассматривает различные звенья нарушений иммунитета при старении, и полагает, что система иммунитета может оказывать определенное воздействие на генетический аппарат, вызывая в нем изменения.

## ОРГАНИЗМЕННЫЕ ТЕОРИИ

Теории и гипотезы, рассматривающие старение как функцию целостного организма — одно из наиболее перспективных направлений научно-

го поиска. Особое место здесь занимают *адаптационно-регуляторные концепции*. Роль механизмов нервной и гуморальной регуляции в геронтогенезе ставится во главу угла многими исследователями. Несомненно, что старение — есть функция жизнедеятельности организма в его неразрывной связи с внешней средой, его постоянной адаптации, что, по сути, и отсчитывает биологическое время. Адаптационно-регуляторные теории достаточно тесно соприкасаются с генетическими, клеточными, с группой эволюционных теорий, и теорий, базирующихся на концепции геронтогенеза, как продолжении развития и роста организма. Широкою известностью получили разработки В. В. Фролькиса, В. М. Дильмана, И. А. Аршавского.

Особое место занимают теории *эволюционного происхождения старения*, а так же старения, как *результата развития, дифференциации и специализации*. Разработка их учитывает молекулярные, клеточные механизмы, адаптивные и регуляторные функции организма, а также экологические взаимодействия.

Оригинальный взгляд на системное (организменное) старение предложен некоторыми исследователями: ими вводится *концепция «биочасов»*: определенных структурно-функциональных образований, отсчитывающих индивидуальное время организма, и тем самым регулирующих этапное протекание онтогенеза. Гипотетический механизм биочасов видится различным. Большинство авторов склоняются к мысли, что «биологические часы локализованы в клетке, и ведущим генератором ритмов является какая-то биохимическая реакция». Н. И. Моисеева (1980) указывает, что длительность отсчитываемых организмом интервалов времени зависит от интенсивности обмена веществ. В. А. Межжерин (1980) отмечает, что каждая система, в зависимости от уровня организации и сложности, обладает собственным «чистым временем». Ю. А. Романов (1980) полагает, что для отсчета биологического времени целесообразно использовать биоритмы организма, причем за основной принять тот, который жизненно более необходим. S. Jay предлагает измерять индивидуальное время организма в количествах сердечных сокращений. E. Calkins (1981) видит реализацию функции биочасов через нейроэндокринную систему. А. М. Мосолои (1981) рассматривает «биочасы» как составную часть генетического аппарата. P. E. Kloeden, R. Rossler (1990) предлагают на роль централизованных часов организма эпифиз, контролирующей не только физиологическую ритмику всего организма, но играющий роль в геронтогенезе. Н. И. Аринчин (1991) предлагает темпоциклическую гипотезу развития и старения, в которой предполагает генетически запрограммированную скорость протекания определенных циклических процессов в организме. Уже упоминаемая работа Gedda (1991) рассматривает в роли «биочасов» взаимодействие «эргона» и «хронона» генетического аппарата. Гипотезы «биочасов» и «индивидуального биологического времени»

разрабатываются весьма интенсивно и обладают существенными фактами в свое подтверждение.

### НАДОРГАНИЗМЕННЫЕ ТЕОРИИ

В эту группу объединены теоретические построения, усматривающие инициальным мотивом старения *экзогенное* влияние на организм.

Предлагаемые некоторыми исследователями, экологические подходы к старению, до настоящего времени не пользуются большой популярностью, хотя отрицать средовые влияния на ПЖ, развитие патологических процессов, в том числе и старческих — безосновательно. Отдельную группу экзогенных теорий составляют радиационные теории геронтогенеза. В 1933 г. Kunze предположил, что геронтогенным эффектом обладают частицы космического излучения. Zwaardemaker (1927) предложил искать причину старения в накоплении радиоактивных веществ, вызывающих осаждение коллоидов организма. Последующие целенаправленные исследования показали, что облучение гамма-лучами или свободными нейтронами вызывает эффекты, сходные со старением. Впрочем, облучение в малых дозах вызывало обратный эффект — увеличение ПЖ у подопытных животных.

Хейг (1908) видел причину старения в отравлении организма экзогенной мочевой кислотой, поступающей с пищей; Groos, Spindel(1960) — накоплении в организме тяжелой воды; Н. Ф. Вернигоров (1965) — в действии ионизированного воздуха; Vrabiescu, Domilescu (1965) — в воздействии гравитации; Barnoty (1960), Lonsclale (1967) — как результат действия магнитных полей; Eichhorn G.(1979) полагает, что металлические ионы могут обуславливать нарушения в функционировании генетического аппарата и тем способствовать накоплению ошибок; Н. Massie, S. Whitnoy, S. Stemick (1990) предполагают роль фотохимических процессов в старении. Список подобных гипотез можно было бы продолжить.

Рассмотрев все вышеизложенное, предлагаем взять за основу классификацию теории по уровню интеграции живой материи, предложенную Yin, Chen в 2005 г.

|   |   |
|---|---|
| <b>Организменный уровень интеграции</b> | Теория изнашивания (Sacher, 1966).<br>Теория катастрофы ошибок (Orgel, 1963).<br>Теория стрессового повреждения (Selye, 1970).<br>Теория аутоинтоксикации (Metchnikoff, 1904).<br>Эволюционная теория (теория программированного старения) (Williams, 1957).<br>Теория сохранения информации (теория программированного старения) |
| <b>Органный уровень</b>                 | Эндокринная теория (Korenchevsky, 1961).<br>Иммунологическая теория (Walford, 1969).<br>Торможение головного мозга  |

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Клеточный уровень</b>     | Теория клеточных мембран (Zg-Nagy, 1978).<br>Теория соматических мутаций (Szillard, 1959).<br>Митохондриальная теория (Miquel et al., 1980).<br>Митохондриально-лизосомальная теория (Brunk, Terman, 2002).<br>Теория пролиферативного лимита клетки (теория запрограммированного старения) (Hayflick, Moorhead, 1961)  |
| <b>Молекулярный уровень</b>  | Теория накопления повреждений ДНК (Vilenchik, 1970).<br>Теория следовых элементов (Eichhorn, 1979).<br>Свободно-радикальная теория (Harman, 1956).<br>Теория поперечных сшивок (Bjorksten, 1968).<br>Теория окислительного стресса (Sohal, Allen, 1990; Yu, Yang, 1996).<br>Теория незниматической гликозиляции (Cerami, 1985).<br>Теория карбонильной интоксикации (Yin, Brunk, 1995).<br>Теория катастрофы загрязнения (Terman, 2001) |
| <b>Теория генных мутаций</b> | Теория укорочения теломер (теория запрограммированного старения) (Оловников, 1971)  |
| <b>Прочие подходы</b>        | Старение как энтропия (Sacher, 1967; Bortz, 1986).<br>Математические теории и различные унифицированные теории (Sohal, Alle, 1990; Zg-Nagy, 1991; Kowald, Kirkwood, 1994)   |

Довольно удобным для восприятия является также распределение всех теорий на две большие группы: стохастические (вероятностные) теории и теории запрограммированного старения.

#### Классификация теорий запрограммированного старения (Schulz-Aellen, 1997)

| <b>Теория</b>                      | <b>Основные положения</b>   |
|------------------------------------|---|
| <b>Генетические теории</b>         | Старение вызывается запрограммированными изменениями экспрессии генов, или специфических белков   |
| <b>Гены смерти</b>                 | Существуют гены клеточной гибели  |
| <b>Избирательная гибель</b>        | Гибель клетки обусловлена наличием специфических мембранных рецепторов  |
| <b>Укорочение теломер</b>          | Укорочение теломер с возрастом <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> приводит к нестабильности хромосом и гибели клеток                          |
| <b>Нарушения дифференцировки</b>   | Ошибки в механизмах активации репрессии генов, приводящие к синтезу избыточных, несущественных или ненужных белков                          |
| <b>Накопление «загрязнений»</b>    | Накопление отходов метаболизма снижает жизнеспособность клеток  |
| <b>Нейроэндокринные теории</b>     | Недостаточность нервной и эндокринной систем в поддержании гомеостаза. Потеря гомеостаза приводит к старению и смерти                       |
| <b>Иммунологическая теория</b>     | Определенные аллели могут увеличивать или сокращать продолжительность жизни.  |
| <b>Метаболические теории</b>       | Долголетие обратно пропорционально скорости метаболизма   |
| <b>Свободно-радикальная теория</b> | Долголетие обратно пропорционально степени повреждения свободными радикалами и прямо пропорционально эффективности антиокислительных систем |
| <b>Часы старения</b>               | Старение и смерть являются результатом предопределенного биологического плана   |
| <b>Эволюционные теории</b>         | Естественный отбор устраняет индивидуумов после того, как они произведут потомство  |

## Классификация теорий стохастического старения (Schulz-Aellen, 1997)

| Теория               | Основные положения   |
|----------------------|--|
| Соматических мутаций | Соматические мутации нарушают генетическую информацию и уменьшают функцию клеток   |
| Катастрофа ошибок    | Ошибки процессов транскрипции и/или трансляции уменьшают эффективность клеток  |
| Повреждения ДНК      | Повреждения ДНК постоянно репарируются различными механизмами. Эффективность репарации положительно коррелирует с продолжительностью жизни и уменьшается с возрастом |
| Повреждения белков   | Конформационные нарушения белков и ферментов (перекрестные сшивки) повреждают функцию клетки   |
| Перекрестные сшивки  | Химические перекрестные сшивки важных макромолекул (напр. коллагена) нарушают функции клеток и тканей  |
| Износ                | Накопление повреждений в повседневной жизни уменьшает эффективность организма  |

## ОСНОВНЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

### ЭЛЕВАЦИОННАЯ ТЕОРИЯ

Основоположником элевационной (от лат. *elevatio* — подъем) теории является геронтолог В. М. Дильман. По его мнению, в основе процессов развития и старения главную роль играет основной нейроэндокринный орган — гипоталамус. Возрастное снижение его чувствительности к регуляторным сигналам и лежит в основе старения организма. В серии экспериментальных исследований и клинических наблюдений было установлено, что именно этот процесс приводит к возрастному включению и выключению функции репродуктивной системы в женском организме, к возрастным изменениям в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, обеспечивающей тонический уровень глюкокортикоидных гормонов в крови, их циркадный ритм, повышение секреции при стрессе, и к развитию состояния, обозначенному как «гиперадаптоз». Также показано, что у пожилых мужчин гипоталамус вырабатывает меньше гонадотропин-рилизинг гормона, а семенники хуже реагируют на действие гонадотропинов гипофиза. Результатом таких нарушений являются гормональные расстройства.

В результате возрастных изменений, происходящих в системе метаболического гомеостаза, регулирующего аппетит и энергетическое обеспечение функций организма, происходит нарастание с возрастом содержания жира в теле, снижение чувствительности тканей к инсулину (предиабет) и развитие атеросклероза.

Важным этапом в развитии элевационной теории было установление роли возрастных изменений, закономерно возникающих в трех основных «супергомеостатах» (репродуктивном, адаптационном и метаболическом), в формировании таких феноменов, как метаболическая иммуноде-

прессия и канкрофилия, т. е. в формировании условий, способствующих возникновению злокачественных новообразований.

Развивая и углубляя на протяжении почти 40 лет свою концепцию, В. М. Дильман пришел к убеждению, что старение (и главные болезни, сцепленные со старением) не запрограммировано, а есть «побочный продукт реализации генетической программы онтогенеза — развития», и поэтому старение возникает с закономерностью, свойственной генетической программе. Выдвинутая им **онтогенетическая модель** развития возрастной патологии открыла новые подходы к профилактике преждевременного старения и болезней, связанных с возрастом и являющихся основными причинами смерти человека. Из онтогенетической модели возникновения болезней следует, что их развитие можно затормозить, если стабилизировать состояние гомеостаза на уровне, достигаемом к окончанию развития организма. Если замедлить скорость старения, возможно, удастся увеличить и видовые пределы жизни человека.

### **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ**

Процесс старения всегда связан с отклонениями в функции иммунной системы, которые проявляются в нарастании инфекционных процессов, аутоиммунных заболеваниях, новообразованиях. Первые постулаты иммунологической теории были предложены Ф. Бернетом в 50–60 гг. XX века. В дальнейшем теория получила развитие в трудах Walford, Makinodan, В. Анисимова, В. Хавинсона.

Связь возрастных патологических процессов с дефектами иммунной системы привела к предположению, что старение иммунной системы может ограничивать ПЖ.

Основные положения современной иммунологической теории могут быть сведены к следующему:

1. Ведущим механизмом старения для самообновляющихся в ходе физиологической регенерации соматических тканей является снижение их клеточного самообновления.

2. Снижение потенциала клеточного роста соматических тканей при старении определяется изменениями в системе Т-лимфоидной регуляции роста и деления соматических клеток. Сущностью изменений клеточной регуляции пролиферации (КРП-системе) в старости является повышение доли КРП-ингибиторов и абсолютное снижение общего числа КРП. Нарушение соотношения КРП разных типов редуцирует скорость продвижения соматических клеток из фазы  $G_1$  в S, формируя  $G_1/S$  блок в старых тканях.

3. Прогрессирующее снижение пролиферативной активности клеток соматических тканей ведет к повышению доли «старых» клеток, при этом «старческие» изменения являются результатом проявления нормальных

свойств таких, углубившихся в состояние дифференцировки, клеток с длительным периодом жизни. Поскольку в тканях всегда идут процессы замещения молодыми клетками, наряду с процессами старения формируются процессы приспособления, гипертрофии и пр.

4. Изменения системы КРП являются результатом продолжения действия регуляторов ограничения роста организма после того, как рост закончен, при участии гипоталамо-гипофизарной системы и тимуса.

Из-за множества клеточных и гуморальных компонентов, вовлекаемых в иммунные реакции, и большого числа модулирующих иммунную систему факторов до сих пор отсутствует исчерпывающая картина возрастных изменений в ней.

#### ГИПЕРМИТОГЕННАЯ ОСТАНОВКА КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА — ГЛАВНАЯ ПРИЧИНА КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ

Согласно модели, разработанной М. Благодосклонным, одновременная стимуляция митоген-активируемых путей и ингибирование циклин-зависимых киназ неизбежно приводят к старению клетки. Модель различает 2 типа остановки клеточного цикла. Первый — выход в фазу покоя ( $G_0$ ), что достигается удалением митогенов и может вести к апоптозу. Второй тип — гипермитогенная остановка, стимулируемая митогенами и приводящая к старению. Концепция гипермитогенной остановки цикла определяет клеточное старение как функционально активное и условно обратимое состояние.

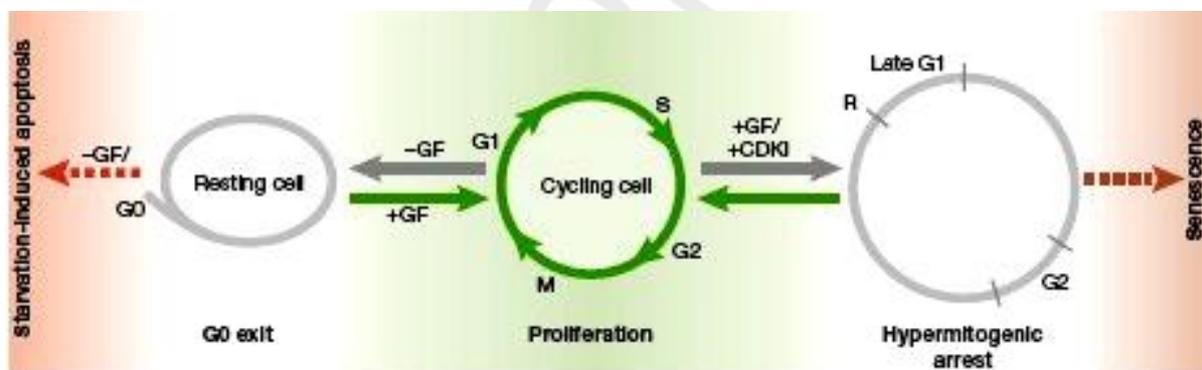


Рис. 4. Схема остановки клеточного цикла с выходом в фазу покоя ( $G_0$  exit) или гипермитогенная остановка (Hypermitogenic arrest)

В нормальных клетках митогены запускают и поддерживают переход от  $G_1$  к  $S$  в клеточном цикле. Сигналинг митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) индуцирует экспрессию циклина  $D_1$  и активирует циклин-зависимые киназы  $CDK4$  или  $CDK6$ , после чего клетка не нуждается в митогенах для завершения клеточного цикла. Но пути МАРК могут также индуцировать ингибиторы циклин-зависимых киназ —  $CDK1$ , и клетка должна выбирать из двух возможностей — пролиферация (размножение)

или остановка роста. Однако независимо от этого решения старение клетки происходит только тогда, когда митогенные стимулы приводят к ингибированию CDK.

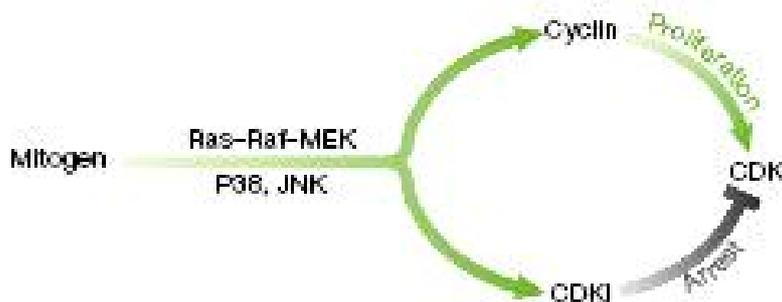


Рис. 5. Влияние митогенов на выбор клеточного пути

Таким образом, для начала процесса клеточного старения необходимо и достаточно наличие двух одновременных событий: стимуляции митоген-активируемых путей и ингибирования CDK.

### АДАПТАЦИОННО-РЕГУЛЯТОРНАЯ ТЕОРИЯ

Модель старения, разработанная украинским физиологом и геронтологом В. В. Фролькисом в 1960–70-х гг., основана на широко распространенном представлении о том, что старость и смерть генетически запрограммированы. Ее «изюминка» состоит в том, что возрастное развитие и ПЖ определяются балансом двух процессов: наряду с разрушительным процессом старения разворачивается процесс «антистарения», для которого Фролькис предложил термин «витаукт» (лат. *vita* — жизнь, *auctum* — увеличивать). Этот процесс направлен на поддержание жизнеспособности организма, его адаптацию, увеличение ПЖ. Представления об антистарении получили широкое распространение (в 1995 г. в США состоялся первый международный конгресс по этой проблеме).

Существенным компонентом теории Фролькиса является разработанная им **генорегуляторная гипотеза**, по которой первичными механизмами старения являются нарушения в работе регуляторных генов, управляющих активностью структурных генов и, в результате, интенсивностью синтеза закодированных в них белков. Возрастные нарушения генной регуляции могут привести не только к изменению соотношения синтезируемых белков, но и к экспрессии ранее не работавших генов, появлению ранее не синтезировавшихся белков и, как результат, к старению и гибели клеток. В. В. Фролькис полагал, что генорегуляторные механизмы старения являются основой развития распространенных видов возрастной патологии — атеросклероза, рака, диабета, болезней Паркинсона и Альцгеймера. В зависимости от активации или подавления функций тех или иных генов и будет развиваться тот или иной синдром старения, та

или иная патология. На основе этих представлений была выдвинута идея генорегуляторной терапии, призванной предупреждать сдвиги, лежащие в основе развития возрастной патологии.

«Оставшиеся в ядре в результате сплайсинга фрагменты РНК могут оказывать регуляторное влияние на активность генов (на считывание генетической информации), ведущему к изменению под их влиянием химизма ядра. О реальной роли сплайсинга в механизме старения свидетельствует и то, что вещества, подавляющие процесс транскрипции, приводят к увеличению продолжительности жизни, а стимулирующие — укорачивают ее», — В. В. Фролькис приводит существенные доводы в пользу генорегуляторной теории старения. Основная концепция предложенной теории отнюдь не в том, что старение детерминировано специальными генами, а в первоочередной роли изменений в генетическом аппарате, прежде всего регуляторного его механизма.

В. В. Фролькис предложил также несколько гипотез и концепций: **концепцию этагенеза** для описания жизненного цикла организма в целом (от зиготы до смерти); **гипотезу про инверторы** (внутриклеточные регуляторы плазматических мембран), допускающую существование внутриклеточных регуляторов состояния плазматических мембран, которые синтезируются в ядре. Их образование с возрастом уменьшается, что обуславливает изменения в возбудимости клеток, их гормональной восприимчивости; **концепцию о стресс-возраст-синдроме** постулированную на основе сходства многочисленных физиологических, биохимических и структурных проявлений старения и стресса.

### СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Одной из наиболее плодотворно развивающихся в последние годы фундаментальных теорий является свободнорадикальная теория старения, практически одновременно выдвинутая D. Harman в 1956 г. и Н. М. Эмануэлем в 1958 г. Согласно этой теории, причиной нарушения функционирования клеток являются необходимые для многих биохимических процессов свободные радикалы — активные формы кислорода (АФК), которые в норме образуются в качестве побочных продуктов метаболизма в каждой клетке.

Если очень агрессивный, химически активный свободный радикал случайно покидает то место, где он нужен, он может повредить и ДНК, и РНК, и белки, и липиды. Особенно опасно перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в состав мембран клеток, поскольку продукты реакции (пероксиды и гидропероксиды) сами обладают высоким окисляющим потенциалом, и поэтому процесс разрушения клеток приобретает лавинообразный характер: АФК действуют на основания, присутствующие в составе нуклеиновых кислот, аминокислот боковых цепей белков и

двойные связи в ненасыщенных жирных кислотах с образованием альдегидов и кетонов, поперечных сшивок и продуктов перекисного окисления липидов. Повреждение макромолекул (и клетки в целом) в результате действия АФК называется оксидативным стрессом

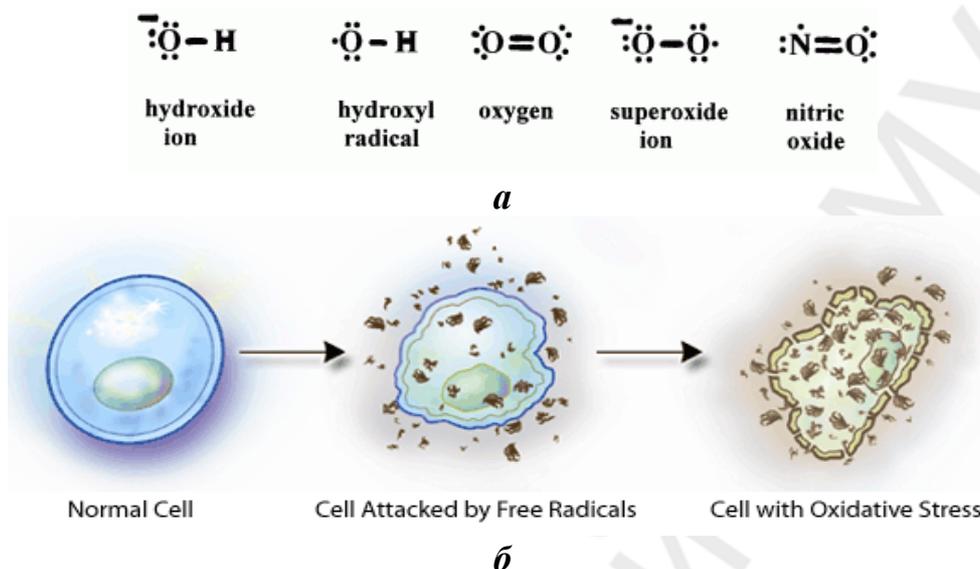


Рис. 6. Схематичное изображение активных форм кислорода (а) и оксидативного стресса клетки (б)

Полагают, что АФК вызывают повреждения мембран, коллагена, ДНК, хроматина, структурных белков, а также участвуют в эпигенетической регуляции экспрессии ядерных и митохондриальных генов, приводя к метилированию ДНК, влияют на внутриклеточный уровень кальция и т. д. Все это приводит к старению, и широкому кругу ассоциированных с ним патологических процессов (сердечно-сосудистые заболевания, возрастные иммунодепрессия и дисфункция мозга, катаракта, рак и некоторые другие).

Подавляющее большинство АФК нейтрализуется еще до того, как успеют нанести ущерб тем или иным компонентам клетки. Так, из каждого миллиона образующихся супероксидных радикалов от ферментной защиты ускользает не более четырех. К основным эндогенным факторам антиоксидантной защиты организма относятся некоторые ферменты и витамины.

Показано, что видовая ПЖ прямо коррелирует с активностью супероксиддисмутазы (СОД), содержанием  $\beta$ -каротина,  $\alpha$ -токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови. Витамин Е, мелатонин, хелатные агенты и некоторые синтетические антиоксиданты увеличивали ПЖ экспериментальных животных. Однако то обстоятельство, что продукты взаимодействия АФК с макромолекулами постоянно обнаруживаются в органах и тканях организма, свидетельствует о том, что системы антиоксидантной защиты недостаточно эффективны и что клетки постоянно подвергаются окислительному стрессу.

## **МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ**

Важность связи между молекулярным стрессом и старением была предположена, основываясь на наблюдениях за эффектом накопления мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК). Эти данные были подкреплены свидетельствами увеличения с возрастом числа клеток с дефицитом цитохрома-с-оксидазы, ассоциированным с мутациями мтДНК. Такие клетки часто имеют нарушения в производстве АТФ и клеточном энергетическом балансе. Сторонники митохондриальной теории старения полагают, что в основе старения лежит прогрессивная потеря функции митохондрий в различных тканях организма.

В пользу такой точки зрения свидетельствуют:

а) накопление в мтДНК больших делеций и точковых мутаций в тканях пожилых индивидуумов и уменьшение количества копий;

б) возрастное снижение активности ферментов, обеспечивающих перенос электронов в дыхательной цепи;

в) как следствие этих процессов — увеличение продукции АФК и прогрессивное перекисное окисление липидов и белков мембран;

г) изменения морфологической структуры митохондрий, снижение их мембранного потенциала, поставляющего энергию для синтеза АТФ;

д) клетки молодых крыс быстро стареют и подвергаются дегенерации, когда с помощью микроинъекции в них вводят митохондрии из клеток старых крыс;

е) существование обратной корреляции между продукцией перекиси водорода митохондриями и максимальной ПЖ вида.

Наследуемая по материнской линии мтДНК реплицируется в течение всей жизни организма как в пролиферирующих, так и в постмитотических клетках. В итоге это приводит к тому, что частота мутаций мтДНК во много раз превосходит таковую в ядерной ДНК по причине неэффективности систем репарации мтДНК и ее близостью к митохондриальной мембране, где генерируются АФК.

Наиболее важным из них является утверждение, согласно которому, ключевым источником АФК *in vivo* служит супероксидный радикал, синтезирующийся как побочный продукт нормального процесса окислительного фосфорилирования, и что сами митохондрии могут быть основной мишенью накопления вызываемых АФК повреждений.

## **МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ НЕРАДИКАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ**

Данная точка зрения впервые была высказана в 1978 г. А. Н. Лобачевым. Суть ее заключается в том, что замедление размножения митохондрий в высококодифференцированных клетках вследствие дефицита кодируемых в ядре митохондриальных белков создает условия для возникновения и селективного отбора дефектных делеционных мтДНК.

Согласно этой теории деградация мтДНК вызвана необходимостью замедления репликации мтДНК в связи с ограниченным жизненным пространством для размножения митохондрий в неделящихся высококодифференцированных клетках. Замедление репликации мтДНК вызывается нарастающим дефицитом кодируемых в ядре митохондриальных белков. Это сопряжено с активированием собственного механизма адаптации митохондрий путем «отказа» от части генов мтДНК с целью экономии ресурсов и ускорения репликации самой важной «детородной» части мтДНК. Таким образом, митохондрии стремятся приспособиться к дефициту необходимых для репликации мтДНК ядерных белков и поддержать репликацию мтДНК на более высоком уровне посредством делеций мтДНК. Доля таких мтДНК постепенно увеличивается. Это ведет к снижению уровня АТФ в клетках, старению и смерти. Старение — увеличение доли делеционных мтДНК в клетках — направленный запрограммированный процесс, а не следствие накопления случайных ошибок. То есть, случайные ошибки есть, но они не являются обязательными, и их отсутствие не остановит процесс старения.

### **ТЕОРИЯ КАРБОКСИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ**

В конце 1980-х годов был разработан метод определения карбонильных групп, которые являются обычным побочным продуктом окисления белков. Измерения показали, что количество окисленного белка в различных клетках человека экспоненциально увеличивается с возрастом. По некоторым оценкам, у пожилых людей больше половины белков, в том числе ферментов, может быть повреждено и потому нефункционально в результате окисления (окисленные неактивные белки накапливаются в клетках, поскольку снижается способность к их деградации), что может привести к катастрофическим последствиям для метаболизма. При исследовании фибробластов, взятых у больных с преждевременным старением (прогерия и синдром Вернера), оказалось, что уровень карбонильных групп у них существенно повышен по сравнению с возрастной нормой.

### **ТЕОРИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК**

Один из ключевых факторов риска развития злокачественного новообразования — старость («рак — болезнь пожилых»). До недавнего времени эту очевидную зависимость объясняли необходимостью накопления в одной клетке критической (необходимой для возникновения опухоли) массы генетических дефектов, для чего, естественно, требуется значительное время. Поэтому латентный период до клинических проявлений злокачественного новообразования может составлять десятки лет. Это объяснение полностью сохраняет свою силу, но в дополнение к нему ана-

лиз феномена метилирования ДНК обнаруживает еще одну тесную связь между старением и раком.

Физиологическое старение сопровождается во многих тканях такими изменениями экспрессии ряда генов, которые никак нельзя объяснить накоплением мутаций. Поскольку метилирование лежит в основе сайленсинга (подавление экспрессии генов), то его участие как в обусловленных старением изменениях транскрипции, так и в возникновении опухолей предполагалось давно. Обнаруженное в последние годы массовое гиперметилирование в промоторах генов-супрессоров подтвердило значение эпигенетических механизмов в канцерогенезе и оживило интерес к ним в связи с процессом старения. Результаты соответствующих исследований можно свести к нескольким основным положениям. Во-первых, в стареющих клетках (культивируемые фибробласты человека) отмечено тотальное гипометилирование генома. Во-вторых, в ряде случаев имеет место локальное гиперметилирование. В-третьих, CpG-островки (участки ДНК богатые цитозином и гуанином) в промоторных зонах некоторых генов гиперметилированы как в клетках опухолей, так и в стареющих нормальных клетках.

### **ТЕОРИЯ ПОПЕРЕЧНЫХ СШИВОК**

Э. Серами предположил, что глюкоза — главное «топливо» для человеческого организма — является в то же время важным фактором старения. Он показал, что глюкоза медленно изменяет долгоживущие белки, как коллаген, вызывая в них поперечные сшивки, т. е. связывание молекул друг с другом. По его мнению, из-за такого гликозилирования соединительная ткань и сердечная мышца со временем теряют эластичность.

### **ТЕОРИЯ ОДНОРАЗОВОЙ СОМЫ**

Данная теория была предложена Т. Кирквудом в 1977 г. Ключевые гены, определяющие ПЖ и скорость старения являются теми, которые регулируют поддерживающие функции (репарацию ДНК, антиоксидантные ферменты, стрессовые белки). Процесс старения по своей природе стохастический, но ПЖ, в целом, запрограммирована вышеописанными генами. Максимальная протяженность ее не определена четкими временными рамками. Она может подвергаться изменению, например, с помощью варьирования между повреждениями и усилением функций поддержания сомы. Старение возникает из-за прогрессирующих ограничений в затратах организма на поддержание и репарацию сомы (соматических клеток), которые возникают благодаря конкуренции в потребности энергии с репродукцией.

По аналогии с промышленной практикой, когда вещи, предназначенные служить непродолжительный срок, не делаются долговечными, Кир-

Квуд назвал свою гипотезу теорией сомы одноразового использования (англ. disposable soma). В этом случае именно соматические (нерепродуктивные) клетки организма в конце концов расходуются. Напротив, некоторый процент клеток «зародышевой линии» должен сохранять способность постоянно восстанавливаться, иначе вид вымрет. Согласно теории «сомы одноразового использования», те или другие амортизационные процессы могут вносить вклад в старение в том случае, если они опережают действие или превосходят возможности защитных и восстановительных систем. Ключевое предположение теории одноразовой сомы указывает на основную роль поддержания клеток и систем стрессоустойчивости в старении и продлении жизни. Вероятнее всего, существуют несколько видов повреждений, которые вносят свой вклад в старение, и они регулируются сложным набором поддерживающих и восстанавливающих функций.

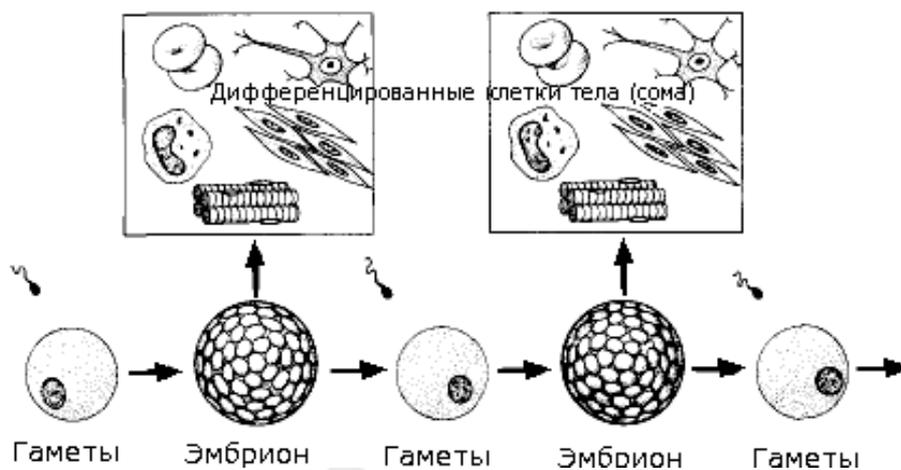


Рис. 7. Соматические и генеративные клетки организма

С эволюционной точки зрения бесполезно расходовать слишком много энергии на поддержание сомы, если в результате постоянного давления на популяцию неблагоприятных условий среды шансы прожить долго невелики. В такой ситуации более адекватным решением выглядит быстрое размножение, чтобы успеть оставить потомство до своей гибели. Когда жизненные условия вида улучшаются, и соответственно возрастает шанс более длительного существования, полезно будет переключить баланс в пользу поддержания жизнеспособности, поскольку в таком случае репродуктивная жизнь увеличится.

Рассмотрим идею «отработанной сомы» на примере. Полевая мышь, обладающая способностью противостоять стрессам, чтобы прожить 10 лет, неверно распределит имеющиеся соматические ресурсы, так как лисы и совы съедят большинство полевых мышей за пару месяцев. Ей ничего не остается, как направить все усилия на ускоренное размножение и оставление многочисленного потомства. Другой мелкий грызун, голый

землекоп, живет в подземных укрытиях, защищающих от хищников. Как следствие, он «инвестирует» ресурсы в долгую репродуктивную ПЖ и доживает до 30 лет.

### **ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК И РЕПАРАЦИЯ**

Дефекты ДНК влияют на экспрессию генов, предотвращая транскрипцию, способствуя появлению аномального белка. Многие мутации не являются летальными и сохраняются у делящихся клеток. Большинство исследователей склоняются к мысли, что повреждение ДНК важнее в процессе старения, чем мутации. За день в клетке млекопитающего возникает около 200 000 повреждений: окисление, гидролиз, алкилирование, повреждения ионизирующим излучением и химическими веществами. Удаление пурина или пиримидина (образование AP-сайта) чаще всего вызвано гидролизом или температурным воздействием. Если AP-сайты не репарированы, то образуется однонитевой или двунитевые разрывы. Также под действием ультрафиолета образуются тиминовые димеры (поперечные сшивки между соседними тиминами). Агенты, травмирующие ДНК, также повреждают и РНК и свободные нуклеотиды. Пурины и пиримидины в 100–1000 раз более чувствительны к модификации в виде мононуклеозидов и нуклеотидов, чем в составе ДНК и РНК, где они защищены спиральной структурой. Модификация пула нуклеотидов — это один из важных факторов накопления ошибок нуклеиновых кислот. Хотя ДНК- и РНК-полимеразы распознают дефектные и модифицированные основания, это распознавание недостаточно, и они могут встроить «неправильные» нуклеотиды в строящуюся нуклеиновую кислоту.

В опытах на нескольких видах животных продемонстрирована связь между активностью систем репарации ДНК и ПЖ. Предполагается ее возрастное ослабление при старении. Роль репарации отчетливо выступает во многих случаях преждевременного старения и резкого укорочения длительности жизни. Это относится, прежде всего, к наследственным болезням репарации (прогерии, синдром Тернера, некоторые формы синдрома Дауна). В то же время имеются новые данные о многочисленных репарациях ДНК, которые используются как аргумент против гипотез ошибок.

### **ТЕОРИЯ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ**

В 1954 г. физик Л. Силлард, исследуя эффекты воздействия ионизирующего излучения на организмы, показал, что ее влияние существенно сокращает срок жизни людей и животных, за счет мутации в молекуле ДНК и инициации некоторых симптомов старения. Автор сделал вывод, что мутации являются непосредственной причиной старения живых организмов. Согласно данной концепции старение является результатом взаимо-

действия различных эндогенных и экзогенных повреждающих агентов с генетическим материалом клетки и постепенного накопления случайных мутаций в геноме соматических клеток. Повреждения ядерной и митохондриальной ДНК соматических клеток, такие как точечные мутации, делеции и транслокации, приводят к активации или инактивации специфических генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла и контроль роста. Возрастная аккумуляция таких мутаций в различных органах и тканях становится основным фактором, определяющим развитие патологии, включая рак. Частота мутаций увеличивается с возрастом во многих тканях, однако степень этого нарастания существенно варьирует.

При старении может изменяться структура генов и направление их функционирования. С возрастом в соматических клетках накапливаются не только мутации, но и хромосомные перестройки. Полагают, что они и играют главную роль в связанных с возрастом изменениях регуляции экспрессии генов. С увеличением возраста не отмечено изменений стехиометрии большинства гистонов, однако имеются сообщения об изменениях подвида гистона H<sub>1</sub>. Ацетилирование гистонов, которое предположительно изменяет взаимодействие гистон-ДНК и делает ДНК более доступной, снижается по мере старения на 30–70 %. Важную роль в увеличении ПЖ, как это показано в опытах на дрожжах и *C. elegans*, играют деацетилазы гистонов.

Гипотеза, рассматривающая в качестве причины старения спонтанные мутации в соматических клетках, концептуально представляется наиболее логичной. Оно подтверждается рядом клинических и экспериментальных фактов. Во-первых, у человека существуют наследственные синдромы преждевременного старения, обусловленные различными дефектами репарации ДНК. Во-вторых, ионизирующие излучения ускоряют процесс старения экспериментальных животных. При этом молекулярные, цитологические и цитогенетические отклонения при естественном, и индуцированном радиацией старении аналогичны. В-третьих, имеется определенный параллелизм между отдаленными соматическими (т. е. возникающими непосредственно у облученных организмов) и генетическими (т. е. наблюдаемыми у потомства облученных родителей) эффектами радиации. Это увеличение канцерогенного риска, нестабильность генома, ухудшение общефизиологического статуса. В отличие от самих облученных организмов их потомство свободно от следов непосредственного лучевого воздействия, но так же, как и облученные особи, несёт в своих соматических клетках индуцированные генетические повреждения, переданные через гаметы родителей. Наконец, при исследовании различных цитогенетических, мутационных и молекулярно-генетических нарушений в большинстве случаев было установлено, что их частота растёт с возрастом. Это касалось хромосомных aberrаций, микроядер, анеуп-

лоидий, утраты теломерных повторов, мутаций в гликофориновом локусе, мутаций устойчивости к б-тиогуанину, разрывов ДНК и др. Структурные aberrации хромосом относятся к тому типу генетических нарушений, которые, несомненно, вносят свой вклад в многофакторный процесс старения. Нестабильные хромосомные aberrации — дицентрики, кольца, фрагменты — приводят к гибели клеток, стабильные — транслокации, инсерции, как известно, сопровождают онкогенез, а также могут сказываться на жизненно важных функциях клеток.

Показанное в многочисленных исследованиях увеличение частоты структурных мутаций под влиянием различных вредоносных факторов (радиация, химические соединения) позволяет рассматривать их как одну из возможных причин ухудшения здоровья людей в экологически неблагоприятных условиях.

### **ТЕОРИЯ ОШИБОК**

В 1963 г. Л. Оргелем была сформулирована теория ошибок, которая опирается на предположение, что основной причиной старения является накопление с возрастом генетических повреждений в результате мутаций, которые могут быть как случайными (спонтанными), так и индуцированными различными повреждающими факторами (ионизирующая радиация, стрессы, ультрафиолетовые лучи, вирусы и др.). Гены, таким образом, могут просто терять способность правильно осуществлять свои функции в связи с накоплением повреждений ДНК. В то же время существующая система репарации, обеспечивающая относительную прочность структуры ДНК и надежность в системе передачи наследственной информации, видимо, не приводит к 100 % коррекции повреждений.

### **ТЕОРИЯ АПОПТОЗА (САМОУБИЙСТВА) КЛЕТКИ**

Академик В. П. Скулачев высказал идею о существовании генетической программы самоуничтожения — клеточного апоптоза. В отличие от некроза — насильственной гибели клеток из-за травмы, ожога, отравления, недостатка кислорода в результате закупоривания кровеносных сосудов и т. д. — при апоптозе клетка аккуратно саморазбирается на части, и соседние клетки используют ее фрагменты в качестве строительного материала.

Самоликвидации подвергаются и митохондрии. Изучив этот процесс, Скулачев назвал его митоптозом. Митоптоз происходит, если в митохондриях образуется слишком много АФК (главная в этом процессе — перекись водорода). Когда количество погибших митохондрий слишком велико, продукты их распада отравляют клетку и приводят к ее апоптозу. Старение, с точки зрения Скулачева, — результат того, что в организме гибнет больше клеток, чем рождается, а отмирающие функциональные клетки заменяются соединительной тканью. Суть его работ — поиск ме-

тодов противодействия разрушению клеточных структур свободными радикалами. По мнению ученого, старость — это болезнь, которую можно и нужно лечить. Программа старения организма подвержена выведению из строя и тем самым выключению механизма, сокращающего нашу жизнь.

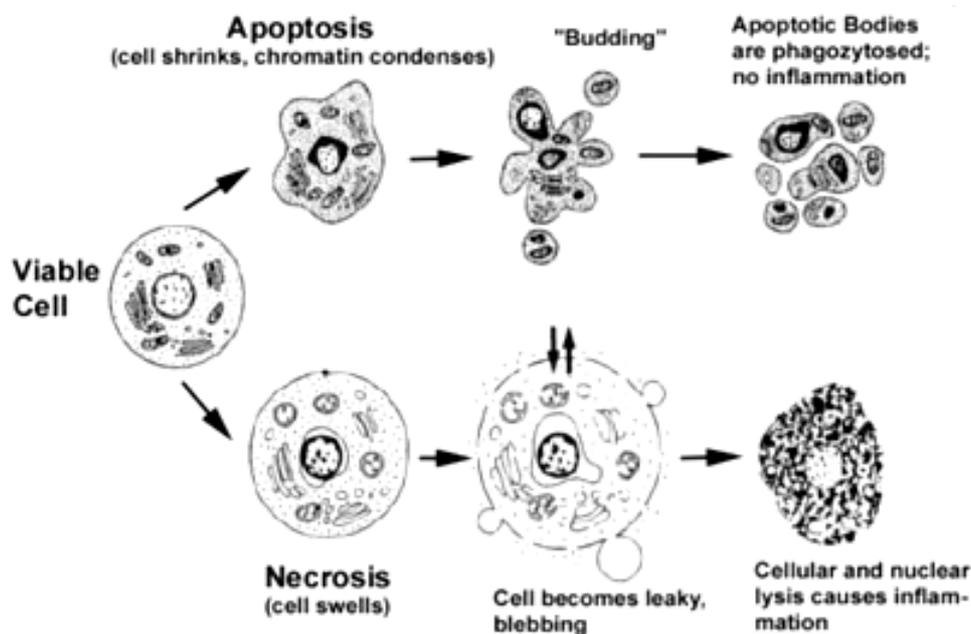


Рис. 8. Виды клеточной гибели

С 2005 г. он возглавляет проект по созданию препарата-геропротектора на основе митохондриально-адресованных антиоксидантов (ионы Скулачева).

### ТЕОРИЯ КЛЕТОЧНОГО (РЕПЛИКАТИВНОГО) СТАРЕНИЯ

В 1961 г. геронтолог Л. Хейфлик установил, что человеческие клетки кожи имеют предел деления — «в пробирке» не более 50 раз. Он констатировал, что даже в идеальных условиях культивирования фибробласты эмбриона человека способны делиться только ограниченное число раз ( $50 \pm 10$ ). Последняя фаза жизни их в культуре была уподоблена клеточному старению, а сам феномен получил по имени автора название «предела Хейфлика».

Сам Хейфлик не предложил объяснение этого явления, но продолжил развивать свою теорию клеточного старения (1989, 1990).

### ТЕЛОМЕРНАЯ ТЕОРИЯ (ТЕОРИЯ МАРГИНОТОМИИ)

В 1971 г. научным сотрудником Института биохимической физики РАН А. М. Оловниковым, была предложена гипотеза, объяснившая предел деления клетки. Анализируя экспериментальные данные Л. Хейфлика, автор выдвинул теорию маргинотомии (от латинского слова *margo* — край и греческого слова «томе» — отсечение). Основным предметом изу-

чения этой теории явилась способность клеток помнить о лимите удвоений ДНК. Еще в 1966 г. А. М. Оловников пришел к заключению, что ДНК-полимераза при каждом делении клеток начинает копировать цепочку ДНК не с самого начала и заканчивает не на самом конце хромосомы (рис. 9). При этом остаются недокопированные концевые фрагменты теломерной ДНК, которая состоит из коротких консервативных tandemных повторов. Недорепликация приводит к укорочению реплики по сравнению с матрицей. Следовательно, при каждом клеточном делении хромосомы немного сокращаются, теломеры становятся короче и в какой-то момент настолько, что клетка уже не может делиться и теряет жизнеспособность — именно в этом и состоит старение клеток. То есть при исчерпании защитной функции теломер при каждом следующем копировании «информационная часть» ДНК должна была бы пострадать, а клетки постареть. Данный процесс был положен в основу теломерной теории.

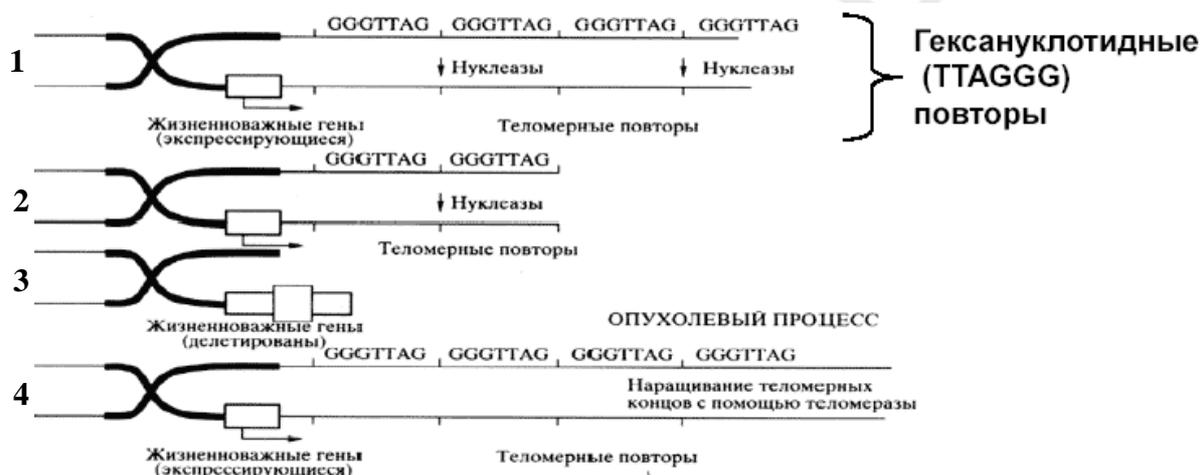


Рис. 9. Схема теломерных участков хромосом при некоторых клеточных состояниях: 1 — концы линейных хромосом с 3'-конца ДНК заканчиваются повторяющимися последовательностями нуклеотидов, теломерами (TTAGGG)<sub>n</sub>, которые синтезируются рибонуклеиновым ферментом теломеразой; 2 — соматические клетки эукариотов, имеющие линейные хромосомы, лишены теломеразной активности. Их теломеры укорачиваются как в процессе онтогенеза и старения *in vivo*, так и при культивировании *in vitro*; 3 — половые клетки и клетки иммортализованных линий, а также опухолей имеют высокоактивную теломеразу, которая достраивает 3'-конец ДНК, на котором реплицируется комплементарная цепь при делении; 4 — репрессия теломеразы определяет клеточное старение в культуре (лимит Хейфлика)

Теория предполагала, что «нестарение» бактерий обусловлено кольцевой формой ДНК, а теломерные последовательности в половых, стволовых и раковых клетках защищены от недокопирования особой формой ДНК-полимеразы. Открытие этого фермента — теломеразы (экспериментальные работы Э. Блекберн, 1985 г.), достраивающего укороченные теломеры в половых и опухолевых клетках, стало подтверждением теории Оловникова.

Однако сам автор в дальнейшем отказался от собственной теории старения. Причина этого проста: все предсказания теории получили подтверждение кроме одного, для автора самого главного: укорочение теломер, действительно, коррелирует с числом пройденных клеточных делений и старением клеток, но не является причиной самого старения, как такового.

Взамен ученый предложил редусомную теорию, описывающую укорочение структур (хрономер и принтомер) в «латеральной ДНК». Согласно последним публикациям Оловникова (в 2004 и 2007 гг.) основным регулятором данного укорочения являются гравитационные лунные ритмы.

### **РЕДУСОМНАЯ ТЕОРИЯ А. М. ОЛОВНИКОВА (2003 г.)**

А. М. Оловников: «Теломерная модель старения должна быть отринута, поскольку не существует теломерного сигнала старения. Взамен постулировано существование так называемых редусом, ядерных органелл, участвующих в мониторинге биологического времени и старения».

Редусомы (редумеры) — перихромосомные частицы, возникающие при дифференцировках в ходе морфогенетического развития организма. Они представлены небольшими линейными молекулами двухспиральной ДНК, покрытыми белками, и обладают различной специфичности. Линейная молекула ДНК редусомы — это копия сегмента хромосомной ДНК. Редусомы расположены в специальных гнездах в субтеломерных регионах хромосом. Каждая имеет свой собственный *ori* (сайт начала репликации), а также промотор транскрипции, но лишена центромеры. Редусомы не покидают тела своей хромосомы даже при клеточных делениях, удерживаясь в своем хромосомном гнезде. Поэтому они распределяются в митозах между дочерними клетками только благодаря хромосомам как их специфическими носителями.

Подобно теломерной ДНК линейная ДНК редусомы с течением времени укорачивается. Поэтому крошечные редусомы прогрессивно уменьшаются в размерах — отсюда и их название. Вместе с убылью ДНК в редусоме уменьшается и количество содержащихся в ней разных генов. Укорочение молекул редусомной ДНК (и вызванное этим изменение набора генов в редусомах) меняет с возрастом уровень экспрессии различных хромосомных генов и благодаря этому служит ключевым средством измерения биологического времени в индивидуальном развитии.

Редусомы расположены на теле хромосомы как копии определенных молчащих хромосомных сегментов (проторедумер). Основная часть ДНК большинства редусом представлена некодирующими генами, с которых транскрибируются так называемые микроРНК и фонтанные РНК (фРНК). Эти транскрипты участвуют в ремоделировании хроматина и регуляции экспрессии хромосомных генов. «Компасом» и «часами» клетки являются 2 разновидности редумер: хрономеры и принтомеры.

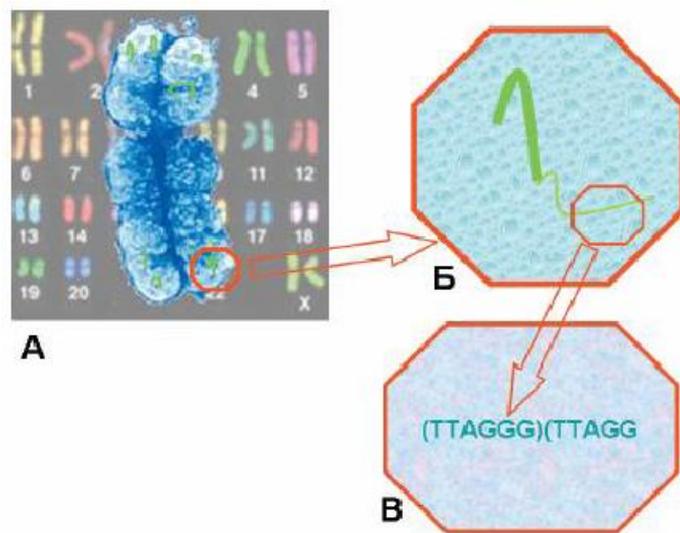


Рис. 10. Гипотетические органеллы редусомы:

А — редусомы (обозначены серым) на поверхности хромосомы; Б — редусома с акромером (тонкая линия) на конце; В — повторяющиеся последовательности (TTAGGG) $n$  на концах акромер

Хрономеры (редусомная ДНК в нейроэндокринных и нейротрофических клетках мозга) отвечают за измерение биологического времени в неделящихся клетках ЦНС — нейронах гипоталамуса: упорядоченные и последовательные потери повторяющихся генов из хрономер воспринимаются клетками биохронометра мозга как ход биологического времени.

Принтомеры запоминают позиции клеток при интерпретации позиционной информации в морфогенезе и в соответствии с позицией клетки в морфогенетическом поле изменяют ее свойства и запоминают сделанное изменение (это принтомерный механизм интерпретации позиционной информации). Кроме того, принтомеры участвуют в поддержании состояния клеточной дифференцировки.

Хрономера сокращается в норме только на пике инфрадианного гормонального ритма (Т-ритма), который инициирует акт ее сверхскоростной транскрипции, завершающийся усечением конца хрономеры (эффект так называемого скраптинга). Принтомера может укорачиваться за счет эффекта концевой недорепликации ДНК и из-за скраптинга. Эффект концевой недорепликации ДНК в удваивающихся клетках проявляется одновременно в укорочении как принтомер, так и теломер. Укорочение теломер — это лишь свидетель процесса старения клеток, тогда как истинной причиной биологического старения является только укорочение ДНК редусом. Укорочение редумер приводит к уменьшению экспрессии генов и снижает тем самым функциональный потенциал организма, приводя к старению как хронической болезни количественных признаков.

Таким образом, хрономеры — основное звено «часов жизни» в головном мозгу млекопитающих. Клеточное старение *in vitro*, в том числе

лимит Хейфлика, определяется недостаточной репликацией концевых отделов других перихромосомных молекул ДНК, названных автором «принтомерами», играющих ключевую роль в клеточной дифференцировке и морфогенез.

### ЛУННОГРАВИТАЦИОННАЯ ГИПОТЕЗА СТАРЕНИЯ

В последующих публикациях А. М. Оловников (2004, 2007) предполагает, что главным регулятором укорочения редумер (которые находятся в нейронах головного мозга), выступают гравитационные лунные ритмы, которые модулируют активность гормонального статуса нейронов. Они делают это при участии эпифиза, функция которого во многом остается загадочной. Автор допускает, что у хромосомной ДНК на концах имеются т. н. субтеломерные участки. Над некоторыми регуляторными генами в этих участках возникают маленькие ДНК, где содержатся копии этих генов. И выглядят эти маленькие ДНК как петельки на большой ДНК. Петельки в гипоталамусе названы хрономерами. Они-то и являются биологическими часами.

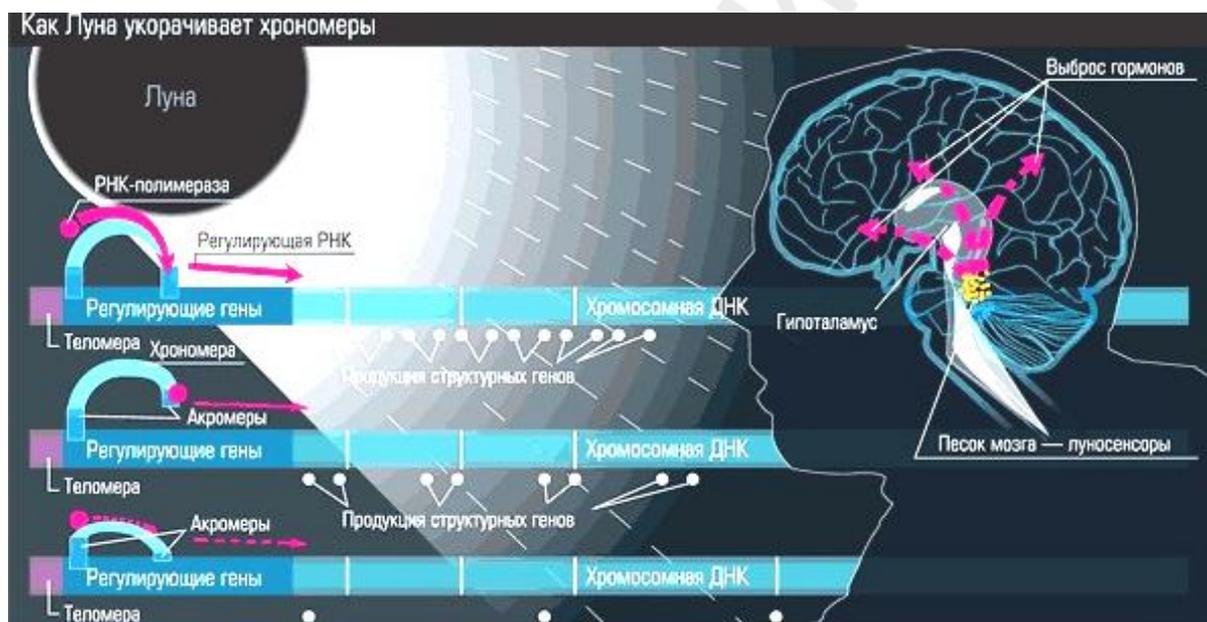


Рис. 11. Влияние гравитационного притяжения Луны на песок эпифиза — гормоны гипоталамуса и на длину хрономер человека

Хрономеры укорачиваются из-за обрыва их кончиков — акромер. Их отрыв вызывает интенсивная транскрипция этих генов, которая в свою очередь происходит из-за резкого гормонального выброса. А сам выброс гормонов провоцирует давление песчинок эпифиза. На песчинки же влияет гравитационное притяжение Луны.

Укорочение хрономер приводит к тому, что ухудшается работа РНК-полимеразы, уменьшается наработка важных РНК, которые хуже регули-

руют структурные гены, и те работают дефектно. Клетки гипоталамуса начинают сбоить, а поскольку гипоталамус связан со всей центральной нервной системой, а та — со всем организмом, начинаются болезни, организм стареет.

Следовательно, старением организма заведует гравитационное поле Луны. Оно вызывает периодические «приливы» в эпифизе, которые оборачиваются гормональными выбросами, укорачивающими жизнь организма.

### **ФОНТАННАЯ ГИПОТЕЗА**

А. М. Оловников в 2000 г. выдвинул теорию управления функцией генома, в основе которой лежат представления о регулирующей роли ионных каналов внутренней мембраны клеточного ядра. Дефектность их функции могут приводить к накоплению повреждений в хромосомах и ряду эпигенетических эффектов, таких как положение гена и трансекция, что может иметь значение и в старении организма. При старении происходит не качественное, а количественное изменение различных признаков, число которых огромно. Согласно фонтанной теории модуляции экспрессии генов, их продуктивность меняется в зависимости от поступления ионов внутрь ядра через предполагаемые фонтанные РНК (фРНК) зависимые ионные (кальциевые и цинковые) каналы внутренней ядерной мембраны, которые способны количественно менять уровень экспрессии генов в хромосомах и образовывать специфические комплексы с фионами.

Фионы — это сайты хромосомной ДНК, комплементарные разным фРНК. Они находятся в окрестностях обычных хромосомных генов. Комплекс фРНК — фион при его специфическом взаимодействии с закрытыми воротами соответствующего ионного канала внутренней ядерной мембраны инициирует на очень короткий срок перевод канала в открытое состояние. Этим организуется работа ионного фонтана, который оказывается автоматически нацеленным на ближайший к данному фиону хромосомный ген. В зависимости от специфичности вовлеченных в процесс фРНК фионов и ионных каналов фонтаны своими ионами создают неидентичное ионное окружение вблизи разных структурных генов.

Топографически специфичное воздействие ионных фонтанов влияет на конфигурацию соответствующих сегментов хроматина и на транскрипционную продуктивность хромосомных генов. Поэтому фонтанная система ядра способна управлять количественными признаками клеток и организма; она может контролировать доминантность аллелей и играть роль в индивидуальном развитии. Прогрессирующее укорочение ДНК редусом приводит к клеточному старению из-за постоянно возрастающей нехватки молекул низкомолекулярных РНК, транскрибируемых с редусомных генов.

Когда теломеры становятся в стареющих клетках слишком короткими, фРНК-зависимые ионные каналы могут стать недоступными для субтеломерных генов, что способно количественно менять продуктивность соответствующих генов и служить фактором клеточного старения. Автор полагает, что по своему первичному механизму биологическое старение есть «болезнь количественных признаков», на течение которой влияет характер функционирования ионной модуляции транскрипционной продуктивности генов.

### **МЕМБРАННАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ**

Белорусский ученый А. А. Милютин совместно с коллегами впервые обнаружил, что процесс старения организма, состояния окислительного стресса и патологии различной этиологии сопровождается накоплением лизоформ фосфолипидов в биологических мембранах (1978), что впоследствии было подтверждено в лабораториях США, Японии, Англии. В 1979 г. А. А. Милютиным и одновременно Nagy (США) была предложена мембранная гипотеза процесса старения.

Е. И. Адамчик, А. А. Милютин (1989) указывают на изменение конформации мембраносвязанных ферментов, что влечет нарушение синаптической передачи и изменение чувствительности органов и тканей к гормонам и медиаторам. Е. Ф. Конопля, Г. Г. Гацко, А. А. Милютин (1991) сформировали мембранно-генетическую концепцию механизма старения, и описали большой фактический материал по структурным и функциональным преобразованиям биомембран в онтогенезе и старении: перестройка физической структуры мембраны начинается с окисления ненасыщенных жирных кислот и выхода их из фосфолипидного бислоя.

С такими представлениями согласуются данные о том, что любая пертурбация плазматической мембраны, в том числе воздействия, разрушающие структуру липидной матрицы (например, взаимодействия с различными лигандами), активируют ПОЛ (Обухова, 1986). Эта точка зрения привлекательна и с позиций первичности старения в клетках митохондрий. Последние среди внутриклеточных органелл обладают наибольшей емкостью по отношению к  $\text{Ca}^{2+}$  (Левицкий, 1990).

### **ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ**

Согласно этой теории, в онтогенезе эволюционные процессы на любом иерархическом уровне протекают в направлении наибольшей «термодинамической востребованности», что соответствует принципу наименьшего принуждения (Г. П. Гладышев, 1999). Эта тенденция является причиной изменения надмолекулярного и химического состава, а также морфологической структуры тканей при старении. Термодинамическая теория старения позволяет сформулировать принципы создания диет и

ряда лекарственных препаратов, замедляющих процесс старения, способствующих профилактике и лечению ряда патологий, в том числе «болезней пожилого возраста».

Многие сравнительно низкомолекулярные вещества (гормоны, другие метаболиты, лекарства, косметические средства) могут проявлять омолаживающий эффект сравнительно быстро. Если изменить режим питания, увеличивая в диете количество непредельных жирных кислот, то липосодержащие надмолекулярные структуры (ткани) могут омолаживаться. Вытеснение высокоплавких жирных кислот и жиров низкоплавкими омолаживает биоткани. Все это происходит в соответствии с законами термодинамики. Есть основание полагать, что омолаживание липидных, белковых и других структур биомассы должно способствовать омолаживанию хроматина и ДНК. Возможно вмешательство в структуру генов с помощью таких соединений, концентрации которых высоки в тканях молодых организмов и эмбрионов.

Омолаживание конкретного организма (органа, функциональной системы или какой-либо локальной зоны биоткани) возможно (на фоне постоянных генетических характеристик данного организма) только за счет изменений условий (параметров) среды его обитания. Существенное омолаживание жировых компонентов биотканей (липидных структур) может проявиться уже спустя 1–2 мес. после начала изменения природы используемых в пище жиров. Заметное омолаживание коллагеновой ткани должно наблюдаться только через несколько месяцев после введения в диету белков, содержащих повышенное количество коллагена молодых животных.

Колебания параметров среды обитания «омолаживают» или «старят» биоткани организма (меняя их морфологическую структуру) в пределах адаптивной зоны (адаптивных возможностей) и являются проявлением термодинамической «силы» окружающей среды в онтогенезе организма. Особую роль при этом играют величина рН, ионная сила, температура среды, окружающей комплексы ДНК с гистонами, негистонными белками и другими компонентами. Следовательно, возможно «мягкое» омолаживающее вмешательство в надмолекулярные структуры ДНК (РНК) путем введения в ядра и другие клеточные элементы химических агентов. Подобное направленное воздействие может способствовать сохранению структуры генов, а также влиять на процессы их адаптационного приспособления к изменению условий окружающей среды.

### ТЕМПОЦИКЛИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Н. И. Аринчин (член-корреспондент НАН Беларуси) в 1991 г. сформулировал темпоциклическую (лат. *tempus* — время, греч. *cyklos* — круг) гипотезу развития и старения, а также разной ПЖ животных и человека.

Природа оперирует скоростями физиологических и биохимических циклических процессов, протекающих у разных животных, включая и человека. Предполагается генетически запрограммированной скоростью протекания определенных циклических процессов в организме, причем частота их определяет время существования организма.

При едином генетическом коде от сине-зеленых водорослей до человека природа взяла на вооружение принцип оперирования различными ритмами дискретных, циклических процессов, обуславливающих темпы онтогенетического развития, старение и ПЖ. Это видно на примере деятельности сердца — главного органа, с первым биением которого начинается жизнь, а с его остановкой наступает смерть. Так, для всех млекопитающих генетически запрограммировано выполнение ими за весь период жизни примерно одинаковое количество сердечных сокращений. Но разница в ПЖ зависит от скоростей циклических процессов. За весь период жизни сердце крысы и слона выполняет примерно одинаковое количество, в пределах 1 млрд сердечных циклов. Но сердце крысы, совершающее до 600 циклов в 1 мин, реализует этот фонд за 3 года, а сердце слона, при 30 циклах в 1 мин, растягивает его до 60 лет. Разница в скоростях циклических процессов составляет 20 раз, таковой же она является и для длительности жизни. Зная лишь частоту сердечных сокращений, можно получить расчетную ПЖ того или иного животного, которая, в среднем, совпадает с фактической.

Данный показатель можно определить с помощью формулы:

$$\text{ПЖ} = 3209/\text{ЧСЦ} - 1,2,$$

где ЧСЦ — частота сердечных циклов в 1 мин.

Точнее ПЖ можно рассчитать по формуле:

$$\text{ПЖ} = (595 - \text{КЦ} - 0,7)/\text{ЧСЦ} - 0,6,$$

где КЦ — коэффициент цефализации.

Расчетные показатели ПЖ ряда млекопитающих и человека близко совпадают с фактическими величинами. Для увеличения ПЖ существуют две возможности: 1) наращивание общего количества сердечных циклов за весь период жизни; 2) замедление их протекания с помощью охранительного торможения, тренировок, фармакологических и других средств.

### **ЭВОЛЮЦИОННАЯ ТЕОРИЯ**

Еще в XIX в. многие ученые разделяли мнение, что старость возникла потому, что исчезновение стариков способствует выживанию более молодых особей, возможно, благодаря уменьшению истощения необходимых запасов. В таком случае старение должно быть запрограммировано в генах, назначение которых — разрушение организма.

Но это предположение теряет сторонников, поскольку в природных условиях большинство животных не живут достаточно долго, чтобы иметь

шанс состариться. На протяжении большей части истории человечества люди тоже умирали молодыми. В настоящее время обычный человек, рожденный в индустриальной стране, может рассчитывать прожить примерно 75 лет, тогда как прежде средняя ПЖ была близка к 30–40 годам.

Альтернативные эволюционные гипотезы также предполагают, что старение находится под генетическим контролем, но отбора аллелей специально для этой цели не было. Согласно таким теориям, гены старения, называемые иногда геронтогенами, сохраняются в хромосомах человека, так как естественный отбор не препятствует их распространению. Вредносные аллели продолжают существовать внутри вида, если они проявляют себя только через значительное время после начала размножения особи.

Можно предположить, что старение возникает в популяции в том случае, когда находящиеся под генетическим контролем системы обеспечения жизнедеятельности достаточно эффективны для того, чтобы особи успевали размножиться и тем самым продолжалось существование популяции, но не способны вечно поддерживать существование отдельного организма.

### **ТЕОРИЯ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ ПЛЕЙОТРОПИИ**

Схожие теории предложили Р. В. Medawar (1952) и G. C. Williams (1957): первый, хотя и не отрицал наличия «генов старения», но предположил, что включаются они уже в пострепродуктивный период, т. е. отсрочено; второй объяснял старение многообразием функций полиморфных вариантов различных генов: одни и те же гены, в ранних периодах онтогенеза функционируют благоприятно для развития, тогда как на поздних этапах их функция трансформируется в неблагоприятную. Такие аллели могут сохраняться, если они в чем-то улучшают приспособленность организма в более ранний период его жизни; эта двойственность называется антагонистической плейотропией. Такую переменную роль вполне могут играть гены, определяющие синтез репродуктивных гормонов. Примером является увеличение с возрастом заболеваемости раком молочной железы: длительное существование в женском организме определенного уровня эстрогенов, необходимого для процесса оплодотворения, предрасполагает ткань молочной железы к злокачественному перерождению. Аналогично, некоторые нормальные гормоны и другие биорегуляторы способны причинять вред клеткам и тканям, на которые они влияют. Следует отметить, что именно плейотропное действие генов признается и разрабатывается как основа генетической детерминации процесса старения. Эта теория проявила связь с группой теорий эволюционного происхождения старения, адаптационно-регуляторными, а также теориями дифференциации и специализации.

## ОБЪЕДИНЕННАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Наиболее актуальными в современной геронтологии являются комплексные подходы в рассмотрении механизмов старения. Один из таких подходов проиллюстрирован в работах А. Г. Трубицына (2012).

Механизм старения, являющийся составной частью пролиферативных часов старения, представляется следующим образом (рис. 12).



Рис. 12. Механизм старения

Генетическая программа контролирует в организме только одну функцию — снижает уровень биоэнергетики (количество «природного жара») при каждом делении клеток. Это увеличивает содержание АФК, снижает общий уровень синтеза белков, скорость обновления тканей, снижает эффективность репарационных механизмов и порождает ряд других вредоносных процессов, непосредственно зависящих от биоэнергетики.

Каждое из этих явлений, в свою очередь, влечет за собой шлейф деструктивных процессов. Их нарастающее деструктивное влияние по мере увеличения количества прошедших делений, ведет к прогрессивной деградации организма вплоть до уровня, несовместимого с жизнью.

Представленные различные точки зрения на предмет старения организма ни порознь, ни вместе не могут ответить на вопрос о первопричинах старения.

Основным предметом споров сторонников различных теорий является вопрос о том, подчиняются ли возрастные закономерности преимущественно каким-либо локальным внутриклеточным сигналам или регуляция осуществляется на общем (системном, или организменном) уровне.

«Клеточники», сталкиваясь с тем, что по мере старения происходит накопление соматических мутаций, увеличивается степень модификации

и сшивки белков и возрастает риск заболеваемости и смерти, чаще всего ссылаются на роль свободнорадикальных процессов, разнообразных дефектов на уровне хромосом и на возможность существования специальных генов.

«Системники» являются апологетами утверждения, что без закономерных изменений в регуляторных системах организма не было бы ни самого старения, ни связанных с ним болезней, и подтверждают такое заключение указанием на существование генов, контролирующих процессы более общего порядка, например, интенсивность метаболизма.

Большинство исследователей сходятся в том, что старение не имеет единой причины. Накопившиеся сведения указывают на множество параллельных или часто взаимодействующих процессов, многие из которых находятся под генетическим контролем. В совокупности эти процессы приводят в итоге к одряхлению организма.

Учитывая сложность и многообразие молекулярных, биохимических, физиологических и клеточных проявлений, вполне оправданным представляется определение старения как процесса, связанного с прогрессивным замедлением всех физиологических функций организма. Такое определение является более универсальным и согласуется с последними достижениями в геронтологии, достигнутыми с помощью современной функциональной геномики, показавшей, что старение организма обусловлено истощением его внутренних ресурсов, это медленная дегенерация его транскриптома — транскрибируемой части генома.

Таким образом, за последние годы понятие «старение» претерпело определенную эволюцию, в результате которой основное внимание в исследованиях по геронтологии сегодня уделяется изучению особенности функции всего генома и отдельных генов на разных стадиях онтогенеза.

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ**

### **ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СТАРЕНИЯ**

Ч. Дарвин писал: «Крепкое здоровье, выносливость и долговечность наследственны». Самое веское доказательство того, что скорость старения контролируется генотипом, это характерная для каждого вида ПЖ, которая у разных видов отличается на пять порядков.

Убедительное доказательство генетической детерминации старения и долголетия — наследование долголетия в ряду поколений. Этот феномен является общебиологическим, хорошо изученным на мышах, дрозофиле и человеке. О большой роли генетических факторов в определении скорости старения также свидетельствует твердо установленный факт полового различия ПЖ у животных. У большинства их самки живут дольше самцов, имеется лишь небольшое исключение из этого правила. В челове-

ческом обществе ПЖ женщин всегда больше, чем таковая мужчин. Повышенная жизнеспособность женщин объясняется как особенностями хромосомного аппарата, так и всего организма.

Интересные данные, иллюстрирующие роль наследственных факторов в определении ПЖ, получены на близнецах. Показано, что у них, как правило, более или менее одинаковое здоровье, примерно одинаковая степень предрасположенности к ряду заболеваний. Особенно этим отличаются однояйцовые близнецы. Будучи помещенными в различные условия среды, они в большинстве случаев умирают примерно в одинаковом возрасте. Разница в ПЖ однояйцовых близнецов, достигших 60–74 лет (513 пар), была в 2,5 раза меньше, чем у двуяйцовых близнецов (1226 исследованных пар). Причем и у тех и у других ПЖ зависела от таковой их родителей.

Некоторые ученые считают, что долголетие у человека — признак доминирующий, и потомство от брака долгожителя с короткоживущим организмом будет долговечным. Однако правильнее рассматривать ПЖ вообще и долголетие в частности не как результат действия одного гена, а как результат взаимодействия множества генетических факторов в определенных условиях среды.

### СТАРЕНИЕ И ГЕНЫ

Наряду с рождением, половым созреванием, периодами зрелости и расцвета, непременным составляющим жизни является и старение. Естественно, как и все предшествующие стадии онтогенеза, старение контролируется как самим геномом, так и теми условиями внешней среды, в которых реализуется уникальная наследственная программа каждого человека. Считается, однако, что на долю генетических факторов приходится только 40 % «детерминант» старения, тогда как основная и, по видимому, решающая роль в старении (более 60 %) принадлежит факторам внешней среды. Так известно, что заведомо неблагоприятно сказываются на ПЖ и сокращают ее в среднем на 10 лет избыточный вес (75 %), ожирение (33 %), курение и отсутствие физической активности.

Генетические факторы долголетия человека весьма многообразны. Они затрагивают, по сути, все основные метаболические системы организма, каждая из которых регулируется своими генными сетями и имеет свои гены предрасположенности, в том числе и так называемые возрастрегулируемые (age regulated genes). Без большого преувеличения, процесс старения организма, как истощение его внутренних ресурсов, проявляющееся прогрессивной дегенерацией транскриптома (продуктов транскрипции генома), можно уподобить мультифакториальному заболеванию, в развитие которого вовлечены как повреждающие факторы внешней среды, так и неблагоприятные аллельные варианты разных генов.

Итогом выполнения проекта «Геном человека» явилась идентификация генов человека, многие из которых, как показали дальнейшие исследования, прямо или косвенно вовлечены в процессы старения организма. Как можно и предполагать, в процессах старения задействованы многие гены разных генных сетей. Проведенные недавно исследования по общегеномному скринингу аллельных ассоциаций позволяют ориентировочно оценить приблизительное число генов-кандидатов старения как равное 1500.

### **Гены продолжительности жизни**

При поиске «геронтогенов» (генов, контролирующих старение и ПЖ) у разных модельных животных было выявлено несколько десятков генов, изменение активности которых замедляет скорость старения. В течение последних лет ведется интенсивный поиск кандидатов на роль генов смерти и долголетия у человека. Schachter и соавт. (1994) предложили классификацию таких генов:

- 1) гены, гомологичные тем, которые определяют долгожительство у животных (ортологичные гены);
- 2) гены, участвующие в поддержании клеточного равновесия тканей и репарации;
- 3) гены, ответственные за развитие заболеваний, связанных со старением.

Среди генов старения принципиально важно различать 2 большие группы: *гены биологических часов* и *гены слабого звена*. При этом первые, в основном, определяют видовую ПЖ, а вторые — в большей степени влияют на индивидуальные особенности долголетия. Естественно, провести четкую границу между этими двумя группами не всегда возможно. Например, многочисленные гены системы детоксикации в равной мере могут рассматриваться как гены биологических часов и как гены слабого звена.

### **Гены биологических часов**

Гены биологических часов идентифицированы у многих организмов (дрожжи, нематоды, дрозофила, мышь, человек). В табл. 1 приведен список генов человека, мутации и полиморфизмы которых, как было показано в многочисленных популяционных исследованиях, ассоциированы с «долгожительством» и, следовательно, со старением.

К таковым относятся:

1. Гены системы детоксикации (GSTM1, GSTT1, NAT2, CYP2D6, CYP17), ответственные за метаболизм всех ксенобиотиков.
2. Гены липидного обмена (APOE, APOA1, APOB, APOX-5), определяющие состояние сосудов и вовлеченные в развитие атеросклероза.
3. Гены углеводного обмена (IGF, rIGF).

4. Гены, регулирующие сосудистый тонус и свертываемость крови (ACE, PAI1, PON, MTHFR).

5. Некоторые гены иммунного ответа (IFN $\gamma$ , IL10).

6. Ростовые факторы (TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ).

7. Многие онкогены, гены, контролирующие уровень и метаболизм гормонов (PIT1, PROP1, GHR/BR, CYP19).

Таблица 1

### Гены биологических часов

| Ген / гены                                 | Мутация / функция  | Продолжительность жизни                 |
|--|--|---|
| Митохондриальная ДНК                       | C150H, 51 BA   | >                                       |
| BCL-2                                      | Антиапоптозный ген Белок митохондрий   | >                                       |
| GH-IGF-IGF                                 | Инсулиновый каскад: гормон роста — инсулиновый ростовой фактор — рецептор инсулинового ростового фактора | ><br><                                  |
| APO E — аполипопротеин                     | E4/E4  | <                                       |
| APOA1                                      | P-аллель (генный парадокс)   | > пожилые<br>< молодой, средний возраст |
| ALOX — липоксигеаза                        | Аллель-5 (ALOX-5)  | <                                       |
| MTHFR — метилен тетрагидрофолатредуктаза   | C677T  | <                                       |
| ACE — ангиотензин конвертирующий фермент   | I/D Alu-повтор   | >                                       |
| PAI-1 — ингибитор активации плазминогена   | 675 — 4G/5G  | <                                       |
| PON-пароксоназа                            | Gln 192Arg   | <                                       |
| GSTM1; GSTT1 глутатион трансферазы M1 и T1 | Нулевые аллели 0/0   | > пожилые<br>< средний возраст          |
| NAT-2, L-MYC, CYP-17, CYP-19, AR           | Различные мутации с + эффектом   | < онкология                             |
| IFN $\gamma$ интерферон- $\gamma$          | +874 — A-аллель  | > женщины                               |
| IL-10 (интерлейкин-10)                     | 1082 GG  | > мужчины                               |
| TNF $\alpha$ — фактор некроза опухоли      | -308G  | > мужчины                               |

Существует группа генов, участие которых в старении изучено в экспериментах, а их гомологи идентифицированы у человека и исследуются в геронтологии (табл. 2).

Таблица 2

### Экспериментально установленные и подтвержденные гены старения человека

| №  | Символ гена | Название гена/функции                                    |
|----|-------------|--|
| 1  | FOXO 1-4    | Рецептор инсулина и инсулинового ростового фактора IGF-1 |
| 2  | KLOTHO      | Обмен инсулина, IGF1, витамина D                         |
| 3  | PROP-1      | Модуляция уровня гормонов гипофиза                       |
| 4  | HGF         | Гормон роста человека                                    |
| 5  | CLOCK       | Синтез кофермента Q-убиквитина                           |
| 6  | CAT         | Каталаза (обезвреживание перекисных соединений)          |
| 7  | P66She      | Нейтрализация свободных радикалов                        |
| 8  | MTP         | Микросомальный белок-переносчик                          |
| 9  | CETP        | Белок — транспортер холестерина                          |
| 10 | TOR         | Рост и питание клеток                                    |
| 11 | PPARA       | Регулятор обмена жирных кислот и типа гликолиза          |
| 12 | SIRT-1      | Предполагаемый главный регулятор процесса старения       |

Наиболее детально в этом плане изучен так называемый «инсулиновый каскад», обеспечивающий обмен глюкозы и представленный генами гормона роста (HGF), тирозинкиназы (TK), инсулиновым ростовым фактором и его регулятором (IGF-1 и Klotho) и рецептором IGF и его регулятором (rIGF, FOXO). На многих биологических объектах, а для отдельных генов и на человеке, показано, что аллельные варианты этих генов, тормозящие или частично блокирующие обмен глюкозы, весьма благотворно сказываются на ПЖ, которая, практически во всех случаях находится в *обратной зависимости от потребления и расхода калорий*. Метаболические эффекты в организме, связанные с мутациями и аллельными вариантами генов инсулинового каскада, весьма сходны с таковыми при голодании или ограничении калорийности питания — наиболее известными и хорошо доказанными в экспериментах и в клинике способами продления жизни.

Известно также, что ПЖ обратно пропорциональна интенсивности дыхания и процессов обмена, вследствие которых возникают опасные для организма перекиси и свободные радикалы. Среди генов, влияющих на ПЖ, находится **ген каталазы (CAT)**, обезвреживающей перекисные соединения, **ген P66Shc**, продукт которого уничтожает свободные радикалы, и семейство **генов Clock**, регулирующих синтез и активность кофермента Q-убиквитина, нейтрализующего все метаболические токсины клетки.

Положительный эффект на ПЖ оказывают некоторые мутации митохондриальных генов (**C150H**, **517BA**), замедляющие процессы клеточного дыхания, **антиапоптозный ген BCL-2**, белковый продукт которого делает более устойчивой к разрушению мембрану митохондрий, **ген CETP** (cholesterol ester transfer protein), регуляторный **ген PPARA**, контролирующей экспрессию множества генов, вовлеченных в обмен жирных кислот и глюкозы.

Установлено, что **ген BCL-2** кодирует белки мембраны митохондрий, и его функция проявляется в фенотипе бессмертия в тех клетках, где он экспрессируется. Однако, в отличие от всех других онкогенов, он не вызывал клеточную пролиферацию, вместо этого клетки пребывали в персистентном состоянии, даже находясь под влиянием гормонов.

Ген BCL-2 блокирует апоптоз, что продлевает жизнь клеток. Его продукт препятствует токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от оксидативного стресса. В опытах с BCL-2 и подобными ему генами на нематодах показано, что они предотвращают цепную реакцию перекисного окисления липидов в мембранах и тем защищают клетки от повреждения свободными радикалами.

Полигенная система **главного комплекса гистосовместимости (HLA)** может играть важную роль среди генетических факторов долгожительства. У столетних, по сравнению с более молодыми возрастными группами, в 2 раза чаще встречаются некоторые аллели: HLA-A, HLA-C и DR.

**Ген белка p53** чрезвычайно важен для контроля как эволюции раковых клеток — ограничивает их неуправляемый рост, так и клеточного старения — выполняет функцию удаления старых, нефункционирующих клеток. Белок p53 ведет себя как антионкоген: его внесение в трансформированные клетки подавляет их безудержное деление. Установлено, что, если нормальный ген p53 участвует в контроле тканевого роста за счет активации генов, вовлеченных в подавление роста, его мутантные формы могут препятствовать этому процессу и инициировать образование опухолей. Мутации гена p53 являются наиболее распространенными в раковых клетках человека различной природы и во многих из них экспрессия данного гена оказывается подавленной.

**Факторы роста.** Такие пептидные гормоны, как гормон роста (*GH*), инсулиновые пептиды (*Ins*), инсулиноподобный фактор роста-1 (*IGF-1*), обеспечивая регуляцию роста клеток, развитие организма, его метаболизм и репродукцию, плейотропно приводят к выключению транскрипционных факторов стресс-ответа, что способствует снижению ПЖ модельных животных. При благоприятных условиях внешней среды результатом данной регуляции является перераспределение энергетических и пластических ресурсов клетки и организма от репаративных путей, обеспечивающих поддержание жизнеспособности, к процессам роста и размножения. Напротив, при неблагоприятных условиях гормональное стимулирование роста прекращается, но активируются белки, способствующие увеличению стрессоустойчивости клеток. Данный регуляторный путь консервативен в эволюции от беспозвоночных до млекопитающих.

**Протеинкиназы.** Факторы роста определяют судьбу клетки, запуская каскады киназ (рис. 13).

Связывание лиганда с рецептором инсулина/*IGF-1* активирует фосфоинозитол-3-киназу (*PI3K*), что приводит к образованию низкомолекулярного посредника — фосфоинозитид-3,4,5-трифосфата. Главный эффектор *PI3K*-3-фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (*PDK-1*), в свою очередь, активирует (фосфорилирует) киназы *AKT/PKB* и *SGK-1*, что позволяет протекать нормальным ростовым процессам. Мутации генов, перечисленных энзимов или сверхэкспрессия двойного лиганда и протеиновой фосфатазы (*PTEN*), блокирующей каскад этих киназ, продлевают жизнь модельным животным.

Семейство *TOR* киназ высоко консервативно от дрожжей до человека и участвует в регуляции многих клеточных процессов в присутствии достаточного количества питательных веществ (прежде всего, аминокислот): роста клетки, автофагии, биогенеза рибосом, трансляции, метаболизма углеводов и аминокислот, стресс-ответа, организации актинового цитоскелета. Выключение функции компонентов *TOR*-каскада фосфорилирования продлевает жизнь модельным животным — нематодам и дрозофи-

лам, что может быть связано с переключением программы развития и роста на программу поддержания жизнеспособности в условиях стресса, как и в случае с вышеописанным инсулин/IGF-1 сигнализированием.

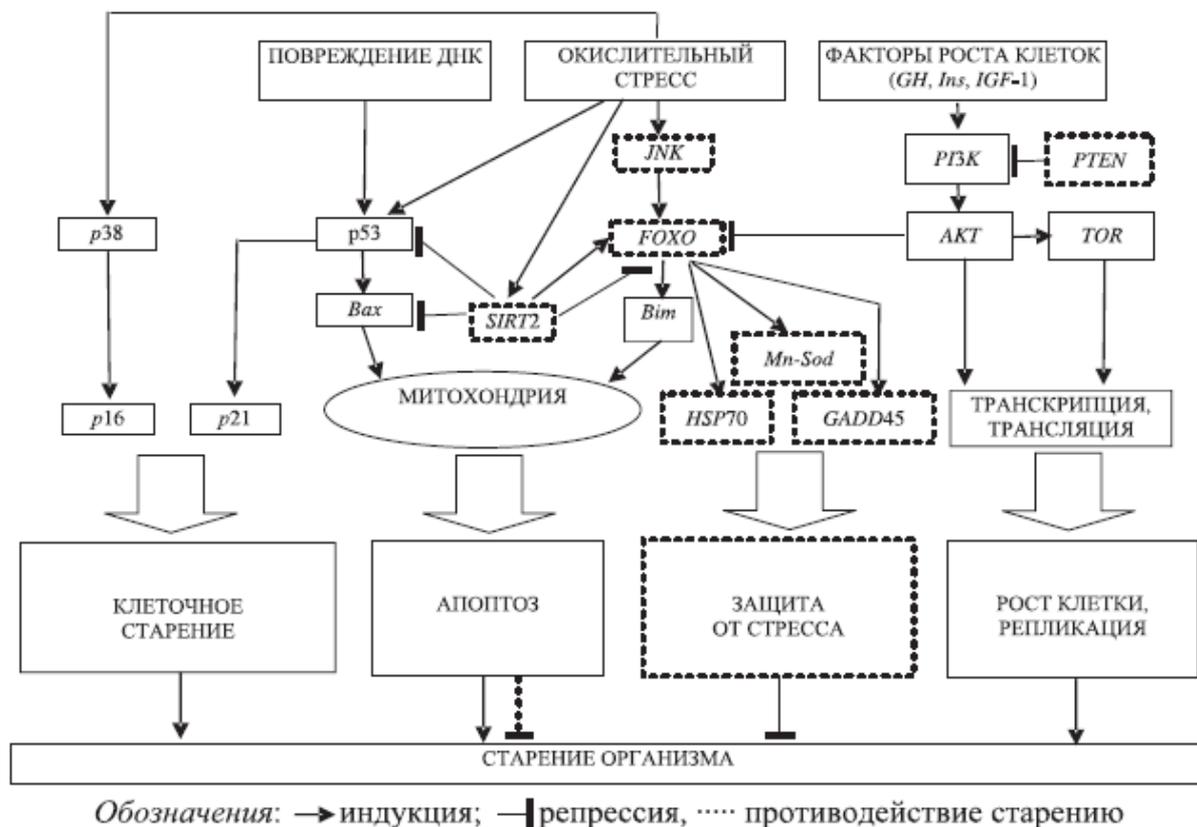


Рис. 13. Взаимодействие генов старения и долголетия

**Стресс-индуцируемые протеинкиназы.** JNK- и MST-1-зависимые каскады фосфорилирования выполняют эволюционно консервативную (у нематод, дрозофил, млекопитающих) функцию регуляции разных форм устойчивости к стрессам через активацию транскрипционных факторов FOXO и HSF-1. Как следствие, в результате сверхактивации JNK наблюдается увеличение ПЖ.

**Деацетилазы белков.** Деацетилазы семейства SIR2/SIRT1 (сиртуины) в ответ на стрессовые воздействия подавляют проапоптотную функцию транскрипционных факторов p53 и FOXO, а также репрессируют гены, контролирующие участие эндоплазматической сети в стресс-ответе, способствуя выживаемости клетки и увеличению ПЖ. Другая деацетилаза, Rpd3/HDAC, напротив, способствует старению, а мутация ее гена продлевает жизнь.

**Транскрипционные факторы, обеспечивающие устойчивость к стрессам.** Группа белков FOXO (рис. 14) играет ключевую роль в ответе на разные виды стресса и регулирует широкий спектр реакций клетки — изменение метаболизма, задержку клеточного цикла, дифференциацию,

апоптоз и старение, что и определяет важность *FOXO*-зависимых механизмов в детерминации ПЖ. Активация инсулин/*IGF-1*-пути приводит к выключению трансактиваторной функции *FOXO*, препятствуя его переходу из цитоплазмы в ядро. При действии стрессоров инсулиновый путь инактивируется и дефосфорилированный транскрипционный фактор *FOXO* перемещается в ядро, что приводит к остановке роста клетки (через транскрипцию гена *p27* ингибитора циклинзависимых киназ) и увеличению устойчивости к стрессу, обуславливая повышение ПЖ организма.

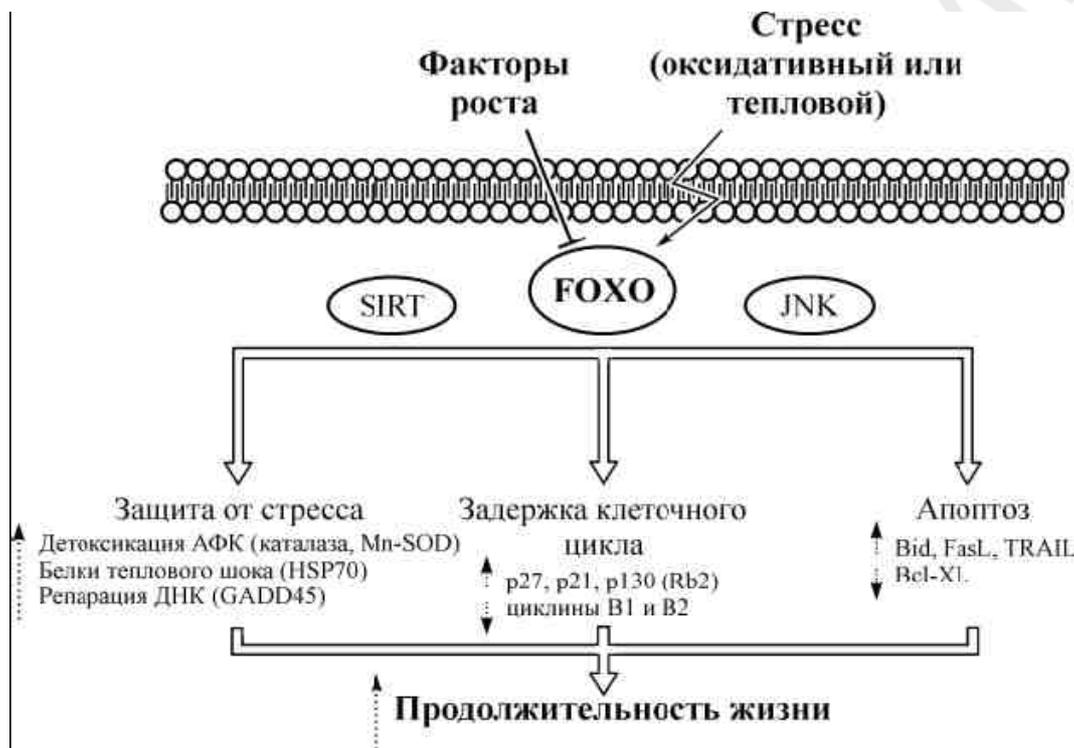


Рис. 14. *FOXO*-зависимые механизмы у млекопитающих (пунктирная стрелка — активация или подавление данных белков)

К *FOXO*-регулируемым относятся такие гены ПЖ, как гены супероксиддисмутазы и каталазы, аполипопротеина С-III, белков теплового шока и белка репарации *GADD45*. В условиях жесткого стресса *FOXO* стимулирует проапоптотный ген *bim*. Сама по себе сверхактивация некоторых из этих генов генно-инженерными методами способна приводить к увеличению ПЖ модельных животных.

Еще один транскрипционный фактор — *HSF-1* — индуцируется в ответ на тепловой шок и контролирует гены ответа на стресс, ответственные за увеличение ПЖ, такие как гены малых белков теплового шока. *HSF-1* взаимодействует с *FOXO*, в частности, у нематод.

**Гормон *Klotho*.** Мутация в гене *KLOTHO* уменьшает, а сверхэкспрессия — увеличивает ПЖ мышей. Кодированный данным геном пептидный гормон ингибирует эффекты инсулин/*IGF-1* пути, повышая устойчивость к окислительному стрессу на уровне клетки и организма.

**Адапторный белок p66(Shc).** У мышей с мутацией в гене *p66* наблюдается увеличение ПЖ. В норме этот ген, в ответ на p53-зависимую активацию, способствует выработке АФК в клетке и вызывает ее апоптоз.

Помимо вышеперечисленных генов, к долгожительству модельных животных могут приводить: сверхэкспрессия генов репарации окисленных белков (метионин-*R*-сульфоксид редуктазы), генов протеосомы, автофагии, а также выключение ряда митохондриальных белков (например, субъединиц электронотранспортной цепи) и регуляторов функции рибосом.

Если сверхактивация первой группы генов аффлектирует утилизацию внутриклеточного «мусора», накапливающегося в постмитотических клетках с возрастом (липофусцин, агрегаты окисленных белков, дефектные митохондрии), то ингибирование генов второй группы позволяет замедлить метаболизм, сэкономив энергетические ресурсы на процессы, обеспечивающие устойчивость к стрессам.

### **Гены слабого звена**

Гены слабого звена предрасполагают человека к тому или иному тяжелому хроническому заболеванию и, по сути, являются классическими вариантами генов предрасположенности. Генетическое тестирование наследственной предрасположенности уже достаточно широко практикуют во многих частных лабораториях и диагностических центрах Западной Европы и Америки. В России и в Беларуси его только начинают применять в единичных медико-генетических центрах.

Список болезней с наследственной предрасположенностью и, соответствующими им генными сетями и аллельными вариантами отдельных генов включает более 25 нозологий, в том числе и такие распространенные, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, гипертоническая болезнь, рак молочной железы, предстательной железы, легкого, бронхиальная астма, остеопороз, эндометриоз, гестоз и некоторые другие.

Следует помнить, что само наличие неблагоприятного аллеля еще не позволяет судить ни о времени начала заболевания, ни о его тяжести. Нельзя также утверждать, что обследуемый наверняка заболеет именно этой болезнью. Генетическое тестирование в досимптоматический период дает возможность выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию форм патологии и, исходя из современного врачебного опыта, наметить возможные пути их ранней профилактики.

Известна высокая частота аллеля  $E_4$  гена апополипротеина *E* у лиц, страдающих старческой деменцией (болезнью Альцгеймера). Исследование аллельных вариантов указанного гена может позволить судить о риске развития этой болезни. Следует отметить, что выявление лиц группы высокого риска до появления признаков заболевания имеет принципиальное значение для правильного медико-генетического консультирования

с последующим проведением своевременной и адекватной упреждающей терапии.

Так у курильщиков, имеющих делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1* и, как следствие, отсутствие этих ферментов, вероятность заболеть раком легких примерно в 3 раза выше по сравнению с курильщиками без дефицита этих ферментов. Еще выше (почти в 20 раз) риск рака молочной железы у курящих женщин с дефицитом *GSTM1*.

Анализ аллелей гена *p53* позволяет судить о полноценности его супрессорной функции в случае развития пролиферативных процессов в организме. Распределение аллелей гена адренорецептора коррелирует с активностью соответствующего рецептора, а повышенная андрогенная стимуляция является одной из причин развития рака предстательной железы и характеризуется быстрым метастазированием первичного новообразования.

Изучение полиморфизмов таких генов позволяет выявлять особенности индивидуальной предрасположенности к остеопорозу, эндометриозу, ВИЧ-инфекции и многим онкологическим заболеваниям. Аллельный полиморфизм ряда других генных локусов обнаруживает несомненную ассоциацию с диабетом, атеросклерозом, гипертонической болезнью, ИБС, многими психическими заболеваниями.

Важная информация по генам данной группы может быть получена с помощью популяционного анализа аллельных частот таких генов-кандидатов в разных возрастных группах — от новорожденных до глубоких стариков. Сопоставление полученных фактов у лиц разного возраста дает возможность судить о динамике генных частот и об участии соответствующих генов в определении ПЖ. В последние годы для этих целей стал применяться принципиально новый подход — метод общегеномного скрининга аллельных ассоциаций (*genome wide allelic association studies — GWAAS*), основанный на использовании от 500 000 до нескольких миллионов молекулярных маркеров (однонуклеотидных замен в ДНК — *SNP*), нанесенных на биочипы высокого разрешения. Он позволяет одновременно идентифицировать все *SNP*, достоверно сцепленные с тем или иным заболеванием или состоянием (например, со старением). Зная точное положение каждого *SNP* на физической карте генома человека, можно не только выявить все гены-кандидаты, но и определить все аллельные варианты, сопряженные с болезнью.

Благодаря этой технологии, удалось не только установить, но и подробно охарактеризовать многочисленные гены-кандидаты, ассоциированные с такими частыми мультифакториальными заболеваниями (МФЗ), как диабет, остеопороз, бронхиальная астма, ревматоидный артрит и некоторые другие. К сожалению, эта революционная технология еще не является широко доступной в России и Беларуси. Однако, учитывая су-

ществленные популяционные различия генетического полиморфизма, внедрение технологии общегеномного скрининга аллельных ассоциаций с целью идентификации генов-кандидатов процесса старения и МФЗ в наших странах представляется настоятельно необходимым.

Таким образом, внедрение высокоразрешающей системы *GWAAS* открывает большие перспективы для картирования генов-кандидатов МФЗ и позволяет надеяться на быстрый прогресс биоинформатики и в этой области молекулярной медицины.

Естественно, что, помимо генов, ответственных за возрастные изменения, то есть детерминирующие процессы старения каждого органа, имеются и гены, которые определяют соответствующие биологические функции, специфичные для каждого органа и метаболической системы организма. Их функционально ослабленные полиморфные варианты и составляют набор генов слабого звена у каждого человека. Выяснение наследственной природы такого слабого звена у каждого человека с помощью тестирования генов-кандидатов, ассоциированных с соответствующими болезнями, и является основной задачей предиктивной (предсказательной) медицины. Полногеномный скрининг аллельных ассоциаций

у больных с одной и той же болезнью и в репрезентативной выборке здоровых индивидуумов позволяет довольно надежно верифицировать гены и аллели соответствующих болезней, то есть получить «генный портрет» конкретного заболевания у конкретного больного.

Первостепенной задачей на этом пути остается адекватная интерпретация результатов генетического тестирования генов слабого звена, разработка оптимальной стратегии профилактики и мониторинга частых МФЗ, исходя из результатов генетического тестирования.

Таким образом, если сегодня доступны для анализа свыше 1000 генов-маркеров, ассоциированных с разными патологическими состояниями, то уже в недалеком будущем (5–10 лет), учитывая стремительный прогресс генетики, это число возрастет до нескольких десятков тысяч. Естественно, что далеко не все гены обретут статус генов предрасположенности, однако с помощью методов биоинформатики и общегеномного скрининга аллельных ассоциаций все мажорные гены предрасположенности также будут скоро идентифицированы и точно определены их аллельные варианты, способствующие или, наоборот, препятствующие старению, а также гены-кандидаты всех МФЗ.

### **Генетические маркеры старения**

Возможность оценить физиологический возраст индивидуума и спрогнозировать оставшееся время жизни на основе профиля экспрессии генов привлекает все большее внимание. Тем не менее, количество генов-

канди-датов в данный момент невелико. Это, прежде всего, гены, сопряженные

с клеточным старением, такие как *p16* и митохондриальная  $\beta$ -галактозидаза. В дальнейшем, с удешевлением и упрощением технологий полногеномного анализа дифференциальной экспрессии генов, в категорию биомаркеров перейдут все возрастзависимые гены, активность которых меняется при старении воспроизводимым образом.

**Гены, экспрессия которых изменяется при старении.** Современные молекулярно-генетические подходы к измерению активности определенных генов в соматических тканях показали, что процесс старения является периодом воспроизводимых динамических изменений. Уровень экспрессии одних генов возрастает, тогда как других — снижается. Важно подчеркнуть, что эти изменения не являются стохастическим нарушением гомеостаза, поскольку стереотипно воспроизводятся от животного к животному. Скоординированное изменение экспрессии генов начинается в ранней зрелости, задолго до появления функциональных нарушений, например, у человека в возрасте около 40 лет. У нематод, дрозофил и млекопитающих с возрастом репрессируются гены, отвечающие за репродуктивную функцию, гены компонентов митохондриальной дыхательной цепи, АТФ-синтазного комплекса и цикла Кребса, а также АТФ-зависимого активного транспорта ионов, питательных веществ и транмиттеров. Это приводит к снижению физиологической активности клеток (особенно нейронов и миоцитов), угнетению экскреции. Кроме того, происходит сдвиг от метаболизма жиров к углеводному метаболизму. Напротив, с возрастом отмечена сверхактивация генов воспаления, иммунного и стресс-ответа. По-видимому, она связана с повышенной активностью транскрипционного фактора *p53* в ответ на окислительный стресс и повреждение ДНК.

Большинство геронтологов уверено в отсутствии специальных генов старения, поскольку селективные преимущества их появления в эволюции не очевидны.

**Гены, мутации в которых вызывают частичные прогерии.** Одним из подходов к изучению молекулярных основ старения человека является выяснение причин заболеваний преждевременного старения — так называемых частичных прогерий. В большинстве своем они моногенны, значит, легко поддаются анализу. К недостаткам данного подхода относят тот факт, что иногда их симптомы лишь напоминают свойства нормального старения. Определенные мутации у человека приводят к таким тяжелым заболеваниям, связанным с признаками преждевременного старения, как синдром Вернера, Кокейна, Дауна и Хатчинсона–Джилфорда, пигментная ксеродерма, анемия Фалькони, синдром Ротмунда–Томпсона, Блума, поломок Ниджмеджена (Nijmegen Breakage Syndrome), врожденный дискератоз и др.

Например, при синдроме Вернера аутомно-рецессивная мутация WRN приводит к нарушению функции ДНК-геликазы. В результате этого возникает нарушение репликации и репарации ДНК, экспрессии генов, укорочение теломер, повышенная чувствительность к апоптозу. При синдроме Кокейна имеют место нарушения функции нескольких генов (*CSA*, *CSB*, *XPD* и *XPG*), обеспечивающих связанную с транскрипцией репарацию ДНК. Наконец, при синдроме Хатчинсона–Джилфорда отмечен дефект белка ядерной оболочки ламина А, что приводит к изменению структуры ядра, стабильности генома и нарушению экспрессии генов. Снижение уровня теломеразной активности в половых и стволовых клетках человека в случае мутации фермента, вовлеченного в метаболизм теломеразной РНК субъединицы (hTR), приводит к ускоренному укорочению теломер и синдрому преждевременного старения, известному как врожденный дискератоз (*dyskeratosis congenita*).

Таким образом, все мутации генов, приводящие к частичным прогрезиям, связаны с нарушением стабильности генома и нормальной экспрессии генов.

### ГЕНЕТИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

Множественные фенотипы генетической нестабильности могут иметь различные проявления, такие как дестабилизация хромосом, обмена сестринских хроматид и анеуплоидия, мутации и амплификация генов, локальная гетерогенность, отсроченная репродуктивная и апоптотическая гибель клетки либо неопластическая трансформация.

Как и любое биологическое явление, нестабильность генома, а точнее, механизмы, лежащие в ее основе, могут иметь важное позитивное значение в жизни клетки. В то же время нарушение контроля могут привести к патологии, выражающейся в опухолеобразовании, накоплении мутаций или старении. Генетическая нестабильность является важной составляющей клеточного старения у многих видов. Она приводит к дерегуляции генной экспрессии и, таким образом, к возрастному нарушению в клеточной физиологии, остановке клеточного роста и в конечном итоге к гибели клетки либо ее бласттрансформации. Предполагаемых причин возраст-зависимой нестабильности генома может быть несколько: комплексы двухцепочечных разрывов в ДНК, укорочение теломер, активация мобильных генетических элементов и снижение эффективности функционирования процессов репарации.

Известно, что концы хромосом некоторых организмов образованы ретротранспозонами. Ретротранспозоны способны индуцироваться различными стрессорными воздействиями. Возможно, что транспозоны на концах хромосом в ответ на стресс могут активироваться и дестабилизировать теломеры и близлежащие участки ДНК. Экспоненциальное увели-

чение количества транспозонов может являться причиной инактивации существенных генов и приводить к гибели клеточной линии или организма в целом.

Таким образом, транспозоны также могут быть причиной старения. Они могут участвовать в процессе старения через соматические мутации. Индукция транспозиций может являться одной из причин возрастной нестабильности генома и клеточного старения.

Существует мнение, что старение организма в целом протекает на клеточном уровне, чему имеется целый ряд свидетельств. Предполагается, что в основе процесса клеточного старения лежит возрастная реорганизация генома, вызванная укорочением теломер, активацией мобильных генетических элементов и дефектами систем репарации ДНК. Подобная генетическая нестабильность соматических клеток предполагает глубокое влияние на генную экспрессию, приводя к описанным выше генетическим и эпигенетическим изменениям и обуславливая дегенерацию и атрофию клеток и тканей. Последнее, в свою очередь, является причиной старения организма в целом.

### **РОЛЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ХРОМОСОМ В СТАРЕНИИ**

Одним из подходов к изучению генетических детерминант старения стало исследование пролиферативной способности гибридных клеток. Большинство гибридов нормальных клеток человека, имеющих конечную ПЖ, и бессмертных (иммортиализованных) клеток подвержены старению, т. е. оно в них доминирует над способностью к бессмертию. В некоторых случаях гибриды двух бессмертных клеток получали ограниченную возможность пролиферации.

Это поддерживает гипотезу о том, что хромосомная перестройка или потеря хромосом во время гибридизации между двумя типами клеток может заключаться в способности или неспособности клетки к непрерывному росту. Исследование гибридов нормальных человеческих диплоидных фибробластов и бессмертных раковых клеток сирийских хомячков подтвердило, что некоторые гибриды бессмертны. Кариотипический анализ таких клонов установил утрату обеих копий хромосомы 1 человека. Введение хотя бы одной из них в клетку методом внутриклеточной инфузии вызывало типичную картину клеточного старения, чего не наблюдалось ни для одной другой хромосомы. Следовательно, клеточное старение есть результат генетической программы, с помощью которой специфические гены, локализованные на 1-й хромосоме, ограничивают клеточную пролиферацию. Значение имеет то, что гены, определяющие старение, не распределены случайно по всем хромосомам. В настоящее время проводится интенсивная работа по идентификации таких генов и определению их локализации.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УВЕЛИЧЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Ближайшими задачами геронтологии являются дальнейшие исследования в области сравнительной генетики старения; поиск эффективных биомаркеров этого процесса; выявление генетических механизмов действия замедляющих старение фармакологических препаратов и биодобавок; анализ полиморфизмов генов долгожительства и возрастзависимых заболеваний у человека; определение генных сетей, обуславливающих механизмы внешнесредового влияния на ПЖ (энергетической ценности пищи, светового режима и др.). По-видимому, наибольшего эффекта увеличения ПЖ возможно будет добиться одновременной регуляцией (генетическими и фармакологическими методами) сразу нескольких генных сетей, контролирующих ПЖ.

Изучение механизмов функционирования «геронтогенов», проводимое на модельных животных, поможет обосновать подходы к увеличению ПЖ человека, а также сделать ее более качественной, лишенной возрастзависимых патологий. Уже имеется существенный научный задел и активно накапливается опыт практического использования разных, в том числе пищевых (нутригеномика) и медикаментозных методов воздействия как для угнетения функциональной активности некоторых метаболических сигнальных путей (например, инсулиновый путь), так и ее повышения (например, активация сиртуиновых генов; генов, препятствующих развитию оксидативного стресса; генов серотонин-треонин протеиназного каскада и других).

На основе научных данных активно разрабатываются новые перспективные геропротекторы типа мелатонина, «ионов Скулачёва», цитаминов, направленно стимулирующих работу возрастзависимых генов. Особенно привлекательной на современном уровне наших знаний представляется регуляция функции генов биологических часов с помощью новой технологии — *технологии малых РНК*, за открытие которых Марио Капеччи в 2006 г. был удостоен Нобелевской премии. В настоящее время данный путь активно развивается для лечения опухолей, однако нельзя исключить, что в случае эффективного решения методов доставки мРНК в клетки данная технология окажется весьма перспективной и в борьбе со старением. Эта цель определяет перечисленные ниже практические задачи генетики ПЖ, перекликающиеся с основными задачами геронтологии в целом.

### **Скрининг генов продолжительности жизни человека:**

- составление базы данных генов ПЖ животных, имеющих гены-ортологи у человека;
- каталогизация локусов и аллельных вариантов генов, обеспечивающих семейное долгожительство у человека (90 лет и более);

- каталогизация полиморфизмов, предрасполагающих к конкретным возрастзависимым заболеваниям;
- создание базы данных, отражающей повсеместную и тканеспецифичную возрастзависимую динамику активности генов;
- картирование воспроизводимых возрастзависимых эпигенетических изменений (метилование ДНК, изменение гистоновых кодов) для каждого гена и регуляторного элемента различных тканей человека.

***Регуляция генов продолжительности жизни человека:***

- перепрограммирование геномов определенных типов дифференцированных клеток для возвращения им свойств плюрипотентных стволовых клеток *in vivo*;
- создание технологических подходов для селекции и элиминации ослабленных (быстро стареющих) вариантов клеток и стимуляции компенсаторной пролиферации устойчивых вариантов;
- реактивация теломеразы в клетках, склонных к репликативному старению, на фоне повышенной активности нормальных вариантов генов онкосупрессоров *p53*, *p16* или *ARF*;
- отработка способов тканеспецифического введения определенных аллелей генов долгожительства (с помощью генетических векторов ретровирусной или иной природы);
- коррекция неблагоприятных для долгожительства аллельных вариантов генов: направленный мутагенез этих генов (например, индукция гипоморфных или доминантнонегативных соматических мутаций), регуляция их энхансеров (в том числе тканеспецифичных); РНК-интерференция их продуктов;
- получение фармакологических регуляторов экспрессии генов ПЖ;
- поиск низкомолекулярных веществ, способных направленно модифицировать активность белков, кодируемых генами ПЖ;
- создание специфичных регуляторных пептидов для белков, кодируемых генами ПЖ (индукция «синтетических мутаций»);
- выработка технологических подходов для тканеспецифической регуляции экспрессии генов в целом (изменение степени метилирования ДНК, модификация гистонов, регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования, РНКинтерференция);
- тканеспецифическое регулирование активности генов клеточного старения (*p21*, *p16*, *ARF*);
- поиск методов коррекции возрастзависимого изменения экспрессии генов с помощью диеты, БАДов и оптимизации условий внешней среды (физической и психической нагрузки, светового и температурного режимов).

Таким образом, несмотря на то, что генетика старения и ПЖ — молодое направление в науке, вполне вероятно, что уже в ближайшем буду-

щем человек станет первостепенным источником информации о «геронтогенах», оттеснив другие объекты исследований на второй план.

## СИРТУИНЫ

Белки семейства SIR (silent information regulator) «сиртуины» (табл. 3) представляют собой эволюционно консервативные NAD<sup>+</sup>-зависимые деацетилазы гистонов, модулируют ПЖ и стресс-ответ у дрожжей, червей, мух и млекопитающих.

Таблица 3

### Сиртуины

| Сиртуин | Белок-мишень   | Место обнаружения       |
|---------|--|-------------------------|
| SIRT1   | Транскрипционные факторы, поли-АДФ-рибозил-полимераза 1  | Ядра клеток, цитоплазма |
| SIRT2   | α-тубулин, гистон H4, транскрипционный фактор            | Ядра клеток, цитоплазма |
| SIRT3   | Ацетил-СоА синтаза, митохондриальный рибосомальный белок | Митохондрии             |
| SIRT4   | Глутамат-дегидрогеназа                                   | Митохондрии             |
| SIRT5   | Цитохром С   | Митохондрии             |
| SIRT6   | Гистон H3  | Ядра клеток             |
| SIRT7   | РНК и полимеразы 1                                       | Ядра клеток             |

Первый описанный белок получил название SIR2. Белки SIR2 обнаруживаются повсеместно, от археобактерий до человека. SIR2 был охарактеризован у дрожжей как регулятор сайленсинга путем модификации гистонов. SIR2 также играет ключевую роль в стабильности генома посредством участия в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем негомологичного соединения концов, стимулирует асимметричное наследование оксидативно поврежденных белков при цитокинезе. SIR2 деацетирует гистоны H3 и H4, посредством реакции, протекающей с потреблением NAD<sup>+</sup> и образованием О-ацетил-АДФ-рибозы и никотинамида. Разложение никотинамида предшествует переносу ацетильной группы. Никотинамид является ингибитором SIR2-деацетилирования как *in vitro*, так и *in vivo*. Благодаря NAD<sup>+</sup>-зависимости SIR<sub>2</sub> определяет энергетическое и окислительное состояние клетки и изменяет свою активность в соответствии с ним. Возможно, это механизм, который связывает активность SIR2 и снижение калорийности питания, являющееся ключевым среди продлевающих жизнь воздействий. Его сходство с белком SIRT1 человека предполагает, что он может быть вовлечен в деацетилирование лизиновых остатков белков.

Экспрессия SIRT1 индуцируется у крыс под действием ограничения калорийности диеты, так же как в клетках человека, обработанных сывороткой голодных животных). SIRT1 у млекопитающих взаимодействует

со многими белками, включая транскрипционные факторы (p53, PPAR $\gamma$  и NF- $\kappa$ B) и кофакторы (p300 и CBPc) (рис. 15).

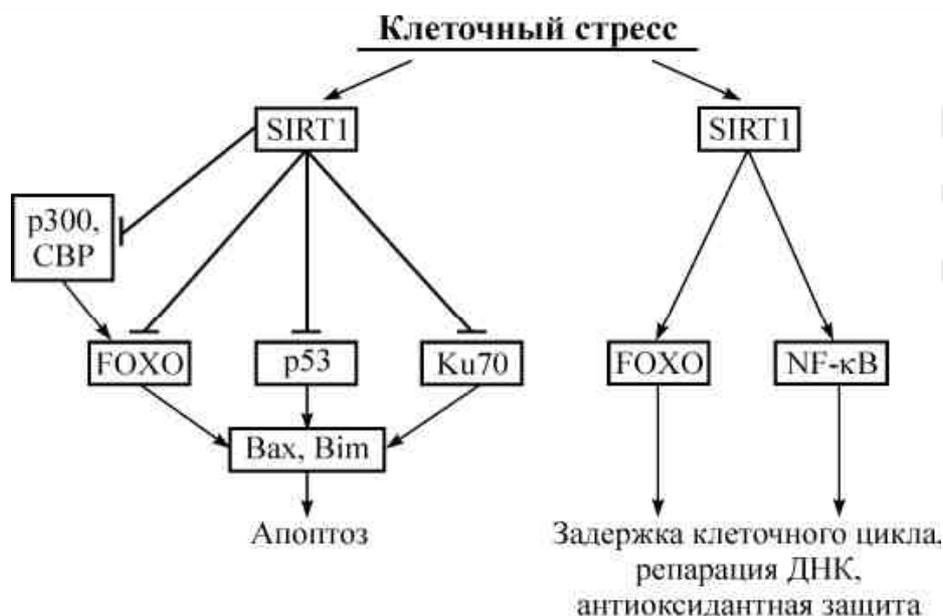


Рис. 15. Роль SIRT1 в защите клетки млекопитающих от стресса

Повышенная активность SIRT1 через деацетилирование подавляет p53/FOXO3/Bax-зависимый апоптоз в клетках млекопитающих в ответ на оксидативный стресс и радиацию. Коиммунопреципитация показывает, что SIRT1 и белок репарации ДНК Ku70 способны взаимодействовать между собой. Сверхэкспрессия гена SIRT1 снижает уровень ацетилирования Ku70, причем именно по тем остаткам лизина, которые важны для связывания Ku70 с Bax. В результате блокируется высвобождение проапоптозного фактора Bax из митохондрий, что ингибирует стресс-индуцированную апоптотическую гибель клетки. Действительно, при обработке клеток резвератролом (агонистом SIRT1) или в результате сверхэкспрессии SIRT1 Bax-индуцированный апоптоз подавляется.

Другие представители сиртуинов у млекопитающих, SIRT3–SIRT5 являются митохондриальными белками с функциями, отличными от SIR2. SIRT6 и SIRT7 — ядерные белки, связанные с хроматином. Они стимулируют устойчивость к повреждению ДНК и подавляют нестабильность генома в клетках мышей, а также играют роль в эксцизионной репарации оснований.

Известен целый ряд малых молекул, изменяющих ферментативную активность сиртуинов. Уже упоминались никотинамид, продукт реакции деацетилирования SIR2 и NADH, которые служат мощными ингибиторами деацетилазы SIR2 *in vivo*. Однако наибольшее внимание привлекает резвератрол (3,4',5-тригидроксистерилбен), который активирует каталитическую активность SIR от дрожжей до млекопитающих. Этот полифенольный компонент (фитоалексин) из красного вина замедляет старение

у эукариотов и является потенциальным миметиком ограничения калорийности пищи. Резвератрол имеет широкий спектр эффектов: проапоптотические, фунгицидные, антиоксидантные. Он служит субстрат-специфическим активатором как SIR2 у дрожжей, так и SIRT1 у человека и увеличивает деацетилирование p53 под действием SIRT1 в 13 раз.

Резвератрол вызывает разнообразные биологические эффекты у позвоночных, включая защиту от ишемии мозга. Он оказывает противоопухолевое и противовоспалительное воздействие *in vitro* и *in vivo*, ингибирует митохондриальные АТФазы у грызунов.

Таким образом, сиртуины, эволюционно консервативные белковые деацетилазы, в ответ на стрессовые воздействия подавляют проапоптотическую функцию транскрипционных факторов p53 и FOXO, а также депрессируют гены стресс-ответа эндоплазматической сети, способствуя выживаемости клетки и увеличению ПЖ.

## ИНЫЕ ПОДХОДЫ ПО ПРОДЛЕНИЮ ЖИЗНИ

К основным эндогенным факторам антиоксидантной защиты (АОЗ) организма относятся некоторые ферменты и витамины: каталаза (катализирующая разложение  $H_2O_2$  до воды и кислорода), глутатионпероксидаза (делающая то же самое, но с использованием восстановленного глутатиона GSH в качестве второго субстрата),  $\beta$ -каротин, витамин Е- $\alpha$ -токоферол (предположительно, перехватывающий перекисные радикалы  $RO_2$ ), витамин С, или аскорбиновая кислота (предположительно для активации витамина Е), мочевиная кислота, мелатонин, хелатные агенты и фермент супероксиддисмутаза (СОД), катализирующий дисмутацию  $O_2$  в водорода пероксид ( $H_2O_2$ ), защищающий субклеточные структуры от этих радикалов — Си, Zn-СОД ( $СОД_1$ ) в цитозоле, Mn-СОД ( $СОД_2$ ) — в митохондриях и Fe-СОД — в аэробных бактериях.

Для тканей старых животных, в особенности, сердца и скелетных мышц, характерна гипоксия. Возможно, в их клетках действительно присутствует относительно много «плохих» митохондрий, которые служат интенсивными генераторами радикалов кислорода *in situ*. По данным В. К. Кольтовера, в результате кратковременной аноксии/ишемии возрастает способность семихиноновых радикалов коэнзима Q к автоокислению кислородом. Можно предположить, что непосредственной причиной снижения надежности работы электрон-транспортных цепей (ЭТЦ) в поврежденных митохондриях служит рост флуктуационной подвижности мембранных белков, с которыми связаны молекулы коэнзима Q.

По-видимому, снижение активности СОД и других компонентов АОЗ в преклонные годы отражает возрастное снижение интенсивности окислительного метаболизма, но этого не происходит, если старение сопрово-

ждается какой-либо патологией, тогда этот показатель сохраняется стабильным и даже несколько повышается. Такие возрастные особенности могут отражать интенсификацию свободнорадикальных процессов в соответствующих органах и тканях. Кроме того, на АОЗ, как и на другие ферментные системы организма, влияет работа эндокринной системы. Один из механизмов антиоксидантного действия может быть опосредован окисью азота (NO) и гормональной регуляцией редокс-гомеостаза (кортикотропином, кортикостероидами, тиреотропином и трийодтиронином).

Антиоксидантом является и мелатонин, который эффективно обезвреживает не только наиболее токсичный радикал кислорода — гидроксильный радикал, но и нейтрализует окись азота, анион пероксинитрита, синглетный кислород и, частично, пероксильный радикал. Мелатонин также стимулирует активность некоторых антиокислительных ферментов: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Уровень мелатонина уменьшается с возрастом.

Однако убыль природных антиоксидантов может быть восполнена применением их синтетических аналогов (структурный аналог витамина В<sub>6</sub> или хлоргидрат 2-этил-6-метил-3-оксипиридин), которые в функциональном отношении близки к природным.

### **ОГРАНИЧЕНИЕ КАЛОРИЙНОСТИ ПИЩИ**

Один из способов предупреждения старения — снижение калорийности пищи. Возможным механизмом влияния такой диеты является снижение концентрации глюкозы в крови, уменьшение гликозилирования белков, их окислительного повреждения, обусловленного свободными радикалами. Нуклеотиды и ДНК также подвергаются неэнзиматическому гликозилированию, что приводит к мутациям из-за прямого повреждения ДНК и инактивации систем репарации ошибок рекомбинации, это также вызывает повышенную ломкость хромосом.

Этот факт, что диета с ограничением калорий увеличивает на 30–50 % максимальную и среднюю ПЖ крыс и мышей, был установлен в 30-е годы прошлого века работами Маккея [1935]. В последние годы эта модель, благодаря своей простоте и устойчивой воспроизводимости, стала одной из ведущих в изучении фундаментальных механизмов старения и увеличения ПЖ. Ограничение калорийности питания увеличивало ПЖ также у рыб, амфибий, дафний, насекомых и других беспозвоночных. До сих пор неизвестно, замедляет или нет ограниченная диета возрастные процессы у человека и влияет ли на его ПЖ. В трех больших исследованиях на приматах (главным образом, на макаках-резусах) получены первые свидетельства тому, что по крайней мере некоторые физиологические эффекты ограниченной по калорийности диеты, наблюдаемые у грызунов, воспро-

изводятся и у обезьян. Среди этих эффектов — уменьшение уровня глюкозы и инсулина в крови, снижение температуры тела и энергозатрат.

Было установлено, что именно общее снижение потребления калорий, а не какого-либо ингредиента пищи определяет геропротекторный эффект голодания. Подсчитано, что 80–90 % из примерно 300 изученных у грызунов, содержащихся на ограниченном по калорийности рационе, разнообразнейших параметров, включая поведение и обучаемость, иммунный ответ, экспрессию генов, активность ферментов и действие гормонов, толерантность к глюкозе, эффективность репарации ДНК, скорость синтеза белка, характеризовались чертами замедленного старения. Важно подчеркнуть, что такая диета стимулирует апоптоз, который элиминирует пренеопластические клетки в тканях организма, замедляет накопление в них мутаций, а также развитие возрастной патологии, включая возникновение новообразований.

Предполагается, что в механизмах увеличения ПЖ при ограничении калорийности питания основную роль играют такие факторы, как замедление роста, уменьшение содержания жира в теле, замедление нейроэндокринных или иммунологических возрастных сдвигов, увеличение репарации ДНК, снижение скорости биосинтеза белков и экспрессии генов, снижение температуры тела и основного обмена, ослабление окислительного стресса. Некоторые из этих факторов, по-видимому, имеют меньшее значение по сравнению с другими. Так, поскольку ограничение калорийности диеты, начатое в возрасте 12 мес., также увеличивает максимальную ПЖ, очевидно, что замедление скорости роста несущественно для продления жизни. Весьма относительно и значение роли снижения содержания жира в теле, поскольку его связь с максимальной ПЖ у грызунов, содержащихся при питании без ограничения, неочевидна, а при ограниченном питании — прямо пропорциональна. Довольно противоречивы данные в отношении роли уменьшения скорости метаболических процессов при ограниченной калорийности питания.

Пожалуй, наиболее значимым эффектом ограниченного по калорийности питания является уменьшение интенсивности свободнорадикальных процессов: замедление возрастного усиления скорости генерации супероксида и  $H_2O_2$ , и замедление возрастного снижения вязкости мембран. Активность ферментов антиокислительной защиты в различных тканях изменяется не столь единообразно, однако голодание снижает чувствительность тканей *in vitro* к острому оксидативному стрессу. Наибольший защитный в отношении окислительного стресса эффект ограниченного по калорийности питания проявляется в постмитотических клетках головного мозга, сердца и скелетных мышц. При ограничении калорийности рациона не наблюдается возрастного снижения функции эпифиза, гормоны

которого играют важную роль в антиокислительной защитной системе организма и обладают отчетливым геропротекторным эффектом.

С помощью некоторых фармакологических средств, в частности антидиабетических бигуанидов (фенформин, буформин, *метформин*), которые повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают толерантность к углеводам, снижают уровень липидов и устраняют явления метаболической иммунодепрессии, также удается увеличить ПЖ мышей и крыс и снизить у них частоту развития спонтанных новообразований.

Современные представления о механизмах геропротекторного действия ограниченной по калорийности диеты, антидиабетических бигуанидов, пептидов эпифиза и мелатонина, некоторых нейротропных препаратов (в частности, L-ДОФА и ингибитора моноаминоксидазы депренила), янтарной кислоты свидетельствуют о перспективности такого подхода.

### **РОЛЬ ЭПИФИЗА В МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ**

Смена дня и ночи, света и темноты (С/Т) особенно важна для живой природы. Ведущими структурами, ответственными за синхронизацию циркадных ритмов с внешним ритмом С/Т, являются супрахиазматические ядра гипоталамуса и эпифиз. Получая поступающую по нервным путям от сетчатки глаза информацию об освещенности в окружающей среде, эпифиз играет важную роль в регуляции биологических ритмов организма. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина. Поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови у человека и животных наблюдается в ночные часы и вызывает соответствующую перестройку преимущественных путей метаболизма по ночному типу (пластические, строительные процессы), а минимальный — в утренние и днем. Наибольшая концентрация мелатонина создается внутри ядер клеток. Суточная ритмичность мелатонина уникальна. Он определяется в чрезвычайно низкой концентрации в светлый промежуток времени, а его концентрация в физиологических жидкостях в темную фазу суток возрастает в 2,5–10 раз. При старении функция эпифиза снижается, что проявляется прежде всего нарушением ритма секреции мелатонина и снижением уровня его секреции.

Изменение длительности светового дня существенно модифицирует функции организма, в частности, репродуктивную и иммунную, развитие возрастной патологии и, в конечном счете, может сказываться на ПЖ. Весьма перспективны результаты применения эпиталамина в клинической практике для профилактики преждевременного старения и развития возрастной патологии у человека.

Механизмы геропротекторного действия мелатонина и эпиталамина полностью не известны. Существенную роль может играть способность этих веществ угнетать свободнорадикальные процессы в организме. Как

мелатонин, так и эпителин стимулирует клетки иммунной системы и замедляет старение иммунной системы организма. Важнейшим свойством этих препаратов является их способность предупреждать развитие как спонтанных, так и индуцируемых различными химическими канцерогенами и ионизирующей радиацией новообразований.

Если эпифиз уподобить биологическим часам организма, то мелатонин можно уподобить маятнику, который обеспечивает ход этих часов и снижение амплитуды которого приводит к их остановке. Замечено, что при увеличении ПЖ животных, содержащихся на ограниченной по калорийности диете, имеет место отчетливое замедление возрастных изменений функции эпифиза. Полагают, что это связано с угнетением свободно-радикальных процессов в организме.

В. Н. Анисимов и соавт. установили, что мелатонин является одним из самых активных эндогенных антиоксидантов. Пептиды эпифиза активируют СОД. Мелатонин также способен угнетать образование в организме агрессивных метаболитов канцерогенов и их мутагенную активность.

## АВТОРЫ ТЕОРИЙ СТАРЕНИЯ

**1. Анисимов Владимир Николаевич** (род. 1945) — российский учёный, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН. Президент Геронтологического общества при Российской академии наук.

**2. Аринчин Николай Иванович** (1914–1999) — профессор, доктор биологических наук, член-корреспондент НАН Беларуси. В середине 1997 г. был избран действительным членом — академиком, членом Президиума, председателем Ученого совета Международной академии геронтологии. В 1998 г. он создал Белорусское отделение Международной академии геронтологии в составе 11 академиков и 15 членов-корреспондентов МАГ, избран академиком-секретарем отделения.

**3. Благосклонный Михаил Владимирович** (род. 1957) — автор «квази-программы» старения: бесполезное продолжение программы развития, которая не выключается после ее выполнения и поэтому становится гиперфункциональной и разрушающей, вызывая болезни и старение.

**4. Бёрнет Фрэнк Макфарлейн** (1899–1985) — австралийский иммунолог. Вел важнейшие исследования в области иммунологии, в частности по проблеме старения, аутоиммунных заболеваний, при которых нарушается толерантность к собственным веществам, и рака. Нобелевская премия по физиологии и медицине 1960 года (совместно с Медаварами) за открытие искусственной иммунной толерантности.

**5. Гладышев Георгий Павлович** — доктор химических наук (1966), профессор физической химии (1969). Широко известен в мире как автор выдающихся работ в области общей физ. химии, химической технологии, химии высокомолекулярных соединений, физ. химии атмосферы и солнечной системы, биологической и социологической термодинамики, физико-химической медицины и др.

**6. Дильман Владимир Михайлович** (1925–1994) — доктор медицинских наук, профессор. Является автором элевационной теории старения. Последние годы жизни работал в США.

**7. Кирквуд Томас** (род. 1951) — британский биолог. В настоящее время директор Института старения и здоровья в составе Школы клинических медицинских исследований Ньюкаслского университета. Кирквуд выдвинул (1977) и разрабатывает одну из основных математических моделей старения — теорию одноразовой сомы.

**8. Медавар (Medawar) Питер Брайан** (1915–1987) — английский биолог. Основные работы по изучению процессов роста и старения организма, разработке иммунологических основ трансплантации органов и тканей; открыл явление приобретённой иммунологической толерантности. Нобелевская премия по физиологии и медицине 1960 г. (совместно с Ф. Бёрнетом).

**9. Милютин Александр Антонович** (1950–2002) — профессор, доктор биологических наук. Работал в лаборатории физиологии Сектора геронтологии и Института радиобиологии НАН Беларуси. Руководил группой биохимии и биофизики мембран.

**10. Мэйкинодан Такаши (Makinodan Takashi)** — разработал методы работы с культурами иммунокомпетентных клеток *in vivo in vitro*. Изучает иммунологические основы старения, возрастных нарушений иммунитета, иммунологической реактивности и старения у безмикробных животных; возможности и пути коррекции иммунодефицитных и аутоиммунных расстройств.

**11. Оловников Алексей Матвеевич** (род. 1936) — ведущий научный сотрудник Института биохимической физики РАН, кандидат биологических наук, биолог-теоретик. Лауреат Демидовской премии РАН за 2009 год.

**12. Сцилард Лео** (1898–1964) — американский физик. Изучал регуляцию клеточного метаболизма, образование антител, процессы старения и функционирования ЦНС, молекулярные основы человеческой памяти.

**13. Скулачев Владимир Петрович** (род. 1935) — советский и российский биохимик, член-корреспондент АН СССР, академик АН СССР, доктор биологических наук. Директор института физико-химической биологии им. Белозерского.

**14. Уильямс Джордж Кристофер** (1926–2010) — американский эволюционный биолог.

**15. Фролькис Владимир Вениаминович** (1924–1999) — выдающийся физиолог и геронтолог, вице-президент АМН Украины, руководитель отдела биологии старения и заведующий лабораторией физиологии Института геронтологии АМН Украины, академик НАН и АМН Украины.

**16. Хавинсон Владимир Хацкелевич** (род. 1946) — советский и российский геронтолог, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (с 1992 г.), вице-президент Геронтологического общества РАН, президент Европейской ассоциации геронтологии и гериатрии (с 2011 г.).

**17. Харман Денхем** (род. 1916) — американский ученый, автор свободнорадикальной теории старения (1955 г.).

**18. Хейфлик Леонард** (род. 1928) — профессор анатомии Калифорнийского университета в Сан-Франциско, вице-председатель Американского геронтологического общества. В 60-е годы открыл ограничение числа делений у клеток человека в клеточной культуре (предел Хейфлика).

**19. Эмануэль Николай Маркович** (1915–1984) — советский физико-химик, академик, Герой Социалистического Труда.

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

### 1. Геронтология изучает:

- а) закономерности старения организмов;
- б) признаки старения;
- в) особенности развития заболеваний у людей старческого возраста;
- г) особенности лечения заболеваний у людей старческого возраста;
- д) особенности профилактики заболеваний у людей старческого возраста.

### 2. Гериатрия изучает:

- а) закономерности старения организмов;
- б) первые проявления старения;
- в) особенности развития заболеваний у людей старческого возраста;
- г) особенности лечения заболеваний у людей старческого возраста;
- д) морфологические и биохимические признаки старения.

### 3. На организменном уровне старческие изменения проявляются:

- а) изменением осанки и формы тела;
- б) появлением седины;
- в) улучшением памяти;
- г) ухудшением памяти;
- д) улучшением зрения и слуха.

### 4. На органном уровне возрастные изменения проявляются:

- а) увеличением жизненной емкости легких;
- б) повышением артериального давления;
- в) снижением продукции половых гормонов;
- г) повышением продукции гормонов гипофиза;
- д) улучшением работы органов пищеварения.

### 5. На клеточном уровне старческие изменения проявляются:

- а) уменьшением содержания воды в клетке;
- б) повышением содержания воды в клетке;
- в) снижением активного транспорта ионов;
- г) снижением активности ферментов окислительного фосфорилирования;
- д) повышением активности ферментов репарации ДНК.

### 6. Суть гормональной гипотезы старения:

- а) изменения коллоидных свойств цитоплазмы клеток;
- б) снижение продукции эстрогенов;
- в) изменения активности гипоталамических ядер;
- г) нарушение процессов адаптации и регуляции;
- д) накопление мутаций в генетическом аппарате клеток.

**7. Суть интоксикационной гипотезы старения:**

- а) изменения коллоидных свойств цитоплазмы клеток;
- б) снижение продукции половых гормонов;
- в) накопление продуктов гниения в толстом кишечнике и всасывание их в кровь;
- г) нарушение процессов адаптации и регуляции;
- д) накопление мутаций в генетическом аппарате клеток.

**8. Суть генетических гипотез старения:**

- а) изменения коллоидных свойств цитоплазмы клеток;
- б) снижение продукции половых гормонов;
- в) нарушение процессов репарации и репликации ДНК;
- г) нарушение процессов адаптации и регуляции;
- д) генетически запрограммированное число митозов клеток.

**9. Суть гипотезы генетически запрограммированного числа митозов:**

- а) фибробласты эмбрионов человека в культуре дают около 100 генераций;
- б) при делении клетки теломеры хромосом теряют несколько нуклеотидов;
- в) с каждым митозом длина теломеров увеличивается;
- г) когда длина теломеров достигает критической величины, клетки теряют способность делиться;
- д) накопление мутаций в генетическом аппарате клеток.

**10. Доказательствами генетически запрограммированного числа митозов клеток являются:**

- а) фибробласты эмбрионов человека в культуре дают около 50 генераций;
- б) при каждой репликации молекулы ДНК теряется несколько нуклеотидов теломеров;
- в) при каждой репликации молекулы ДНК добавляется несколько нуклеотидов теломеров;
- г) с каждым митозом длина теломеров уменьшается;
- д) с каждым митозом длина теломеров увеличивается.

**Ответы: 1 — а, б. 2 — в, г. 3 — а, б, г. 4 — б, в. 5 — а, в, г. 6 — б. 7 — в. 8 — в, д. 9 — б, г. 10 — а.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Анисимов, В. Н.* Эволюция концепций в геронтологии : достижения и перспективы / В. Н. Анисимов // Успехи геронтологии. 1999. Вып. 3. С. 32–53.
2. *Анисимов, В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. СПб. : Наука, 2003.
3. *Баранов, В. С.* Генетические аспекты старения / В. С. Баранов, Е. В. Баранова // Успехи геронтологии 2007. Т. 20, № 2. С. 26–34.
4. *Баранов, В. С.* Генетический паспорт — основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни / В. С. Баранов, Е. В. Баранова // Успехи геронтологии. 2009. Т. 22, № 1. С. 84–91.
5. *Берштейн, А. М.* Эстрогены, старение и возрастная патология / А. М. Берштейн // Успехи геронтологии. 1998. Вып. 2. С. 90–97.
6. *Ворсина, Г. Л.* Основы валеологии и школьной гигиены / Г. Л. Ворсина, В. Н. Калюнов. Минск : Тессей, 2004. 288 с.
7. *Ворсина, Г. Л.* Практикум по основам валеологии и школьной гигиены / Г. Л. Ворсина, В. Н. Калюнов. Минск : Тессей, 2008. 244 с.
8. *Дильман, В. М.* Четыре модели медицины / В. М. Дильман. Л. : Медицина, 1987. 288 с.
9. *Зайнуллин, В. Г.* Генетическая нестабильность: роль в старении клетки / В. Г. Зайнуллин, А. А. Москалев. 2000.
10. *Милькаманович, В. К.* Геронтология и гериатрия : учеб. пособие / В. К. Милькаманович. Минск : Літаратура і Мастацтва, 2010. 280 с.
11. *Морозов, В. Г.* Пептидные биорегуляторы в профилактике и лечении возрастной патологии / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон // Успехи геронтологии. 1997. Вып. 1. С. 74–79.
12. *Москалёв, А. А.* Перспективные направления генетики старения и продолжительности жизни / А. А. Москалёв // Успехи геронтологии. 2009. Т. 22, № 1. С. 92–103.
13. *Москалёв, А. А.* Старение и гены / А. А. Москалёв. М. : Наука, 2008. 372 с.
14. *Обухова, Л. К.* Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов / Л. К. Обухова, Н. М. Эмануэль // Успехи химии. 1983. Т. 52. С. 353–371.
15. *Скибо, Ю. В.* Методы исследования программируемой клеточной гибели : учеб.-метод. пособие для магистров по курсу «Теория апоптоза» / Ю. В. Скибо, З. И. Абрамова. Казань : ФГАОУ ВПО КФУ, 2011. 61 с.
16. *Применение эпиталамина для профилактики и лечения генетически детерминированной возрастной патологии / В. Х. Хавинсон [и др.] // Успехи геронтологии. 1998. Вып. 2. С. 103–106.*
17. *Хансон, К. П.* Роль апоптоза в старении и возрастной патологии / К. П. Хансон // Успехи геронтологии. 1999. Вып. 3. С. 103–110.
18. *Хэйфлик, Л.* Как и почему мы стареем? / Л. Хэйфлик. М. : Вече АСТ, 1999. 432 с.
19. *Reiter, R. J.* Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age related diseases / R. J. Reiter // Успехи геронтологии. 1999. Вып. 3. С. 121–132.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| Мотивационная характеристика темы.....  | 3  |
| Введение .....  | 5  |
| Актуальность геронтологических исследований .....   | 5  |
| Классификация теорий старения .....   | 7  |
| Краткий обзор теорий старения .....   | 10 |
| Молекулярные теории.....  | 10 |
| Генетические теории .....   | 10 |
| Метаболические теории.....  | 13 |
| Конформационные теории .....  | 14 |
| Клеточные теории.....   | 15 |
| Организменные теории .....  | 16 |
| Надорганизменные теории .....   | 18 |
| Основные современные теории старения .....  | 20 |
| Элевационная теория .....   | 20 |
| Иммунологическая теория.....  | 21 |
| Гипермитогенная остановка клеточного цикла —<br>главная причина клеточного старения ..... | 22 |
| Адаптационно-регуляторная теория.....   | 23 |
| Свободнорадикальная теория старения .....   | 24 |
| Митохондриальная теория старения .....  | 26 |
| Митохондриальная нерадикальная теория старения.....                                       | 26 |
| Теория карбоксилирования белков.....  | 27 |
| Теория метилирования ДНК.....   | 27 |
| Теория поперечных сшивок .....  | 28 |
| Теория одноразовой сомы .....   | 28 |
| Повреждение ДНК и репарация .....   | 30 |
| Теория соматических мутаций.....  | 30 |
| Теория ошибок.....  | 32 |
| Теория апоптоза (самоубийства) клетки.....  | 32 |
| Теория клеточного (репликативного) старения .....   | 33 |
| Теломерная теория (теория маргинотомии) .....   | 33 |
| Редусомная теория А. М. Оловникова (2003 г.).....   | 35 |
| Лунногравитационная гипотеза старения.....  | 37 |
| Фонтанная гипотеза.....   | 38 |

|  |    |
|--|----|
| Мембранная теория старения.....                                | 39 |
| Термодинамическая теория старения.....                         | 39 |
| Темпоциклическая гипотеза.....                                 | 40 |
| Эволюционная теория.....                                       | 41 |
| Теория антагонистической плейотропии.....                      | 42 |
| Объединенная теория старения.....                              | 43 |
| Генетические аспекты старения.....                             | 44 |
| История изучения генетических факторов старения.....           | 44 |
| Старение и гены.....   | 45 |
| Гены продолжительности жизни.....                              | 46 |
| Гены биологических часов.....                                  | 46 |
| Гены слабого звена.....  | 52 |
| Генетические маркеры старения.....                             | 54 |
| Генетическая нестабильность.....                               | 56 |
| Роль специфических хромосом в старении.....                    | 57 |
| Генетические подходы к увеличению продолжительности жизни..... | 58 |
| Сиртуины.....  | 60 |
| Иные подходы по продлению жизни.....                           | 62 |
| Ограничение калорийности пищи.....                             | 63 |
| Роль эпифиза в механизмах старения.....                        | 65 |
| Авторы теорий старения.....                                    | 67 |
| Самоконтроль усвоения темы.....                                | 69 |
| Литература.....  | 71 |

Учебное издание

**Чаплинская** Елена Васильевна  
**Бутвиловский** Валерий Эдуардович

# **СТАРЕНИЕ: ТЕОРИИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. Э. Бутвиловский  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 28.05.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 4,42. Уч.-изд. л. 4,18. Тираж 99 экз. Заказ 513.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

