

А. А. Москалёв

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИРОДЕ СТАРЕНИЯ

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

В работе показано, что старение представляет собой возрастзависимый фрактальный рост количества отклонений от гомеостаза на молекулярном, субклеточном, клеточно-тканевом и системном уровнях. Рассмотрены факты, свидетельствующие о том, что одновременно с эволюционным усложнением форм жизни самоподобным образом возникали все новые типы старения и противостоящие им системы антистарения. Выявлены эволюционные этапы возникновения следующих типов старения: молекулярный, сегрегационный, кондиционный, клональный, постмитотический и системный.

Ключевые слова: фракталы, эволюция старения

Выдающемуся генетику XX в. Феодосию Добржанскому принадлежит известное выражение: «Биология приобретает смысл только в свете эволюции» [21]. С целью осмысления одного из наиболее сложных биологических явлений — старения — мы в очередной раз возвращаемся к рассмотрению его эволюционных истоков.

Классические представления об эволюционной роли старения

Согласно классическому определению, старение — это возрастзависимое снижение способности индивидуума к размножению и выживанию. На каком этапе эволюции жизни оно возникло и каковы его механизмы — вопрос дискуссионный. Эволюционные взгляды геронтологов зависят от исходной точки зрения конкретного исследователя на природу старения. Рассмотрим несколько основных точек зрения.

1. *Старение, с эволюционной точки зрения, неадаптивно и является следствием накопления повреждений и случайных мутаций с отсроченными вредными побочными эффектами.* Данный взгляд получил свое развитие в эволюционных теориях накопления мутаций, антагонистической плейотропии и отработанной сомы (см. обзор [28]).

Неадаптивность старения обосновали зоологи, которые выдвинули предположение о том, что в дикой природе особи не доживают до проявления признаков старения, и это должно означать

его независимость от давления естественного отбора и отсутствие какой бы то ни было генетической программы старения [48, 49; Comfort, 1956]. Однако было бы недопустимым упрощением считать старение полностью свободным от давления естественного отбора. Во-первых, индивидуальное старение является обычным явлением в естественной среде обитания среди высших животных, например у мухи *Protophila litigata*, среди птиц — у мухоловки-белошейки (*Ficedula albicollis*) и голубой кустарниковой сойки (*Aphelocoma coerulescens*), у змеи *Thamnophis elegans* [14, 15, 46, 62]. Вполне возможно, что высокая вероятность дожить до старости в дикой природе присуща и многим другим видам. Во-вторых, многие виды животных, испытывающие слабое давление хищников (обладающие мощным панцирем, способностью к полету, ведущие глубоководный образ жизни), имеют высокую репродуктивную продолжительность жизни. В результате, у данных видов естественный отбор напрямую противостоит старению. Как следствие, эти виды характеризуются «пренебрежимым» старением.

Начиная с Рональда Фишера [25], эволюционные биологи выдвигают в качестве главной причины возникновения старения снижение силы отбора с возрастом. Если вредные мутации, проявляющиеся в молодости, встречают жесткое сопротивление отбора из-за отрицательного вклада в приспособленность (носители таких мутаций реже оставляют потомство), то аналогичные мутации, проявляющиеся поздно, относительно нейтральны, поскольку их носители уже передали гены будущему поколению. Питер Медавар, основываясь на данном предположении, предложил теорию «накопления мутаций» [48, 49]. Ее смысл заключается в следующем: поскольку гены с вредными эффектами, проявляющимися на поздних стадиях онтогенеза, практически не встречают сопротивления естественного отбора, то такие мутации накапливаются и обуславливают старение. Например, пациенты с трихотиодистрофией (частичной прогерией) живут около 5 лет и не успевают передать

свои гены потомству, поэтому данное заболевание возникает заново за счет спонтанных мутаций. Возрастзависимые нейродегенеративные болезни (Альцгеймера и Паркинсона), диабет II типа, некоторые виды рака и атеросклероз, напротив, проявляются поздно, и носители обуславливающих их мутаций успевают оставить потомство до появления симптомов, поэтому данные заболевания более распространены и ассоциированы со старением.

Джордж Вильямс предположил, что аллели, способствующие увеличению выживаемости или репродукции на ранних этапах жизненного цикла, но при этом снижающие их на поздних этапах, могут накапливаться в популяциях, поскольку селективные преимущества ранней пользы перевешивают поздний ущерб [71]. Эта теория старения получила название «антагонистическая плейотропия». При антагонистической плейотропии старение возникает как результат «компромисса» между ранней и поздней приспособленностью, и любое генетическое или эволюционное изменение, влияющее на старение, будет сопровождаться изменением в той компоненте приспособленности, которая касается молодости. На основании этого теория Вильямса делает важное предсказание: отбор на увеличение продолжительности жизни ведет к снижению ранней плодовитости. Напротив, теория накопления мутаций предполагает, что старение вызывается, по крайней мере отчасти, аллелями, нейтральными в молодости, поэтому генетические или эволюционные изменения, затрагивающие старение, не должны сопровождаться изменениями в ранней приспособленности. Таким образом, главным различием этих теорий является то, что в теории накопления мутаций аллели с негативными эффектами, проявляющимися в старости, пассивно накапливаются от одного поколения к другому, тогда как при антагонистической плейотропии эти аллели активно поддерживаются в популяции естественным отбором.

Предложенная Томом Кирквудом теория «отработанной сомы» (*disposable soma*) — особый случай антагонистической плейотропии [38]. В ней постулируется существование генов, которые контролируют перераспределение энергетических ресурсов от поддержания функций тела к функции воспроизводства потомства. Согласно этой теории, репарация соматических повреждений, требующая затрат энергии, конкурирует за потребности в энергии с репродукцией. С эволюционной точки зрения, бесполезно расходовать слишком много энергии на поддержание жизнедеятельности, если в результате постоянного давления на популяцию неблагоприятных условий среды шансы прожить

долго невелики. В такой ситуации более адекватным решением является быстрое размножение, чтобы успеть оставить потомство до своей гибели. Когда жизненные условия вида улучшаются (например, осуществляется выход в новую экологическую нишу, заселение новых местообитаний) и, соответственно, возрастает шанс более длительного существования, полезно будет переключить баланс в пользу поддержания жизнеспособности, поскольку в таком случае репродуктивная жизнь увеличится. Рассмотрим идею «отработанной сомы» на примере. Популяция полевой мыши, обладающая достаточной способностью противостоять стрессам, чтобы прожить 10 лет, неверно распределит имеющиеся соматические ресурсы, так как лисы и совы съедят большинство полевых мышей за пару месяцев. Ей ничего не остается, как направить все усилия на ускоренное размножение и оставить многочисленное потомство. Популяции другого мелкого грызуна, голого землекопа, живут в подземных укрытиях, защищающих от хищников. Как следствие, землекопы «инвестируют» ресурсы в долгую репродуктивную продолжительность жизни и доживают до 30 лет.

2. Старение адаптивно и обусловлено особой генетической программой, сформировавшейся под действием селективных механизмов индивидуального характера, таких как родственный отбор.

Теория «запрограммированного старения» стала исторически первой эволюционной теорией старения. Ее сформулировал немецкий биолог XIX в. Август Вейсман [69]. Основная идея его теории в том, что старение — продукт реализации генетической программы онтогенеза. Цель такой запрограммированной гибели — освобождение жизненного пространства и ресурсов для молодых поколений. Вейсман предложил ее биологический механизм — ограничение числа делений соматических клеток, в отличие от неограниченно пролиферирующих герминативных клеток. Межвидовые различия в продолжительности жизни животных он объяснял числом клеточных генераций.

Идея Вейсмана получила развитие в концепции феноптоза, выдвинутой акад. В. П. Скулачёвым [7, 44]. Она предполагает специальную программу суицида целого организма. Основным механизмом феноптоза постулируется апоптоз (программируемая гибель клетки), запускаемый, в свою очередь, митоптозом — самоликвидацией митохондрий. Эволюционным механизмом такого суицида может быть родственный отбор (когда организмы стареют и затем гибнут для пользы родственников) либо групповой (гибель для пользы организмов,

не связанных родственными узлами). Теоретически, старение может обуславливать стабилизацию популяции при перенаселении, ускорение смены поколений и, следовательно, лучшую адаптацию к меняющимся условиям среды. Аргументы в пользу данной теории — это существование нескольких быстро стареющих видов (тихоокеанский лосось, бамбук) и наличие программы апоптоза у одноклеточных (дрожжей).

Вывод о том, что старение является результатом работы определенной программы, А. И. Потапенко и А. П. Акифьев [6] делают, основываясь на отличии статистического распределения продолжительности жизни от симметричного нормального распределения. Как говорит нам статистика, симметричная «колоколообразная» кривая распределения обусловлена действием бесконечного числа случайных разнонаправленных причин, «уравновешивающих» вероятности возникновения минимальных и максимальных значений признака. Однако кривая распределения продолжительности жизни имеет ярко выраженную правую асимметрию. На наш взгляд, отличие распределения продолжительности жизни от нормального свидетельствует не столько о программе старения, сколько о «буферной емкости» защитных механизмов, отсрочивающих и компенсирующих накопление случайных ошибок и угнетение функциональных возможностей организма. Следует говорить не о возрасте запуска генетической программы старения, а о предшествующей росту смертности латентной фазе старения, которое уже идет, но еще слабо проявляется. Именно этот переломный этап жизни должен привлекать пристальное внимание исследователей для разработки методов выявления и профилактики старения.

Согласно Л. А. и Н. С. Гавриловым [28], сформировавшаяся в естественных условиях и закрепившаяся в эволюции программа старения, в случае своего существования, должна четко воспроизводиться и в лабораторных условиях. Однако зачастую в условиях неволи животные способны прожить в несколько раз дольше, чем это свойственно их природным собратьям. Противоречит представлениям о программе самоуничтожения и тот факт, что в предельно старом возрасте уровень смертности даже ниже, чем в предшествующих возрастах. С другой стороны, не исключено, что активизация «программы старения» будет осуществляться лишь в присутствии триггера, например дистресса, и поэтому результат такой программы в идеальных лабораторных условиях не воспроизводим.

Геронтологи, в большинстве своем, не согласны с представлениями о запрограммированности

старения. Напротив, идентификация десятков мутаций, продлевающих жизнь и увеличивающих стрессоустойчивость модельных животных, привела к возникновению теории «программы долгожительства» [32, 41, 44, 52, 55]. Согласно этой теории, имеет место запрограммированный ответ на стресс-факторы, обеспечивающий выживаемость в критических условиях. В отличие от вариантов, рассматриваемых теориями накопления мутаций и отработанной сомы, в основе которых лежит постоянное давление неблагоприятных условий среды (хищников, болезней), программа долгожительства могла возникнуть в эволюции для переживания кратковременных экстремальных внешних воздействий (перегрев, переохлаждение, недостаток пищи). Дело в том, что выживаемость потомства в условиях таких кратковременных неблагоприятных изменений среды будет минимальна; более оправдано перераспределить ресурсы на переживание, чтобы после приступить к размножению. В условиях стресса «программа долгожительства» позволяет организму превысить нормальную продолжительность его жизни путем вступления в «режим поддержания». Данный режим связан с такими изменениями, как экономия ресурсов за счет подавления биосинтеза структурных белков и выключения генов «домашнего хозяйства», приостановка роста и размножения клеток. Кроме того, откладывается вступление организма в цикл размножения и повышается стрессоустойчивость (активируются антиоксидантные системы, индуцируются белки теплового шока, ферменты репарации ДНК, автофагии). Меры экономии и повышения устойчивости к внешним стрессам помогают лучше справляться со спонтанными повреждениями, что замедляет старение организма в целом. Искусственно вызванные мутации ряда генов долгожительства влияют на реализацию этой программы таким образом, что особи переходят в режим поддержания уже независимо от внешних условий.

3. Старение в каждой эволюционной группе живых существ имеет собственные механизмы, обусловленные планом строения группы.

Согласно А. Г. Бойко [2], старение неоднократно и независимо возникало в эволюции. Основываясь на данных литературы, он выделяет четыре эволюционных «эшелона старения» многоклеточных животных.

1. Переход от «потенциально бессмертных» модульных организмов (например, губок, полипов, мшанок, внутриворончатых и асцидий) к смертным унитарным (например, поли- и оли-

гохетам, хордовым и членистоногим). Отличие модульных организмов от унитарных состоит в том, что первые скомпонованы из повторяющихся и взаимозаменяемых сходных модулей, которым присуща иерархичность организации — есть подчиненные модули-доноры и доминирующие модули-акцепторы. Согласно А. В. Макрушину [4], старческая инволюция возникла у первых унитарных многоклеточных как результат сохранившихся донорно-акцепторных взаимодействий, но уже не между размножающимися и вегетативными модулями колонии, а внутри единого организма. У модульных предков в процессе бесполого размножения происходит отток питательных веществ от модулей-доноров к модулям-акцепторам, что сопровождается старческой инволюцией доноров.

II. Полная потеря стволовых клеток у взрослых стадий жизненного цикла коловраток, насекомых и нематод привела к исчезновению регенерационных способностей и появлению ускоренного старения в данных группах живых существ.

III. Механизмы, обеспечивающие ограничение роста тела у наземных позвоночных, послужили еще одним механизмом их старения.

IV. В основе старения млекопитающих — постмитотичность их мозга как результат преобразования на ранних стадиях онтогенеза радиальной нейроглии в астроциты. А. Г. Бойко [2] рассматривает старение млекопитающих как генетическую болезнь, преодоление которой возможно путем восстановления радиальной глии. В качестве аргумента он приводит пример сохранения радиальной глии и обновления мозга у птиц, которые стареют медленнее, чем многие млекопитающие. Однако идея о ключевой роли постмитотичного мозга в старении млекопитающих вступает в конфликт с фактом существования видов-долгожителей среди китообразных, рукокрылых, грызунов (практически не стареющего голого слепыша) и не объясняет значительные различия в скорости старения рыб, сохраняющих радиальную глию. Кстати говоря, к рыбам относится наиболее быстро стареющее позвоночное — нотобранх (живет три месяца). Наконец, специалисты по стволовым клеткам ставят под сомнение саму мысль об отсутствии регенеративных возможностей мозга млекопитающих.

4. *Существуют общие для всех живых существ («публичные») и видоспецифичные («приватные») механизмы старения.* Данная точка зрения приобретает все больше сторонников. Общим механизмом, косвенно влияющим на старение, является антагонизм между ростом и ре-

продукцией, с одной стороны, и стрессоустойчивостью — с другой. Как следствие, мутации генов, продукты которых контролируют рост клетки (гормон *IGF-1*, киназы *PI3K* и *TOR*), продлевают жизнь эволюционно далеких друг от друга групп животных (от нематод до млекопитающих). С другой стороны, «приватным» является старение за счет накопления экстрахромосомной рибосомальной кольцевой ДНК у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и экстрахромосомной митохондриальной кольцевой ДНК у нитчатого гриба *Podospora anserina* [47].

Общая теория эволюции форм старения

На наш взгляд, имеющихся идей и фактов в современной геронтологии вполне достаточно для того, чтобы попытаться выстроить непротиворечивую эволюционную теорию старения. Первое, что следует взять за основу, — это многоуровневость и комплексность явления старения, затем — эшелонированность этапов его появления в эволюции. Складывается впечатление, что с появлением каждого нового уровня усложнения жизни появляется соответствующий ему тип старения. Таким образом, при моделировании процесса эволюции старения следует вспомнить о самоподобной (фрактальной) природе явления жизни в целом. Несмотря на то, что о фракталоподобной природе явления жизни написано немало, фрактальная природа старения (явления, порожденного жизнью и ограничивающего ее) никем прежде не выдвигалась.

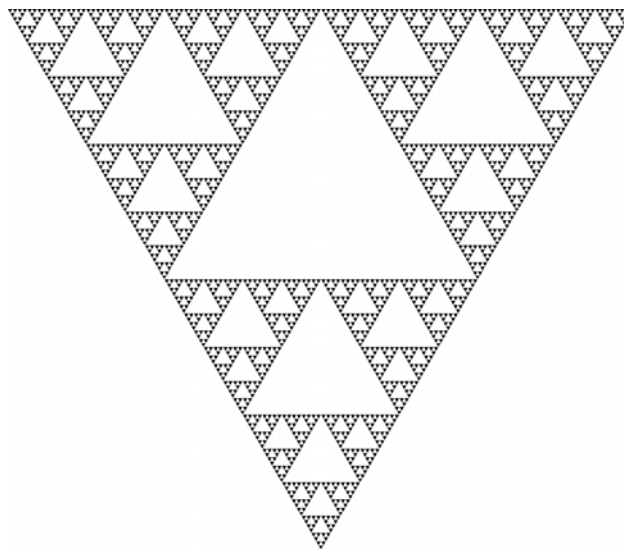
Фрактал — понятие математическое. Его впервые ввел в науку Бенуа Мандельброт [45] для обозначения нерегулярных самоподобных множеств. Фрактал часто изображают в виде бесконечно самоподобной геометрической фигуры, каждый фрагмент которой повторяется при уменьшении масштаба (*рисунок*). Фрактальная геометрия — один из разделов теории хаоса. Следует сразу оговориться, что настоящих фракталов в природе нет, — бесконечно подобные уровни старения невозможны («атомы не стареют»), но фрактальный принцип может помочь при моделировании процесса старения, что будет видно из последующего изложения.

Вполне вероятно, что старение имеет ряд фрактальных свойств. Одна из характерных черт фрактала — самоподобие (части и целое подобны друг другу). Старение самоподобно проявляется на всех уровнях организации жизни — макромолекул, клеток, тканей, организмов. Имеет место молекулярное старение, которое обуславливает старение и

убыль клеток, что, в свою очередь, лежит в основе возрастных изменений в тканях, определяя системное старение организма. По подобию, с некоторым допущением можно говорить о старении видов и экосистем. Проф. А. П. Акифьев подметил совпадение (в безразмерных величинах) кривых выживаемости дрозофил, мышей и человека [1], что может говорить об эволюционном самоподобии старения у разных групп живых существ. Действительно, межвидовое сравнение генов, меняющих свою экспрессию у долгоживущих инсулиновых мутантов нематод, дрозофил и мышей, показало: несмотря на то, что конкретные «эффектор» гены долгожительств не гомологичны (видоспецифичны), их функциональные классы (гены детоксификации и репарации, белки теплового шока) подобны в эволюции [47]. Фрактальное подобие лежит в основе выявленного акад. В. П. Скулачёвым сходства запрограммированной гибели клетки дрожжей и особи тихоокеанского лосося. Очевидно подобие частичных прогерий и старения: прогерии напоминают ускоренное старение, но комплекс симптомов, их выраженность и последовательность возникновения могут не совпадать с естественным старением.

Исходя из принципа самоподобия, фрактальность процесса старения может иметь такие «практические» следствия, как иерархическую соподчиненность его уровней и то, что в основе сложных процессов старения могут лежать простые правила. И то, и другое может помочь при математическом моделировании старения в будущем. Еще одно следствие самоподобия: если мы сумеем математически смоделировать старение для одного уровня, данную модель можно будет экстраполировать для прогнозирования старения на всех остальных уровнях организации жизни.

Вторая характеристика фрактала — сочетание стохастических и регулярных черт. Фрактальный принцип старения со всей очевидностью проявляется в сочетании случайных и закономерных причин. Не вызывает сомнения, что имеют место индивидуальные, межвидовые и межфилетические различия скоростей старения, что характеризует его стохастическую сторону. В то же время, многие старческие изменения, характерные для конкретного вида живых существ, воспроизводятся в определенной последовательности от особи к особи, то есть являются регулярными. Еще один пример, соответствующий молекулярному уровню: окислительные повреждения макромолекул стохастичны, но их сегрегация между двумя делящими-



Пример геометрического фрактала
(«треугольник Серпинского»)

ся дочерними клетками и компенсаторный стресс-ответ — активный запрограммированный процесс, как и запрограммированная гибель клетки при постмитотическом старении.

Таким образом, старение представляет собой возрастзависимый фрактальный рост количества отклонений от гомеостаза на молекулярном, субклеточном, клеточно-тканевом и системном уровнях. Перечисленные уровни старения самоподобны, имеют случайные и закономерные составляющие. Кроме того, самоподобные уровни, в силу дробной размерности фрактала, взаимопроникают друг в друга и являются взаимообусловленными. Например, спонтанные окислительные повреждения наиболее чувствительных (GC-богатых) промоторных областей ряда генов (молекулярный и субклеточный уровень) приводят к снижению экспрессии этих генов, что на клеточном и системном (нейроэндокринном) уровнях вызывает запуск положительных и отрицательных обратных связей, вновь изменяющих экспрессию генов. Другой пример взаимообусловленности: окислительные повреждения митохондриальной ДНК (молекулярный и субклеточный уровни) нарушают энергетику клетки (клеточно-тканевый и системный уровни), что способствует еще большему нарушению функции самих митохондрий (субклеточный уровень). Накопление окисленных белков, поврежденных органелл, эндотоксинов ингибирует системы протеолиза, автофагии и детоксикации, что способствует еще большему накоплению «мусора». Тканеспецифическая возрастзависимая дисрегуляция генов апоптоза увеличивает чув-

ствительность к сигналам гибели у одних клеток, но снижает у других: оба варианта нарушения гомеостаза способствуют возникновению возрастзависимых патологий (дегенеративных изменений в постмитотических тканях, онкогенеза и аутоиммунных заболеваний). Наконец, репликативное, стресс-индуцированное и постмитотическое старение клеток нарушает работу нейроэндокринной и иммунной систем, что способствует еще большему накоплению количества стареющих клеток в разных тканях.

Введение представления о фрактальности старения (наличие самоподобных уровней) нам представляется важным, поскольку в современной геронтологии нередко можно услышать мнение об исключительной роли какого-либо одного уровня старения в отрыве от другого — например, нередко противопоставление системного (нейроэндокринного) и молекулярного (например, свободнорадикального) уровней. При этом целостная картина старения ускользает от взгляда исследователя.

Как мы видим, выявление самоподобных фрактальных уровней старения у сложноорганизованных многоклеточных организмов не вызывает труда, но свидетельствуют ли это о постепенном наложении уровней старения в эволюции?

В геронтологии распространено мнение, согласно которому первые организмы, возникшие на Земле, не старели, то есть старение возникло на определенном этапе эволюции жизни. На каком этапе это произошло — мнения исследователей расходятся. Однако если основываться на фрактальном принципе, становится очевидным, что старение имело место уже у первых организмов. Молекулярный уровень старения мог появиться еще на доклеточной стадии существования преджизни (прогеноты). Разрывы цепей, образование апуриновых/апиримидиновых сайтов ДНК и дезаминирование нуклеиновых кислот, денатурация ферментов, образование перекрестных сшивок имели место уже на заре жизни. Для противостояния молекулярному старению, по-видимому, уже на этом эволюционном этапе появились молекулярные шапероны и репаративные белки. Таким образом, наравне с механизмами старения возникли противодействующие им системы антистарения. Непосредственно подтвердить это невозможно. Однако уже у одноклеточных с самым простым геномом — архебактерий — мы можем наблюдать наличие защитных белков, противостоящих износу: шаперонов [26, 66], супероксиддисмутаза

[37, 60], каталаз-пероксидаз [40] и ферментов репарации ДНК [12].

Тем не менее, большинство исследователей придерживается точки зрения, согласно которой старение появилось при переходе от прокариотов к эукариотам, от симметричного деления родительской клетки, свойственного, например, кишечной палочке, к асимметричному делению, наблюдаемому, скажем, у клеток пекарских дрожжей [54]. Под симметричным делением клетки здесь понимается деление на две равноценные клетки, при асимметричном делении четко выделяются материнская и дочерняя клетки. Несмотря на то, что старение при голодании бактериальных культур выявлено давно [63], индивидуальное старение до недавнего времени было отмечено лишь у эукариотов. Почему, как считалось, бактерии не должны стареть? При образовании двух идентичных организмов накопленные клеткой за жизнь поврежденные структуры, как предполагают, «растворяются» среди вновь синтезируемых компонентов [58]. Однако очевидно, что данный вариант стратегии «омоложения» популяции требует наличия чрезвычайно мощной системы репарации и обновления структур, в противном случае из поколения в поколение повреждения будут накапливаться и популяция погибнет. Однако репарационные и детоксикационные механизмы защиты не совершенны. Кроме того, такое «омоложение» чревато огромными энергетическими и пластическими затратами в ущерб более важному процессу — размножению.

Очевидно, что организмы должны были выработать более эффективный способ «очистки» от повреждений, предшествующий репродукции и ограждающий молодое поколение от преждевременного старения. Том Кирквуд предположил, что при бинарном делении клетки может иметь место сегрегация (распределение) повреждений, приводящая к селективному преимуществу одних потомков над другими [39]. Совсем недавно данное явление было открыто у бактерий, как у асимметрично делящихся (*Caulobacter crescentus*) [8], так и у делящихся «симметрично» (*Escherichia coli*) [20, 53, 64]. Что собой представляет старение бактериальной клетки? Каждая делящаяся клетка имеет «старый» полюс и «новый», синтезированный заново [61]. Почти все «старые» структуры делящейся материнской клетки отходят к одному из потомков, тогда как дочерняя клетка синтезирует новые структуры, что «обнуляет» ее биологические часы [9, 10]. Наблюдение в микроскоп показало, что клетка кишечной палочки, наследующая

«старые» структуры (прежде всего, «окисленные» белки), через несколько циклов деления теряет нормальные темпы роста и размножения, увеличивается вероятность гибели потомков такой клетки. Данную клетку можно рассматривать как стареющую материнскую клетку, дающую молодое потомство. Возникает репродуктивная асимметрия, приводящая к появлению стареющего индивидуума и «омолаживающейся» за его счет дочерней клетки. Как следствие, популяция кишечной палочки состоит из двух дискретных субпопуляций: «репродуктивной», несущую мало повреждений, и насыщенной повреждениями, не способной образовывать культуру [22; Desnues et al., 2003; Stewart et al., 2005].

Назовем данный вид старения клетки сегрегационным (от латинского слова, означающего «разделение»). Каков его механизм? Во-первых, асимметричное распределение молекул между клетками, по-видимому, осуществляет цитоскелет, недавно обнаруженный и у бактерий. Второй механизм — поврежденные структуры агрегируют в один кластер, который передается лишь одному из потомков [59].

Таким образом, неравномерное распределение поврежденных структур (омоложение путем репродукции) с точки зрения эволюции оказалось более выгодным, чем колоссальные затраты на репарацию, гарантирующие неограниченное функционирование. Сегрегационное старение, как не парадоксально, явилось способом «омоложения» популяции одноклеточных ценой старения некоторых индивидуумов.

Не удивительно, что столь эффективный механизм был выявлен и у эукариотов [59]. Материнские клетки делящихся дрожжей *Schizosaccharomyces pombe*, несмотря на морфологическую симметричность деления, сегрегируют поврежденные (карбонилированные) белки и подвергаются старению, увеличиваясь в размерах через несколько циклов деления [13, 51].

Накопленные клеткой почкующихся дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* карбонилированные белки не наследуются дочерней клеткой при цитокинезе. В дочерние клетки не переходят также экстрахромосомные рибосомальные кольцевые ДНК, являющиеся одной из причин репликативного старения дрожжей [11]. Материнские клетки, отпочковавшие за свою жизнь более 10 дочерних клеток, несут примерно в 4 раза больше карбонилированных белков, чем их дочерние клетки. Основная часть карбонилированных белков «складируется»

в цитоплазме клетки, а небольшое их количество располагается в митохондриях. Асимметричное распределение поврежденных структур зависит от активности гена деацетилазы *sir2* [11]. В удержании оксидативно поврежденных белков у дрожжей также принимает участие белок теплового шока *Hsp104p* (фактор агрегации белков) совместно с активным цитоскелетом [24].

Материнская клетка не только удерживает повреждения, но и отдает дочерней часть своей защиты. В дочерней клетке почкующихся дрожжей происходит резкое снижение уровня активных форм кислорода (АФК) непосредственно по завершению цитокинеза. Данный факт является результатом *Sir2*- и актинзависимой сегрегации цитозольной каталазы *Ctt1p* в дочернюю клетку [23]. Таким образом, *Sir2* активно «омолаживает» потомство как путем предотвращения наследования дочерними клетками окисленных макромолекул стареющей клетки-предшественницы, так и путем снижения уровня АФК в самой дочерней клетке.

Сегрегационное старение играет еще одну важную роль в выживании популяции одноклеточных. Образование белковых агрегатов в стареющих клетках дрожжей приводит к активации *Ras2*- и АФК-зависимого апоптоза, альтруистической гибели. Таким образом, клетка, подвергшаяся сегрегационному старению, самоликвидируется, а останки ее могут утилизироваться соседними клетками колонии. Экспериментально доказано, что искусственное удаление «старой» гибнущей зоны колонии дрожжей снижает темпы роста «молодой» периферии [30, 67]. Было бы неверно утверждать, что апоптоз возник в эволюции лишь как завершающий этап сегрегационного старения, поскольку у тех же дрожжей в апоптозе важную роль также играют внешние индуцирующие факторы — ультрафиолет, осмотический шок, феромоны, этанол, вирусы. Роль апоптоза в регуляции численности и качественного состава популяции одноклеточных более универсальна и заключается в удалении избыточных (при ограниченных пищевых ресурсах) или поврежденных клеток. Это пример другого вида клеточного старения — кондиционного, когда в неблагоприятных условиях часть популяции одноклеточных «жертвует» собой ради выживания остальных. Очевидное отличие сегрегационного и кондиционного типов старения заключается в том, что в первом случае поврежденные структуры наследуются от клеток-предшественниц, а во втором возникают в большом количестве *de novo*.

Многоклеточным эукариотам сегрегационное старение также не чуждо. Поврежденные (карбонилированные) белки асимметрично распределяются при делении бластоцист млекопитающих [33]. У высших эукариот скопления неправильно упакованных или поврежденных белков активно транспортируются (динеинзависимым образом) в агросомы вблизи центра организации микротрубочек (вокруг одной из центриолей). Благодаря центросоме агрегированные белки при митозе асимметрично распределяются в одну из дочерних клеток, тогда как в другой клетке поврежденные молекулы не передаются. Как у дрозофилы, так и у человека наследование белковых агрегатов при митозе происходит со строгой полярностью. Что касается стволовой клетки, процесс оборачивается вспять: агрегаты отсутствуют в долгоживущих стволовых клетках крипт кишечника, но имеются в короткоживущих и более дифференцированных дочерних клетках [59]. Возможно, что сегрегационный механизм увеличивает жизнеспособность органов многоклеточных животных путем «складирования» повреждений в отдельных клетках, нацеленных к апоптозу. Кроме того, сегрегация приводит к «омоложению» стволовых клеток.

Однако сегрегационный контроль у эукариотов не идеален. У почкующихся дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* дочерняя клетка, произошедшая от «молодой» материнской клетки, имеет большую репродуктивную продолжительность жизни, чем дочерняя клетка, возникшая из старой материнской [35]. Еще один пример выявлен при изучении инфузорий. Образовавшаяся в результате полового процесса (конъюгации) новая особь инфузории воспроизводится далее бесполом путем — делением. Однако даже в максимально благоприятных условиях культуры темп делений постепенно снижается: спустя 200 поколений — у *Paramecium tetraurelia*, 300 поколений — у *Paramecium biaurelia* и 350 — у *Paramecium primaurelia* [70]. В конечном итоге, клональные потомки перестают делиться и гибнут. Однако при половом процессе (конъюгации) двух потомков «часы старения» вновь обнуляются, и потомство получает возможность снова пройти несколько сот поколений [17].

Таким образом, в дополнение к сегрегационному клеточному старению, унаследованному еще от прокариотов и проявляющемуся лишь у небольшой части популяции, эукариоты приобрели новый тип старения — клональный. Очевидно, что оба типа «старения» находятся между собой в антагонизме:

сегрегация повреждений должна защищать основную часть вегетативно размножающейся популяции от старения ценой гибели небольшой части клеток. По какой-то причине у клонов эукариотических клеток через определенное количество поколений сегрегация перестает защищать популяцию от тотального постарения, в результате чего приходится прибегать к половому процессу. С чем связано клональное старение? Разумно предположить наличие в клетке репликативного таймера.

Согласно теломерной гипотезе А. М. Оловникова [5], таким «таймером» могут служить укорачивающиеся с каждым клеточным делением линейные концы эукариотических хромосом — теломеры. У прокариотов подобной проблемы нет, поскольку их хромосома имеет форму кольца. Однако, благодаря Э. Блекберн [31], мы знаем, что одноклеточные эукариоты, в том числе упоминавшиеся дрожжи и инфузории, имеют особый фермент — теломеразу, достраивающую концы хромосом после каждого деления. Поэтому теломерная гипотеза неприменима для объяснения клонального старения, появившегося еще у одноклеточных эукариотов. Она позволяет объяснить лишь частный случай клонального старения — репликативное старение у приматов (включая человека), которые, как известно, имеют короткие теломерные последовательности и инактивированную теломеразу в соматических клетках. У этих относительно долгоживущих животных, согласно распространенной точке зрения, репликативное старение является механизмом, возникшим для подавления опухолеобразования [16, 36].

Быть может, все дело в «возрастзависимом» нарушении самой сегрегации поврежденных макромолекул и их агрегатов? Если рассматривать пример почкующихся дрожжей, эффективность сегрегации окисленных белков и кольцевых рДНК не вызывает сомнений, то есть они остаются всегда в материнской клетке и не попадают в дочернюю.

Чем еще отличаются эукариоты, что может служить основной причиной «клонального» старения? Эукариотические клетки несут митохондрии. В процессе их функционирования возникают свободные радикалы, которые, перемещаясь из митохондрий в цитоплазму и ядро, повреждают клеточные структуры. Однако свободные радикалы еще в большей степени повреждают сами митохондрии, в том числе их кольцевые ДНК, которые лишены защиты гистоновых белков. Кроме того, митохондриальные системы репарации ДНК менее эффективны, чем ядерные. Таким образом, количество поврежденных митохондрий, не способных к вы-

полнению своих функций и относящихся к разряду токсичного клеточного «мусора», постепенно увеличивается с возрастом клетки. При делении клетки поврежденные митохондрии случайным образом распределяются между дочерней и материнской клеткой, минуя механизм сегрегации. В результате, потомки более старых материнских клеток будут получать все большее количество дефектных митохондрий и быстрее стареть.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы о причинах клонального старения эукариотов следует провести исследования его наличия или отсутствия у безмитохондриальных эукариотов, к которым относятся некоторые паразитирующие в бескислородных условиях кишечника жгутиконосцы и амёбы, а также микроспоридии — внутриклеточные паразиты рыб и членистоногих. У вегетативно размножающихся растений (рекордсменом является, пожалуй, крезатовый куст) имеют место неизвестные пока механизмы, позволяющие противостоять связанному с митохондриями клональному старению. Растения вообще более устойчивы к оксидативному стрессу, который у них вызывается не только в результате деятельности митохондрий, но и фотосинтезирующими структурами клетки — хлоропластами.

В определенном смысле, в новое поколение передается не вещество и не структуры, а онтогенетическая программа, «идея развития», что и создает предпосылки для потенциального бессмертия популяции, несмотря на наличие старения индивидуумов. Все «старое и косное», попросту, остается родителю. Поэтому поддержание целостности носителя самой «программы» — молекулы ДНК — имеет критическое значение. В мейозе все внимание должно быть уделено целостности ДНК, на которую работают мощные репарационные системы. Но стареют даже половые клетки, — в их хромосомах происходят аберрации [68], поэтому эволюция предусмотрела дополнительные эшелоны защиты. Для борьбы с клональным старением задействовано два способа «омоложения» — мейотическое деление и селекция половых клеток и зигот. Мейоз помогает поддерживать иммортабельность половых клеток, способствуя репарации ДНК, элиминации или инверсии мутаций ДНК через рекомбинацию и мейотическую гаплоидизацию, удалению поврежденных РНК и белков и элиминации дефектных мейоцитов [34, 50].

Не менее важную роль играет селекция стабильных, жизнеспособных геномов на разных стадиях репродуктивного цикла [50]. Таким этапом

является селекция половых продуктов и, прежде всего, женских половых клеток, поскольку они являются тем звеном, которое передает митохондрии в следующее поколение. У самок многих видов животных более половины ооцитов погибает в яичниках по механизму апоптоза еще на зародышевой стадии развития организма или непосредственно после рождения [18, 56]. Существует два механизма, обуславливающих апоптоз ооцитов: геномная нестабильность, связанная с двухцепочечными разрывами, и митохондриальные нарушения — делеции митохондриальной ДНК и изменения ультраструктуры митохондрий, сопровождаемые высвобождением цитохрома С. Таким образом, целостность митохондрий, наравне со стабильностью генома (целостностью ДНК), играет определяющую роль в апоптозе ооцитов [29, 57]. Подтверждает определяющую роль митохондрий в селекции ооцитов тот факт, что инъекция небольшого количества митохондрий в ооцит мышцы предотвращает его апоптоз [56]. Возникшие в результате слияния мужской и женской половых клеток зиготы также проходят через этап селекции, — дисфункция митохондрий зигот ведет к их апоптозу [42, 43, 65].

Является ли клональное старение причиной или следствием появления полового размножения? Если верно предположение, что клональное старение явилось прямым итогом появления митохондрий, то половой процесс мог возникнуть как эффективное средство противостояния старению клона клеток эукариотов.

Некоторые авторы [19] полагают, что половые клетки ранних многоклеточных наследовали иммортабельность от одноклеточного предка, тогда как соматические клетки приобрели «смертность» в качестве новой функции. По крайней мере, представляется вероятным, что с появлением специализированных клеток, ответственных за первостепенную функцию — размножение, необходимость в бесконечном делении всех клеток отпала. Аналогично, у многих видов животных, обитающих в темноте пещер, пропадает окраска и зрение. В результате, такое важное эволюционное приобретение, как дифференциация клеток, послужило основой возникновения еще одной формы старения организма.

Развитие данной тенденции в эволюции привело к возникновению у многоклеточных живых существ в ряде тканей высокодифференцированных неделящихся клеток и новой формы старения — постмитотической. Постмитотическое старение у многоклеточных растений — это активный дегене-

ративный процесс, который наблюдается в листьях и тычинках. Прекратившие деление клетки подвергаются программированной гибели, регулируемой эндогенными факторами и внешнесредовыми причинами [27]. У млекопитающих постмитотическое старение и гибель клеток наблюдается в нервной, мышечной системе и в ретине.

Вместе со сложными многоклеточными организмами возникли мощные системы интеграции — нервная, эндокринная и иммунная, а одновременно с ними — системный уровень старения. Старение представляет собой результат взаимодействия функциональных систем организма и среды, регулируемый стрессом, метаболическими факторами и репродукцией. Предполагаемая точка интеграции этих регуляторных влияний среды — нейросекреторная система, у млекопитающих — прежде всего гипоталамо-гипофизарная ее составляющая. Согласно эволюционной теории В. М. Дильмана [3], старение рассматривается как следствие возрастзависимого повышения порога чувствительности центральной нервной системы к регуляторным гомеостатическим сигналам.

Таким образом, одновременно с эволюционным усложнением форм жизни самоподобным образом

возникали все новые формы старения и противостоящие им системы антистарения (*таблица*). Вслед за молекулярным старением, возникшим вместе с самой жизнью, у первых клеток появилось сегрегационное старение, поскольку репарационные и детоксикационные механизмы несовершенны и более выгодно оставить поврежденные молекулы лишь одной из клеток, возникающих в результате деления. У асимметрично делящихся видов бактерий и одноклеточных эукариотов сегрегационное старение приобретает все более сложную форму. У многоклеточных сегрегация служит одним из способов «омоложения» стволовых клеток. Таким образом, сегрегационное старение явилось эволюционно адаптивным приобретением. Наравне с данным типом старения, у одноклеточных возник кондиционный фенотоз (апоптоз), защищающий популяцию от не справляющихся с повреждением или «избыточных» индивидуумов. Вместе с приобретением митохондрий одноклеточные эукариоты получили клональное старение (как результат отсутствия сегрегации поврежденных митохондрий). В качестве механизма, нацеленного на противодействие клональному старению, возник половой процесс. В то же время, появление полового процесса вы-

Эволюционные этапы старения и стресс-устойчивости

Эволюционный этап	Тип старения	Тип «антистарения»
Появление преджизни (прогеноты)	<i>Молекулярный:</i> нарушение структуры и функции отдельных макромолекул из-за химического или физического повреждения	Репарация или утилизация поврежденных макромолекул (белки теплового шока, протеазы, каталаза, супероксиддисмутаза и ферменты репарации ДНК)
Появление первой клетки	<i>Сегрегационный:</i> старение небольшой части популяции клеток за счет асимметричного перераспределения «старых» макромолекул между материнской и дочерней клетками <i>Кондиционный:</i> элиминация плохо справляющихся с индуцированными повреждениями клеток при неблагоприятных для популяции внешних условиях	То же + апоптоз
Появление митохондрий	<i>Клональный:</i> постепенное снижение жизнеспособности популяции клеток (клона), образовавшихся за счет бесполого размножения клетки-предшественника, возникшей в результате полового процесса. У многоклеточных клональное старение имеет разновидности: <i>репликативное</i> (пролиферирующие не стволовые клетки) и <i>стресс-индуцированное</i> (стволовые клетки)	То же + антиоксидантные системы, автофагия, мейоз, селекция ооцитов
Появление многоклеточности, дифференциации клеток	<i>Постмитотический:</i> возрастзависимое снижение функциональных возможностей, которое свойственно неделящимся клеткам, то есть не способным к сегрегации или «разбавлению» повреждений	То же + регенерация из стволовых клеток
Появление механизмов системной интеграции функций — нервной, эндокринной и иммунной систем	<i>Системный:</i> истощение механизмов нервной, гуморальной и иммунной интеграции функций многоклеточного организма	То же + компенсаторные механизмы обратной связи, обеспечивающие функциональную гомеодинамику

вело старение на новый виток, так как разделение герминативной и соматической линий обусловило процесс «омоложения» половых клеток за счет и в ущерб соматическим. Соматические клетки, обеспечив передачу герминативной линии потомству, переходят в разряд отработанных, накапливая эпигенетические нарушения и поврежденные макромолекулы и, в итоге, отмирая. Возможно также, что появление истинной многоклеточности привело к необходимости выработки противоопухолевых механизмов, противостоящих бесконтрольному размножению клеток, что дало теломерозависимую разновидность клонального старения. Кроме того, как результат соматической дифференциации у многоклеточных появились слабо пролиферирующие и постмитотические клетки, и ряд тканей полностью утратил способность к омоложению за счет разбавления «старых» макромолекул «новыми» или их сегрегации. С появлением нейроэндокринной интеграции функций добавился системный уровень старения — рассогласование межклеточных взаимодействий, возможно провоцируемое герминативной тканью.

Литература

1. Акифьев А. П., Потапенко А. И., Рудаковская Е. Г. Ионизирующие излучения и 5-бром-2'-дезоксигуанидин как инструменты анализа фундаментального механизма старения животных // Радиц. биол. и радиоэкол. 1997. Т. 37. № 4. С. 613–620.
2. Бойко А. Г. На пути к бессмертию. Этюды к четырем эволюционным эшелонам старения. М.: Белые альвы, 2007.
3. Дильман В. М. Старение, климакс и рак. Л.: Медицина, 1968.
4. Макрушин А. В. Первичный механизм старения: гипотеза // Успехи геронтол. 2006. Вып. 19. Р. 25–27.
5. Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496–1499.
6. Потапенко А. И., Акифьев А. П. На пути поиска программы и инициального субстрата старения // Успехи геронтол. 1999. Вып. 3. Р. 103–107.
7. Скулачев В. П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы. Биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия. 1997. Т. 62. Вып. 11. С. 1394–1399.
8. Ackermann M., Stearns S. C., Jenal U. Senescence in a bacterium with asymmetric division // Science. 2003. Vol. 300. P. 1920.
9. Ackermann M., Chao L., Bergstrom C. T., Doebeli M. On the evolutionary origin of aging // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 235–244.
10. Ackermann M., Schauer A., Stearns S. C., Jenal U. Experimental evolution of aging in a bacterium // BMC Evolutionary Biol. 2007. Vol. 7. № 126. P. 1–10.
11. Aguilaniu H., Gustafsson L., Rigoulet M., Nystrom T. Asymmetric inheritance of oxidatively damaged proteins during cytokinesis // Science. 2003. Vol. 299. P. 1751–1753.
12. Aravind L., Walker D. R., Koonin E. V. Conserved domains in DNA repair proteins and evolution of repair systems // Nucleic Acids Res. 1999. Vol. 27. № 5. P. 1223–1242.
13. Barker M. G., Walmsley R. M. Replicative ageing in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* // Yeast. 1999. Vol. 15. № 14. P. 1511–1518.
14. Bonduriansky R., Brassil C. E. Senescence: rapid and costly ageing in wild male flies // Nature. 2002. Vol. 420. P. 377.
15. Bronikowski A. M., Albers S. C., Altmann J. et al. The aging baboon: comparative demography in a non-human primate // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 9591–9595.
16. Campisi J., D'adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells // Nature Rev. 2007. Vol. 8. P. 729–740.
17. Clark W. R. Sex and the origin of death. New York: Oxford Univ. Press, 1998.
18. De Felici M., Klinger F. G., Farini D. et al. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death // Reprod. Biomed. Online. 2005. Vol. 10. № 2. P. 182–191.
19. Denis H., Lacroix J. C. The dichotomy between germ line and somatic line, and the origin of cell mortality // Trends Genet. 1993. Vol. 9. № 1. P. 7–11.
20. Desnues B., Cuny C., Grgori G. et al. Differential oxidative damage and expression of stress defence regulons in culturable and non-culturable *Escherichia coli* cells // EMBO reports. 2003. Vol. 4. № 4. P. 400–404.
21. Dobzhansky T. Biology, molecular and organismic // Amer. Zoologist. 1964. Vol. 4. P. 443–452.
22. Dukan S., Nystrom T. Bacterial senescence: stasis results in increased and differential oxidation of cytoplasmic proteins leading to developmental induction of the heat shock regulon // Genes. Dev. 1998. Vol. 12. № 21. P. 3431–3441.
23. Erjavec N., Nystrom T. Sir2p-dependent protein segregation gives rise to a superior reactive oxygen species management in the progeny of *Saccharomyces cerevisiae* // PNAS. 2007. Vol. 104. № 26. P. 10877–10881.
24. Erjavec N., Larsson L., Grantham J., Nystrom T. Accelerated aging and failure to segregate damaged proteins in Sir2 mutants can be suppressed by overproducing the protein aggregation-remodeling factor Hsp104p // Genes Dev. 2007. Vol. 21. P. 2410–2421.
25. Fisher R. A. The genetical theory of natural selection. Oxford: Clarendon Press, 1930.
26. Franzetti B., Schoehn G., Ebel C. et al. Characterization of a novel complex from halophilic archaeobacteria, which displays chaperone-like activities in vitro // J. biol. Chem. 2001. Vol. 276. № 32. P. 29906–29914.
27. Gan S. Mitotic and postmitotic senescence in plants // Science of aging knowledge environm. 2003. Vol. 38. P. 1–10.
28. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Evolutionary theories of aging and longevity // Sci. Wld J. 2002. Vol. 2. P. 339–356.
29. Giannelli F. Mitochondria and the quality of human gametes // Amer. J. hum. Genet. 2001. Vol. 68. P. 1535–1537.
30. Gurlay C. W., Du W., Ayscough K. R. Apoptosis in yeast — mechanisms and benefits to a unicellular organism // Molec. Microbiol. 2006. Vol. 62. № 6. P. 1515–1521.
31. Greider C. W., Blackburn E. H. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity // Cell. 1987. Vol. 51. № 6. P. 887–898.
32. Guarente L., Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms // Nature. 2000. Vol. 409. P. 255–262.
33. Hernebring M., Brolen G., Aguilaniu H. et al. Elimination of damaged proteins during differentiation of embryonic stem cells // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 7700–7705.
34. Holliday R. The biological significance of meiosis // Symp. Soc. Exp. Biol. 1984. Vol. 38. P. 381–394.
35. Kennedy B. K., Austriaco N. R., Guarente L. Daughter cells of *Saccharomyces cerevisiae* from old mothers display a reduced life span // J. Cell. Biol. 1994. Vol. 127. P. 1985–1993.
36. Keyes W. M., Wu Y., Vogel H. et al. p63 deficiency activates a program of cellular senescence and leads to accelerated aging // Genes and development. 2005. Vol. 19. P. 1986–1999.

37. Kirby T. W., Lancaster J. R., Fridovich I. Isolation and characterization of the iron-containing superoxide dismutase of *Methanobacterium bryantii* // Arch. Biochem. Biophys. 1981. Vol. 210. № 1. Vol. 140–148.
38. Kirkwood T. B. Evolution of aging // Nature. 1977. Vol. 270. P. 301–304.
39. Kirkwood T. B. L. Repair and its evolution: survival versus reproduction // In: Physiological ecology: an evolutionary approach to resource use. 1981. P. 165–189.
40. Lanyi J. K., Stevenson J. Effect of salts and organic solvents on the activity of *Halobacterium cutirubrum* catalase // J. Bact. 1969. Vol. 98. № 2. P. 611–616.
41. Lithgow G. J., White T. M., Melov S., Johnson T. E. Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 7540–7544.
42. Liu L., Keefe D. L. Cytoplasm mediates both development and oxidation-induced apoptotic cell death in mouse zygotes // Biol. Reprod. 2000. Vol. 62. P. 1828–1834.
43. Liu L., Trimarchi J. R., Keefe D. L. Involvement of mitochondria in oxidative stress-induced cell death in mouse zygotes // Biol. Reprod. 2000. Vol. 62. P. 1745–1753.
44. Longo V. D., Mitteldorf J., Skulachev V. P. Programmed and altruistic aging // Nature Rev. 2005. Vol. 6. P. 866–872.
45. Mandelbrot B. B. Les objets fractals: forme, hasard et dimension. Paris: Flammarion, 1975.
46. McDonald D. B., Fitzpatrick J. W., Woolfenden G. E. Actuarial senescence and demographic heterogeneity in the Florida Scrub Jay // Ecology. 1996. Vol. 77. P. 2372–2381.
47. McElwee J. J., Schuster E., Blanc E. et al. Evolutionary conservation of regulated longevity assurance mechanisms // Genome Biol. 2007. Vol. 8. № 7. P. 1–16.
48. Medawar P. B. Old age and natural death. Modern Quarterly, 1946. Vol. 2. P. 30–49.
49. Medawar P. B. An unsolved problem of biology. London: H. C. Lewis & Co LTD, 1952.
50. Medvedev Z. A. On the immortality of the germ line: genetic and biochemical mechanism. A review // Mech. Aging Dev. 1981. Vol. 17. № 4. P. 331–359.
51. Minois N., Frajnt M., Dolling M. et al. Symmetrically dividing cells of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* do age // Biogerontology. 2006. Vol. 7. P. 261–267.
52. Murakami S., Johnson T. E. A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans* // Genetics. 1996. Vol. 143. № 3. P. 1207–1218.
53. Nystrom T. Aging in bacteria // Curr. Opin. Microbiol. 2002. Vol. 5. № 6. P. 596–601.
54. Partridge L., Barton N. H. Optimality, mutation and the evolution of aging // Nature. 1993. Vol. 362. P. 305.
55. Partridge L., Gems D., Withers D. J. Sex and death: what is the connection? // Cell. 2005. Vol. 120. P. 461–472.
56. Perez G. I., Trbovich A. M., Gosden R. G., Tilly J. L. Reproductive biology: Mitochondria and the death of oocytes // Nature. 2000. Vol. 403. P. 500–501.
57. Perez G. I., Acton B. M., Jurisicova A. et al. Genetic variance modifies apoptosis susceptibility in mature oocytes via alterations in DNA repair capacity and mitochondrial ultrastructure // Cell Death Differ. 2007. Vol. 14. № 3. P. 524–533.
58. Rose M. R. Evolutionary Biology of Aging. New York: Oxford University Press, 1991.
59. Rujano M. A., Bosveld F., Salomons F. A. et al. Asymmetric inheritance of accumulated protein damage in higher eukaryotes // PLoS Biol. 2006. Vol. 4. № 12. P. 2325–2335.
60. Searcy K. B., Searcy D. G. Superoxide dismutase from the Archaeobacterium *Thermoplasma acidophilum* // Biochim. Biophys. Acta. 1981. Vol. 670. № 1. P. 39–46.
61. Shapiro L., McAdams H. H., Losick R. Generating and exploiting polarity in bacteria // Science. 2002. Vol. 298. № 56. P. 1942–1946.
62. Sparkman A. M., Arnold S. J., Bronikowski A. M. An empirical test of evolutionary theories for reproductive senescence and reproductive effort in the garter snake *Thamnophis elegans* // Proc. Biol. Sci. 2007. Vol. 274. № 1612. P. 943–950.
63. Steinhaus E. A., Birkeland J. M. Studies on the life and death of bacteria. I. The senescent phase in aging cultures and the probable mechanisms involved // J. Bact. 1939. Vol. 38. № 3. P. 249–261.
64. Stewart E. J., Madden R., Paul G., Taddei F. Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division // PLoS Biol. 2005. Vol. 3. № 2. P. 295–300.
65. Takeda K., Tasai M., Iwamoto M. et al. Microinjection of cytoplasm or mitochondria derived from somatic cells affects parthenogenetic development of murine oocytes // Biol. reproduction. 2005. Vol. 72. P. 1397–1404.
66. Trent J. D., Nimmesgern E., Wall J. S. et al. A molecular chaperone from a thermophilic archaeobacterium is related to the eukaryotic protein t-complex polypeptide-1 // Nature. 1991. Vol. 354. P. 490–493.
67. Vachova L., Palkova Z. Caspases in yeast apoptosis-like death: facts and artefacts // FEMS Yeast Res. 2007. Vol. 7. P. 12–21.
68. Walter C. A., Walter R. B., McCarrey J. R. Germline genomes — a biological fountain of youth? // Sci. Aging Knowl. Environ. 2003. Vol. 2003. № 8. P. 4.
69. Weismann A. Essays upon heredity and kindred biological problems. Oxford: Clarendon Press, 1889. Vol. 1.
70. Wichterman R. The Biology of paramecium. New York: Plenum, 1986.
71. Williams G. C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // Evolution. 1957. Vol. 11. P. 398–411.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 1. P. 9–20

A. A. Moskalev

EVOLUTION CONCEPTIONS ABOUT THE AGING NATURE

Institute of Biology of Komi Science Center, Ural Division of RAS, 28 Kommunisticheskaja ul., Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

The work presents aging as the age-dependant fractal process consisting in increasing of quantity of homeostasis disturbances at molecular, subcellular, cell-tissue and system levels. The facts testifying to simultaneous evolutionary complication of aging and anti-aging forms are considered. The evolutionary stages of the beginnings of «molecular», «segregational», «conditional», «clonal», postmitotic and systemic aging types are displayed.

Key words: fractals, aging evolution