



Междисциплинарное моделирование системных механизмов управления репродукцией и старением

В. Н. Новосельцев¹, Р. Аркин², Ж. А. Новосельцева¹, А. И. Яшин³

¹Институт проблем управления им В. А. Трапезникова, г. Москва

²Уэйн Стейт Университет, г. Детройт, США

³Университет Дьюка, г. Дюрам, США

Представлен краткий обзор работ, связанных с междисциплинарным моделированием старения и репродукции. Рассмотрена модель, в которой предполагается, что темп индивидуального старения организма пропорционален темпу потребления кислорода и его оксидативной уязвимости. Старение представлено как снижение с возрастом способности организма перерабатывать в энергию вещества, поступающие из окружающей среды. На основе модели оксидативных повреждений и модели смерти от старости построена общая схема моделирования жизненного цикла организма, с помощью которой выполнен анализ системных механизмов управления репродукцией и старением плодовых мушек (*Drosophila* и *Ceratitis capitata*).

ВВЕДЕНИЕ

Согласно оксидативной теории старение понимается как повреждение клеточных структур организма оксидативными радикалами, которое с 1990-х гг. в литературе рассматривается в качестве общей причины старения [1, 2]. Тем не менее, вплоть до настоящего времени прямой связи между старением и накоплением оксидативных повреждений ни у одного вида животных найдено не было [3, 4]. В то же время были обнаружены глубокие аналогии между человеком и животными. Например, оказалось, что с возрастом и у тех, и у других растет концентрация белковых карбониллов [5–7], а эксперименты на животных позволили понять роль генетических факторов в старении вообще [8–10] и, в частности, в достижении долголетия у человека [11, 12].

После обнаружения удивительного сходства между геномом человека и животных (общие гены у человека и плодовых мушек составляют до 80%) начался активный поиск аналогий между ними. Одновременно усилился и интерес к биологии мушек видов *Drosophila* и *Ceratitis capitata* (средиземноморская плодовая мушка Medfly — Mediterranean fruit fly) как прототипов по изучению различных заболеваний у человека [13]. Подтвердилось старое высказывание Уильяма Роуза, что вид *Drosophila* представляет собой уникальный объект для изучения, “поскольку лишь немногие аспекты ее биологии не привлекли внимания” [14].

В настоящей публикации мы подводим промежуточные итоги работы по математическому моделированию механизмов управления, которые проводились в Инсти-

туте проблем управления им. В. А. Трапезникова РАН в содружестве с Институтом демографических исследований Общества им. Макса Планка (г. Росток, Германия). Эти механизмы реализуются в живых организмах и направлены на поддержание их существования в течение интервала времени, необходимого для получения потомства, тем самым обеспечивая сохранение биологических видов в условиях меняющейся среды.

1. МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАРЕНИЯ И СМЕРТНОСТИ

В качестве концепции, наиболее адекватно отражающей накопленный запас знаний о механизмах старения, чаще всего выступает теория оксидативных повреждений [15, 16]. Особую роль в ней играют свободные радикалы¹ кислорода (ионизированный кислород O_2^- , пероксид водорода H_2O_2 и гидроксил OH^-) — высокотоксичные вещества, которые вступают в реакции с биологическими макромолекулами и повреждают их. В организме в ходе нормального обмена веществ от 1 до 3% всего потребляемого кислорода превращается в свободные радикалы [16, 17]. Кроме того, во всех организмах существует система ферментной антиоксидантной защиты, включающая в себя ферменты супероксид дисмутазу, каталазу, пероксидазу и др. Защита организма от

¹ Свободные радикалы — кинетически независимые частицы, характеризующиеся наличием неспаренных электронов.

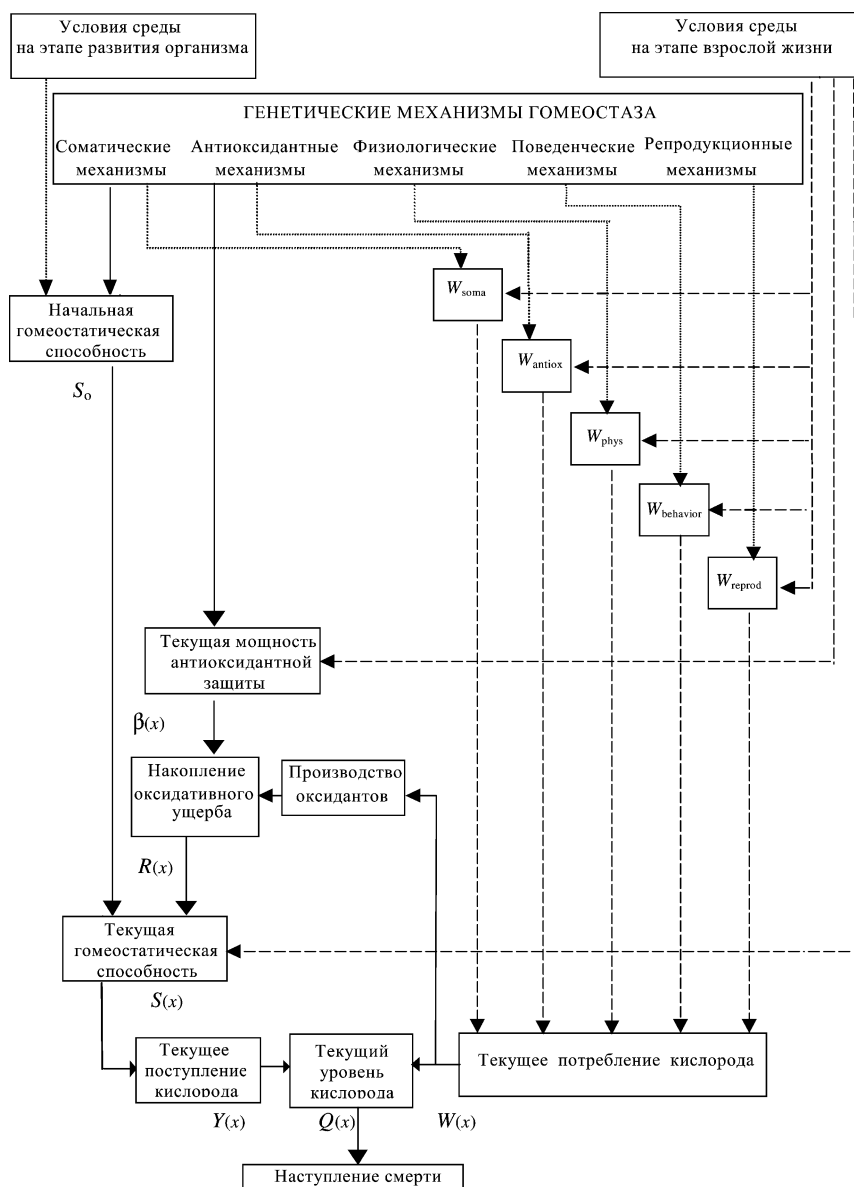


Рис. 1. Взаимодействие генетических, физиологических и поведенческих факторов в процессе старения и смерти организма

действия оксидантов связана как с сокращением числа повреждений, так и с их восстановлением. Эти данные позволяют предложить модель старения в виде следующих постулатов [18].

1. Скорость старения индивидуального организма (темп накопления оксидативных повреждений) определяется, с одной стороны, темпом потребления кислорода, а с другой — эффективностью механизмов антиоксидантной защиты.

2. Старение можно представить как снижение гомеостатической способности² организма в результате накопления оксидативных повреждений.

² Гомеостатическая способность происходит от термина “гомеостаз” — свойства организмов поддерживать свою жизнедеятельность в меняющихся условиях среды.

3. Следствием старения является снижение энергетического ресурса организма с возрастом, а его истощение приводит организм к естественной смерти от старости.

Первый постулат по существу представляет собой основной тезис теории оксидативных повреждений. Второй подчеркивает связь старения с возрастным снижением гомеостатической способности организма (в отличие от обычного для биogerонтологии анализа накопления оксидированных белков и других веществ с возрастом). Третий постулат отвечает концепции Фриза—Хейфлика [19, 20] о естественной смерти от старости.

С точки зрения моделирования, эти постулаты представляют собой междисциплинарные интерфейсы, связывающие между собой различные дисциплинарные модели [21]. Действительно, второй постулат связывает процессы образования свободных радикалов (дисциплинарная область — биохимия) с повреждениями внутренних структур организма (биофизика). Третий постулат связывает энергетические процессы в организме (физика) с процессом умирания его клеток (физиология). Эти постулаты реализуют междисциплинарный подход, когда для решения сложной задачи можно ограничиться “стыковкой” знаний только в узком круге отношений [21].

Развертывание процесса старения в индивидуальном организме можно описать следующим образом (рис. 1). На этапе развития в организме формируется комплекс гомеостатических механизмов, мощность S которых определяется генотипом и зависит от условий развития [22]. При старении она уменьшается, и в возрасте x гомеостатическая способность S обозначается как $S(x)$. Генотип определяет и подверженность организма действию оксидантов. “Уязвимость” гомеостатических систем описывается функцией $\beta(x)$. Окружающая среда на протяжении жизни влияет как на гомеостатическую способность $S(x)$, так и на уязвимость $\beta(x)$.

Существенным элементом модели является сложный характер энергетического баланса. Временной паттерн $W(x)$, т. е. зависимость потребления кислорода от возраста, включает в себя несколько компонент — потребление кислорода на поддержание соматической структуры организма (W_{soma}) и на реализацию антиоксидантной защиты (W_{antiox}), текущие расходы на поддержание двигательной активности (W_{phys}) и работу физиологических механизмов гомеостаза ($W_{behavior}$). В репродуктивных возрастах кислородный бюджет включает в себя расходы на производство потомства (W_{reprod}).

С началом потребления кислорода в организме непрерывно возникают оксидативные частицы и накапливается оксидативный ущерб. Темп производства оксидативных частиц пропорционален скорости потребле-



ния кислорода, но из-за действия антиоксидантной защиты темп накопления ущерба $R(x)$ оказывается намного меньше темпа производства частиц. Накопление повреждений, нарушая работу различных подсистем организма, приводит к снижению его текущей гомеостатической способности $S(x)$. Уменьшающаяся с возрастом эффективность механизмов приводит к снижению темпа доставки кислорода. Уровень кислорода $Q(x)$ в митохондриях³ медленно снижается, а после достижения им нулевого уровня наступает смерть от старости.

Механизмы, представленные на рис. 1, работают в двух временных масштабах [23]. С одной стороны, в быстром масштабе времени функционируют механизмы физиологического гомеостаза и протекают поведенческие и репродуктивные реакции. С другой стороны, накопление оксидативного ущерба и снижение гомеостатической способности с возрастом протекают в медленном масштабе времени. У насекомых единица измерения “быстрого времени” — час (потребление кислорода измеряется в миллилитрах в час), а “медленного” — сутки.

Гомеостатическая модель конструктивна в том смысле, что каждый из ее элементов легко описывается с помощью формул и уравнений. В зависимости от того, как и с какой степенью детализации описаны эти элементы, можно получать разные математические модели старения. Ниже именно эти различия окажутся существенными при рассмотрении различных направлений в исследовании механизмов управления репродукцией и старением плодовых мушек.

1.1. Гомеостатическая модель старения

Попытки построения формализованных моделей старения и смертности, основанные на гомеостатических идеях, были предприняты еще в 1960-х гг. [24, 25]. Эти работы внесли существенный вклад в развитие концепций старения. Однако они носили формальный характер и не были связаны с конкретными физиологическими механизмами.

В основе гомеостатической модели старения лежит понятие гомеостатической способности организма, которая характеризует его способность превращать топливо и окислитель, получаемые из окружающей среды, в энергию [22]. Кислород конвертируется в энергию АТФ в митохондриях, поэтому кислородный ресурс организма можно представить его как митохондриальное напряжение кислорода. Общая способность системы преобразовывать атмосферный кислород в энергию определяется ее гомеостатической способностью $S(x)$. Строго говоря, гомеостатическая способность представляет собой обобщение коэффициента усиления в законе диффузии Фика [26]. Она может быть представлена в виде такого коэффициента в цепи потока кислорода через множество барьеров между атмосферой и интра-митохондриальными поверхностями, на которых кислород и конвертируется в АТФ.

В свободные радикалы, которые “портят” гомеостатические механизмы в организме, переходит часть α потребляемого кислорода. Это приводит к уменьшению величины $S(x)$. Одновременно антиоксидантные защит-

ные и репарационные механизмы уменьшают скорость реального повреждения внутриклеточных элементов, так что фактически ущерб наносит лишь малая доля возникающего потока оксидативных частиц, $\gamma \ll 1$. Таким образом, в возрасте x повреждения наносятся со скоростью $\alpha\gamma W(x)$, где α и γ — константы.

В последнее время часто говорят о том, что у плодовых мушек темп потребления кислорода фактически не влияет на продолжительность жизни [27]. Это легко объясняется изменением параметров α и γ , определяющих оксидативную уязвимость (что, в частности, проявляется в увеличении сопротивляемости стрессам у долгоживущих мух): “сопротивляемость стрессу идет рука об руку с продолжительностью жизни” [28].

Представим внутриклеточную энергетическую систему как однородную структуру из N элементов, из которых в возрасте x нормально функционируют $n(x)$, а часть $N - n(x)$ описывает биологический эффект накопленного ущерба. Поскольку новые оксидативные частицы ударяют как в нормально работающие, так и в уже поврежденные элементы, число вновь повреждаемых элементов в единицу времени пропорционально отношению $n(x)/N$. Если считать, что одного удара достаточно, чтобы вывести элемент из строя, то в медленном времени x

$$\frac{dn(x)}{dx} = -\alpha\gamma W(x) \frac{n(x)}{N}. \quad (1)$$

Обозначая гомеостатическую способность одного элемента символом C , получаем, что общая гомеостатическая способность системы в возрасте x равна $S(x) = Cn(x)$. Тогда снижение гомеостатической способности системы во времени описывается квазиэкспоненциальной функцией

$$S(x) = S_0 \exp \left[-\int_0^x R(t) dt \right], \quad (2)$$

которая определяет возрастное снижение $S(x)$. Величина

$$R(x) = \beta W(x) \quad (3)$$

задает темп старения, где $\beta = \alpha\gamma/N$ — коэффициент оксидативной уязвимости системы. Внутриклеточное напряжение кислорода в быстром времени τ описывается уравнением

$$\frac{dQ(x+\tau)}{d\tau} = k\{S(x+\tau)[P - Q(x+\tau)] - W(x+\tau)\}. \quad (4)$$

Это уравнение задает “динамику первого порядка” между темпом потребления кислорода $W(x)$ и кислородным ресурсом $Q(x)$. Здесь x и τ — медленное и быстрое (физиологическое) время, соответственно; $\tau \ll x$, а k — масштабный коэффициент. Величина P — атмосферное напряжение кислорода, а $S(x+\tau)$, $Q(x+\tau)$ и $W(x+\tau)$, соответственно, гомеостатическая способность, кислородный ресурс и темп потребления кислорода в момент $(x+\tau)$. Возрастное снижение $S(x)$ приводит к уменьшению $Q(x)$. Когда устанавливается квазистационарный режим, производная $dQ(x+\tau)/d\tau$ в быстром времени τ оказывается равной нулю. Тогда возрастное снижение кислородного ресурса клетки записывается следующим образом:

$$Q(x) = P - W(x)/S(x). \quad (5)$$

³ Митохондрии — “энергетические станции” клеток, в которых потребляется кислород и производится необходимая для жизнедеятельности энергия.

2. СМЕРТЬ ОТ СТАРОСТИ

Причины смерти у организмов в естественных условиях и при искусственном содержании различны [29]. В отличие от лабораторных экспериментов, в природе животные редко доживают до старости. Если же индивидуальные организмы защищены от воздействий среды, то главной причиной смертности в популяции становится естественная смерть от старости.

Концепцию смерти от старости разработал Джеймс Фриз: "...Медицинская модель <...> предполагает, что смерть всегда является результатом развития болезни; если бы не было болезни, не было бы и смерти" [19, с. 131]. На самом деле, смерть наступит даже у тех организмов, которые никогда не болели. Действительно, в молодом организме гомеостаз поддерживается механизмами, возможности которых многократно превышают необходимый минимум. Однако с возрастом способность поддерживать гомеостаз уменьшается, и в какой-то момент резервы организма уменьшаются настолько, что его восстановление делается невозможным. Тогда любое нарушение приведет к фатальному результату, что и станет кажущейся причиной смерти. Аналогичную позицию занял и Леонард Хейфлик [21].

Смерть от старости наступит в некотором возрасте x_D , который определяется из уравнения (5) в случае $Q(x_D) = 0$. Хотя кислород не единственное вещество, участвующее в синтезе АТФ, высказанные положения работают всегда, если только $W(x)$ — гладкая функция возраста. Но если зависимость $W(x)$ меняется скачкообразно из-за сдвигов в окружающей среде, в модели появляется нелинейность. Действительно, если скачкообразное уменьшение доступности кислорода в митохондриях вызывает немедленное сокращение синтеза АТФ, то такое же увеличение кислородного ресурса может и не привести к немедленному возрастанию синтеза (например, при нехватке других компонентов, участвующих в синтезе).

3. МОДЕЛЬ СТАРЕНИЯ И УМИРАНИЯ ОРГАНИЗМА

Для описания индивидуального жизненного цикла конкретного взрослого насекомого надо определить начальное значение S_0 и идентифицировать его временные паттерны $\beta(x)$ и $W(x)$. Тогда цикл получается как решение уравнений (1)–(5) при заданных S_0 , $\beta(x)$ и $W(x)$. Если временные паттерны $\beta(x)$ и $W(x)$ заменить их усредненными за время жизни константами β_0 и W_0 , то значение S_0 легко выбрать так, чтобы получить нужную продолжительность жизни.

Вообще говоря, умирание организма представляет собой "быстрый" (в смысле уравнения (4)) процесс:

$$W(x + \tau) = W(x)\varphi_W(x, \tau); \quad S(x + \tau) = S(x)\varphi_S(x, \tau),$$

где $\varphi_W(x, \tau)$, $\varphi_S(x, \tau)$ — междисциплинарные интерфейсы [31]. Они описывают изменения в гомеостазе организма, которые приводят его к смерти.

4. МОДЕЛЬ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ

Чтобы смоделировать популяцию из N индивидов, придется N раз моделировать одного индивида [18, 32]. Фенотипическая вариабельность организмов в популяции вводится за счет индивидуальных значений S_0^i и W_0^i : значения S_0^i и W_0^i ($i = 1, 2, \dots, N$) разбрасываются вокруг значений S_0 и W_0 :

$$S_0^i = S_0 \cdot \xi_{S_i}; \quad W_0^i = W_0 \cdot \xi_{W_i}. \quad (6)$$

Обычно случайные величины ξ_{S_i} и ξ_{W_i} считаются гауссовыми со средним значением 1 и стандартными отклонениями σ_S и σ_W , соответственно. Величина β (см. формулу (3)) в этой модели не случайна. Моделируемые животные смертны, и для каждого из них можно определить возраст в момент смерти τ_D . Поскольку гауссово распределение бесконечно, в популяции возникают и организмы с $\tau_D^i \leq 0$ (обычно не более 0,5...1%), которые из рассмотрения исключаются.

Возможен и другой вариант введения фенотипической вариабельности, когда случайным образом разбрасывается только величина S_0^i в выражении (6), а потребление кислорода случайным образом изменяется на каждом шаге (программы Matlab позволяют легко реализовать этот прием). Оказывается, что в таком случае результат не меняется — кривые дожития остаются теми же, что и при использовании выражения (6). Однако легко видеть, что такой способ задания ближе к "классическому" подходу Стрелера—Милдвана [24].

При моделировании смерть от старости наступает, как правило, только в пожилом возрасте, а в реальных физиологических экспериментах имеет место и смертность в молодом возрасте от внешних причин. Поэтому начальная часть экспериментальной кривой дожития *in silico* обычно представляется плохо. Чтобы учесть и внешние причины смерти в молодом возрасте, в модели вводится так называемый коэффициент смертности k_m Мейкема: $\mu(x) = \mu_0 \exp[-k_m x]$. Здесь $\mu(x)$ и μ_0 — смертности в моделируемой популяции с учетом и без учета смертности от внешних причин. Обычно $k_m \approx 0,001 \dots 0,003$, и в молодом возрасте от внешних причин из каждых 1000 мушек ежедневно умирает от одной до трех.

5. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Процессы старения и смерти у плодовых мушек изучались в основном у дрозофилы *Drosophila* и у средиземноморской плодовой мушки *Medfly*. Прежде всего, анализу было подвергнуто репродуктивное поведение мушек в связи с продолжительностью их жизни. Анализ механизмов управления репродуктивной функцией позволил выдвинуть гипотезу об индивидуальном паттерне репродукции. Оказалось, что этот паттерн подчиняется до тех пор неизвестным закономерностям и существенно отличается от экспериментально наблюдаемого усредненного популяционного паттерна [33, 34]. Особо был выполнен анализ свойств этого паттерна у мушки *Medfly* [38].

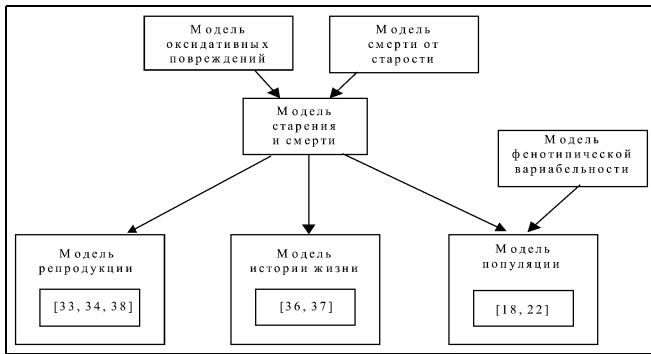


Рис. 2. Схема основных направлений исследований по анализу репродукции, моделированию жизненного цикла и анализу популяционных свойств у плодовых мушек видов *Drosophila* и *Ceratitis Capitata*

Другое направление исследований было ориентировано на углубленный анализ жизненного цикла у плодовых мушек *Drosophila*. Математическое моделирование позволило не только объяснить и объединить старые теории старения (теорию темпа жизни и пороговую теорию — [36], но и доказать эволюционную оптимальность генотипа одного из распространенных экспериментальных видов дрозофилы — самки штамма Уэйн Стэйт [37].

Наконец, объектом изучения явились свойства популяций мушек. В частности, было выяснено, что у средиземноморской плодовой мушки окислительная уязвимость с возрастом сильно меняется, защищая ее от риска смерти во время производства потомства. Поэтому девственные самки, сохраняя этот паттерн уязвимости и сокращая потребление кислорода, получают дополнительную выгоду в виде снижения уровня смертности и увеличения продолжительности жизни [18].

Схема организации междисциплинарных исследований по трем направлениям приведена на рис. 2.

6. АНАЛИЗ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПЛОДОВЫХ МУШЕК

Паттерн репродукции у плодовых мушек представляет собой минимум двух временных функций (рис. 3). Одна из них описывает энергию, необходимую для реализации генетической программы репродукции (“энергетический запрос”). Начинаясь с быстрого переходного процесса, она на третий день выходит на установившееся плато, отвечающее генетически predeterminedому темпу производства яиц. Репродуктивная машина работает теперь “на полную мощность”. Другая функция представляет уменьшающуюся с возрастом максимальную мощность, которая может быть потрачена организмом в репродуктивной системе (“энергетическое предложение”). В молодом возрасте энергия, которую организм мушки может выделить на производство потомства, намного превосходит потребности в этой сфере. В критическом возрасте это предложение падает ниже того спроса, который необходим для работы репродуктивной машины на полную мощность. Поддержанию генетически предписанного уровня репродукции становится невозможным, и начинается репродуктивная старость [33—35].

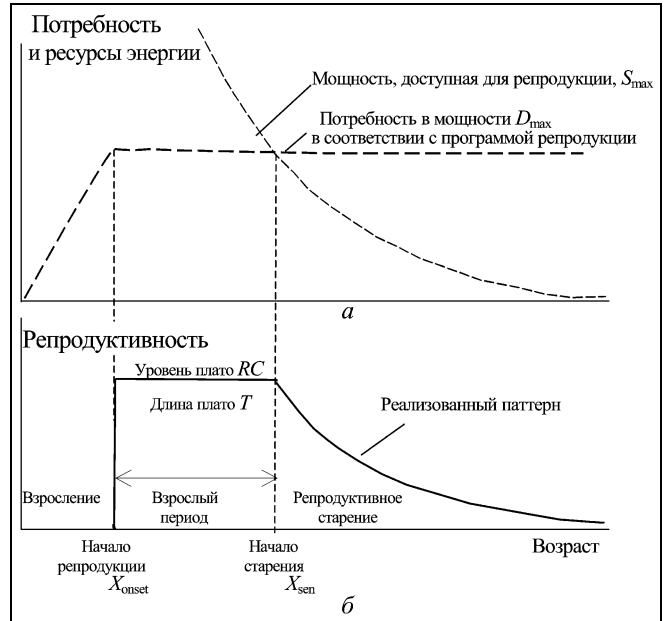


Рис. 3. Механизм, формирующий временной паттерн репродукции у мушки:

a — паттерн репродукции в каждом возрасте представляет собой минимум двух временных функций; одна из них описывает мощность, задаваемую генетической программой репродукции; другая представляет уменьшающуюся с возрастом максимальную мощность, которая может быть потрачена организмом в репродуктивной системе; в критическом возрасте эта мощность падает ниже уровня, необходимого для работы репродуктивной машины “на полную мощность”; поддержание генетически предписанного уровня репродукции становится невозможным, и начинается репродуктивная старость; *b* — реализованный паттерн репродукции и описывающие его параметры [34]

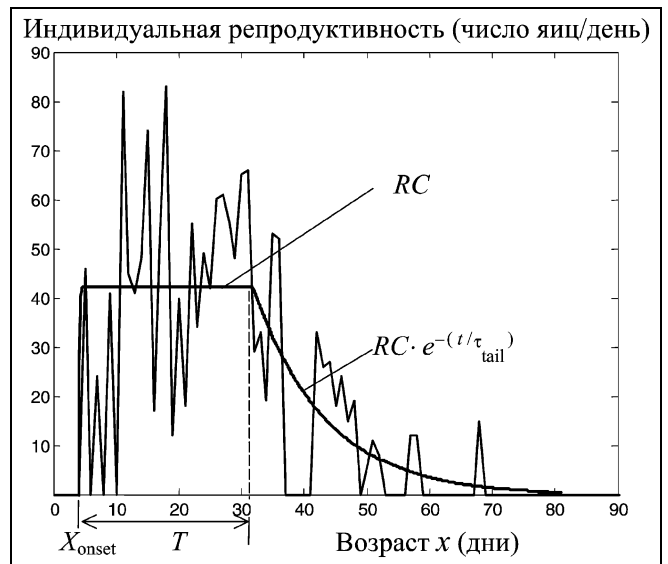


Рис. 4. Типичный индивидуальный паттерн (сплошная линия) репродукции у плодовой мушки [35].

Он характеризуется началом репродукции $X_{onset} = 4,0$, длительностью плато $T = 27,0$, уровнем плато $RC = 42,27$, постоянной времени экспоненциального хвоста $\tau_{tail} = 10,58$ (в экспоненте $t = x - T - X_{onset}$), возрастом в момент смерти (81 день)

Индивидуальный паттерн репродукции показан на рис. 4 и может быть охарактеризован пятью параметрами [34]. Это возраст начала репродукции, длительность плато, уровень плато, постоянная времени экспоненциального хвоста и возраст в момент смерти.

Было показано, что экспериментально наблюдаемый максимум представляет собой результат усреднения “плоских” индивидуальных паттернов при различных длинах плато [34].

Индивидуальный паттерн дает возможность выявить гетерогенность популяции и проанализировать различ-

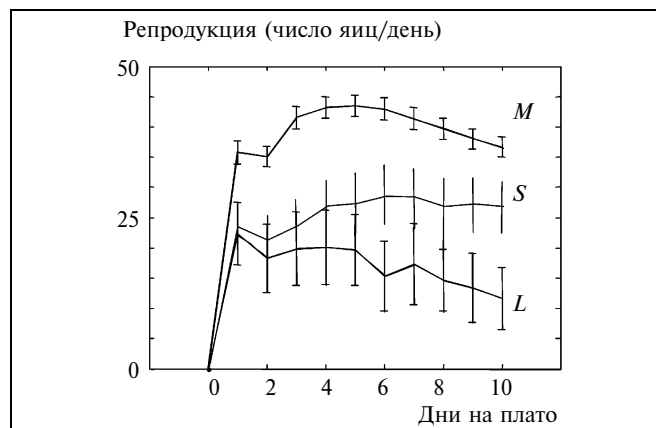


Рис. 5. Репродукция у различных групп мух в популяции статистически различается.

Показан усредненный индивидуальный паттерн в течение первых 10-ти дней пребывания в стационарном режиме на плато для “оптимальных” (*M*) и “ослабленных” мух (*S* и *L*). Популяция *Medfly* состоит из 1000 мушек [38]. Вертикальные линии означают 95%-ное стандартное отклонение

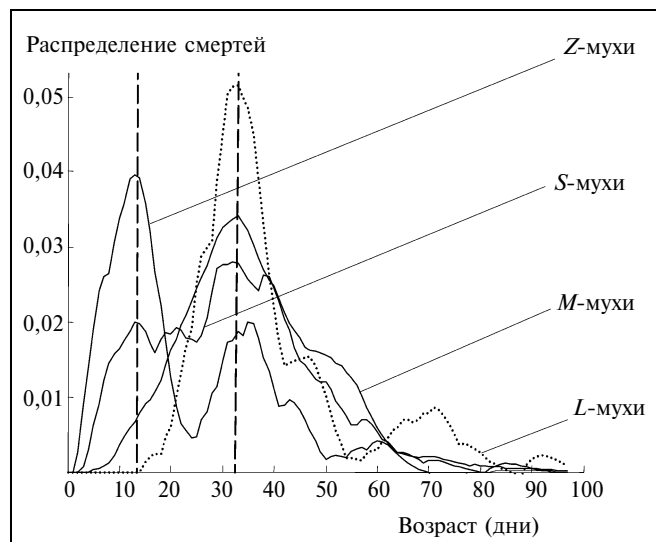


Рис. 6. Распределение смертей *Z*-, *S*-, *M*- и *L*-мух.

В популяции присутствуют две принципиально различные причины смерти. Преждевременные смерти от старости располагаются вблизи точки 13 дней (*Z*- и *S*-мухи), в то время как “нормальные” смерти, вызванные старостью, группируются вокруг точки 33 дня (*M*- и *L*-мухи). Наиболее четко обе причины смерти видны у *Z*-мух, что порождает бимодальное распределение смертности

ные группы мушек (рис. 5 [35, 38]). В частности, выделялось четыре типа мух. Мухи, которые всю жизнь не несли яиц, были названы *Z*-мухами, а мухи с наилучшим распределением ресурсов (и выраженным периодом старения) — *M*-мухами. Мухи, умершие в период активного яйценосения, были названы *S*-мухами, а мухи, прекратившие яйценосение задолго до конца жизни — *L*-мухами. Обозначения *S*, *M* и *L* происходят от английских слов *short*, *medium* и *long* (короткий, средний и длинный). Алгоритм разделения на группы основан на количестве яиц *RS*, снесенных за время жизни каждой мухой, и имеет следующий вид [34]:

Z-мухи, если $RS = 0$,

S-мухи, если $RS > 0$ & $LS - X_{\text{onset}} - T \leq 3$,

L-мухи, если $RS > 0$ & $LS - t_{\text{end}} > 12$.

Остальные мухи относятся к *M*-классу. Здесь *LS* означает продолжительность жизни (от английского слова *life span*), X_{onset} — возраст начала репродукции, а t_{end} — возраст снесения последнего яйца. Оказалось, что *Z*-мухи составляют 6,4, *S*-мухи — 12,8, *L*-мухи — 6,5 %. Основа популяции — *M*-мухи (74,5 %). Смерти среди этих групп распределены различно (рис. 6). Кроме того, был подтвержден известный ранее [39] вывод об отсутствии у мух *Medfly* компромисса (трейдоффа) между репродукцией и продолжительностью жизни.

7. АНАЛИЗ ИСТОРИИ ЖИЗНИ ПЛОДОВЫХ МУШЕК

По определению Дэвида Резника, “история жизни состоит из описания всех признаков, которые непосредственно влияют на производство потомков и выживание” [40]. Анализ истории жизни и жизненного цикла у мушек *Drosophila* позволил объяснить и объединить прежние теории старения — теорию темпа жизни и пороговую теорию. Для этого пришлось смоделировать парадоксальные результаты экспериментов Майнарда Смита начала 1960-х гг. [36]. Кроме того, была доказана эволюционная оптимальность генотипа у самок дрозофилы [37].

7.1. Объединение прежних теорий старения

Вплоть до 1990-х гг. проблемы старения рассматривались в рамках теории темпа жизни (ТТЖ), выдвинутой в 1928 г. Р. Пирлом [14] и оперирующей понятием витальности как “наиболее интегрированной физиологической функции” [41]. Именно, смерть организма наступает, когда его витальность, снижаясь с возрастом, становится ниже заданного порога. В основе ТТЖ лежат два следующих постулата.

А. “Метаболический потенциал, определяемый как общее количество кислорода, потребленное на протяжении жизни, не является постоянным и различен у разных <...> групп”. “Внутри данного вида метаболический потенциал меняется в различных условиях среды”.

В. Темп старения явно зависит от условий среды.

Что касается постулата В, то в 1986 г. он был переформулирован в терминах оксидативной теории старения: “Темп старения связан прямым соотношением со скоростью невосстанавливаемых молекулярных повреждений побочными продуктами кислородного обмена и обратным — с эффективностью антиоксидантных и репаративных механизмов” [42].



На протяжении 1960—1970-х гг. в качестве альтернативы ТТЖ рассматривалась пороговая теория [41], согласно которой темп старения не зависит от условий среды. Смерть наступает, когда витальность падает ниже определенного порога, а сам порог зависит от окружающих условий. Чем хуже условия среды, тем он выше и тем раньше наступит смерть (рис. 7). Однако эти теории не объясняют всех экспериментальных данных: “Ни простая теория темпа жизни, ни пороговая теория не могут рассматриваться как надежные” [14].

Сравнение гомеостатической способности и витальности позволяет выявить существующие между ними аналогии. Подобно витальности, гомеостатическая способность представляет собой высокоинтегрированный физиологический показатель. Она уменьшается с возрастом, а смерть наступает после того, как гомеостатическая способность становится ниже некоторого порога. Однако витальность — понятие абстрактное, и для его описания применялись другие показатели (например, половое поведение или отрицательный геотаксис). Гомеостатическая способность представляет собой точно определенный и, главное, измеримый показатель.

Чтобы убедиться в этом, рассмотрим контрольный эксперимент Майнарда Смита [30]. Будем пользоваться формулой (5), в которую, кроме гомеостатической способности S , входят величины W_0 , P и Q_0 . Потребление кислорода *D. subobscura* при 20 °С можно считать постоянным. Примем его приблизительно равным потреблению кислорода *D. melanogaster* при 21 °С. Это дает $W_0 = 47,2$ мкл O_2 /день [43]. Далее, эксперимент проводится при $P = 150$ мм рт. ст. Что касается напряжения O_2 внутри митохондрий, то это наиболее сложный вопрос, поскольку напряжение кислорода вообще измеряется редко. Поэтому оценим его, взяв максимум напряжения кислорода в мышцах покоящегося мотылька *Agrius convolvuli* (13 кПа, [44]). Таким образом, $Q_0 = 100$ мм рт. ст. Тогда из балансного уравнения (5) получаем $S_0(P - Q_0) = W_0$, и для гомеостатической способности имеем окончательный результат $S_0 \cong 1,0$ мкл O_2 /день/мм рт. ст.

Для завершения расчета параметров модели истории жизни нужно определить еще величину β_0 . Для этого выберем значение β_0 таким, которое при моделировании дает известную из эксперимента [30] продолжительность жизни (ПЖ) — возраста в момент смерти — $\tau_{D0} = 67,5$ дн. В результате получаем $\beta_0 = 3,66 \cdot 10^{-4}$ (мкл O_2)⁻¹.

Таким образом, гомеостатическая модель старения объединяет обе упомянутые теории старения. Как темп старения, так и порог оказываются зависящими от окружающей среды. Принципиальная разница, однако, состоит в том, что ТТЖ и пороговая теории дают сугубо спекулятивные построения, а гомеостатическая модель позволяет получить конкретный график, основанный на моделировании физиологического эксперимента (см. рис. 7).

Парадоксы пороговой теории. Выдвигая пороговую теорию, Майнард Смит опирался на эксперименты, один из которых мы рассмотрим [30]. Мухи (самки и самцы) в течение первых пяти дней взрослой жизни содержались при 20 °С. Затем они переносились в температуру 30,5 °С, самцы на 5 дней, а самки на 5, 8 и 12 дней. После этого они возвращались в температуру

20 °С, где и содержались до конца жизни. Если у самок ПЖ возрастала благодаря снижению репродукции, то у самцов, судя по двум точкам эксперимента, ПЖ не менялась (рис. 8). Подобные эксперименты, выполненные в соответствии с требованиями середины прошлого века, и послужили основой для выдвигания пороговой теории старения. Моделирование температурных воздействий показывает, как в эксперименте Майнарда Смита был получен парадоксальный результат. В статье [36] были рассмотрены и другие эксперименты. Во всех случаях оказалось, что полный учет факторов, неизвестных в 1960-е гг., позволяет дать объяснение этих результатов в рамках гомеостатической модели старения. В качестве таких факторов рассматривался гормезис и изменение паттерна потребления кислорода с возрастом.

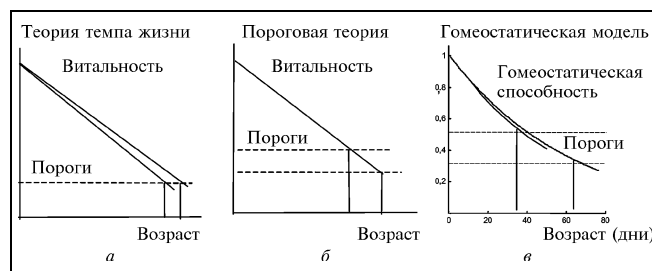


Рис. 7. Гомеостатический подход объединяет две старые теории старения — теорию темпа жизни и пороговую теорию:

a — теория темпа жизни — в различных условиях среды витальность с возрастом падает линейно, но темп спада зависит от них; смерть наступает после того, как витальность упадет ниже некоторого порога; *б* — пороговая теория — темп уменьшения витальности не зависит от условий среды, но от них зависит порог; *в* — гомеостатическая модель — как темп старения, так и порог зависят от условий среды; кроме того, снижение гомеостатической способности с возрастом нелинейно; в отличие от рис. *a* и *б*, которые представляют собой чисто теоретические построения, рис. *в* представляет решение уравнений (1)—(5) для эксперимента [30]

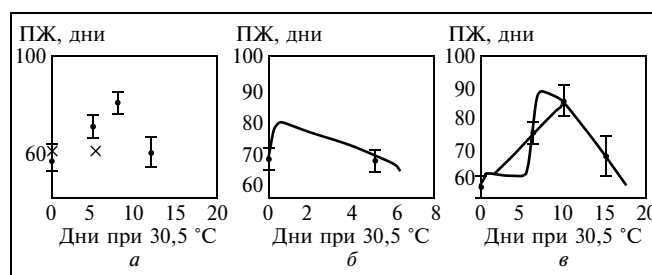


Рис. 8. Средняя продолжительность жизни (ПЖ) в экспериментах [30]:

a — мухи содержатся при 20 °С в течение первых 5 дней взрослой жизни, затем самки (черные точки) переносятся в температуру 30,5 °С на 5, 8 и 12 дней, после чего возвращаются в температуру 20 °С; самцы (крестики) экспонировались при 30,5 °С в течение 5 дней; результат выглядит так, как если бы продолжительность жизни у самок не менялась; *б* — самцы *in silico*; сплошной линией показано предсказание гомеостатической модели, точки с доверительным интервалом — экспериментальные данные; *в* — самки *in silico*; дополнительно показана область допустимых решений из-за невозможности точно определить, какая часть производства яиц сохранилась после пребывания в высокой температуре

7.2. Эволюционная оптимальность и моделирование жизненного цикла

Старение многоклеточных организмов и ограниченный срок их жизни, заканчивающийся смертью индивидуума — целесообразный механизм, который выработан в природе для сохранения генотипов в процессе смены поколений в меняющихся условиях среды [14, 45]. Хотя бессмертие организмов в эволюции и осуществимо, оно нецелесообразно с точки зрения максимизации числа потомков или увеличения доли соответствующего генотипа в последующих поколениях. Экономически выгоднее вложить нужные ресурсы в репродуктивный аппарат. Такой организм, обладая ограниченным запасом прочности, со временем приходит в негодность и умирает. Однако произведенных за время жизни потомков достаточно для сохранения его генотипа в популяции.

Эволюционный критерий оптимальности. Чаще всего считают, что критерием эволюционной оптимальности является максимизация коэффициента приспособленности Фишера r , который представляет собой усредненную по популяции плодовитость животного на протяжении жизни [46, 47]. В последнее время принято рассматривать “инвестиции” R_m в поддержание сомы⁴ и в непосредственные затраты R_r на репродукцию.

Ресурс R_m (индекс m — от англ. *maintenance* — поддержание) позволяет обеспечить жизнеспособность организма на достаточно длительном периоде времени. Ресурс R_r , вложенный в репродукцию (индекс r — от англ. *reproduction* — воспроизводство), дает возможность произвести потомство. Естественный отбор максимизирует усредненную “приспособленность” организмов — их способность оставить наибольшее число потомков в данных условиях среды: репродуктивный показатель RV достигает максимума. Следовательно,

$$RV = \int_0^{\infty} l(x; R_r, R_m) \cdot m(x; R_r, R_m) dx,$$

где x — возраст, $l(x; R_r, R_m)$ — функция дожития при фиксированных ресурсах R_r и R_m , выделяемых на репродукцию и поддержание сомы, соответственно, а $m(x; R_r, R_m)$ — плодовитость при том же распределении ресурсов. Оптимум обычно ищется по распределению полного ресурса между самосохранением и репродукцией. Такое распределение в англоязычной литературе получило название “трейдофф” (*tradeoff* — компромисс).

Ограничения. Чтобы обеспечить эволюционный успех генотипа, животный организм должен обеспечить мощный репродуктивный аппарат с максимально допустимым значением потребления кислорода W_r^* . Однако существует очевидный парадокс: чтобы поддерживать значение W_r^* большим (иметь эффективные органы репродукции), организм должен иметь и более мощный поддерживающий аппарат (а, значит, и большее значение W_m). Поэтому распределение энергии в каждый момент времени x можно охарактеризовать отношением

W_r/W_m (поскольку потребление кислорода на репродукцию с возрастом меняется, $W_r^* + W_m = \max_x W(x)$). Оптимум достигается тогда, когда эта “метаболическая репродуктивная эффективность” генотипа MRE максимальна:

$$MRE = W_r^*/(W_r^* + W_m) \rightarrow \max_{W_r^*}$$

Математическое моделирование истории жизни. Моделирование осуществляется обычным методом с помощью средств системы Matlab [48]. На рис. 9 приведена схема такого моделирования для истории жизни самки дрозофилы *Drosophila melanogaster* (штамм Уэйн Стейт [49]).

Общий расход энергии $W(x) = W_r(x) + W_m$. Компонента W_m считается постоянной, а $W_r(x)$ — пропорциональной производимому числу яиц $M(x)$. Максимальная продуктивность генетически ограничена пределом W_r^* . Непосредственное измерение MRE у конкретного генотипа в терминах W_r^* и W_m возможно, если одновременно имеются два паттерна — паттерн репродуктивности $m(x)$ и паттерн потребления кислорода $W(x)$. Тогда для самки дрозофилы, минимизируя разницу между измеренным потреблением кислорода и суммой $W^*(x) = W_r^*(x) + W_m$ при $W_m = \text{const}$ методом наименьших квадратов, получаем $W_r^* = 63,7$ и $W_m = 86,0$ мкл O_2 /день, а $MRE = 0,425$. Тогда “кислородная стоимость” одного несенного яйца $C_{\text{egg}} = 1,5$ мкл O_2 /яйцо.

Фенотипическое множество. Чтобы представить эволюционные возможности, открытые для организма, мы воспроизводим все гипотетические истории жизни, варьируя значения W_r^* и W_m в гомеостатической модели старения и используя один и тот же паттерн репродукции при различных амплитудах W_r^* и константах W_m .

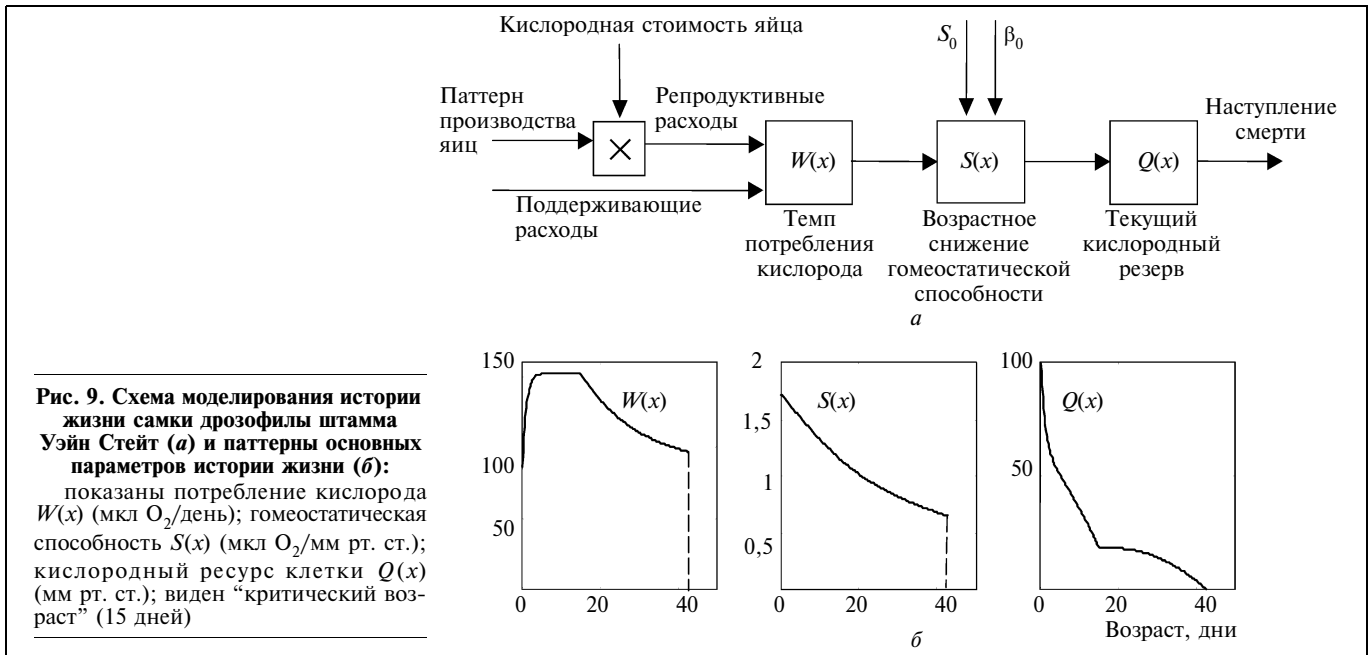
Используя различные комбинации W_r^* и W_m , мы получаем соответствующие значения ПЖ и определяем значение репродуктивного успеха (как площадь под кривой репродуктивного паттерна, оканчивающегося при данной ПЖ). Совокупность теоретически возможных кривых $RS(W_m, W_r^*)$ дана на рис. 10.

“Ступени” на этом рисунке возникают тогда, когда репрезентативная мушка умирает на “репродуктивном плато”, не уменьшая производства яиц в конце жизни. Мушки, пережившие этот критический возраст, существенно продлевают жизнь. Критический возраст (15-й день) виден на рис. 9, з. Инвестиции W_m представляют собой параметр семейства $RS(W_m, W_r^*)$.

Проверка оптимальности генотипа самки Уэйн Стейт (контрольный штамм). Для проверки гипотезы оптимальности в статье [37] применен ряд моделей — графическая модель Ван-Ноордвийка — де Йонг [50], эволюционная модель Партридж — Бэртона [47] и модель “одноназойной сомы” Кирквуда [51]. Ниже мы рассмотрим только подход Кирквуда.

Теория одноназойной сомы анализирует, в основном, расходы на соматическое поддержание S (не путать с гомеостатической способностью), фактически не обращая внимания на расходы энергии, связанные с репродук-

⁴ Сомой (*soma*) называется часть тела животного организма, не связанная с непосредственной передачей наследственного материала (для которой применяется термин *germ line*).



цией. Теория предсказывает существование оптимального значения S^* . Это значение расположено ниже предельного уровня S' , “выше которого демографический темп старения считается равным нулю” [51 с. 16]. Тем самым значение S' определяет предел существования нестареющих (и теоретически бессмертных) организмов.

Чтобы представить семейство кривых на рис. 10 как функцию одной переменной кирквудовского типа $RS(W_m)$, мы заменим в функции $RS(W_r, W_m)$ переменную W_r ее выражением из функции $MRE = W_r^*/(W_r^* + W_m)$. Тогда мы получаем функцию одной переменной $RS(\frac{x}{1-x} W_m, W_m)$, где символом x обозначена величина MRE . Чтобы выяснить, близко ли экспериментально наблюдаемое распределение ресурсов к оптимуму, мы анализируем эту функцию при $x = 0,425$. Результирующая кривая $RS(0,739 W_m, W_m)$ имеет максимум $RS = 1150$ (яиц за время жизни). Этот максимум расположен в точке $x = 0,425$, что соответствует экспериментальным наблюдениям. Таким образом, мы приходим к выводу, что штамм Уэйн Стейт оптимален (рис. 11, а).

Однако следует иметь в виду, что подход Кирквуда обладает существенным недостатком. Максимум RS получается только при движении по линиям с положительной производной dW_r^*/dW_m . При движении по линиям с нулевой или отрицательной производной зависимость $RS(W_m)$, оказывается, вообще не имеет максимума [52]. В этом проявляется отмеченное выше отсутствие внимания к инвестициям в репродуктивное поведение, которое характерно для модели Кирквуда (рис. 11, б, в).

Оптимальность коротко- и долгоживущего штаммов Уэйн Стейт. Логично допустить, что в процессе искусственного отбора на получение долгой и короткой жизни [49] оптимальность исходного штамма исчезает — при изменении условий среды контрольная линия становится неоптимальной. В популяции начинается переходный процесс, который длится несколько поколений

и заканчивается выходом на новый стационарный уровень. По нашим предположениям, искусственная селекция в результате эксперимента, который длится 22 поколения, приводит к появлению новых линий, существенно отличающихся от контрольной линии. Эти линии, по-видимому, оптимальны в новых условиях, когда в репродукции участвуют не все яйца, снесенные мухами в течение жизни, а только их часть (рис. 12).

Сама контрольная линия дрозофилы Уэйн Стейт (Ra) при тестировании в нормальных условиях среды, когда для репродукции используются все снесенные яй-

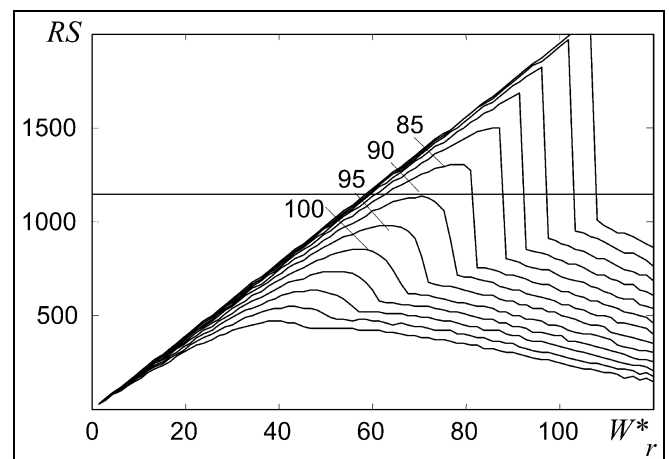


Рис. 10. Теоретически возможное множество фенотипов для самки дрозофилы.

Каждая кривая $RS(W_r^*)$ представляет собой репродуктивный успех RS (яиц за время жизни) самки в зависимости от вложений в репродуктивный механизм W_r^* (мкл O_2 /день) при фиксированных вложениях в поддержку W_m . Четыре значения показаны на рисунке. Приведено 13 кривых $W_m = 60, 65, \dots, 120$ мкл O_2 /день (сверху вниз). Горизонтальная линия — экспериментально определенное значение $RS = 1150$

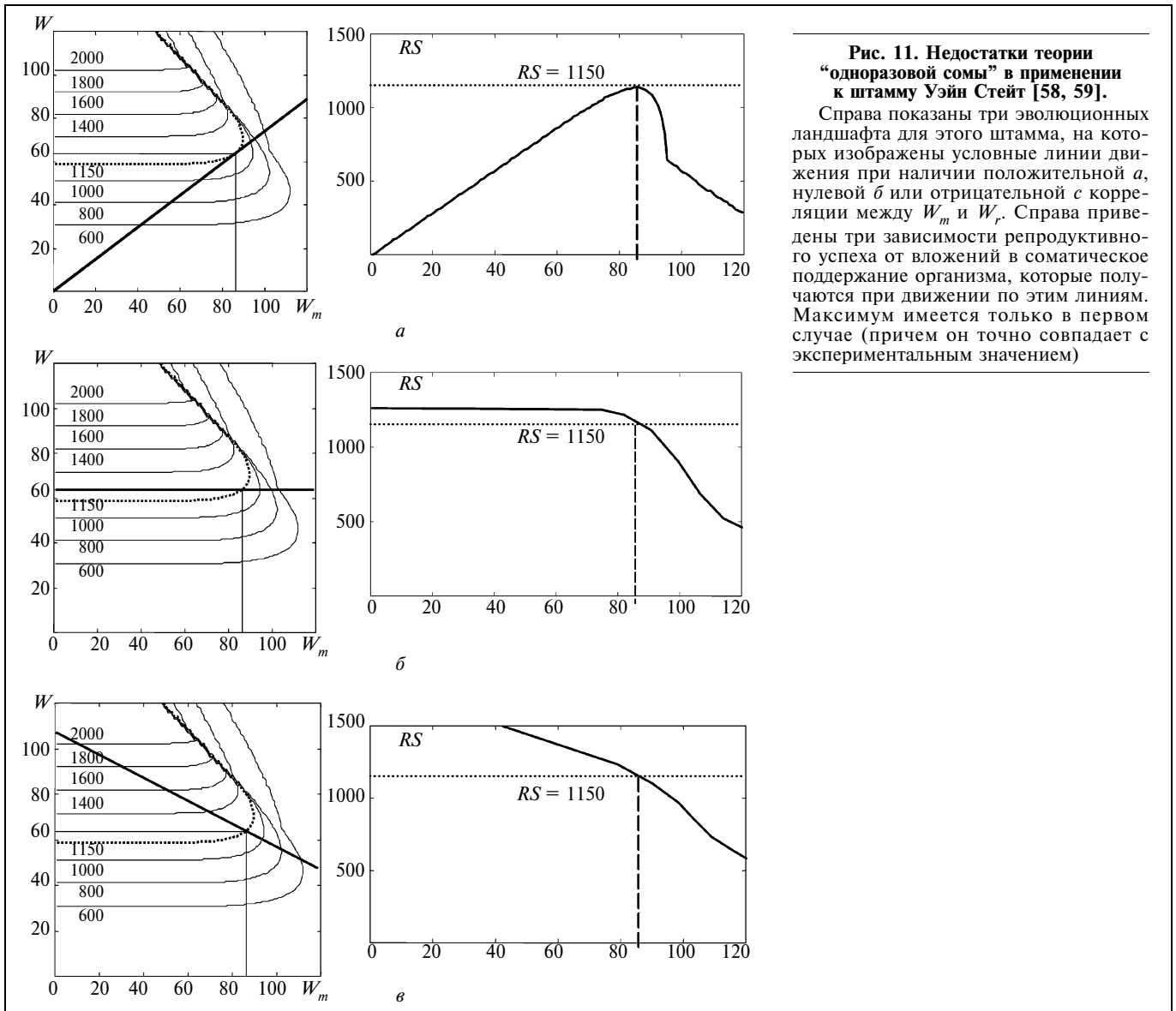
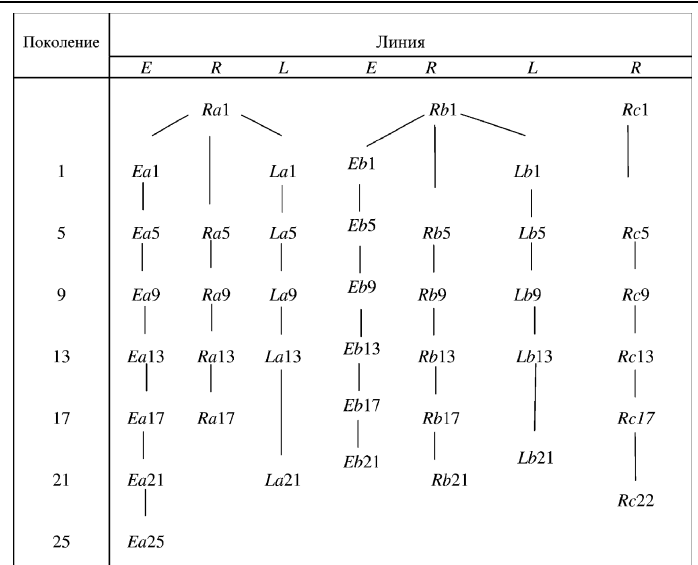


Рис. 11. Недостатки теории “одноразовой сомы” в применении к штамму Уэйн Стейт [58, 59].

Справа показаны три эволюционных ландшафта для этого штамма, на которых изображены условные линии движения при наличии положительной a , нулевой b или отрицательной c корреляции между W_m и W_r . Справа приведены три зависимости репродуктивного успеха от вложений в соматическое поддержание организма, которые получают при движении по этим линиям. Максимум имеется только в первом случае (причем он точно совпадает с экспериментальным значением)

Рис. 12. Схема искусственного отбора в популяциях штамма Уэйн Стейт.

Буквы E , R и L означают короткоживущую, контрольную и долгоживущую линии. В короткоживущей линии потомство в последующем поколении получается из яиц, снесенных самками текущего поколения только в первую неделю, в долгоживущей линии — только из яиц, снесенных на протяжении последних дней жизни. Остальные снесенные яйца в эксперименте не используются. В контрольных линиях последующее поколение получается из яиц, снесенных в случайный интервал времени на протяжении жизни текущего поколения. Буквы a , b и c — сестринские линии. Цифры от 1 до 25 означают номер поколения



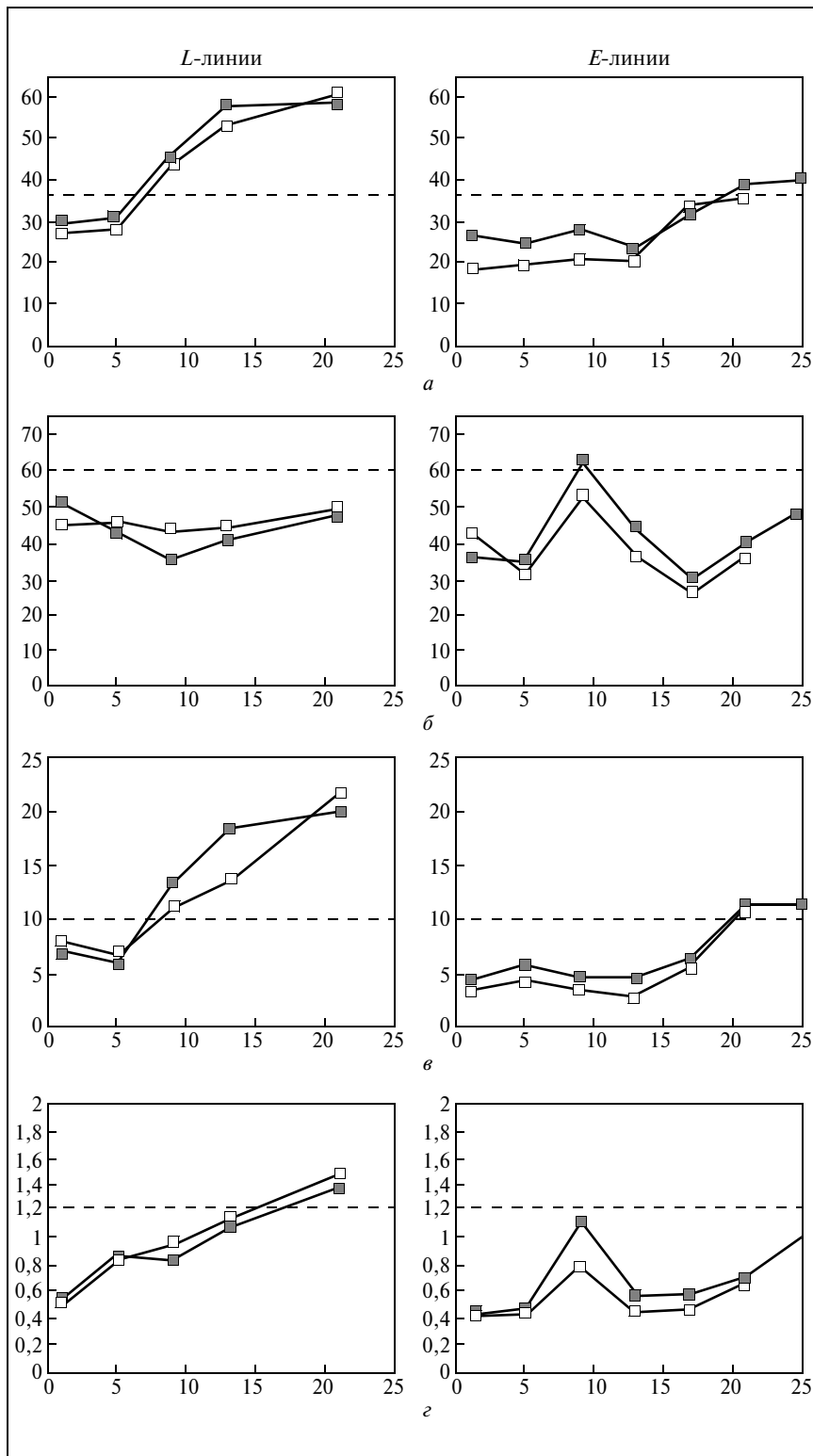


Рис. 13. Изменение характеристик жизненного цикла у дрозофилы штамма Уэйн Стейт (долго- (*L*) и короткоживущие (*E*) линии):

a — продолжительность жизни; *b* — репродуктивная способность RC ; *v* — постоянная времени периода репродуктивного старения τ_{tail} ; *z* — репродуктивный успех RS ; на каждом графике приведены две кривых для двух сестринских линий мух (штрихами показана линия параметра в контрольном эксперименте); удивительно, но практически все эти кривые повторяют друг друга

ца [37], имеет оптимальное распределение энергии между репродукцией и продолжительностью жизни. Но что можно сказать о линиях, которые возникают в процессе искусственной селекции, когда происходит изменение внешних условий? Оптимальны ли “долго-” и “короткоживущие” линии *La*, *Lb* и *Ea*, *Eb*? Если они оптимальны, то какие механизмы приводят их к оптимуму?

Оказывается, что прямое измерение оптимальной истории жизни у дрозофилы можно заменить ее моделированием. Например, в популяции дрозофилы Уэйн Стейт по отношению к нормальной (*Ra*) и долгоживущей (*La*) исходным линиям существуют сестринские линии (*Rb* и *Lb*). Об этих линиях известно, что при одинаковых параметрах истории жизни они существенно различаются по генотипу [53]. На рис. 13 показано, как меняются отдельные параметры истории жизни в зависимости от числа поколений, прошедших в процессе отбора. Оказалось, что параметры паттерна яйценесения у обеих линий меняются практически одинаково — вне зависимости от генотипических особенностей обе линии стремятся к одному и тому же оптимальному фенотипу. Это наблюдение поддерживает идею оптимальности отобранных линий в соответствующих условиях среды.

8. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ИСТОРИИ ЖИЗНИ ПЛОДОВЫХ МУШЕК

Моделирование “молодеющей” популяции мушки *Medfly*. Американским ученым Дж. Кэри был обнаружен необычный эффект — снижение смертности у девственных самок средиземноморской плодовой мушки в период репродукции [18]. Этот парадоксальный результат означал “реверсию” старения — мухи в соответствии с общепринятым критерием старения в этот период времени “молодели” (рис. 14). Для анализа этого явления и выдвижения правдоподобных гипотез о его механизме требуется перейти от моделирования индивидуального организма плодовой мушки к модели популяции. Для этого в работе [18] была применена приведенная выше модель фенотипической вариативности организмов в генетически однородной популяции, которая описывается уравнением (6). При этом индивидуальные параметры отдельных организмов “разбрасывались” случайным образом, а получающиеся в результате различные индивидуальные истории жизни накаплива-

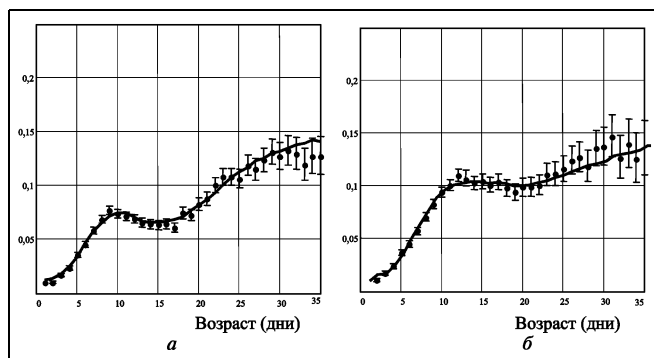


Рис. 14. Экспериментальные кривые смертности в популяции средиземноморской плодовой мушки *Medfly*. Эксперимент *in situ* (сплошная линия) и компьютерные эксперименты *in silico* (точки с доверительным интервалом 95%):

a — популяция девственных самок; в возрастах от 10 до 15 дней смертность уменьшается, что позволяет охарактеризовать популяцию как “молодеющую”; *б* — популяция размножающихся самок; увеличенное потребление кислорода из-за возросшей репродукции приводит к выравниванию кривой смертности; в обоих случаях эксперименты *in silico* полностью повторяют результаты реального эксперимента

лись. Затем их параметры обрабатывались точно так же, как в реальном эксперименте.

Чтобы отличать компьютерные эксперименты от реальных, для виртуальных экспериментов был употреблен термин *in silico* [54]. Моделирование *in silico* показало, что популяции мух (1)–(5) при соответствующем выборе потребления кислорода и оксидативной уязвимости в зависимости от возраста полностью повторяют реальный эксперимент [18].

Объяснение этого феномена основывается на том, что в природе самки в период несения яиц защищены от воздействия условий среды за счет благоприятного изменения функции $\beta(x)$. Расчеты позволили выдвинуть гипотезу о механизме этого явления. Обычно при репродукции возрастание потребления кислорода $W(x)$ в репродуктивном периоде компенсируется снижением оксидативной уязвимости организма. Если самка остается девственной, увеличения потребления кислорода не происходит, и, сохраняя пониженную оксидативную уязвимость, она получает определенное преимущество. Смертность в потенциально репродуктивных возрастах снижается, и популяция “молодеет”. Что касается самцов, то их девственная популяция не обладает этим свойством, поскольку при отсутствии самок потребление кислорода у них практически не снижается из-за сложноорганизованного брачного поведения [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос надежного и адекватного моделирования сегодня является одной из главнейших проблем анализа сложных систем в различных отраслях человеческой деятельности. Одной из важнейших задач в этой сфере является анализ катастрофических процессов, возникающих в результате взаимодействия междисциплинарных явлений (т. е. явлений, относящихся к различным областям знания). Типичным примером биологической катастрофы является смерть организма в результате старения. При этом смерть организма (с одной стороны,

понятие биологическое, а с другой — демографическое) возникает в результате возрастных нарушений в гомеостатическом комплексе организма (область знаний — физиология) [55, 56].

Ранние теории старения базировались на понятии витальности — интегрированной физиологической способности систем организма поддерживать жизнь своих клеток. Это направление получило свое развитие в рамках теории темпа жизни Р. Пирла, которая трудами Р. Сохала была приближена к теории оксидативных повреждений. Гомеостатическая теория старения, развитая к 2000 г., стала объединяющим этапом в развитии этих теорий.

Если в 1960—1980-х гг. математические модели старения базировались на абстрактной модели витальности, то гомеостатический подход поставил моделирование старения на новую базу. В отличие от гипотетической витальности, гомеостатическая способность легко определяется по экспериментальным данным. Этот подход, будучи соединен с моделью смерти от старости Фриза—Хейфлика, позволил исследовать широкий круг явлений, связанных со старением и смертностью. Во всех случаях использовался один и тот же междисциплинарный подход — гомеостатическая модель старения дополнялась моделью смерти от старости. Однако в каждом конкретном случае эти модели менялись благодаря “встроенным” в модель возможностям варьирования коэффициентами и функциями. Такое варьирование дало возможность в каждом случае рассматривать специфические черты процессов в системе.

В настоящей работе описываются как индивидуумы плодовых мушек, так и их популяции. На индивидуальном уровне прежде всего были исследованы процессы и механизмы, управляющие репродуктивным поведением плодовых мушек. Была выдвинута гипотеза о трех стадиях в процессе репродукции, которая затем была подтверждена на плодовых мушках (дрозофила и средиземноморская плодовая мушка).

Затем был исследован жизненный цикл плодовых мушек, причём было выяснено, что один из наиболее часто используемых в эксперименте штаммов дрозифилы — контрольная линия самок Уэйн Стейт — эволюционно оптимальна. В теории эволюции этот результат носит также принципиальный характер, поскольку практически неизвестны демонстрации оптимальности организмов любого вида. Наконец, математическое моделирование было применено для анализа некоторых интересных свойств в популяциях плодовых мушек. Оказалось, что моделирование может помочь в интерпретации такого явления, как “омоложение” популяций за счет сокращения производства потомства.

Таким образом, междисциплинарное моделирование процессов старения и смертности показало, что оно достигает основной цели математического моделирования в биологических системах — выдвижения биологически правдоподобных и математически корректных гипотез [57]. Действительно, анализ таких гипотез стал основным направлением приложения методов моделирования в биологических исследованиях старения. Мало того, оказалось, что многие из закономерностей старения у плодовых мушек можно перенести и на человека [58, 59]. В частности, это позволило предсказать экспоненциальный характер снижения гомеостатической способности организма человека с возрастом и определить предел видовой продолжительности жизни у человека.



ЛИТЕРАТУРА

1. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? // Journ. Amer. Geriatr. Soc. — 1972. — Vol. 20. — P. 145–147.
2. Harman D. The free-radical theory of aging // In: Modern biological theories of aging. — H.R. Warner, Sprout R.L., Butler R.N., Shneider E.L. (Eds.). — N.-Y. — 1987. — P. 81–87.
3. Sohal R.S. Oxidative stress hypothesis of aging // Free radical biol. & Med. — 2002. — Vol. 33. — P. 573–574.
4. Orr W.C., Mockett R.J., Benes J.J., Sohal R.S. Effects of overexpression of copper-zinc and manganese superoxide dismutase, catalase, and thioredoxin reductase genes on longevity in *Drosophila melanogaster* // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 26418–26422.
5. Smith B.A., Edwards M.S., Ballachey B.E., et al. Body weight and longevity in genetically obese and non-obese mice fed fat-modified diet // Growth development and aging. — 1991. — Vol. 55. — P. 81–89.
6. Sohal R.S., Agarwal S., Dubey A., Orr W.C. Protein oxidative damage is associated with life expectancy in houseflies // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 90. — P. 7255–7259.
7. Mecucci P., Fano G., Fulle S. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle // Free Rad. Biol. Med. — 1999. — Vol. 26. — P. 95–103.
8. Rose M.R. Genetics of aging in *Drosophila* // Exp. Gerontol. — 1999. — Vol. 34. — P. 577–585.
9. Guarente L., Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms // Nature. — 2000. — Vol. 408. — P. 255–262.
10. Aigaki T., Seong K., Matsuo T. Longevity determination genes in *Drosophila melanogaster* // Mech. Age. Dev. — 2002. — Vol. 123. — P. 1531–1541.
11. Phillips J.P., Parkes T.L., Hilliker A.J. Targeted neuronal gene expression and longevity in *Drosophila* // Exp. Gerontol. — 2000. — Vol. 35. — P. 1157–1164.
12. Perls T., Kunkel L.M., Puca A.A. The genetics of exceptional human longevity // J. Amer. Geriatr. Soc. — 2002. — Vol. 50. — P. 359–368.
13. O'Kane C.J. Modelling human diseases in *Drosophila* and *Caenorhabditis* // Seminars in Cell & Dev. Biol. — 2003. — Vol. 14. — P. 3–10.
14. Rose M.R. Evolutionary biology of aging. Oxford Univ. Press. N.-Y., Oxford, 1991.
15. Orr W.C. Senescence: in search of causality // Dev. Genet. — 1996. — Vol. 18. — P. 93–98.
16. Sohal R.S., Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging // Science. — 1996. — Vol. 273. — P. 59–63.
17. Fleming J.E., Reveillaud I., Niedzwiecki A. Role of oxidative stress in *Drosophila* aging // Mutation Res. — 1992. — Vol. 275. — P. 267–279.
18. Novoseltsev V.N., Carey J., Liedo P., et al. Anticipation of oxidative damage decelerates aging in virgin female medflies: a hypothesis tested by statistical modeling // Exp. Gerontol. — 2000. — Vol. 35. — P. 971–987.
19. Fries J.F. Aging, natural death and the compression of morbidity // New England Journ. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 130–135.
20. Hayflick L. How and why we age // Exp. Gerontol. — 1998. — Vol. 33. — P. 639–653.
21. Новосельцев В. Н. Междисциплинарное моделирование: возможный подход к анализу катастроф // Автоматика и телемеханика. — 1998. — № 2. — С. 101–111.
22. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтологии. — 2000. — № 4. — С. 132–140.
23. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Boyko S.I. and Yashin A.I. Homeostasis and Aging. Slow-Fast Dynamics of Senescence and Death // In: E. Carson and E. Salzsieder (Eds.). — Modelling and Control in Biomedical Systems. — IFAC Symposium. — Karlsruhe / Greifswald. — 2000. — P. 71–76.
24. Strehler G.A., Mildwan A.S. General theory of mortality and aging // Science. — 1960. — Vol. 132. — P. 14–21.
25. Sacher G.A., Trucco E. The stochastic theory of mortality // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 1962. — Vol. 96. — P. 985–1007.
26. Rowell L.B., Sheperd J.T. (Eds). Handbook of Physiology. — Section 12. — Exercise: regulation and integration of multiple systems. — N.-Y.: Oxford University Press, 1996.
27. Van Voorhies W.A., Khazaali A.A., Curtsinger J.W. Selected contribution: long-lived *Drosophila melanogaster* lines exhibit normal metabolic rates // Journ. Applied Physiol. — 2003. — Vol. 95. — P. 2605–2613.
28. Jazwinski S.M. Genetics of aging // Exp. Gerontol. — 1998. — Vol. 33. — P. 773–783.
29. Promislow D.E.L. Senescence in natural populations of mammals: a comparative study // Evolution. — 1991. — Vol. 45. — P. 1869–1887.
30. Mainard Smith J. The effects of temperature and egg-laying on the longevity of *Drosophila Subobscura* // J. Exp. Biol. — 1958. — Vol. 35. — P. 832–841.
31. Новосельцев В. Н. Моделирование естественных технологичеких организмов для исследования процессов управления его жизнедеятельностью // Автоматика и телемеханика. — 1992. — № 12. — С. 96–105.
32. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А. Генотипическая и фенотипическая изменчивость организмов // II Съезд биофизиков России. — Институт биофизики клетки РАН. — 1999. — Т. II. — С. 433–434.
33. Новосельцев В. Н., Яшин А.И., Кузнецов Н. А. Математическое моделирование репродукции у насекомых // XI Международный конф. “Новые информационные технологии в медицине и экологии”. — Гурзуф. — 2003. — С. 185–187.
34. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. What does a fly individual fecundity pattern look like? The dynamics of resource allocation in reproduction and ageing // Mech. Age. Dev. — 2003. — Vol. 124. — P. 605–617.
35. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Boyko S.I., Yashin A.I. What fecundity patterns indicate about aging and longevity: Insights from *Drosophila* studies // Journ. Gerontol. — Biol. Sci. — 2003. — Vol. 58A. — P. 484–494.
36. Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier aging experiments: fusion and extension of older theories of aging // Biogerontology. — 2001. — Vol. 2. — P. 127–138.
37. Novoseltsev V.N., Arking R., Novoseltseva J.A., Yashin A.I. Evolutionary optimality applied to *Drosophila* experiments: hypothesis of constrained reproductive efficiency // Evolution. — 2002. — Vol. 56. — P. 1136–1149.
38. Novoseltsev V.N., Carey J.R., Novoseltseva J.A., et al. Systemic mechanisms of individual reproductive life history in female Medflies. Mechanisms of ageing and development. — 2004. — 125(1): 77–87.
39. Carey J. R., Liedo P., Müller H. G., et al. Relationship of age patterns of fecundity to mortality, longevity, and lifetime reproduction in a large cohort of Mediterranean fruit fly females // J. Geront. — Biol. Sci. — 1998. — Vol. 53A. — P. B245 – B251.
40. Reznick D., Nunney L., Tessier A. Big houses, big cars, superfleas and the costs of reproduction // TREE. — 2000. — Vol. 15. — P. 421–425.
41. Mainard Smith J. Temperature and the rate of aging in poikilotherms // Nature. — 1963. — Vol. 4891. — P. 400–402.
42. Sohal R.S. The rate of living theory: a contemporary interpretation // In: Insect Aging. Strategies and Mechanisms. — Colatz, K.-G., Sohal, R.S (Eds). — Springer-Verlag. — 1986. — P. 23–43.
43. Miquel J., Oro J. L., Bench K. G., Atlan H. Effects of temperature on the life span, vitality and fine structure of *Drosophila melanogaster* // Mech. Age. Dev. — 1976. — Vol. 5 — P. 347–370.
44. Komai Y. Augmented respiration in a flying insect // J. Exp. Biol. — 1998. — Vol. 20. — P. 2359–2366.
45. Dawkins R. The selfish gene. — Second ed. — Oxford: Oxford Univ. Press, 1989.
46. Fisher R. A. The Genetical Theory of Natural Selection. — N.-Y.: Dover Publ., 1958.
47. Partridge L., Barton N. H. Optimality, mutation and the evolution of ageing // Nature. — 1993. — Vol. 362. — P. 305–311.
48. Matlab: the language of technical computing. — Natick, MA, MathWorks Inc. — 1998.
49. Arking R. Successful selection for increased longevity in *Drosophila*: analysis of the survival data and presentation of a hypothesis on the genetic regulation of longevity // Exp. Gerontol. — 1987. — Vol. 22. — P. 199–220.
50. Van Noordwijk A. J., de Jong G. Acquisition and allocation of resources: their influence on variation in life history tactics // Am. Nat. — 1986. — Vol. 128. — P. 137–142.

51. Kirkwood T. B. L. The disposable soma theory of aging // In D. E. Harrison (Ed). Genetic effects on aging II. — Caldwell, NJ: Telford Press, 1990. — P. 9—19.
52. Novoseltsev V. N., Arking R. Homeostatic modeling helps to analyze mechanisms of aging in *Drosophila* // Third European Congress of Biogerontology // Biogerontology. — 2002. — Vol. 3. — P. 83.
53. Arking R., Burde V., Graves K. Identical longevity phenotypes are characterized by different patterns of gene expression and oxidative damage // Exp. Gerontol. — 2000. — Vol. 35. — P. 353—373.
54. Danchin A., Medigue C., Gascuel O., et al. From data banks to data bases // Res. Microbiol. — 1991. — Vol. 142. — P. 913—916.
55. Новосельцев В. Н., Хальфин Р. А., Грибанова Т. Н. Моделирование организма человека в целом для задач управления биосоциальными и биотехническими процессами // Приборы и системы управления. — 1998. — № 6. — С. 66—73.
56. Дагаев В. Н., Новосельцев В. Н. Параметризация фармакокинетических моделей для исследования процессов управления в организме // Автоматика и телемеханика. — 1995. — № 4. — С. 130—144.
57. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтологии. — 2003. — № 12. — С. 149—165.
58. Новосельцев В. Н., Яшин А. И. Почему мы стареем: математические модели истории жизни // Информационные технологии в здравоохранении. — 2002. — № 5—7. — С. 2—11.
59. Новосельцев В. Н. Математическое моделирование организма // Наука в России. — 2003. — № 1. — С. 52—58.

☎ (095) 334-88-91

E-mail: Novoselc@ipu.rssi.ru



УДК 577.71:519.95

НАДЕЖНОСТЬ ЭЛЕКТРОННОГО ТРАНСПОРТА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ И РОЛЬ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ КИСЛОРОДА В СТАРЕНИИ

В. К. Кольтовер

Институт проблем химической физики, г. Черноголовка

Показано, что на основе концепции ограниченной надежности биомолекулярных конструкций можно построить обобщенную теорию, способную объяснить количественные закономерности старения.

ВВЕДЕНИЕ: КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТАРЕНИЯ

Старение — универсальный процесс, которому подвержены все организмы, как многоклеточные, так и одноклеточные. Внешние, качественные признаки старения весьма разнообразны. Например, у человека с возрастом седеют волосы, а у дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* — увеличивается число “почечных рубцов” на клеточной оболочке. Однако, несмотря на огромное феноменологическое разнообразие видов, старение всех организмов подчиняется (с хорошим приближением) универсальным количественным закономерностям.

Во-первых, существует обратная корреляция между видовой продолжительностью жизни и интенсивностью окислительного метаболизма:

$$TV_0 = 0,8 \cdot 10^8 M^{0,96}, \quad (1)$$

где T — максимальная продолжительность жизни для животных данного вида (с), V_0 — скорость потребления кислорода в состоянии покоя ($\text{см}^3/\text{с}$), M — масса тела животного (кг) [1]. Впервые это эмпирическое уравне-

ние было установлено в 1908 г. немецким физиологом М. Рубнером для домашних животных и человека. К настоящему времени оно подтверждено для млекопитающих и животных других видов.

Во-вторых, интенсивность смертности растет при старении по экспоненте:

$$h(t) = h_0 \exp(\gamma t), \quad (2)$$

где h_0 и γ — независимые от времени параметры. Величина $h(t)$ — это условная вероятность дожить до возраста

t , измеряемая статистически как $\frac{\Delta n}{\Delta t \cdot n(t)}$, где $n(t)$ — чис-

ло живых индивидумов возраста t , Δn — число умерших за время Δt . Эту кинетическую закономерность установил Б. Гомпертц в 1825 г., изучавший статистику смертности в Англии. Справедливость “закона Гомпертца” (2) подтверждена для людей (в возрастном интервале примерно от 35 до 90 лет в современном постиндустриальном обществе) и для животных, исследованных в лабораторных условиях — мышей, крыс, плодовых мушек, нематод, моллюсков и др. (см., например, работы [2—4] и цитированную в них литературу). Смертность прока-