УДК 577.71:595.7.001.1

ОГРАНИЧЕНИЕ ПИТАНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ: УПРАВЛЕНИЕ И МОДЕЛИРОВАНИЕ

В.Н. Новосельцев, Ж.А. Новосельцева

Рассмотрено влияние диеты на увеличение продолжительности жизни у различных живых организмов. Отмечено, что при умеренном ограничении питания продолжительность жизни увеличивается, причем увеличение определяется не калорийностью диеты, а составом ее компонентов. Рассмотрена следующая гипотеза: изменение продолжительности жизни при ограничении питания связано с переходом организма в нестационарное состояние, когда для восстановления стационарности включаются процессы управления. Сокращаются расходы энергии на репродукцию, начинается перестройка метаболизма и увеличивается выход субстратов. Наблюдаемое в ряде случаев увеличение продолжительности жизни может быть побочным результатом этих процессов. Получены результаты моделирования, подтверждающие эти выводы.

Ключевые слова: ограничение диеты, компонентный состав, продолжительность жизни, репродукция, управление, моделирование.

ВВЕДЕНИЕ

Ограничение питания оказывает положительное влияние на жизнь различных организмов, включая человека. Вопросы здорового питания, ограничения калорий в ежедневном рационе интересуют большинство населения страны. Широко известно, что умеренное ограничение питания способствует увеличению продолжительности жизни (ПЖ) как человека, так и экспериментальных животных. Обычно предполагается, что ограничение питания означает недостаток ресурсов, приводящий к сокращению репродукции, что означает уменьшение расхода энергии и, следовательно, производство активных форм кислорода. Старение при этом замедляется, а ПЖ увеличивается [1—3]. Роль экспериментальных животных в таких исследованиях особенно велика [1, 4, 5].

Однако при исследованиях на плодовых мушках влияние ограничения питания (ОП) на ПЖ долго было не очевидным [6—8]. Только в последние годы утвердилась точка зрения, что ограничение питания приводит к увеличению ПЖ и у плодовых мушек [9—12]. Но в последнее время это положение все чаще подвергается сомнению. Прежде всего, было обнаружено, что при ограничениях питания ПЖ увеличивается не только у нормальных, но и у стерильных мутантных мух [13, 14]. Поскольку у стерильных мух экономия ресурсов из-за снижения репродукции принципиально возникнуть не может, встал вопрос о том, какие другие механизмы могут отвечать за увеличение ПЖ. Оказалось, что в этом случае увеличение ПЖ может идти благодаря экономичности метаболизма, что вызывается включением специфического механизма управления — инсулинового сигналинга [15].

Но скоро выяснилось, что даже при одинаковой калорийности пищи ПЖ меняется в зависимости от ее компонентного состава. В 2008 г. появились работы [5, 16, 17], в которых животные получали пищу одинаковой калорийности, но с различным составом компонентов. Для плодовых мушек[1] такая пища содержала различное количество дрожжей (белка) и сахара [17]. Оказалось, что

[1] В статье рассматриваются мушки *D. melanogaster* и *C. Capitata*.

при одинаковой калорийности пищи ПЖ зависит от ее состава [17] (см. рис. 1 на 3-ей стр. обложки).

Таким образом, в повестку дня встал вопрос о роли различных механизмов управления при ограничениях питания — увеличения ПЖ благодаря перераспределению ресурсов при сокращении репродукции, с одной стороны, и благодаря механизмам перестройки метаболизма, с другой.

1. УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И РЕПРОДУКЦИЯ У ДРОЗОФИЛЫ ПРИ КАЛОРИЙНОМ ОГРАНИЧЕНИИ

В 1996 г. Чепмэн и Партридж наблюдали увеличение ПЖ у самок *D. melanogaster* при калорическом ограничении (ограниченном питании, ОП) [9]. Максимум ПЖ наблюдался, когда мухи получали ровно половину полного питания (ПП). Авторы утверждали, что уменьшение ПЖ можно объяснить возрастанием репродуктивной активности. В 2003 г. вышла работа Мэйра с соавт. [11], в которой анализировалось увеличение ПЖ при ограничении питания у нормальных (нестерильных) дрозофил. Было показано, что когда мушки переключаются с ОП на ПП, смертность возрастает до уровня, характерного для ПП-мушек. При переключении с ПП на ОП смертность снижается до уровня смертности ОП-мушек.

Таким образом, последние работы показывают, что ограничение диеты у плодовых мушек приводит к сокращению репродукции и к увеличению ПЖ. «Долгоживущие самки при ограниченной диете имеют наибольшее отношение ресурсов, вложенных в соматическое поддержание, к ресурсам, вложенным в яйценесение», — считают авторы группы М. Татара [18].

В 2001 г. Гуд и Татар [19] использовали в экспериментах с ограничением диеты стерильных мутантных *orb*-самок дрозофилы, у которых перераспределение энергии между соматикой и репродукцией невозможно в принципе. Они отметили, что смертность (а следовательно, и ПЖ) у стерильных дрозофил не зависит от ограничений в питании. Фактически же наблюдавшиеся в их экспериментах изменения все же наступали[2], но с больш*и*м запаздыванием, так что авторы предпочли допустить их практическое отсутствие. В 2005 г. группа Линды Партридж изучала стерильных самок дрозофилы генотипа *ovo* [14]. Было обнаружено, что при ограничении диеты ПЖ у них увеличивается, несмотря на невозможность экономии ресурсов путем сокращения репродукции. В результате встал вопрос об альтернативных путях реализации связи «ограниченное питание — увеличение ПЖ», в частности, об инсулиновом сигналинге [15, 20].

Таким образом, стало понятным, что увеличение ПЖ при калорических ограничениях может объясняться несколькими причинами — с одной стороны, перемещением ресурсов от репродукции к соматике и, с другой, изменениями метаболизма[3].

3. УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС

В организме животных все механизмы управления многократно дублированы. Так, в системе кровообращения при действии факторов, снижающих артериальное давление, запускается более десятка сменяющих друг друга механизмов, работающих в интервалах от секунд до многих лет [21]. Чем медленнее эти механизмы, тем более они эффективны в смысле энергетики.

Аналогичным образом, по-видимому, обстоит дело и с калорическими ограничениями. Стационарность энергетического баланса — необходимое условие протекания жизненных процессов, подчиняющееся общим правилам организменной регуляции [22]. Так как при ограничении питания приток энергии падает, а стационарность нарушается, немедленно включаются процессы управления энергетическим балансом. Одна часть этих процессов направлена на сокращение расхода энергии, другая — на увеличение ее поступления (рис. 2).

Сокращение прихода энергии приводят к немедленному уменьшению продукции яиц. Если возникшей экономии достаточно для достижения стационарности, то процесс завершается. В противном случае продолжается медленная перестройка механизмов получения энергии — отбора субстратов из пищи (повышение эффективности пищеварения [25]) и изменения метаболизма (повышение его экономичности). У стерильных мух уменьшения расходов на репродукцию произойти не может, поэтому перестройка пищеварения и метаболизма начинается сразу.

В любом случае в метаболической системе должно установиться стационарное состояние, для чего происходит перераспределение потоков энергии: ее расход должен уменьшиться, чтобы стать равным поступлению. Тогда из-за сокращения расхода энергии и производства активных форм кислорода в соответствии с теорией оксидативных

[2] Это видно, например, на рис. 3, *б* работы [21], где от момента переключения питания до заметных изменений в уровне смертности проходит 7 сут.

[3] Такие изменения могут вызываться инсулиновым, TOR-, SIR2- и стресс-резистивным сигналингом [2, 15, 23, 24].

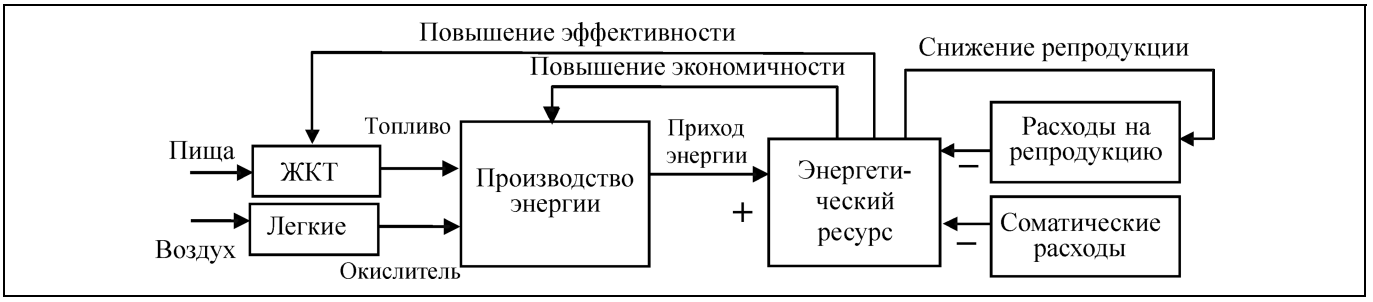

Рис. 2. Механизмы управления энергетическим балансом в организме самки при ограничениях питания. Энергия получается окислением топлива, поступающего с пищей в желудочно-кишечный тракт *ЖКТ*. При уменьшении прихода энергии нарушается баланс: расходы превышают приход, а энергетический ресурс начинает падать. В ответ падают расходы на производство яиц, а затем включаются метаболические процессы — повышается эффективность пищеварения и экономичность производства энергии. В организме стерильных мутантов репродукция отсутствует, поэтому перестройка метаболизма начинается сразу

повреждений [26] возникает тенденция к уменьшению накопления повреждений, что может привести к увеличению ПЖ.

3. ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ПРОИЗВОДСТВА ЯИЦ ПРИ КОМПОНЕНТНЫХ ОГРАНИЧЕНИЯХ ПИТАНИЯ

Основным источником энергии, идущей на соматические процессы, служит поступающий в организм сахар. Кроме того, сахар расходуется при производстве яиц. Белок расходуется на производство яиц и (в меньшей мере) на соматическую репарацию.

Зависимость ПЖ от двух компонентов (белка и сахара) имеет вид «гомеостатического плато» — плоского в центре и круто падающего по краям (см. рис. 1, *а* на 3-й стр. обложки), что объясняется следующим образом.

Когда сахара слишком мало, энергии для обеспечения жизненных процессов не хватает, и организм погибает через несколько дней. По мере увеличения прихода сахара время жизни увеличивается до тех пор, пока не начнется ожирение, приводящее к уменьшению ПЖ [17].

Аналогично объясняется кривая зависимости ПЖ от прихода белка. При крайней нехватке белка нарушаются репаративные процессы, из-за чего сокращается ПЖ. При увеличении поступления белка репарация нормализуется, ПЖ стабилизируется. Дальнейшее увеличение поступления белка приводит к тому, что его накопленного количества хватает для начала производства яиц. Расход энергии на репродукцию увеличивается, а на соматику уменьшается, и ПЖ сокращается.

Характерная особенность такой зависимости (см. рис. 1 на 3-й стр. обложки) состоит в неаддитивном действии белка и сахара — эффекте одновременного действия двух факторов, превышающем сумму их изолированных эффектов (синергии). При одновременном увеличении обоих компонентов наблюдается общее ухудшение жизнедеятельности — уменьшается продукция яиц при одновременном уменьшении ПЖ. В правом верхнем углу графика (см. рис. 1, *б*), несмотря на практическое отсутствие производства яиц, достигается минимальная ПЖ (см. рис. 1, *а*). В целом ПЖ при изменении содержания сахара и белка в пище меняется так, как показано на рис. 3.

Откладка яиц возможна только при наличии в организме белка. Поэтому сначала белок накапливается до необходимого уровня, а затем начинается производство яиц. Чем меньше темп пос-

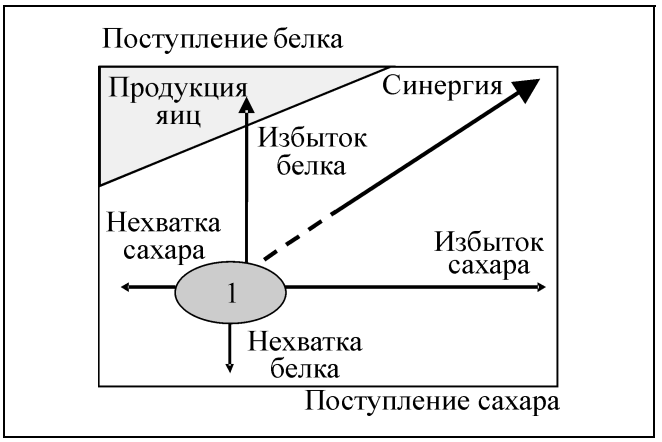

Рис. 3. Зависимость ПЖ от поступления белка и сахара. Область максимальных значений ПЖ обозначена цифрой 1, во все стороны от нее ПЖ уменьшается. Нехватка как сахара, так и белка приводит к резкому сокращению ПЖ. При увеличении прихода белка он начинает расходоваться на производство яиц, а избыток накапливается в организме. Избыток сахара приводит к ожирению (накоплению триглицерида), что, с одной стороны, дает сокращение ПЖ, а с другой — уменьшает производство яиц. Возникает выраженный синергический эффект, а область производства яиц приобретает «треугольный» вид

тупления белка, тем больше время его накопления до начала яйценесения. Данные по индивидуальному яйценесению самками другого вида плодовых мушек, *C. capitata* [9] — подтверждают эти соображения. Так, снижение поступления углеводов с 12,5 до 5,00 и далее до 2,00 г/дкл приводит к возрастанию времени до начала яйценесения: 12,3 сут — 25,1 сут — 26,4 сут. В силу гетерогенности популяции доля мух, не успевающих начать процесс откладки яиц до окончания жизни, при этом увеличивается с 13 до 32 и далее до 77 %.

4. МОДЕЛИРОВАНИЕ ОРГАНИЗМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ОГРАНИЧЕНИИ ПИТАНИЯ

Основная трудность при моделировании влияния калорических ограничений на ПЖ заключается в пересчете эффективности питания (его калорического содержания или поступления белка и сахара) в значение ПЖ. В гомеостатической модели старения [27, 28] эта проблема решается посредством введения специальной величины — гомеостатической способности организма, под которой понимается способность его систем превращать поступающие извне вещества в энергию, необходимую для реализации витальных процессов. Старение представляется как уменьшение с возрастом гомеостатической способности пропорционально темпу потребления энергии, которое модулируется коэффициентом β — оксидативной уязвимостью организма. Гомеостатическая способность может рассматриваться как один из вариантов классической витальности [28].

При моделировании процессов с ограничением питания возможны два варианта. В первом из них (при анализе калорического ограничения питания) рассматриваются только процессы расходования энергии. Энергия в этом случае рассчитывается в кислородных единицах, а в качестве запаса энергии берется кислородный ресурс (запас кислорода в клетке). Схема моделирования подробно описана в Приложении 1.

Во втором варианте — при анализе компонентного состава — рассмотрения одного расхода энергии недостаточно, приходится дополнительно моделировать процессы поступления и расходования сахара и белка. Нормальное соматическое поддержание организма требует расхода обоих веществ, а их расход компенсируется поступлением с пищей. Схема моделирования дана в Приложении 2.

4.1. Моделирование ограничения калорийности

Цель моделирования состоит в подтверждении тезиса, что экспериментально наблюдаемое [11] увеличение ПЖ в случае перехода с режима полного питания, ПП, на калорическое ограничение (ограниченное питание, ОП) у нормальных (нестерильных) самок дрозофилы может быть полностью объяснено экономией энергии, идущей на производство яиц [29].

В индивидуальном организме при ограниченном питании репродукция сокращается, и потребление кислорода уменьшается на величину $W_{\text{р}}$. Поэтому при моделировании переключения с ПП на ОП производится соответствующее изменение расхода энергии. Для моделирования популяции *in silico* производится многократное ($N = 2000$) повторение процесса в индивидуальном организме с вариацией параметров. Подробное описание процесса моделирования дано в Приложении 1.

Результаты моделирования полностью подтверждают исходный тезис. Режимы перехода с ПП на ОП и с ОП на ПП на 14-е и 22-е сутки практически совпадают с реальными экспериментами (рис. 4). Производство яиц прекращается, смертность падает, ПЖ увеличивается. Аналогично развиваются процессы при переходе с ОП на ПП (результаты не приводятся).

4.2. Моделирование организма при изменении содержания белка и сахара в пище

Цель моделирования состоит в выяснении механизмов, количественно воспроизводящих результаты экспериментов в работе [17]. Среди важнейших факторов, рассматриваемых в этой работе, — процессы поступления и расходования сахара (включая, с одной стороны, голодание, а с другой — ожирение) и процессы накопления и расходования белка (от нормального производства яиц и далее до торможения этого процесса).

При моделировании воспроизводятся следующие процессы и механизмы. Когда приход сахара невелик, энергии не хватает для обеспечения жизненных процессов, и организм быстро погибает. По мере увеличения прихода сахара запас энергии и время жизни увеличиваются, но затем начинается ожирение, приводящее к уменьшению ПЖ.

Аналогично, при недостаточном приходе белка его не хватает на реализацию репаративных процессов, и организм быстро погибает из-за невосполнимых оксидативных нарушений. При увеличении поступления репарация нормализуется, ПЖ увеличивается. Когда протеин достигает уровня, необходимого для начала производства яиц, начинаются процессы репродукции, и ПЖ начинает падать. Дальнейшее падение ПЖ объясняется действием синергии — негативного влияния одновременного поступления сахара и протеина. Соответствующие уравнения приведены в Приложении 2.

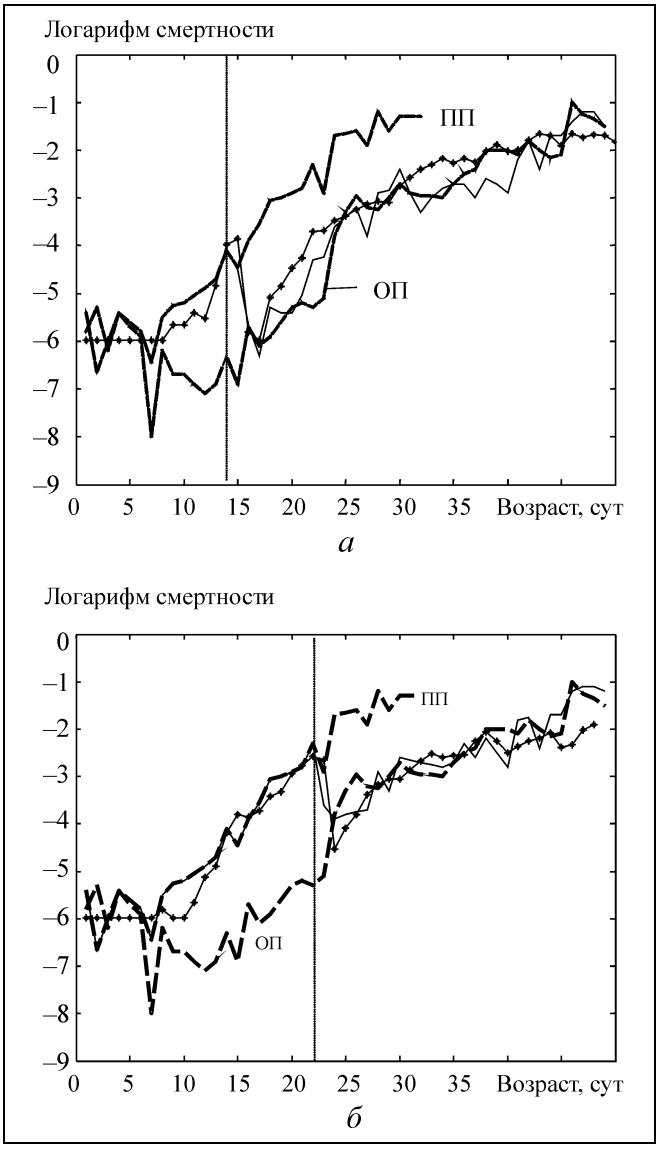

Рис. 4. Смертность самок дрозофилы при переключении с полного питания (ПП) на ограниченное (ОП):
а — переключение с ПП на ОП на 14-е сутки. Штриховая линия — логарифм смертности для ПП и ОП. Сплошная линия — переключение режимов; линия со звездочками — модель *in silico* с коэффициентом Мэйкема $k_m = 0{,}0025$; *б* — переключение с ПП на ОП на 22-е сутки ($N = 2000$)

При недостаточном поступлении протеина период накопления и время до начала производства яиц увеличивается. При превышении должного уровня происходит закладка яйцеклеток, а уровень белка падает ниже предельного. Наступает пауза вплоть до следующего превышения критического уровня, когда яйца снова поступают в овариолы. Этот процесс многократно повторяется, так что производство яиц в модели приобретает «импульсный характер». Яйца, поступившие в овариолы, созревают и откладываются в том же импульсном режиме (результаты не приводятся).

Характерная особенность моделирования состоит в синергии действий белка и сахара. При одновременном увеличении обоих компонентов наблюдается ухудшение жизнедеятельности — как уменьшение продукции яиц, так и ПЖ. Результаты моделирования воспроизводятся на рис. 5 (см. 3-ю стр. обложки). Минимальная ПЖ достигается в правом верхнем углу первого графика при практически отсутствующем производстве яиц.

Процесс нормального старения (снижения гомеостатической способности с возрастом), завершающийся смертью от старости, идет при «нормальных» концентрациях белка и сахара вплоть до наступления эффекта синергии. При снижении поступления сахара с пищей нормальное старение заменяется быстрым расходованием энергии и умиранием, завершающимся смертью от голода. В первом случае ресурс энергии медленно снижается из-за уменьшения с возрастом гомеостатической способности, во втором — быстро исчерпывается из-за нехватки сахара для увеличения запаса энергии. Время жизни при голодании зависит от темпа поступления сахара с пищей.

Недостаточное поступление белка (когда темп поступления ниже темпа его расхода в процессах репарации) приводит к ухудшению репарации, а в пределе — к ее прекращению. Это означает увеличение коэффициента оксидативной уязвимости β и соответствующее ускорение старения.

Процесс моделирования рассмотрен в Приложении 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Питание человека представляет собой один из главных факторов, оказывающих влияние на его здоровье и продолжительность жизни. Тем не менее, анализ соответствующего круга вопросов сильно затруднен из-за относительно большой продолжительности жизни человека и невозможности выделения факторов питания в чистом виде. Поэтому идут многочисленные исследования влияния питания на продолжительность жизни экспериментальных животных (нематод, плодовых мушек, грызунов и млекопитающих).

Системный анализ процессов ограничения питания у плодовых мушек показывает, что основной причиной изменения ПЖ в этих условиях служит уменьшение притока энергии. Для восстановления стационарного режима организму приходится сокращать расход энергии. У нормальных мушек такое снижение происходит путем сокращения репродукции, у стерильных самок этот ис-

точник экономии отсутствует, и баланс восстанавливается благодаря более медленным процессам перестройки метаболизма. Величина ПЖ является лишь побочным продуктом такой перестройки. Системный анализ позволяет снять видимое противоречие, состоящее в том, что увеличение ПЖ происходит даже при отсутствии репродукции и, следовательно, невозможности ее сокращения, что не позволяет увеличить расходы на самоподдержание.

Прекращение производства яиц представляет собой экстренный механизм достижения нового равновесного состояния при уменьшении поступления энергии. Если после этого новое равновесие устанавливается, динамический процесс прекращается. Если же экономии энергии оказывается недостаточно для установления нового равновесия, начинается перестройка метаболизма с использованием инсулинового, TOR и SIR2 сигналинга. Именно так обстоит дело у стерильных мутантов.

В начале 2000-х гг. были проведены эксперименты с изменением в питании плодовых мушек двух основных компонентов — белка и сахара. В результате были получены данные по ПЖ, репродукции, накоплению белка и сахара в широком диапазоне внешних условий. Оказалось, что существенную роль в различных диапазонах изменения концентраций белка и сахара в пище играют процессы голодания, производства яиц и ожирения. В частности, ожирение, происходящее в области избыточного поступления сахара в организм, сокращает ПЖ. Кроме того, синергическое действие ожирения и избыточного белка приводит к уменьшению производства яиц и резкому уменьшению ПЖ.

В условиях голодания нехватка как белка, так и сахара приводит к быстрой смерти организма. Нехватка сахара приводит к недостатку энергии на реализацию соматических процессов, а нехватка белка, по-видимому, означает утрату репарационной способности и увеличение оксидативной уязвимости.

Репродукция играет настолько важную роль в жизни животного организма, что после восстановления стационарности должен начаться процесс «вытеснения» быстродействующих механизмов (прекращения производства яиц) более медленными (метаболическими сдвигами). Можно поэтому ожидать, что у нормальных мушек после достижения нового равновесия (в результате прекращения репродукции) процессы все еще не завершены. Более медленная метаболическая перестройка будет продолжаться до тех пор, пока процесс производства яиц вновь не восстановится. Для экспериментальной проверки этого предположения можно повторить эксперимент с переключением с ПП на ОП. Учитывая длительное время, необходимое для завершения процессов перестройки метаболизма (7 и более суток), переключение с одного режима на другой следует произвести не позже чем на седьмые сутки.

Основной вывод статьи — главной причиной изменения ПЖ при ограничениях питания служат перестройки в организме, вызванные возникающим недостатком энергии. Этот вывод справедлив, очевидно, и для других видов животных, в том числе и для человека. В частности, для человека остаются справедливыми все рассуждения, связанные с анализом механизмов восстановления энергетического баланса в организме самки при ограничениях питания. Энергия получается окислением топлива (сахаров и жиров), поступающих с пищей, и при уменьшении ее прихода баланс энергии нарушается.

Важную роль при анализе восстановления энергетического баланса при ограничении компонентов питания играет синергия. Ранее было показано, что синергия играет существенную роль при сокращении ПЖ у грызунов при сочетанном действии различных радиационных факторов [30]. Оказалось, что синергия связана с тем, что различные виды радиации действуют на разные системы организма (дыхание и кровообращение), а взаимодействие этих систем приводит к усилению эффекта различных типов облучения. Моделирование процессов восстановления баланса энергии у плодовых мушек, не связанное с анализом отдельных систем организма, тем не менее подтверждает существенную роль синергий.

Однако до получения рекомендаций по питанию человека, оптимального в смысле увеличения продолжительности жизни, все еще очень и очень далеко. Остаются неясными вопросы синергического действия на ПЖ таких факторов, как экологическое состояние среды обитания, образ жизни человека и, наконец, его питание. Исследования на экспериментальных животных, включая плодовых мушек, позволяют сделать важный шаг на этом пути.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Гомеостатический подход [27, 28] предполагает, что изменение гомеостатической способности с возрастом описывается квазиэкспоненциальной функцией

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

где R — относительная скорость старения и $R(x) = \beta W(x)$. Смерть организма наступает, когда кислородный ресурс $Q(x) = P - W(x)/S(x)$ достигает нулевого уровня.

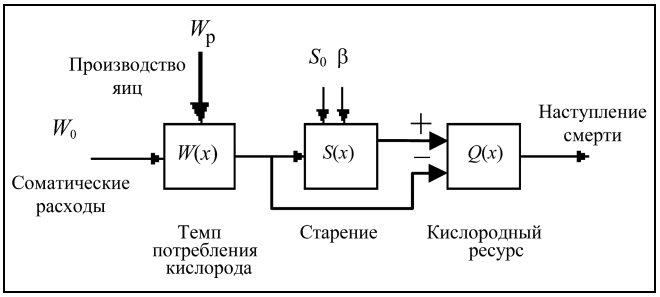

Рис. 6. Схема моделирования ограниченной калорийности питания. При начале калорического ограничения падает производство яиц, и расход кислорода (энергии) сокращается на некоторую часть величины W_p, компенсируя уменьшение прихода. Старение приводит к уменьшению притока энергии, кислородный ресурс с возрастом падает и после достижения им нулевого уровня наступает смерть от старости. На рисунке W_0 — соматический, а W_p — репродуктивный расход энергии, x — возраст, S_0 — начальное значение гомеостатической способности, β — коэффициент оксидативной уязвимости, $Q(x)$ — кислородный ресурс организма. Детали моделирования см., например, в работах [27, 31]

Здесь $Q(x)$ — энергетический (кислородный) ресурс в клетках организма, P — атмосферное давление кислорода и $W(x)$ — скорость потребления кислорода в возрасте x. Начальное значение $Q(x)$ достаточно велико. В процессе нормального старения значения $S(x)$ медленно уменьшается, и единственной причиной наступления смерти (достижение условия $Q(x) = 0$) служат изменения в функции $S(x)$, вызванные накоплением оксидативных повреждений.

Переключение на режим ограничения диеты сопровождается замедлением накопления повреждений с возрастом, т. е. замедлением уменьшения функции $S(x)$ и, следовательно, менее быстрым ростом смертности. При переключении с ПП на ОП величина $W(x)$ падает скачком из-за резкого замедления процессов оогенеза и вителлогенеза, что отражается в скачкообразном возрастании величины $Q(x)$. При переключении ОП-ПП величина $W(x)$, наоборот, возрастает вследствие восстановления производства яиц. Падение кислородного ресурса $Q(x)$ отражает этот скачок.

При моделировании необходимо задать три параметра: W_0, S_0 и β (рис. 6). Для характеристики ПП-условий использован индивидуальный паттерн яйценесения из работы [27]. При его построении предполагается, что $W_0 = 120$ мкл O_2/сут, из которых 40 мкл O_2/сут расходуется на репродукцию в ранних возрастах. Значение $S_0 = 1{,}72$ (мкл O_2/сут/мм рт. ст.) также взято из этой работы. Для получения ПЖ = 25,3 сут для ПП-условий (и 36,7 сут для ОП) в модели необходимо установить $\beta = 3{,}23 \cdot 10^{-4}$ (1/мкл O_2).

Результаты моделирования хорошо совпадают с данными эксперимента, если при уменьшении калорийности питания до 65 % от ПП-уровня, потребление кислорода W_0 уменьшается на 10 % — до 108 мкл O_2/день. Таким образом, скачки в потреблении кислорода при переходах с ПП на ОП и с ОП на ПП составляют 120—108 (мкл O_2/сут) и обратно.

Чтобы промоделировать популяцию, состоящую из N особей, выполняется N-кратное повторение операций моделирования индивидуальной мушки с учетом фенотипической вариабельности. Фенотипическая вариабельность получается путем введения «индивидуальных» значений S_0^i и W_0^i ($i = 1, 2, ..., N$) при каждом повторении, как это было сделано в работах [27, 28]. Индивидуальные значения S_0^i и W_0^i варьируются относительно номинальных значений:

$$S_0^i = S_0\xi_{Si}; \quad W_0^i = W_0\xi_{Wi}.$$

Случайные величины ξ_{Si} и ξ_{Wi} рассматриваются как нормально распределенные со средним значением 1 и стандартным отклонением σ_S и σ_W соответственно. Величина β при моделировании популяции считается неизменной. В момент переключения режима величина σ_W возрастает в 1,5—3 раза: $W_0^i = KW_0\xi_{Wi}$, где K в момент переключения изменяется соответственно. Виртуальные насекомые «смертны», а их возраст x_D в момент смерти может быть определен в явном виде для каждой особи моделируемой популяции. Поскольку параметры S_0^i и W_0^i случайны, x_D^i, $i = 1, 2, ..., N$, также случайная величина. В силу того, что гауссовы переменные не ограничены, могут «возникнуть» организмы с $x_D^i \leqslant 0$; такие организмы (обычно их не больше 0,5—1 %) исключаются из рассмотрения.

Для точного воспроизведения начальной части кривых дожития каждой популяции вводится коэффициент Мэйкема k_m: $\mu(x) = \mu_0 \exp[-k_m x]$. Обычно $k_m = 0{,}001$—$0{,}003$, что означает смерть от 1 до 3 мушек на тысячу ежедневно.

Окончательные результаты получены при следующих значениях параметров: $W_0 = 120$, $S_0 = 1{,}72$ и $\beta = 3{,}23 \cdot 10^{-4}$ (ПП-режим), $W_0 = 108$, $k_m = 0{,}002$ (ОП-режим). Кроме того, $\sigma_S = 0{,}09$, $\sigma_W = 0{,}03$. При переходах с ПП на ОП значение W_0 на 14-е и 22-е сутки переключается со 120 на 108, а величина σ_W увеличивается в 2,25 раз (14-е) и в 3,5 раза (22-е сутки).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Схема моделирования процессов регуляции в организме плодовой мушки представлена на рис. 7. Белок (dP) и сахар (dS) поступают с пищей и расходуются в витальных процессах. На рисунке обозначено:

x_1 — накопленный белок, г;

x_2 — накопленный сахар, г;

x_3 — производство яиц, шт./сут;

x_4 — подсчет числа яиц, отложенных за 14 дней жизни, шт.;

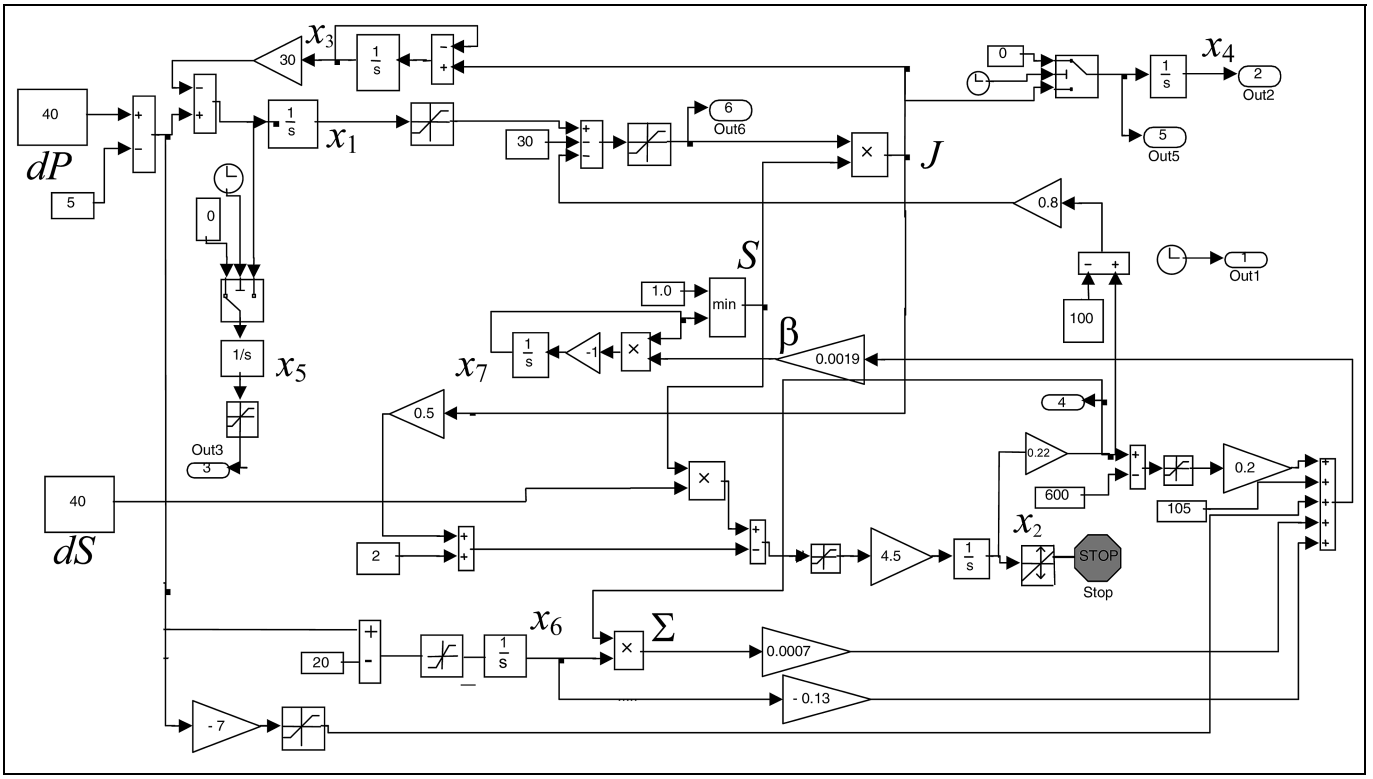

Рис. 7. Схема моделирования организма плодовой мушки при переменном компонентном составе пищи. Квадраты *dP* и *dS* означают входы модели — поступление белка и сахара. Представлены следующие процессы: производство яиц *J* и подсчет числа яиц (с 3 по 17 сутки), суммарный ресурс соматической энергии, измеряемый показатель ожирения (до 13-х суток) и измеряемый протеин (до 13-х суток). Процесс старения представлен величиной *S* (функциональной способностью организма) и оксидативной уязвимостью организма β. Величина Σ характеризует синергию белок/сахар. Выходы *1 — 6* предназначены для записи выходных сигналов при моделировании

x_5 — подсчет белка, накопленного за 14 дней жизни, г;

x_6 — накопленный белок, участвующий в синергии, г;

x_7 — гомеостатическая способность (старение, безразмерная величина).

Кроме того,

J — расход белка на производство яиц, г/сут;

S — функциональная способность (безразмерная величина);

β — оксидативная уязвимость организма, 1/мкл O_2;

Σ — синергия, сахар × белок, $г^2$.

Уравнения модели имеют следующий вид:

$$\frac{dx_1}{dt} = (dP - dP_0) - k_0 x_3;$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1 f[SdS - (k_1 J + k_3)];$$

$$\frac{dx_3}{dt} = J - x_3;$$

$$\frac{dx_4}{dt} = F_1 J;$$

$$\frac{dx_5}{dt} = fF_2[(dP - dP_0) - k_0 x_3];$$

$$\frac{dx_6}{dt} = f(dP - dP_0 - k_4);$$

$$\frac{dx_7}{dt} = -\beta x_7;$$

$x_i(0) = X_i$, $i = \overline{1,7}$;

$J = f[fx_1 - k_5 - k_6(k_7 x_2 - k_8)]$;

$S = \min(1, x_7)$;

$\beta = k_{15}[k_9 + fk_{10}(dP - dP_0) + k_{11}x_6 + k_{12}\Sigma + fk_{13}(k_{14} + k_7 x_2)]$;

$\Sigma = k_7 x_6 x_7$,

где $k_0 = 30$, $k_1 = 4{,}5$, $k_2 = 0{,}5$, $k_3 = 2$, $k_4 = 20$, $k_5 = 30$, $k_6 = 0{,}8$, $k_7 = 0{,}22$, $k_8 = 100$, $k_9 = 105$, $k_{10} = -7$, $k_{11} = -0{,}13$, $k_{12} = 0{,}0007$, $k_{13} = 0{,}2$, $k_{14} = -600$, $k_{15} = 0{,}0019$; $X_1 = 30$, $X_2 = 100$, $X_3 = 0$, $X_4 = 0$, $X_5 = 20$, $X_6 = 0$, $X_7 = 200$. Функция $f(v)$ появляется в уравнениях в тех случаях, когда соответствующая переменная должна быть неотрицательной: $f(v) = v$ (если $v > 0$) или 0 (если $v \leqslant 0$). Функции F_1 и F_2 означают ограничение времени интегрирования 4...17 сут и 0...13 сут соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анисимов В.Н.* Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтологии — 2003. — Т. 12. — С. 9—27.
2. *Новосельцев В.Н.* Теория управления и биосистемы. Анализ сохранительных свойств.— М.: Наука, 1978.
3. *Новосельцев В.Н.* Анализ популяционных рисков на основе моделей физиологии организма // Сб. тр. Института проблем управления. — 1996. — Вып. 3. — С. 63—77.
4. *Новосельцев В.Н., Аркинг Р., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И.* Междисциплинарное моделирование системных механизмов управления репродукцией и старением // Проблемы управления. — 2004. — № 4. — С. 27—40.
5. *Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А.* Ограничение диеты увеличивает продолжительность жизни у стерильных и нестерильных самок *D. melanogaster*: системный анализ // Успехи геронтологии. — 2010. — Т. 23, № 2. — С. 185—196
6. *Новосельцев В.Н.* Увеличение продолжительности жизни и условия среды: математическое моделирование. Исследовательский проект. — М.: Фонд «Наука за продление жизни», 2010.
7. *Уголев А.М.* Естественные технологии биологических систем. — Л.: Наука, 1987.
8. *Broughton S., Partridge L.* Insulin/IGF-like signalling, the central nervous system and aging // Biochem. J.— 2009. — Vol. 418. — P. 1—12.
9. *Chapman T., Partridge L.* Female fitness in *Drosophila melanogaster*: an interaction between the effect of nutrition and encounter rate with males // Proc. Roy. Soc. Lond. — 1996. — Vol. 263. — P. 755—759.
10. *Carey J.R.* Личное сообщение.
11. *Cheng Ch.-L., Gao T.-Q., Wang Z., Li D.-D.* Role of insulin/insulin-like growth factor 1 signaling pathway in longevity // World J. Gastroenterol. — Vol. 11. — P. 1891—1895.
12. *Chippindale A.K., Leroi A.M., Kim S.B., Rose M.R.* Phenotypic plasticity and selection in *Drosophila* life-history evolution. I. Nutrition and the cost of reproduction // J. Evol. Biol. — 1993. — Vol. 6. — P. 171—193.
13. *Davies S., Kattel R.,* et al. The effect of diet, sex and mating status on longevity in Mediterranean fruit flies (*Ceratitis Capitata*), Diptera. Tephritidae // Exp. Gerontol. — 1996. — Vol. 40. — P. 784—792.
14. *Good T.P., Tatar M.* Age-specific mortality and reproduction respond to adult dietary restriction in *Drosophila melanogaster* // J. Insect. Physiol. — 2001. — Vol. 47. — P. 1467—1473.
15. *Guyton A.* Textbook on medical physiology. 6th edition. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1981.
16. *Harman D.* Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // Journ. Gerontol. — 1956. — Vol. 11. — P. 298—300.
17. *Hwangbo D.S., Gersham B., Tu M.-P.,* et al. *Drosophila* dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body // Nature. — 2004. — Vol. 429. — P. 562—566.
18. *Kapahi P., Zid B.M., Harper T.,* et al. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway // Curr. Biol. — 2004. — Vol. 14. — P. 885—890.
19. *Kirkwood T.B.L., Rose M.R.* Evolution of senescence — late survival sacrificed for reproduction // Phil. Trans. R. Soc. Lond. — 1991. — Vol. B332. — P. 15—24.
20. *Le Bourg E., Minois N.* Failure to confirm increased longevity in *Drosophila melanogaster* submitted to a food restriction procedure // J. Gerontol. A. Biol. Sci. — 1996. — Vol. 6. — P. B280—B283.
21. *Le Bourg E., Medioni J.* Food restriction and longevity in *Drosophila melanogaster* // Age Nutr. — 1991. — Vol. 2. — P. 90—94.
22. *Lee K.P., Simpson S.J., Glissold F.J.,* et al. Lifespan and reproduction in *Drosophila*: New insights from nutritional geometry. — PNAS. — 2008. — Vol. 105. — P. 2498—2503.
23. *Mair W., Goymer P., Pletcher S.D., Partridge L.* Demography of dietary restriction and death in *Drosophila* // Science. — 2003. — Vol. 301. — P. 1731—1733.
24. *Mair W., Piper M.D.W., Partridge L.* Calories do not explain extension of life span by dietary restriction in *Drosophila* // PloS Biol. — 2005. — Vol. 3. — P. 1305—1311.
25. *Mair W., Sgro C.M., Johnson A.P.,* et al. Lifespan extension by dietary restriction in female *Drosophila melanogaster* is not caused by a reduction in vitellogenesis or ovarian activity // Exp. Gerontol. — 2004. — Vol. 39. — P. 1011—1019.
26. *Novoseltsev V.N., Carey J., Liedo P.,* et al. The reversal of aging in virgin female fruit flies: an anticipation of oxidative damage hypothesis // Exp. Gerontol. — 2000. — Vol. 35. — P. 971—987.
27. *Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I.* A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier aging experiments: a fusion and extension of older theories of aging // Biogerontol. — 2001. — Vol. 2. — P. 127—138.
28. *O'Brien D.M., Min K.-J., Larsen T., Tatar M.* Use of stable isotopes to examine how dietary restriction extend *Drosophila* lifespan // Curr. Biol. Magazine. — 2006. — Vol. 18. — P. R155—R156.
29. *Partridge L., Gems D., Withers D.J.* Sex and death: What is the connection?// Cell. — 2005. — Vol. 120. — P. 461—472.
30. *Pletcher S.D., Macdonald S.J., Marguerie R.,* et al. Genome-wide transcript profiles in aging and calorically restricted *Drosophila* // Curr. Biol. — 2002. — Vol. 12. — P. 712—723.
31. *Scorupa D.A., Dervisefendic A., Zweiner J., Pletcher S.D.* Dietary composition specifies consumption, obesity, and lifespan in *Drosophila melanogaster* // Aging Cell. — 2008. — 7:478-490.

Статья представлена к публикации членом редколлегии А.С. Манделем.

Новосельцев Василий Николаевич — д-р техн. наук,

Новосельцева Жанна Анатольевна — канд. техн. наук, ст. науч. сотрудник,

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва, ☎ (495) 334-88-91,
✉ novoselc@yandex.ru, novoselc@ipu.ru.

Новая книга

Информационное управление в условиях активного противоборства: модели и методы / *В.Л. Шульц, В.В. Кульба, А.Б. Шелков, Д.А. Кононов, И.В. Чернов*. Центр исследования проблем безопасности РАН; Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН. — М.: Наука, 2011. — 187 с.

Работа посвящена проблемам повышения эффективности информационного управления как целенаправленного, ориентированного на конкретные объекты и результаты информационного воздействия. Рассмотрена методология сценарного анализа и моделирования политических, социальных, экономических и информационных процессов. Проведен анализ комплекса методологических проблем информационной поддержки государственной политики России в Арктике в условиях активного противодействия со стороны геополитических противников. Приведены результаты разработки и исследования моделей анализа эффективности информационной поддержки стратегических проектов освоения Арктики с использованием аппарата функциональных знаковых графов.

Для специалистов по проблемам совершенствования информационного управления.

К статье Новосельцева В.Н., Новосельцевой Ж.А. «Ограничение питания и продолжительность жизни: управление и моделирование» (см. с. 60– 68)

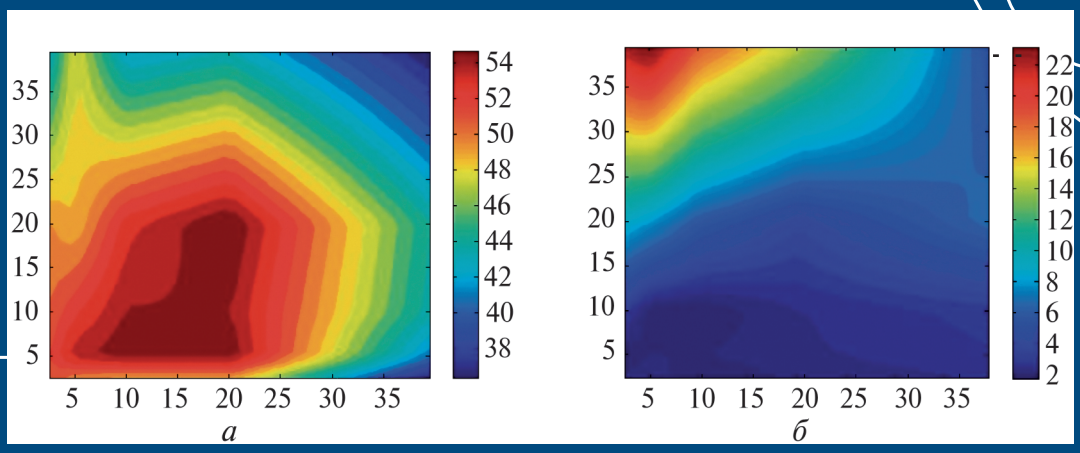

Рис. 1. Продолжительность жизни (ПЖ) (*а*) и репродуктивная активность (*б*) у самок *D. melanogaster* [17] при изменении содержания сахара и белка в пище. Ось *x* – концентрация сахара, ось *y* – концентрация белка, г/дкл. Максимальные значения ПЖ около 54 сут в районе точек (15; 7,5 – 20; 15). Максимальная продукция яиц (число яиц, снесенных за 14 сут) лежит в левом верхнем углу картины и составляет 22 яйца. Поскольку калорический эквивалент белка и сахара примерно одинаков, калорийность пищи остается неизменной при перемещении слева–вниз–направо по линиям, соединяющим точки с одинаковыми значениями концентраций белка и сахара

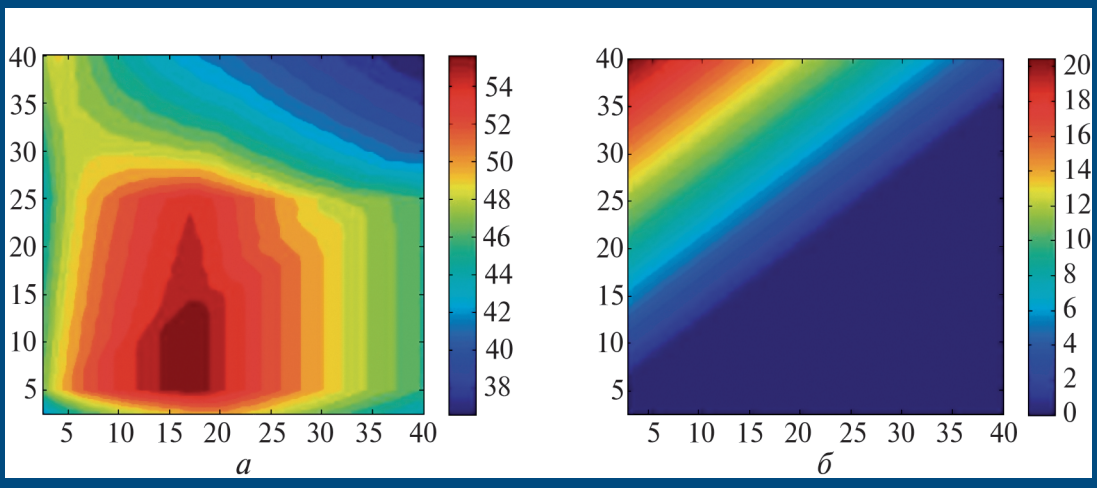

Рис. 5. Продолжительность жизни (*а*) и репродукция (*б*) у дрозофилы *in silico*. Поступление сахара – ось *x*, белка – ось *y*, г/дкл. Максимальная ПЖ лежит в нижней части рис. 1, *а*, вправо и вверх ПЖ убывает из-за ожирения и производства яиц. Влево и вниз ПЖ уменьшается из-за нехватки белка и сахара. Яйценесение сосредоточено в левом верхнем углу рис. 1, *б*