

# ГЕРОНТОЛОГИЯ IN SILICO: СТАНОВЛЕНИЕ НОВОЙ ДИСЦИПЛИНЫ



МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ, АНАЛИЗ ДАННЫХ  
И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ



ВНРОМ

# **ГЕРОНТОЛОГИЯ IN SILICO: СТАНОВЛЕНИЕ НОВОЙ ДИСЦИПЛИНЫ**

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ, АНАЛИЗ ДАННЫХ  
И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ**

Сборник научных трудов под редакцией  
Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина



Москва  
БИНОМ. Лаборатория знаний  
2007

УДК 519.6  
ББК 22.19  
Г37

**Геронтология in silico: становление новой дисциплины :**  
Г37 Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты : сборник науч. тр. / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. — 535 с. : ил.

ISBN 978-5-94774-555-9

Книга посвящена развитию кибернетических моделей в геронтологии, описывающих согласованную динамику характеристик биологических систем на различных уровнях организации. Эти модели позволяют прояснить молекулярно-генетическую и физиологическую основу наблюдаемых изменений динамики индивидуального и популяционного старения населения и могут быть использованы для исследования способов замедления и коррекции возрастных изменений, планирования экспериментов по управлению процессами старения.

Для специалистов в области геронтологии, биологии и прикладной математики.

УДК 519.6  
ББК 22.19

Предыдущий тираж книги выпущен при финансовой поддержке РФФИ в рамках издательского проекта № 06-01-14094

*Научное издание*

## **ГЕРОНТОЛОГИЯ IN SILICO: СТАНОВЛЕНИЕ НОВОЙ ДИСЦИПЛИНЫ**

**Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты**

**Сборник научных трудов**

Ведущий редактор *М. Стригунова*

Художник *Ф. Инфантэ*

Художественный редактор *О. Лапко*

Корректор *Е. Клитина*

Оригинал-макет подготовлен *О. Лапко* в пакете  $\LaTeX 2_{\epsilon}$  с использованием кириллических шрифтов семейства LN

Подписано в печать 05.03.07. Формат 70 × 100/16.

Гарнитура Computer Modern. Печать офсетная. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 43,55. Тираж 600 экз. Заказ

БИНОМ. Лаборатория знаний

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (495) 157-5272,

e-mail: Lbz@aha.ru, <http://www.Lbz.ru>

Отпечатано в полиграфической фирме «Полиграфист»

160001, г. Вологда, ул. Челюскинцев, 3

ISBN 978-5-94774-555-9

© БИНОМ. Лаборатория знаний,  
2007

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	5
Сведения о редакторах .....	7
Авторы .....	8

## Часть I.

### Современное состояние и перспективы развития геронтологии (9)

Глава 1. Экспериментальная геронтология: цели, задачи и приоритетные направления исследований. <i>В. Н. Анисимов</i> .....	10
Глава 2. Генетика продолжительности жизни. <i>А. В. Халлявкин, А. И. Яшин</i> .....	52

## Часть II.

### Математическое моделирование в геронтологии: состояние проблемы (79)

Глава 3. Математические модели в биологии и феномен старения. <i>В. Н. Новосельцев</i> .....	80
Глава 4. Старение: роль управляющих сигналов. <i>А. В. Халлявкин, А. И. Яшин</i> .....	114
Глава 5. Моделирование истории жизни и баланса ресурсов. <i>В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева</i> .....	148
Глава 6. Популяционные модели старения. <i>В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева, А. И. Яшин</i> .....	175

## Часть III.

### Старение лабораторных животных: эксперименты и модели (193)

Глава 7. Анализ эффектов неоднородности популяций <i>C. elegans</i> . <i>А. И. Михальский, А. В. Семенченко, А. И. Яшин</i> .....	194
Глава 8. Стресс и старение <i>C. elegans</i> . <i>А. И. Михальский, А. В. Семенченко, А. И. Яшин</i> .....	218
Глава 9. Анализ истории жизни у плодовых мушек. <i>В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева, А. И. Яшин</i> .....	255
Глава 10. Старение и смертность плодовых мушек. <i>А. В. Семенченко, А. И. Яшин</i> .....	318

- Глава 11. **Модель перераспределения ресурса в ходе физиологической адаптации самок средиземноморской фруктовой мухи *C. capitata*.** А. А. Романюха, А. С. Каркач, А. И. Яшин ..... 349
- Глава 12. **Старение и смертность грызунов.** А. И. Михальский, А. В. Семенченко, В. Н. Анисимов, А. И. Яшин ..... 376

#### Часть IV.

### Старение человека: данные и модели (395)

- Глава 13. **От иммунологии к демографии: моделирование иммунной истории жизни.** А. А. Романюха, С. Г. Руднев, Т. Е. Санникова, Г. И. Марчук, А. И. Яшин ..... 396
- Глава 14. **Старение и качество жизни.** А. И. Михальский, А. И. Яшин .. 483
- Глава 15. **Геронтология: становление новой дисциплины.** А. И. Яшин, А. А. Романюха, А. И. Михальский, В. Н. Новосельцев, С. В. Украинцева, А. В. Халявкин, В. Н. Анисимов ..... 506

# ПРЕДИСЛОВИЕ

Существенное постарение населения экономически развитых и развивающихся стран, т. е. увеличение в его структуре доли пожилых, ставшее особенно заметным в последней четверти XX века, вызвало закономерное и значительное увеличение интереса к геронтологии. Он коснулся как изучения первичных механизмов старения организмов и популяций, так и факторов, определяющих продолжительность жизни. Программа ООН по исследованию старения в XXI веке, принятая на Валенсийском геронтологическом форуме (Испания) и утвержденная Всемирной ассамблеей ООН по старению (Мадрид) в апреле 2002 г., большое внимание уделяет биомедицинским приоритетам, направленным на лучшее понимание фундаментальных механизмов старения и факторов долголетия, которые имеют решающее значение для реализации потенциала здорового старения. При этом подчеркивается необходимость выявления механизмов, лежащих в основе старения как такового, а также заболеваний, связанных со старением, и заболеваний, которые им сопутствуют или являются вторичными. Именно на такой основе может быть выработана стратегия профилактики и эффективного лечения различных болезней, свойственных лицам пожилого и старческого возраста.

Проверка гипотез о процессах и механизмах старения в человеческом организме включает эксперименты с «модельными» животными. Ясно, что интерпретация результатов экспериментальных исследований и извлечение из них полезного знания для улучшения понимания процессов, происходящих в человеческом организме, является творческим процессом, требующим глубокого знания биологии и физиологии соответствующих организмов.

Одним из перспективных направлений исследований в современной геронтологии, интенсивно развивающимся параллельно с использованием модельных организмов, является математическое моделирование процессов старения и разработка вычислительных методов анализа индивидуального и популяционного старения. Для описания этого направления оказалось удобным применить термин «*in silico*» — изучение процессов «в кремнии», т. е. на компьютерных моделях. Несмотря на традиционно существующий известный скептицизм в экспериментальной биологии старения в отношении математических и компьютерных моделей, есть все основания полагать, что математическое моделирование может и должно стать рутинным и удобным для биологов средством формулирования биологически обоснованных и математически корректных гипотез относительно различных аспектов старения и их экспериментальной проверки. Об этом свидетельствует устойчивая тенденция современных экспериментальных исследований. Наиболее известные группы исследователей-экспериментаторов, генетиков, демографов и эпидемиологов во всем мире предпочитают устанавливать прямые и постоянные контакты с коллективами математиков. Наиболее ярким примером международного

сотрудничества в этой области является работа коллектива, ядро которого составили математики Г. И. Марчук и А. А. Романюха (Институт вычислительной математики РАН, Москва), А. И. Яшин (Институт демографических исследований общества им. Макса Планка, Росток, Германия, и Университет Дюка, США), В. Н. Новосельцев и А. И. Михальский (Институт проблем управления РАН, Москва), а также геронтологи В. Н. Анисимов (НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Росздрава, Санкт-Петербург) и А. В. Халвякин (Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва). Исследования, выполняемые этим коллективом в творческом содружестве с биологами и медиками из США, Германии, Дании, Италии, России и других стран, являются эталоном в мировой геронтологии. Именно усилиями этого коллектива математическое моделирование стало заметным явлением в биогеронтологии и биодемографии и начало формироваться в новую дисциплину — геронтологию *in silico*, основы которой составляют содержание этой книги. Данная монография не имеет аналогов в мировой литературе и обобщает огромный опыт авторов в области математического моделирования и анализа экспериментальных данных и клинических наблюдений. В целом монография будет интересна широкому кругу специалистов — биологов, врачей и математиков, интересующихся вопросами биологии и физиологии старения и продолжительности жизни.

Академик РАН  
В. П. Скулачев

# СВЕДЕНИЯ О РЕДАКТОРАХ

**Марчук Г. И.**, доктор физико-математических наук, профессор, академик РАН, советник РАН, специалист в области вычислительной математики и численного моделирования, лауреат государственных премий СССР и России, награжден большой золотой медалью им. Ломоносова РАН и орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени, автор более 500 научных работ.

**Анисимов В. Н.**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Росздрава, президент Геронтологического общества РАН, эксперт программы ООН по старению, член Совета Международной ассоциации геронтологии и гериатрии, лауреат премии РАМН, автор более 500 научных работ.

**Романюха А. А.**, доктор физико-математических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института вычислительной математики РАН, специалист в области математического моделирования биологических процессов, лауреат премии Р. Беллмана, автор 80 научных работ.

**Яшин А. И.**, доктор физико-математических наук, профессор Университета Дюка, г. Дюрам, штат Северная Каролина, США, почетный профессор Университета г. Росток, Германия, автор более 300 научных работ.



# АВТОРЫ

*Анисимов Владимир Николаевич*, д. м. н., проф., НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Росздрава, 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68. Эл. адрес: aging@mail.ru

*Каркач Арсений Сергеевич*, к. ф.-м. н., Институт вычислительной математики РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 8. Эл. адрес: karkach@inm.ras.ru

*Марчук Гурий Иванович*, академик РАН, д. ф.-м. н., проф., Институт вычислительной математики РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 8. Эл. адрес: guru@inm.ras.ru

*Михальский Анатолий Иванович*, к. т. н., с. н. с., Институт проблем управления РАН, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 65. Эл. адрес: mprostok@narod.ru

*Новосельцев Василий Николаевич*, д. т. н., проф., Институт проблем управления РАН, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 65. Эл. адрес: novoselc@yandex.ru

*Новосельцева Жанна Анатольевна*, к. т. н., с. н. с., Институт проблем управления РАН, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 65. Эл. адрес: novoselc@yandex.ru

*Романюха Алексей Алексеевич*, д. ф.-м. н., проф., Институт вычислительной математики РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 8. Эл. адрес: eburg@inm.ras.ru

*Руднев Сергей Геннадьевич*, к. ф.-м. н., Институт вычислительной математики РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 8. Эл. адрес: rudnev@inm.ras.ru

*Санникова Татьяна Евгеньевна*, к. ф.-м. н., Институт вычислительной математики РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 8. Эл. адрес: tatiana@inm.ras.ru

*Семенченко Анна Валентиновна*, к. б. н., НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Росздрава, 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68. Эл. адрес: ania22@gmx.net

*Украинцева Светлана Викторовна*, к. б. н., Университет Дюка, г. Дюрам, штат Северная Каролина, США, Duke University, 2117 Campus Drive, Durham, NC 27708, USA. Эл. адрес: svo@duke.edu

*Халявкин Александр Викторович*, к. б. н., с. н. с., Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4. Эл. адрес: antisenesc@mail.ru

*Яшин Анатолий Иванович*, д. ф.-м. н., проф., Университет Дюка, г. Дюрам, штат Северная Каролина, США, Duke University, 2117 Campus Drive, Durham, NC 27708, USA. Эл. адрес: aiy@duke.edu

---

ЧАСТЬ I

---

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И  
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ  
ГЕРОНТОЛОГИИ

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ: ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

В. Н. Анисимов

---

1.1. Введение .....	10
1.2. Генетика старения и долгожительства .....	14
1.2.1. Популяционная генетика старения .....	14
1.2.2. Наследственное преждевременное старение.....	14
1.2.3. Репродуктивное поведение и эволюция продолжительности жизни	15
1.2.4. Гены гибели и долголетия.....	16
1.3. Молекулярные механизмы старения .....	20
1.3.1. Метилирование ДНК и старение .....	20
1.3.2. Гликозилирование белков и ДНК.....	20
1.3.3. Возраст и частота мутаций.....	21
1.3.4. Возраст и репарация ДНК .....	22
1.3.5. Изменения структуры и функции генов при старении .....	23
1.3.6. Роль окислительного стресса в старении .....	23
1.4. Клеточное старение: роль теломер и теломеразы .....	25
1.4.1. Старение <i>in vitro</i> .....	25
1.4.2. Роль теломер и теломеразы в старении.....	26
1.4.3. Апоптоз и продолжительность жизни .....	28
1.5. Физиологические механизмы старения.....	30
1.5.1. Ограничение калорийности питания (ОКП) .....	30
1.5.2. Иммунологические механизмы старения.....	32
1.5.3. Нейроэндокринологическая теория старения .....	33
1.5.4. Эпифиз и механизмы старения .....	35
1.6. Биомаркеры старения. Биологический и хронологический возраст .....	38
1.7. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) .	38
1.7.1. Основные группы геропротекторов .....	38
1.7.2. Пептидные биорегуляторы старения.....	39
1.7.3. Побочные эффекты геропротекторов.....	40

---

## 1.1. Введение

Существенное постарение населения экономически развитых и развивающихся стран, т. е. увеличение в его структуре доли пожилых, ставшее особенно заметным в последней четверти XX века (Tinker, 2002), вызвало закономерное и значительное увеличение интереса к геронтологии и, прежде всего, к изучению первичных механизмов старения организмов и популяций и факторов, определяющих продолжительность жизни. Основные приоритеты фундаментальных исследований в геронтологии широко обсуждаются в научной литературе и на крупнейших геронтологических форумах (The Aging Factor, 1999; Анисимов, 2003; Butler et al., 2004) (табл. 1.1).

В принятой Второй Всемирной ассамблеей ООН по проблемам старения (апрель 2002 г., Мадрид) «Программе ООН по исследованиям старения в XXI столетии» (Andrews et al., 2001) подчеркивается, что, поскольку ожидаемая при рождении продолжительность жизни во всем мире увеличивается, новой задачей исследований становится обеспечение активного, здорового и продуктивного долголетия. Лучшее понимание фундаментальных механизмов старения и факторов долголетия, а также ассоциированных с возрастом болезней имеет фундаментальное значение для полной реализации потенциала здорового старения. Биомедицинские приоритеты в этих направлениях, как определено Программой, включают в себя следующее:

- Определение и уточнение того, что включает в себя понятие здорового старения.
- Изучение взаимосвязей между генетическими и биологическими маркерами, средой и поведением.
- Понимание механизмов, лежащих в основе старения как такового, а также заболеваний, связанных со старением, и заболеваний, которые им сопутствуют или являются вторичными, а также механизмов инвалидизации.
- Разработка стратегии профилактики и эффективного лечения различных болезней, свойственных престарелым (в частности, старейшим из старых), в разных географических и социально-экономических условиях, при разных видах профессиональной деятельности и т. п.
- Изучение траекторий основных болезней старения на протяжении всей жизни, их эпидемиологии и значения для старения населения в различных условиях.
- Международные программы оценки эффективности и безопасности фармакологических вмешательств в процесс старения.
- Идентификация биомаркеров старения человека.
- Исследования биомедицинских, социальных и экономических факторов долголетия и последствий увеличения продолжительности жизни, включая изучение столетних.
- Включение пожилых людей в протоколы лечения или обслуживания, которые могут быть им полезны.

Происходящая в последнее десятилетие технологическая революция в молекулярной биологии предоставляет беспрецедентные возможности для изучения генетических основ старения, что, в конечном счете, позволит разработать средства, улучшающие качество жизни пожилых людей. Новые технологии уже позволили:

- выделить и сиквенировать индивидуальные гены;
- получать генетически измененных мышей, например трансгенных и нокаутных, для выяснения функциональной роли отдельных генов;
- разработать чувствительные и быстрые методы одновременного измерения экспрессии тысяч генов (микрочипы, SAGE-метод);
- определять небольшие различия (полиморфизм) в последовательностях ДНК любого гена у индивидуальных членов популяции (SNP-метод);
- определить последовательность генов в целом геноме человека и экспериментальных организмов.

Таблица 1.1

**Приоритетные направления в фундаментальных исследованиях старения  
(The Aging Factor, 1999; Анисимов, 2003; Butler et al., 2004)**

№ п/п	Проблема	Состояние вопроса
1.	Идентификация генетических различий, причинно связанных с видовыми различиями продолжительности жизни	Гены, ответственные за огромные различия в продолжительности жизни между животными разных видов, даже весьма близкими, неизвестны.
2.	Создание экспериментальных моделей с существенно замедленным старением и идентификация генов, ответственных за долголетие	Ряд таких моделей создан, но охарактеризован недостаточно.
3.	Идентификация взаимосвязи между полиморфизмом ДНК и долголетием и/или возрастной патологией	Продолжительность жизни существенно различается даже у представителей одного вида. Они могут быть обусловлены как различиями генома, так и случайными событиями в течение развития и старения.
4.	Роль окислительного стресса в старении	Многие формы ассоциированной с возрастом патологии обусловлены окислительными повреждениями. Остается неясным, какая часть этих повреждений, в каких клетках и тканях реально вызвана окислительными повреждениями. Какие конкретно белки, будучи окисленными, изменяют функцию клеток и тканей? Уменьшение продукции свободных радикалов или активности антиокислительных защитных систем является важной задачей для профилактики преждевременного старения и возрастных заболеваний.
5.	Ограничение калорийности питания (ОКП)	Несмотря на то, что уже более 60 лет известно, что ОКП увеличивает максимальную продолжительность у большинства видов животных, точные механизмы этого феномена еще не установлены. Разработка миметиков ОКП без реального снижения потребления калорий для продления жизни является приоритетной задачей.
6.	Биомаркеры старения	Отсутствие реальной и общепринятой батареи тестов для определения биологического возраста свидетельствует об отсутствии показателей скорости индивидуального старения. Особо важной задачей является разработка биомаркеров, предсказывающих неблагоприятные последствия старения, включая смерть или начало болезней или инвалидности.
7.	Синдром Вернера (WS): модель ускоренного старения человека	У пациентов с WS ускоренно развиваются многие черты патологического старения. Клонирован ген <i>WRN</i> , кодирующий белок, обладающий активностью

Таблица 1.1. Окончание

№ п/п	Проблема	Состояние вопроса
8.	Клеточное старение <i>in vitro</i>	<p>геликазы и экзонуклеазы. Однако известны по крайней мере еще 5 геликаз в геноме человека. Хотя установлено, что они вовлечены в репарацию и репликацию ДНК, процессы транскрипции, рекомбинации или сегрегации хромосом, роль продукта гена <i>WRN</i> и относящихся к нему белков в замедлении старения у человека неизвестна. Фибробласты от пациентов с синдромом Вернера имеют укороченные теломеры и ограниченный репликативный потенциал.</p> <p>Клетки человека (фибробласты) имеют ограниченную способность к удвоению в культуре. Теряя способность к делению, они теряют также функциональные свойства и приобретают новые неблагоприятные качества, но не погибают. Этот феномен, получивший название клеточного (репликативного) старения, может быть индуцирован укорочением теломер, некоторыми типами повреждений ДНК и некоторыми онкогенами.</p>
9.	Старение и рак	<p>Репликативное старение, с одной стороны, является фактором защиты организма от развития рака, а с другой, микроокружение, создаваемое подвергшимися репликативному старению клетками, может способствовать малигнизации инициированных пренеопластических эпителиальных клеток. Чувствительность клеток к инициирующему действию эндогенных и экзогенных факторов окружающей среды определяется прежде всего пролиферативной активностью тканей-мишеней и эффективностью систем репарации ДНК.</p>
10.	Гормональная заместительная терапия	<p>Хотя предполагается, что восстановление уровня гормонов у пожилых людей до показателей молодого возраста будет иметь «омолаживающий» эффект, это может быть или может не быть на самом деле. Многие гормоны имеют как благоприятные, так и побочные эффекты.</p>
11.	Роль циркадианных, сезонных и других ритмов в старении	<p>Имеются указания, что циркадианные, окологлобальные, сезонные и другие ритмы могут влиять на продолжительность жизни организмов. Разработка средств, нормализующих указанные ритмы, является приоритетной задачей.</p>
12.	Трансплантация клеток и стволовых клеток	<p>Клетки с реактивированным геном теломеразы могут быть использованы для возмещения потерь клеток при апоптозе, повреждениях и травмах, без риска развития рака. Альтернативной возможностью могут быть плюрипотентные стволовые клетки. Решение многих концептуальных и технологических проблем позволит использовать этот многообещающий подход на практике.</p>

Полная расшифровка генома дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), бактерий (*Escherichia coli*), нематоды (*Caenorhabditis elegans*), мыши (*Mus musculus*), плодовой мухи (*Drosophila melanogaster*) уже завершена, и практически расшифрован геном человека (*Homo sapiens*). Эти технологии и знания, которые можно будет получить с их помощью, позволят не только оценить эффективность разнообразных биологических воздействий, но и определить генетические основы широкого разнообразия индивидуальных паттернов старения.

## 1.2. Генетика старения и долгожительства

### 1.2.1. Популяционная генетика старения

Один из ключевых вопросов геронтологии заключается в выяснении роли генетических факторов в старении. Казалось бы, существенные различия в видовой продолжительности жизни (ПЖ)<sup>1)</sup> животных различных видов однозначно положительно решают этот вопрос. Эти различия достигают 1 миллиона раз среди всех видов, живущих на Земле, от 10 до 50 раз внутри групп с одинаковым уровнем организации. Так, лабораторные грызуны живут не более 2–3 лет, тогда как многие другие грызуны такого же размера живут до 5–10 лет и более (Finch, Ruvkun, 2001). Результаты большинства исследований долгожительства у близнецов свидетельствуют о том, что наследуемость ПЖ у человека не превышает 50% (Finch, Ruvkun, 2001). Особую значимость имеют результаты исследования шведских близнецов, которое включало большую группу близнецов, воспитывавшихся в разных семьях. Оказалось, что максимум одна треть варибельности в ПЖ может быть обусловлена генетическими факторами, тогда как почти все остальные различия связаны с факторами окружающей среды. Однако потомки столетних имеют по крайней мере в 4 раза больше шансов прожить более 85 лет, чем дети тех, кто умер до 73 лет (Perls et al., 1998). Продолжительность жизни близнецов ограничивается специфическими генами, которые, например, определяют предрасположенность к ожирению или атеросклерозу.

### 1.2.2. Наследственное преждевременное старение

Наследственное сокращение ПЖ проявляется в болезнях преждевременного старения (прогериях) (Михельсон, 1996; Richardson, 2003). Такие заболевания встречаются чрезвычайно редко ( $< 1 : 10^6$ ). Выделяют две основные формы наследственных прогерий: синдром Хатчинсона—Гилфорда (прогерия детей) и синдром Вернера (прогерия взрослых). Синдром Вернера, а также два других аутосомальных рецессивных нарушения стабильности генома — синдром Блума и синдром Ротмунда—Томсона, характеризуются преждевременным старением, обусловленным мутациями в генах, кодирующих семейство геликаз

<sup>1)</sup>Приводим список остальных сокращений, используемых в этой главе: АФК — активные формы кислорода, СОД — супероксид-дисмутаза (фермент), т. п. н. — тысяч пар нуклеотидов, ОКП — ограничение калорийности питания, IGF-1 — инсулинподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor-1).

RecQ-ферментов, ответственных за поддержание целостности генома (Bohr, 2002). Ген, определяющий развитие синдрома Вернера (*WRN*), был клонирован. Наследственная нестабильность генома — главная черта, связывающая эти три синдрома на клеточном уровне, проявляющиеся также различными хромосомными нарушениями (Mohaghash, Hickson, 2001).

К сегментарным прогериям относят синдром Кокейна и атаксию-телангиоэктазию (Martin, 1982). Оба синдрома характеризуются дефектами репарации ДНК, причем если при синдроме Кокейна случаи новообразований не описаны, то атаксия-телангиоэктазия характеризуется повышенной почти в 1200 раз частотой развития новообразований по сравнению с контролем (Lehmann, 1985). Смерть обычно наступает в подростковом возрасте при нарастающих проявлениях нейродегенеративных процессов.

### 1.2.3. Репродуктивное поведение и эволюция продолжительности жизни

В настоящее время распространена точка зрения, согласно которой генетическая программа развития исчерпывается достижением репродуктивного успеха (Hayflick, 1998). С эволюционной точки зрения длительный период репродукции дает виду преимущества, тогда как выживание особи после этого периода снижает выживаемость вида. Ряд недавних публикаций, касающихся связи между возрастом рождения детей и продолжительностью жизни родителей, привлек к этой проблеме пристальное внимание. Было показано, что женщины, которые прожили 100 и более лет, в 4 раза чаще рожали детей после 40 лет, чем те, которые прожили не более 73 лет (Perls et al., 1997). По мнению авторов, поздняя менопауза может быть фактором, способствующим долголетию.

Анализ данных о числе детей и возрасте их родителей в семьях британских аристократов выявил, что эти показатели коррелируют с ПЖ (Westendorp, Kirkwood, 1998). Возраст первых родов был наименьшим у умерших рано и наибольшим у проживших более 80 лет. Больше шансов дожить до 100 лет имели те женщины, которые родили первенца после 40 лет. Интересно, что и мужчины жили дольше, если число произведенных ими детей было не слишком велико. Авторы делают вывод о том, что, несмотря на некоторую наследуемость ПЖ, каждый человек должен выбирать между долголетием и продолжением рода.

Проанализировав данные о гетерозиготности генома у 77 зоологических и 30 ботанических видов, Ю. П. Алтухов (1996) установил, что она с большой степенью достоверности коррелирует со скоростью полового созревания и отрицательно — с ПЖ. Чем больше индивидуальная гетерозиготность, тем большие энергетические затраты организма приходится на этот период онтогенеза, выше темпы развития, раньше наступает половозрелость и возраст первой репродукции, и, соответственно, короче оказывается жизнь. Подчеркивается, что долгожительство человека, как и у других биологических видов, определяется высокой индивидуальной гомозиготностью. По данным Ю. П. Алтухова и В. А. Шереметьевой (2000), исследовавших 15 этнических



популяций в северо-евроазиатских регионах, существует значительная позитивная корреляция между гомозиготностью, определенной по 22 локусам полиморфизма, и долголетием человека. К аналогичному выводу пришли Vonafe и соавт. (2001), обнаружившие с помощью новой *inter-Alu* PCR технологии увеличение гомозиготности у столетних.

Другим аспектом проблемы является оценка генетического груза мутаций, полученных в процессе старения родителями, для их потомства. Частота мутаций в половых клетках мужчин много выше, чем у женщин, и пропорциональна возрасту, и в случае отцовства в позднем возрасте потомство подвергается большему риску генетических нарушений и, соответственно, риску иметь меньшую ПЖ (Crow, 1997). Особенно это касается дочерей старых отцов, у которых ПЖ явно короче. В сперматогенных клетках старых мышей частота мутаций была увеличена по сравнению с таковой у молодых самцов или особей среднего возраста (Walter et al., 1998). В опытах на крысах не наблюдалось различий в ПЖ потомства, произведенного молодыми (3-мес.) самками и самцами и молодыми самками и старыми (27-мес.) самцами, однако потомство старых самцов было значительно более чувствительно к канцерогенному действию N-нитрозометилмочевины (Anisimov, Gvardina, 1995), что свидетельствует о накоплении с возрастом генетических повреждений в мужских половых клетках. В эпидемиологических исследованиях установлен повышенный риск развития опухолей нервной системы, ретинобластомы и острого лимфобластного лейкоза у потомства старых родителей, особенно отцов (Hemminki, Kuuroonen, 1999; Dockerty et al., 2001).

#### 1.2.4. Гены гибели и долголетия

На рис. 1.1 и в табл. 1.2 приведены сведения об основных генах, участвующих в регуляции продолжительности жизни самых различных организмов — от дрожжей до человека. Все эти гены имеют гомологи среди генов человека. Исследования в этом направлении — одно из перспективнейших направлений в современной геронтологии, требующее самого современного оборудования и существенных средств для выполнения становящихся рутинными исследований генетических маркеров старения и ассоциированных с возрастом заболеваний.

В настоящее время нет сомнений в том, что существуют гены, которые влияют на продолжительность жизни и долголетие. Гены долголетия могут проявлять себя различным образом. Так, частичное или полное выключение (нокаут) некоторых генов может увеличивать или уменьшать ожидаемую продолжительность жизни. Таким же эффектом может обладать суперэкспрессия гена или его какого-либо аллеля. R. N. Butler и соавт. (2003) полагают, что существует семь категорий генов, влияющих на долголетие.

1. *Гены, являющиеся «причиной» старения.* К этой гипотетической категории относят гены, которые вызывают процесс старения. Подавляющая часть геронтологов убеждены в том, что у большинства видов животных, включая человека, такие гены отсутствуют, поскольку гены, способствующие старе-



Рис. 1.1. Гены, участвующие в процессах старения и канцерогенеза (Anisimov, 2001)

нию, вероятно, должны приводить к снижению репродуктивной способности и поэтому должны элиминироваться естественным отбором.

2. *Гены, влияние которых на долголетие обусловлено их модулирующим действием на риск возникновения в раннем возрасте патологических процессов и заболеваний.* Мутации таких генов вызывают заболевания, существенно укорачивающие продолжительность жизни, но вовсе не обязательно оказывают влияние на собственно процесс старения. Из большого списка генов, мутации которых вызывают различные заболевания, к генам долголетия можно отнести лишь такие, мутантные аллели которых определяют многие аспекты старения. Примерами таких генов у человека могут быть гены *RB* и *BRCA1*, ген прогерии Хатчинсона—Гилфорда и некоторые другие.

3. *Гены, которые определяют индивидуальный характер старческих проявлений.* Таких генов, возможно, тысячи, если не десятки тысяч, как у мышей, так и у человека. У беспозвоночных эти гены труднее идентифицировать, поскольку смерть у таких организмов трудно связать с какой-либо определенной патологией. Различие в таких генах у человека позволяет понять, как скоро тот или иной человек поседеет или облысеет, разовьется ли у него остеопороз, болезнь Альцгеймера, макулярная дегенерация или иное ассоциированное с возрастом заболевание.

4. *Гены, варианты которых могут увеличивать ожидаемую продолжительность жизни и максимальную продолжительность жизни.* Такие гены были обнаружены в модельных системах, особенно у нематод и дрозофил. Первые примеры такого рода генов описаны у мышей. К ним могут быть отнесены гены, регулирующие ответ на гормон роста, передачу сигнала IGF-1 и ответ на стресс. Эти гены регулируют механизмы, модулирующие скорость старения. Хорошим примером этой категории могут быть карликовые мутантные мыши Снелл (*Pit-1*), которые не только долго живут, но у которых замед-

Таблица 1.2

Гены, существенно увеличивающие продолжительность жизни организмов (полная библиография работ приведена в (Анисимов, 2003))

Вид	Ген	Функция	Модификация гена	Увелич. ПЖ, %
Дрожжи	<i>V-Ha-ras</i>	Вирусный онкоген	Суперэкспр.	100
Плодовые мухи	<i>Mth</i>	Гомолог мембранного GTP-связывающего белка	Мутация	35
	<i>Indy</i>	Ко-переносчик Na-дикарбоновых метаболитов в цикле Кребса	Мутация	100
	<i>Chico</i>	Субстрат рецептора инсулина	Нокаут	48
	<i>InR</i>	Инсулинподобный рецептор	Мутация	50
	<i>sod-1</i>	Cu/Zn-супероксид-дисмутаза	Суперэкспр. в мотонейронах	40
	Нематоды	<i>age-1</i>	Фосфатидил-инозитол-3-кираза	Мутация
<i>Che-3</i>		Тяжелая цепь цитозольного ди-неина	Мутация	50–100
<i>daf-2</i>		Гомолог гена рецептора инсулина человека	Мутация	100
<i>isp-1</i>		FeS-белок митохондриального комплекса III	Мутация	60–100
<i>osm-5</i>		Член семейства TPR	Мутация	100–150
<i>tkr-1</i>		Рецептор тирозинкиназы	Суперэкспр.	40–100
<i>unc-13</i>		Фактор синаптической передачи	Мутация	150
<i>unc-64</i>		Гомолог синтаксина	Мутация	70–150
Мыши	Тиоредоксин	Восстанавливает окисленные группы в белке	Суперэкспр.	30
	<i>Prop-1</i>	Гипофизарно-специфический транскрипционный фактор	Мутация	50–65
	<i>Pit-1</i>	Гипофизарно-специфический транскрипционный фактор-1	Мутация	45
	<i>Ghr<sup>-/-</sup></i>	Рецептор гормона роста	Нокаут	25
	<i>Igfr<sup>-/-</sup></i>	Рецептор IGF-1	Част. нокаут	16
	<i>FIRKO</i>	Рецептор инсулина в адипоцитах	Нокаут	30
	<i>p66<sup>shc</sup></i>	Адапторный белок окислительного стресса	Выкл. гена (нокаут)	30
	<i>α-MUPA</i>	Активатор плазминогена	Суперэкспр.	20
Клетки человека	<i>TERT</i>	Каталитическая субъединица теломеразы	Суперэкспр.	↑ число удвоений

лено старение иммунной системы (клеточное старение), замедлено накопление перекрестных сшивок коллагена (экстрацеллюлярное старение) и замедлено развитие летальных заболеваний и таких патологических процессов, как артриты. Аллели таких генов существуют и у человека, но их много труднее выявить у долгоживущих видов, чем у короткоживущих.

5. *Естественно наблюдаемые комбинации аллелей генов, влияющие на старение и тем самым влияющие на ожидаемую продолжительность жизни.* Если такие полиморфные генетические локусы, которые влияют на скорость старения у различных видов животных, и существуют, то они вызывают большое число небольших проявлений и по крайней мере несколько определяемых больших эффектов, как это было показано на мышах (Miller et al., 2002; Jackson et al., 2002).

6. *Гены, предположительно влияющие на скорость старения, определяемую функцией кодируемых ими белков (так называемые «гены, страхующие долголетие»).* Примерами могут быть гены, кодирующие белки репарации или предотвращающие повреждение компонентов клетки. При некоторых условиях естественно встречающиеся аллели таких генов могут изменять скорость старения. Таким эффектом, например, обладает ген метионин сульфоксид редуктазы (Moskovitz et al., 2001; Ruan et al., 2002). Поскольку такие гены существуют у мышей, вполне вероятно, что такого рода гены, например репарации ДНК или антиоксидантной защитной системы, могут влиять на долголетие человека.

7. *Гены, определяющие межвидовые различия ожидаемой продолжительности жизни.* Эти действительно гены долголетия представляют большой интерес, и их обнаружение позволит понять огромные различия в скорости старения между различными видами животных, такими как круглый червь, плодовая муха, мышь и человек, а также ответить на вопрос, почему грызуны и птицы одного размера (например, крыса и морская свинка) или различные виды грызунов или рыб (например, мышь или голая землеройка) иногда имеют необычайно большую продолжительность жизни. Пока невозможно какой-либо ген определенно отнести к этой категории, но предполагается, что эти гены должны регулировать течение множества процессов развития и дегенерации, как это делает, например, ограничение калорийности питания, но в значительно большей степени.

Данные, полученные в опытах с низшими организмами (дрожжами, круглыми червями, плодовыми мушками), свидетельствуют о том, что старение и долголетие в определенной мере зависят от реакции на разнообразные стрессорные факторы (De Benedictis et al., 2001). У позвоночных иммуно-нейро-эндокринная саморегулирующаяся система способна длительно эффективно функционировать, несмотря на накапливающиеся с возрастом повреждения. В этой связи заслуживает внимания развиваемая С. Franceschi и соавт. (2000с) точка зрения, что старение млекопитающих является последствием хронического стресса. Способность восстанавливаться после стресса с возрастом снижается. В генетически гетерогенных популяциях людей динамика способности поддерживать адекватно, т. е. в сопоставимых с реакцией здоровых лиц пределах, реакцию на стресс весьма сходна с зависимостью выживаемости

от возраста (De Benedictis et al., 2001). Здоровые столетние (Franceschi et al., 2000a), по-видимому, представляют собой самый «хвост» такой кривой, которая формируется наиболее эффективно адаптирующимися индивидуумами, т. е. теми, кто обладает способностью постоянно «перенастраивать» себя перед лицом возникающих во времени проблем.

### 1.3. Молекулярные механизмы старения

#### 1.3.1. Метилирование ДНК и старение

Возрастное деметилирование ДНК (снижение содержания 5-метилцитозина в ДНК), впервые описанное Б. Ф. Ванюшиным и соавт. (Vanyushin et al., 1973), может иметь определенное значение в возрастных изменениях активности генов. С другой стороны, гиперметилирование aberrантных участков ДНК, линейно увеличивающееся с возрастом в разных тканях, как полагают, может способствовать накоплению мутаций, ускоренному старению и развитию рака (Yuasa et al., 2002).

#### 1.3.2. Гликозилирование белков и ДНК

Интерес к реакции между глюкозой и белками, известной как реакция Мейяра (Maillard), значительно вырос после того, как стало очевидно, что глюкоза способна ковалентно, без участия ферментов, модифицировать белки в условиях *in vivo* (Кудинов, 1994). Была выявлена группа мембранных белков, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулинов, которые выполняют функцию рецепторов для глубоко гликолизированных (AGE) молекул (Vlassara et al., 1985). Неэнзиматическое гликозилирование биологически важных молекул становится все более важной областью в изучении диабета и процесса нормального старения. Гипергликемия способствует образованию AGE и активных форм кислорода (АФК) (Кудинов, 1994; Facchini et al., 2000) и накоплению делеций в мтДНК и других мутаций в клетках мышечной оболочки сосудов (Fukagawa et al., 1999). При нелеченном диабете с высоким уровнем глюкозы наблюдаются многие признаки ускоренного старения, такие как нарушенное заживление ран, катаракта, повреждения сосудов и капилляров и повышенный риск развития рака (Dilman, 1994). Накопление маркера AGE пентозидина ускорено при диабете и рассматривается как адекватный маркер старения (Ulrich, Cerami, 2001). Снижение уровня глюкозы, например, при ограничении калорийности питания приводит к снижению как гликозилирования белков, так и перекисного окисления липидов. Определяющим негативный эффект гликозилирования является не собственно присоединение глюкозы к долгоживущим белкам, а происходящее вследствие этого их окислительное повреждение, обусловленное свободными радикалами. Нуклеотиды ДНК также подвергаются неэнзиматическому гликозилированию, что приводит к мутациям из-за прямого повреждения ДНК и инактивации систем репарации ошибок рекомбинации. В настоящее время изучаются подходы к предупреждению влияния гликозилирования на долгоживущие белки с помощью фармакологических и генетических воздействий. Так, использование

аминогуанидина может быть полезным в лечении обусловленных возрастом и диабетом осложнений. Показано, что он предупреждает изменение базальной мембраны, атеросклероз и поражение почек при диабете. Введение мышам и крысам антидиабетических бигуанидов приводило к замедлению старения репродуктивной системы, увеличению ПЖ животных и снижению у них частоты развития новообразований (Анисимов, 2003).

### 1.3.3. Возраст и частота мутаций

Среди современных теорий старения, основанных на предположении, что ДНК является основной мишенью в клетке, доминирует теория соматических мутаций, согласно которой старение является результатом взаимодействия различных эндогенных и экзогенных повреждающих агентов с генетическим материалом клетки и постепенного накопления случайных мутаций в геноме соматических клеток (Vijg, 2000; Розенфельд, 2001). 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.

Накопление с возрастом таких мутаций в различных органах и тканях является основным фактором, определяющим развитие возрастной патологии, включая рак (Vijg, 2000; Vijg, Dolle, 2002; Анисимов, 2003). При изучении с помощью FISH-метода хромосомных повреждений (транслокаций и дисцентриков) в лимфоцитах доноров и лиц в возрасте от 4 до 85 лет, подвергшихся неконтролируемому облучению в низких дозах за 1–4 года до исследования, установлено более быстрое увеличение с возрастом стабильных повреждений в хромосомах у облученных людей (Воробцова и др., 1999). Исследование функциональных особенностей хромосом при старении показало, что снижение интенсивности репарации ДНК и повышение частоты мутаций в глубокой старости являются вторичными по отношению к гетерохроматинизации (конденсации эу- и гетерохроматических районов хромосом) (Лежава, 2001).

Представляется весьма существенным вывод о неоднозначности возрастной динамики накопления соматических мутаций в различных органах и тканях. На трансгенных мышах, несущих шаттл-вектор LacZ, было установлено, что увеличение частоты соматических мутаций в печени происходит равномерно с рождения до глубокой старости, тогда как в головном мозгу она нарастает только от рождения до 4–6 месяцев жизни, а затем не изменяется. Перестройки генома постепенно накапливаются в печени до 27-месячного возраста, после чего их число резко увеличивается, тогда как в головном мозге они встречаются значительно реже и с возрастом их частота не увеличивается. В сердце и тонкой кишке мышей в молодом возрасте характер и спектр мутаций практически идентичен и представлен в основном транзигциями GC → AT и 1-бр делециями, тогда как у старых мышей характер мутаций в этих органах был различен. В тонкой кишке накапливались только точечные мутации, включая GC → TA, GC → CG и AT → CG трансверсии и GC → AT транзигции, тогда как в сердце старых мышей около половины всех мутаций были представлены большими геномными перестройками. Остальные же мутации,

аккумулирующиеся в сердце, были представлены транзициями GC → AT в локусах CpG (Dolle et al., 2000). Наибольшая интенсивность возникновения спонтанных хромосомных повреждений наблюдается в молодом возрасте, а по мере старения темп спонтанного мутагенеза снижается (Bohr, Anson, 1995). Интересно, что нокаутные *Trp53*<sup>-/-</sup> мыши, погибающие обычно до возраста 6 мес. от рака, накапливали мутации в селезенке и, в меньшей степени, в печени быстрее, чем мыши дикого типа или гетерозиготы (Giese et al., 2002).

Было установлено, что в нормальных тканях человека накапливаются клонально распространяющиеся мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) (Coller et al., 2001; Nekhaeva et al., 2002). Обнаружение делеций мтДНК в мышцах человека, так же как доказательства частичного удвоения мтДНК в тканях пожилых людей, позволяет предполагать важную роль клональной экспансии мутированной мтДНК в возрастном увеличении системного окислительного стресса в целом организме (Bodyak et al., 2001). Установлена также существенная тенденция к увеличению по мере старения частоты мутаций в антионкогене *p53* как в нормальных, так и опухолевых тканях (Liang et al., 1999). Simpson (1997) высказал предположение, что в организме пожилых людей накапливается достаточное количество мутаций, которые могут дать начало многостадийному процессу канцерогенеза.

### 1.3.4. Возраст и репарация ДНК

Одной из причин накопления повреждений ДНК с возрастом может быть снижение эффективности систем ее репарации. В ряде работ установлена положительная корреляция между продолжительностью жизни вида и скоростью репарации ДНК, поврежденной ультрафиолетовым светом или ионизирующей радиацией (Burkle, 2002). Большой интерес представляют данные о видовых различиях в специфической репарации ДНК, поврежденной алкилирующими агентами, в частности, о различиях в скорости удаления из ДНК промутагенного основания 0<sup>6</sup>-метилгуанина. Оказалось, что печень человека примерно в 10 раз быстрее удаляет 0<sup>6</sup>-метилгуанин, чем печень крысы. Значительно быстрее 0<sup>6</sup>-метилгуанин элиминировался также из лимфоцитов и фибробластов человека, чем из аналогичных тканей мыши (Likhachev, 1990). Точная оценка способности организма репарировать специфические повреждения затруднена и часто бывает ошибочной. В большинстве исследований возрастной динамики репаративной активности ДНК оценивалась фаза синтеза ДНК при эксцизионной репарации. Главный вывод из этих работ, выполненных преимущественно на культурах клеток, состоит в том, что эффективность репаративных систем ДНК не снижается с возрастом. Однако нельзя исключить, что при старении системы репарации ДНК чаще ошибаются, что приводит к накоплению мутаций (Vijg, 2000). В любом случае определенная степень несовершенства является главной чертой систем репарации ДНК.

Большой интерес представляют данные о возрастных изменениях репарации различных типов повреждений ДНК. При амплификации (увеличении числа копий) фрагментов транскрибируемых (*β*-актин, *p53*) и нетранскри-



бируемых (тяжелой цепи иммуноглобулина IgE) генов в ДНК мозга и селезенки гамма-облученных и необлученных крыс в возрасте 2 и 28 месяцев, было установлено, что степень амплификации фрагментов этих генов в ДНК старых крыс была существенно ниже, чем у молодых крыс. Репарация повреждений ДНК в мозге крыс разного возраста не отличалась в течение 30 мин после облучения (быстрая фаза репарации), но была существенно замедлена в последующие 5 часов (медленная фаза репарации) в мозге старых крыс (Ploskonosova et al., 1999). Радиационная повреждаемость ДНК стволовых клеток кишечного эпителия мышей разных линий и возраста примерно одинакова, однако скорость репарации этих повреждений с возрастом снижается. Способность диплоидных фибробластов человека к репарации индуцированных  $\gamma$ -излучением одонитевых разрывов ДНК достоверно снижается с увеличением возраста донора.

### 1.3.5. Изменения структуры и функции генов при старении

При старении может изменяться не только структура генов, но и направление их функционирования. С возрастом в соматических клетках накапливаются не только мутации, но и хромосомные перестройки (Vijg, 2000; Vijg, Dolle, 2002). Полагают, что изменения хроматина могут играть главную роль в связанных с возрастом изменениях регуляции экспрессии генов. Ацетилирование гистонов, которое, предположительно, изменяет взаимодействие гистон-ДНК и делает ДНК более доступной, снижается по мере старения на 30–70%. Важную роль в увеличении продолжительности жизни, как это показано в опытах на дрожжах и *C. elegans*, играют деацетилазы гистонов, в частности, SIR2 и RPD3 (Chang, Min, 2002). Установлено, что в целом транскрипционная активность клетки при старении организма снижается (Roy et al., 2002). Однако уровень общей РНК остается постоянным за счет снижения скорости обновления РНК. В большинстве исследований была найдена хорошая корреляция между связанными с возрастом изменениями уровней мРНК и уровнем белка (или ферментативической активностью), обусловленным различными видами мРНК. Это было показано на печени крыс в отношении альбумина, альфа(2 $\mu$ )-глобулина и супероксиддисмутазы и каталазы.

### 1.3.6. Роль окислительного стресса в старении

Одной из наиболее плодотворно развивающихся в последние годы фундаментальных теорий является свободнорадикальная теория старения, практически одновременно выдвинутая в середине XX века D. Harman (1956) и Н. М. Эмануэлем (1958). Эта теория объясняет не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов (сердечно-сосудистые заболевания, возрастные иммунодепрессия и дисфункция мозга, катаракта, рак и некоторые другие). Согласно этой теории, продуцируемые главным образом в митохондриях клеток активные формы кислорода (АФК) вызывают повреждения мембран, коллагена, ДНК, хроматина, структурных белков, участвуют в регуляции внутриклеточного уровня кальция и т. д. (Shigenaga



et al., 1994; Кольтовер, 1998; Skulachev, 2001; Воейков, 2002; Varja, 2002; Лю, 2003). Показано, что видовая ПЖ прямо коррелирует с активностью СОД, содержанием  $\beta$ -каротина,  $\alpha$ -токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови (Cutler, 1991). У долгоживущих линий *D. melanogaster* экспрессия СОД, каталазы, глутатионредуктазы и ксантиндегидрогеназы была достоверно большей, чем у короткоживущих линий мух (Arking et al., 1996). Выявлена положительная корреляция между ПЖ млекопитающих и резистентностью их клеток к окислительному стрессу, вызываемому различными агентами (Karahi et al., 1999).

Установлена высокая корреляция между активностью основного обмена, активностью СОД и максимальной ПЖ у животных 14 видов, включая человека. Выявлено существенное накопление с возрастом продуктов окислительного повреждения белков свободными радикалами, генерируемыми нейтрофилами (Pleshakova et al., 1998). При длительном наблюдении за экскрецией с мочой продуктов окислительного повреждения ДНК 8-оксигуанина (8-ОНГ) и его дезоксирибуноклеозида (8-ОНдГ) у мышей и крыс обнаружено снижение их величины с возрастом (Обухова и др., 1997), что может отражать снижение эффективности их репарации, поскольку при этом увеличивается их содержание в ДНК печени, почек и желудка (Ames, 1989). У крыс ОХYS с ускоренным старением выявлена дисфункция митохондрий и нарушения поведения, свойственная нейродегенеративным заболеваниям (Колосова и др., 2001).

В пользу свободнорадикальной теории старения говорят эксперименты, в которых трансгенные линии *D. melanogaster* с дополнительными копиями генов, обеспечивающих избыточную активность СОД и каталазы, жили на 20–37% дольше контрольных мух, тогда как мухи с избыточными копиями генов лишь одного из этих ферментов антиокислительной защиты таким эффектом не обладали (Ort, Sohal, 1994). Витамин Е, мелатонин и некоторые синтетические антиоксиданты увеличивали ПЖ дрозофил, мышей и крыс (Harman, 1998; Reiter, 1999; Газиев и др., 1997; Anisimov et al., 2001). На модели экспериментальной мозговой ишемии установлено, что применение обладающего свойствами антиоксиданта карнозина существенно уменьшает смертность и улучшает функцию мозга у крыс. При ишемии сердца карнозин защищает кардиомиоциты от повреждения и улучшает сократимость сердечной мышцы (Болдырев, 1998).

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. Противодействие ему может играть существенную роль в механизме геропротекторного действия эндогенных и экзогенных антиоксидантов.

[ . . . ]

Предлагаемая вниманию читателей монография не имеет аналогов в мировой литературе и обобщает современные представления о месте математического моделирования старения и возрастной патологии в настоящем и будущем геронтологии.

Для описания этого направления оказалось удобным применить термин “in silico” — изучение процессов «в кремнии», т. е. на компьютерных моделях.

В книге дается обзор перспективных направлений в исследованиях старения, включая анализы демографических процессов, молекулярных, клеточных и физиологических механизмов старения, роли повреждений и репарации ДНК, пролиферации и апоптоза, в которых применение математического моделирования имеет большие перспективы.

Особое внимание уделено результатам и перспективам математического моделирования в экспериментальной геронтологии, включая моделирование старения лабораторных животных (червей, мух, мышей, крыс) и человека.