

ЖИЗНЬ без старости

полная версия книги

Владимир Скулачев

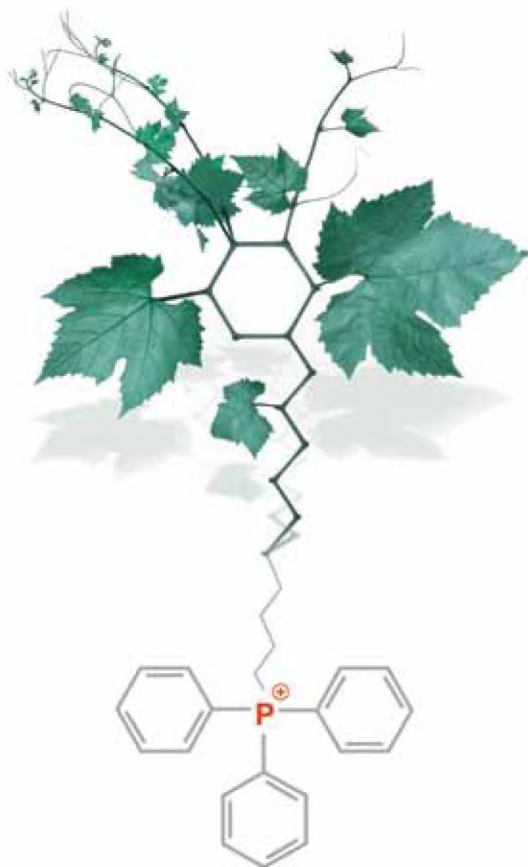
Академик РАН, профессор,
ведущий российский биохимик,
декан факультета биоинженерии и
биоинформатики МГУ
имени М.В. Ломоносова

Максим Скулачев

Кандидат биологических наук,
молекулярный биолог

Борис Фенюк

Кандидат биологических наук,
биохимик



Жизнь без старости

В.П. Скулачев, М.В. Скулачев, Б.А. Фенюк

*Теорема о продлении молодости
(с разъяснениями, иллюстрациями и доказательством).*

Полная авторская версия.

**Электронное издание; распространяется бесплатно в
просветительских и общеобразовательных целях.**



МГУ им. М.В.Ломоносова

2014

Life with no aging

(authors electronic version)

Vladimir P. Skulachev, Maxim V. Skulachev,

Boris A. Feniuk

**Theorem on the extension of youth (with explanations, illustrations
and proof).**

Lomonosov Moscow State University

2014

Посвящение

Название «Жизнь без старости» было предложено Инной Севериной, безвременно покинувшей нас 9 ноября 2012 г. Для Б.А.Ф. Инна была наставницей и старшей коллегой, для М.В.С. – мамой, а для В.П.С. – просто всем, всем, всем...

Незабвенной Инне мы посвящаем эту книгу.

В.П. Скулачев

М.В. Скулачев

Б.А. Фенюк



И.И. Северина (29.12.1940 – 9.11.2012)

Оглавление

Оглавление	3
Предисловие: Что это за книга?	7
ЧАСТЬ I. СУТЬ ТЕОРЕМЫ О ПРОДЛЕНИИ МОЛОДОСТИ	10
ГЛАВА I.1. Отмена старения: разве это возможно?	10
I.1.1 В поисках философского камня.....	10
I.1.2 Гены смерти	12
I.1.3 Любовь и смерть пивных дрожжей.....	14
ГЛАВА I.2. Смерть по любви или невыносимая жестокость биологии.	18
I.2.1 Страшное слово «феноптоз».....	18
I.2.2 Уроки мудрого Арабидопсиса.....	19
I.2.3 Беспозвоночные чудеса: химические войска термитов, самопожертвование осьминогов и шекспировские страсти пауков.	21
I.2.4 Феноптоз у рыб, птиц и зверей	23
ГЛАВА I.3. Смертоносные программы внутри нас: мифы и реальность.	26
ГЛАВА I.4. У верблюда два горба, потому что жизнь – борьба	30
I.4.1 Про голых землекопов	34
ГЛАВА I.5. «Эзоп, ты не прав», или басня о лисе и зайцах	38
ГЛАВА I.6. Враг внутри нас: митохондрии–отравители.	48
I.6.1 Ложка яда в бочке меда.	50
I.6.2 Знакомьтесь, митохондрии!	51
ГЛАВА I.7. Ионы Скулачева – средство от старости или просто «суперантиоксидант»?	60
I.7.1 Антиоксидант SkQ1 как чистящее средство для самого грязного места в клетке.	61
I.7.2 «Ионы Скулачева»: история термина.....	66
I.7.3 «Мегапроект» по медицинскому применению SkQ.....	69
I.7.4 SkQ против сухого глаза.....	76

I.7.5 А все-таки, что там со старением?.....	79
ГЛАВА I.8. Как наше средство от старости может спасти жизни уже сейчас.	85
ГЛАВА I.9. «Нелекарство» от старости.....	88
ГЛАВА I.10. Есть ли шанс уже сейчас попытаться продлить свою молодость и отсрочить старение?	92
Часть II. ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ТЕОРЕМЫ О ПРОДЛЕНИИ МОЛОДОСТИ ...	108
Предисловие к части II.....	108
ГЛАВА II.1. История вопроса об отмене старения.....	110
II.1.1 Вместо введения.	110
II.1.2. Открытие апоптоза – одного из способов самоубийства клеток многоклеточных организмов.	115
II.1.3. Запрограммированная смерть одноклеточных.....	116
ГЛАВА II.2. Запрограммированность смерти многоклеточных организмов, размножающихся только один раз в жизни.....	121
II.2.1 Феноптоз как одна из смертоносных программ.....	121
II.2.2 Феноптоз у растений: Снова гены смерти!.....	122
II.2.3 Феноптоз у беспозвоночных.	129
II.2.4 Феноптоз у позвоночных	131
ГЛАВА II.3.Примеры быстрого феноптоза у многократно размножающихся позвоночных.	133
II.3.1 Зубастый карпик: хотя жизнь коротка, но надо успеть постареть.....	133
II.3.2 Альтруизм вплоть до самопожертвования среди животных.....	134
ГЛАВА II.4. Возражения против концепции старения как программы. 137	
II.4.1 Загадка признаков, контрпродуктивных для организма.	137
II.4.2 Разброс в продолжительностях жизни отдельных индивидов. Зачем нужна программа старения, если организму все равно суждено когда-то сломаться?	140
ГЛАВА II.5. Жизнь без старости. Старение – программа необязательная для организма, если он больше не заинтересован в своей дальнейшей эволюции.	143
II.5.1 Гольий землекоп – млекопитающее, утратившее программу старения.....	143

II.5.2. Способность эволюционировать – ключевое свойство большинства живых существ, а старение – один из механизмов, ускоряющих их эволюцию. 146

ГЛАВА II.6. Как может быть устроена программа старения?.....151

II.6.1 Старение: медленное отравление организма ядами, которые он сам же образует..... 151

II.6.2 Активные формы кислорода (АФК) как главный яд старения. Гипотеза об уменьшении клеточности. 152

II.6.3 Как помирить геронтологов-оптимистов с пессимистами? 155

II.6.4 Старение как результат запрограммированного окислительного стресса 157

II.6.5 АФК, вызывающие старение, образуются в митохондриях 161

II.6.6 Программа старения: рабочая гипотеза 171

II.6.6.1 «Большие биологические часы». 171

II.6.6.2 Запрограммированное старение организма - многостадийный процесс..... 175

ГЛАВА II.7. Антиоксиданты класса SkQ, адресованные в митохондрии: инструмент для продления молодости и борьбы с острым фенотозом.180

II.7.1 «Мегапроект» по SkQ. Как мы взялись лечить неизлечимую болезнь – синдром сухого глаза..... 180

II.7.2 Результаты "мегапроекта". SkQ как геропротектор 190

II.7.3 SkQ1 в ряду других антиоксидантов. 200

II.7.4 Сравнение эффектов SkQ и ограничения питания 208

II.7.5 Сравнение действия SkQ и физической нагрузки..... 217

II.7.6 SkQ1, ограничение питания, мышечная нагрузка и доставка каталазы в митохондрии – четыре способа замедлить программу старения млекопитающих 222

ГЛАВА II.8. Второй эффект SkQ: блокада острого фенотоза224

II.8.1 Принцип Баиса и «самурайский» биологический закон..... 224

II.8.2 SkQ спасает организм от внезапной смерти после перенесенного кризиса..... 225

ГЛАВА II.9. SkQ и рак.....230

ГЛАВА II.10 “Митовитаны” - вещества или воздействия, мешающие реализации программ, контрпродуктивных для организма.	234
ГЛАВА II.11. Заключение. От Homo sapiens к Homo sapiens liberatus	244
Список литературы	254
Приложения к части II.....	286
Приложение 1. Апоптоз.....	286
Приложение 2. Запрограммированная гибель прокариот.	289
Приложение 3. Дыхательная цепь.....	295
Приложение 4. Активные формы кислорода.	299
Природа АФК и пути их образования в клетке	299
Как живые системы защищаются от АФК?.....	302
Приложение 5. Предел Хейфлика, старение и теломеры.	308
Теломеры.	308
Старение.	312
Заключение	314
Приложение 6. Физические упражнения, митохондрии и старение.....	315
Приложение 7. Самые свежие новости	321
Голый землекоп: разгадка жгучей тайны В. Горбунровой и А Селуяновым?	321
Никотинамидмононуклеотид (NMN) – новый геропротектор	324
«Ноев ковчег» профессора Оуэна Джонса	325
Предметный указатель.	327
Авторский указатель	335
Список сокращений.....	345

Table of contents

<u>Preface: What is this book?</u>	7
---	---

Part I. Essence of the theorem on extension of youth.

<u>Chapter I.1. Is it possible to cancel aging?</u>	10
--	----

I.1.1 <u>Searching for the philosopher's stone.</u>	10
---	----

I.1.2 <u>Death genes</u>	12
--------------------------------	----

I.1.3 <u>Love and death of brewer's yeast</u>	14
---	----

<u>Chapter I.2. Death of love or the intolerable cruelty of biology</u>	17
--	----

I.2.1 <u>The terrible word "phenoptosis"</u>	17
--	----

I.2.2 <u>Lessons learned from wise Arabidopsis</u>	18
--	----

I.2.3 <u>Invertebrate miracles. Chemical troops of termites, self-sacrifice of octopus and Shakespearean passions of spiders</u>	20
--	----

I.2.4 <u>Phenoptosis in fish, birds and animals</u>	22
---	----

<u>Chapter I.3. Lethal programs within us: myths and reality</u>	24
---	----

<u>Chapter I.4. The life is full of struggle</u>	28
---	----

I.4.1 <u>About naked mole rats</u>	32
--	----

<u>Chapter I.5. "Aesop, you are wrong" or the fable of the fox and the hares</u>	36
---	----

<u>Chapter I.6. The enemy within our bodies: poisonous mitochondria</u> ..	46
---	----

I.6.1 <u>A spoon of poison in the barrel of honey</u>	48
---	----

I.6.2 <u>Meet mitochondria!</u>	49
---------------------------------------	----

<u>Chapter I.7. Skulachev ions – the cure against aging or a merely superantioxidant?</u>	58
--	----

I.7.1 <u>Antioxidant SkQ1 - the cleaner for the dirtiest place in cells.</u>	59
--	----

I.7.2 <u>"Skulachev ions": the history of the term</u>	64
--	----

<u>I.7.3 “Megaproject” on the medical application of SkQ.....</u>	68
<u>I.7.4 SkQ against the dry eye syndrome.....</u>	75
<u>I.7.5 And yet, what about aging?</u>	78
<u>Chapter I.8. How can our anti-aging compound save lives now</u>	84
<u>Chapter I.9. Anti-aging “non-drug”.</u>	87
<u>Chapter I.10. Is there a chance to try to prolong youth and delay aging already now?</u>	91

Part II. Proof of the theorem on the extension of youth

<u>Foreword to Part II.</u>	107
<u>Chapter II.1. Background of the problem of cancellation of aging. ...</u>	109
<u>II.1.1 Instead of introduction.</u>	109
<u>II.1.2. Discovery of apoptosis, one of the ways of cell suicide in multicellular organisms.</u>	115
<u>II.1.3. Programmed death of unicellular organisms.....</u>	116
<u>Chapter II.2. Programmed death of multicellular organisms that reproduce once in a lifetime.</u>	121
<u>II.2.1 Phenoptosis as one of lethal programs.....</u>	121
<u>II.2.2 Phenoptosis in plants: once again genes of death!.....</u>	122
<u>II.2.3 Phenoptosis in invertebrates.....</u>	129
<u>II.2.4 Phenoptosis in vertebrates.....</u>	131
<u>Chapter II.3. Examples of rapid phenoptosis in repeatedly reproducing vertebrates</u>	133
<u>II.3.1 Small African fish of Nothobranchius genus: although life is short, you need to age.</u>	133
<u>II.3.2 Altruism leading to self-sacrifice among animals.....</u>	134
<u>Chapter II.4. Objections to the concept of programmed aging.....</u>	137
<u>II.4.1 Mystery of the properties counterproductive to the organism.</u>	137
<u>II.4.2 Deviation in individual lifespans. What is the purpose of aging program if the organism is destined to break at some point?</u>	140

<u>Chapter II.5. Life with no aging. Aging program is not needed if the organism is no longer interested in its further evolution.</u>	143
<u>II.5.1 Naked mole rat, the mammal that has lost its aging program.</u>	143
<u>II.5.2. Ability to evolve is the key property of most living creatures, and aging is one of the mechanisms accelerating their evolution.</u>	146
<u>Chapter II.6. Possible mechanisms of the aging program</u>	151
<u>II.6.1 Aging: the slow poisoning of the organism with self-produced poisons</u>	151
<u>II.6.2 Reactive oxygen species (ROS) as the main poison used to age. Hypothesis of decreased cellularity.</u>	152
<u>II.6.3 How to reconcile approaches of optimistic and pessimistic gerontologists?</u>	155
<u>II.6.4 Aging resulting from programmed oxidative stress</u>	157
<u>II.6.5 Aging-causing ROS are formed in mitochondria</u>	161
<u>II.6.6 Aging program: a working hypothesis</u>	171
<u>II.6.6.1 “Master biological clock”</u>	171
<u>II.6.6.2 Programmed aging of an organism is a multistage process.</u>	175
<u>Chapter II.7. Mitochondria-targeted antioxidants of SkQ family: a tool for the extension of youth</u>	180
<u>II.7.1 SkQ “Megaproject”. How we started to treat the incurable disease – the dry eye syndrome.</u>	180
<u>II.7.2 “Megaproject” results. SkQ as geroprotector</u>	190
<u>II.7.3 Comparison of SkQ1 and other antioxidants.</u>	201
<u>II.7.4 Comparison of the effects of SkQ and food restriction</u>	210
<u>II.7.5 Comparison of the effects of SkQ and physical activity</u>	210
<u>II.7.6 SkQ1, food restriction, muscular activity and catalase delivery into mitochondria are the four ways to retard the aging program in mammals</u>	224
<u>Chapter II.8. The second SkQ effect: blockade of acute phenoptosis</u>	226
<u>II.8.1 The Bahys principle and “samurai” law of biology</u>	226
<u>II.8.2 SkQ saves the organism from sudden death after suffering a crisis</u>	227

<u>Chapter II.9. SkQ and cancer</u>	232
<u>Chapter II.10 “Mitovitans” – compounds or influences impeding the realization of programs counterproductive to the organism</u>	236
<u>Chapter II.11. Conclusion. From <i>Homo sapiens</i> to <i>Homo sapiens liberatus</i></u>	246
<u>Literature</u>	256
<u>Appendixes to part II</u>	282
<u>Appendix 1. Apoptosis</u>	282
<u>Appendix 2. Programmed death of prokaryotes</u>	286
<u>Appendix 3. Respiratory chain</u>	293
<u>Appendix 4. Reactive oxygen species. ROS properties and their formation in cells</u>	298
<u>How do living systems protect themselves from ROS?</u>	301
<u>Appendix 5. Hayflick limit, aging and telomeres</u>	307
<u>Telomeres</u>	307
<u>Aging</u>	311
<u>Conclusion</u>	314
<u>Appendix 6. Physical exercises, mitochondria and aging</u>	321
<u>Appendix 7. The newest publications</u>	327
<u>A.7.1 Mole rat: elucidation of an intriguing enigma by Drs. V.Gavrilova and A.Seluanov?</u>	321
<u>A.7.2 Nicotinamide mononucleotide, a new geroprotectors</u>	324
<u>A.7.3 “Noah’s Ark” of Professor Owen Jones</u>	325
<u>Subject index</u>	328
<u>Author index</u>	336
<u>Abbreviations</u>	347
<u>Acknowledgements</u>	348

Предисловие: Что это за книга?

Что произошло со всеми взрослыми людьми на Земле за те секунды, когда вы читали эти строки? С американцами, китайцами, русскими и алеутами? С нами, с вами, с папой Римским, с хранителем мечети Омара и негром – чистильщиком обуви на окраине Кейптауна? Мы все чуть-чуть постарели. Приблизились на несколько секунд к неизбежному концу.

Конечно, большинство людей не задумываются об этом. Все просто живут, стареют, а самые мудрые при этом стараются радоваться каждому моменту отведенного нам срока. Мы привыкли считать, что старение – естественный и неизбежный процесс. *Естественный* – разумеется. Но с какой стати *неизбежный*?

Еще каких-то 100 лет назад диагноз «воспаление легких» по существу означал смертный приговор. Неизбежный и естественный. А еще раньше большая часть людей совершенно естественно умирали годам к 30 от массы разных причин - холода, голода, агрессии со стороны хищников или соседей и т.п. Потом были изобретены огонь, одежда, сельское хозяйство, строительство жилищ и укреплений, медицина, антибиотики, да и социальная (правовая) защищенность в общем-то выросла со времен каменных топоров. И оказалось, что нет никакой *неизбежности* во многих явлениях, казавшихся ранее совершенно неподвластными человеку.

В нашей книге мы постараемся вам доказать, что старение тоже относится к таким явлениям. Да, да, мы считаем, этот процесс может и должен быть взят человеком под его контроль.

Предположим, что в этот момент кое-кто из читателей решил закрыть книгу, поскольку авторы явно нездоровы. Повремените еще немного, чтобы дожидаться «разоблачения черной магии». К сожалению, это разоблачение, то есть доказательство *теоремы о возможности жизни без старости*, занимает больше чем пару страниц текста. Мы познакомим вас с результатами самых последних биологических

исследований, проведенных в лучших лабораториях мира. А их не так просто объяснить. Но мы уверены, что даже сам процесс доказательства позволит вам прикоснуться к множеству увлекательнейших загадок и тончайших механизмов биологии. Нам нужно будет рассказать вам о мощных электрических полях, заставляющих вращаться молекулярные машины в каждой клетке нашего тела, химическом оружии, применяемом термитами – камикадзе, таинстве возникновения и исчезновения целых видов в процессе эволюции, нестареющих существах и совсем других тварях, процесс превращения которых в дряхлых стариков занимает всего один месяц.

При этом книга рассчитана на обычного (но любознательного) читателя. Для ее прочтения не нужно быть профессиональным биологом или врачом. Она состоит из двух частей, связанных между собой. По нашему плану, первая должна по возможности без лишних сложностей и свойственного многим ученым-профессионалам занудства рассказать вам о том, что думают сегодня ученые о старении организма. Вторая часть – вполне серьезная, в ней мы постарались привести факты научных наблюдений и результаты экспериментов, из которых выросли концепции и выводы, изложенные в первой части. Таким образом, первая часть похожа на кусок вкусного торта, а вторая – на собранные в одном и том же месте муку, масло, сахар, сливки, цукаты и прочие кулинарные ингредиенты. Иметь дело с первой частью гораздо легче – она уже приготовлена для вас. Со второй же придется засучить рукава, взять рецепт и потрудиться кулинаром, потратив свое время и умственные усилия. И съедобность конечного результата вовсе не гарантирована, тут кое-что зависит и от вас! Не исключено, что у вас получится совсем другой торт.

Возможно, вы уже интересовались биологией вообще, а в биологии – эволюцией или, еще лучше, наукой о старении – геронтологией. Тогда вы можете сразу пропустить первую часть и начать со второй части – «Доказательства Теоремы». Для читателей, профессионально занимающихся науками о живом, могут представлять интерес приложения к разделу «Доказательство». В них приведены некоторые

детали исследований, на основе которых базируются наши выводы. Несколько сокращенный и упрощенный вариант данной электронной версии опубликован в виде одноименной книги издательством ЭКСМО (Москва, октябрь 2013г.).

ЧАСТЬ I. СУТЬ ТЕОРЕМЫ О ПРОДЛЕНИИ МОЛОДОСТИ.

ГЛАВА I.1. Отмена старения: разве это возможно?

I.1.1 В поисках философского камня.

Проблема старения издревле занимала умы людей. Кому нравится, что чем старше, тем немощнее становится наше тело. Попытки выяснить причины этого явления и, самое главное, затормозить процесс старения организма предпринимались с незапамятных времен. Не все знают, но знаменитый «философский камень», превращая железо в золото, должен был не только обогащать человека, но и обеспечивать ему вечную молодость.

На данный момент существует, несколько сотен более-менее серьезных (то есть, имеющих какое-то научное обоснование) теорий старения. Мы совершенно не собираемся знакомить вас со всеми ними, но разделим их на две неравные группы. Большинство геронтологов – ученых, занимающихся старением, придерживается точки зрения, что старение является результатом накопления случайных повреждений и ошибок, неизбежных при функционировании сложной системы. В конце концов дефектов становится слишком много, и организм, окончательно состарившись, умирает. То есть, живые существа стареют примерно так же, как автомобили. Очень грустная точка зрения. Потому что с накоплением случайных поломок на самом деле ничего сделать нельзя: на то они и случайные.

Но есть другой подход к проблеме старения. Некоторые геронтологи-диссиденты, к числу которых относится и наша команда, считают, что стареем мы не просто так: старение специально придумано природой, имея определенный биологический смысл – эволюционный. По нашему мнению, старение, а значит и смерть от старости, – это

последние этапы индивидуального развития организма (онтогенеза), и они, так же, как и все предыдущие этапы онтогенеза, запрограммированы в наших генах. Все биологи давно знают, что в этих самых генах записано, как мы должны расти в утробе матери из одной-единственной малюсенькой клетки, развиваться после рождения, проходить половое созревание и превращаться во взрослого человека. И вдруг почему-то утверждается, что на этом запрограммированность развития неожиданно кончается. И все остальное природа будто бы пускает на самотек. Вся наша жизнь жесточайшим образом контролируется различными генетическими программами, но классические геронтологи считают, что такие важнейшие аспекты жизни, как старение и смерть отданы на откуп случайности. Вот уж нет! В такую безалаберность природы мы поверить не можем! Альтернативная возможность - в наших генах должна быть закодирована какая-то специальная программа, которая запускается в довольно молодом возрасте и заставляет нас стареть. То есть, вызывает постепенное ослабление функционирования всех систем организма, тем самым медленно и печально сводя нас в могилу.

При всей ужасности нарисованной нами картины на самом деле - это оптимистичный взгляд на старение. Потому что если для него существует специальная программа, то ее можно ... сломать или, как говорят компьютерщики, «хакнуть». Биология еще слишком молодая наука, чтобы с легкостью создавать какие-то новые системы. Но ломать – не строить. Это мы уже худо-бедно умеем. А к чему приведет поломка или даже небольшая порча программы старения? К тому, что старение будет происходить медленнее. Не этого ли мы все и хотим?

Но позвольте, получается, что где-то внутри нас есть гены смерти? Враги, специально внедренные к нам с целью обеспечить наше биологическое самоубийство, причем весьма изощренным, мучительным, растянутым во времени способом – старостью? «Уж не зарпортовались ли вы вконец, господа биологи, в своих философских построениях?» - спросите вы. Посмотрим внимательней.

I.1.2 Гены смерти

Скажем сразу – гены смерти человека как индивида пока еще не найдены. Но мы должны рассказать вам о важнейшем открытии открытия семидесятых годов XX века – обнаружении генов смерти человеческих *клеток*. И не только человеческих.

Как вы знаете, все наше тело состоит из клеток. Они размножаются путем роста и деления пополам. В начале каждый из нас состоял всего из одной клетки – зиготы, получившейся в результате слияния яйцеклетки матери со сперматозоидом отца. С тех пор эта первая клетка много раз делилась, образовывала новые клетки, которые тоже делились, специализировались, превращаясь кто в нейроны, кто в клетки крови, кто в мышечные клетки. Внутри нашего тела все эти мириады клеток живут, дышат, растут, общаются друг с другом, аккуратно и согласованно выполняют свои функции. И умирают. Очень долго биологи не задумывались, а как, собственно, умирают клетки? Наверно, в игнорировании этого вопроса было что-то психологическое, связанное с сакральностью смерти и страхом перед ней. У нормальных людей не принято слишком долго размышлять о неизбежном конце. Вот все и думали, что клетки живут себе, живут, а потом бац – и умирают. Ну как вообще все живые существа. Правда, немного смущало, что разные клетки живут разное время. Некоторые – считанные дни, а некоторые – годы, или вообще сохраняются на протяжении всей жизни человека.

Однако в конце концов внимание биологов привлекла и эта мрачная сторона жизни клеток. И оказалось, что в подавляющем большинстве случаев клетки умирают потому, что в них заложена смертоносная программа, запускающаяся в строго определенные моменты, при помощи строго определенных веществ и заканчивающаяся гибелью самой клетки. Это – программа самоликвидации клетки, названная биологами апоптозом. Причем реализация этой программы

требует затрат энергии. Если клетку лишить энергетических ресурсов, то она не умрет так быстро, как собиралась. До определенного этапа работу смертоносной программы можно остановить и спасти «несчастную клетку». С помощью методов современной геной инженерии удастся сделать клетку, которая вообще не способна к апоптозу. Для этого приходится выключить у нее определенные гены. То есть, как бы «хакнуть» программу клеточной смерти.

Сама программа смерти клетки уже неплохо изучена, об особенностях этого биологического механизма написаны тысячи научных статей. Оказалось, что здесь мы имеем дело с в чем-то даже элегантным и очень надежным каскадом химических реакций, приводящих к тому, что клетка аккуратно разбирает себя на части, используемые далее ее соседями в качестве строительного материала.

Удивительно, но практически все клетки организма оказались ужасными меланхоликами, постоянно готовыми самоубиться. Чтобы продолжать жить, они должны непрерывно получать извне сигнал: «Живи дальше!» В любой ткани есть особые внеклеточные белки, специфичные именно для этой ткани и отсутствующие в других тканях. Белки эти получили название ростовых факторов. Есть факторы роста мышц, печени, почек и т.д. В отсутствие этих факторов клетки нельзя культивировать вне организма: они быстро самоуничтожаются с помощью апоптоза. Успешно культивировать клетки животных научились тогда, когда стали добавлять соответствующий фактор роста в среду для выращивания клеток. В нашем теле апоптоз оказывается для органа гарантом того, что в нем не поселяться клетки из другого органа. Попав в почку, клетка печени не найдет в ней фактора роста печеночных клеток и покончит с собой, поскольку почечный фактор роста не заменит печеночного фактора. Здесь некому будет послать клетке печени сигнал «Живи дальше!».

Итак, в геноме любой клетки многоклеточного организма закодирован механизм её самоликвидации. Эта программа включается в ситуациях, когда клетка становится ненужной или даже вредной для организма. В частности, если клетка поражена вирусом, такая

самоликвидация помогает предотвратить его размножение и распространение. Программа клеточной самоликвидации совершенно необходима для здоровой жизни, а также для предотвращения «бунта» отдельных клеток, которые вместо честного выполнения своей работы на благо организма «сходят с ума» и начинают бесконтрольно разрастаться и делиться. Если это не предотвратить в самом начале, итогом такого клеточного бунта может стать известное всем страшное заболевание – рак.

I.1.3 Любовь и смерть пивных дрожжей

По большому счету, существование программы смерти отдельной клетки ничего не доказывает (кроме разве что сущей безделицы: оказывается, природа умеет программировать живые объекты на смерть). Действительно, все наши клетки живут в составе многоклеточного организма и, как было сказано выше, гибель отдельных клеток может быть очень даже полезна этому организму. Например, если эта клетка – раковая. Или если это клетка хвоста головастика, которому пришла пора превратиться в лягушку. Никогда не задумывались, куда девается хвост в этом случае? Все очень просто: его клетки получают команду на апоптоз, и аккуратно самоликвидируются. Если бы не апоптоз, то у нас с вами, дорогой читатель, были бы, например, перепонки между пальцами как у человека-амфибии! Да-да, в определенный момент развития у человека между пальцами получают перепонки, которые затем рассасываются при помощи апоптоза.

Но вот в чем загвоздка – существуют организмы, состоящие всего из одной клетки. Таковы бактерии, простейшие животные, вроде амёб, и давние друзья человека – одноклеточные грибы дрожжи. Если у этих тварей существует апоптоз, то это значит, что у них есть программа самоубийства всего *организма*, коль скоро в данном случае клетка и организм – одно и то же.

Программа самоуничтожения действительно была обнаружена у дрожжей, причем совсем недавно – в первые годы XXI века (кстати, главную роль в этом открытии сыграли российские биологи из МГУ, чем мы очень гордимся!) [300,321,266]¹ Оказалось, что внешним сигналом, запускающим программу смерти, может быть феромон – вещество, выделяемое особями другого пола с целью привлечения партнера. Мы не будем здесь вдаваться в душераздирающие подробности полового размножения дрожжей – с ними можно познакомиться в части II (раздел II.1.3), но сформулируем главную мысль. Совершенно естественное вещество (феромон), запускающее половое размножение грибов, убивает дрожжевую клетку, если что-то идет не так в этом процессе. Причем делает это не потому, что оно само ядовито – его и образуются-то совсем ничтожные количества. Нет, дрожжи умирают потому, что феромон связывается с белком-рецептором на поверхности дрожжевой клетки и, тем самым, запускает сложнейший каскад «самораскручивающихся» реакций, в конце концов, приводящих к смерти этого одноклеточного организма.

Если вы найдете в себе силы читать нашу книгу дальше, то вы узнаете, что половое размножение и смерть, как правило, идут рука об руку практически у всех видов живых существ. И в этом есть глубокий биологический смысл.

Помимо дрожжей, существует огромный мир микроорганизмов, также одноклеточных, но устроенных гораздо проще. Так называемые прокариоты² – эубактерии и архебактерии, или археи. У них также

¹ В квадратных скобках дана ссылка на научную статью Федора Северина и Энтони Хаймана, в которой, собственно и описан этот феномен. Полные данные статьи выглядят так: Severin, F.F., Human, A.A. (2002) Pheromone induces programmed cell death in *S. cerevisiae*. *Current Biol* 12, 7, R233-R235. То есть, приведены авторы, год публикации, название, курсивом – название научного журнала, в котором вышла эта статья, далее номер тома и номера страниц в этом журнале. В эпоху интернета любой желающий может найти сайт этого журнала и прочитать там эту статью, найдя ее по году и номерам страниц. Приводить полные данные в тексте книги неудобно, поэтому все ссылки пронумерованы и приведены единым списком в конце этой книги. Первая работа Северина и Хаймана стоит в нем под номером [300]

² Дрожжи, как и все остальные грибы, а также растения и животные (и люди) относятся к эукариотам – организмам, в клетках которых есть ядро и другие органеллы. Органеллы – это как бы «органы клетки», то есть, структуры, специализирующиеся на выполнении тех или иных физиологических задач, важных для жизни клетки. Одноклеточные организмы, клетки которых не имеют органелл, называются прокариотами.

обнаружены механизмы самоликвидации, хотя и работающие иначе, чем у наших клеток или у дрожжей (подробнее об этих механизмах см. в разделе II.1.3 и в Приложении 2).

Например, у эубактерий существуют системы типа «долгоживущий токсин – короткоживущий антитоксин», когда клетка медленно синтезирует белок, потенциально способный её убить. Такого убийства не происходит «в тучные годы», пока аминокислоты – вещества, необходимые для синтеза белков, находятся вокруг в достаточном количестве: клетка успевает быстро синтезировать белок-противоядие – антитоксин, который связывается с токсином и нейтрализует его. Токсины не только медленно синтезируются, но также медленно и распадаются. А вот антитоксин распадается быстро. В результате «в тощие годы», когда аминокислот начинает не хватать для синтеза новых белков, антитоксин распадается и исчезает, в то время как количество токсина уменьшается лишь незначительно. Итог печален: токсин, освобождаясь из комплекса с антитоксином, активизируется и убивает бактерию.

Бактерии гибнут, их становится меньше, а стало быть, снижается и потребление ими аминокислот. В конце концов количество аминокислот в немногих бактериях, оставшихся в живых, поднимается до уровня, достаточного для синтеза белков, и выжившие бактерии-счастливчики начинают снова синтезировать антитоксин, связывающий избыток токсина. Таким образом, популяция бактерий на своем, микроскопическом уровне решает проблему перенаселения Земли [185,323,86,391].

Итак, программы гибели, открытые первоначально в клетках многоклеточных существ, есть и у одноклеточных организмов. Поскольку в случае одноклеточного понятия «клетка» и «организм» совпадают, можно утверждать, что запрограммированная смерть *организма* записана в геноме по меньшей мере у этого типа живых существ.

Но может быть старение запрограммировано только у некоторых одноклеточных, продолжительность жизни которых измеряется днями, а

у человека и всех прочих ныне живущих многоклеточных такая программа утрачена, и они стареют и умирают как-то иначе? Давайте рассмотрим этот вопрос.

ГЛАВА I.2. Смерть по любви или невыносимая жестокость биологии.

I.2.1 Страшное слово «феноптоз»

В этой главе мы попытаемся убедить вас, что умирать по программе могут не только одноклеточные, но и многоклеточные организмы. Для удобства изложения нам понадобится новый термин, обозначающий запрограммированную смерть организма. По аналогии с апоптозом клеток, мы назвали самоубийство организма *феноптозом*. Заметим, что, например, для наших любимых пивных дрожжей феноптоз и апоптоз – это одно и то же.

Где нам искать примеры феноптоза? Первый выбор достаточно очевиден, если задуматься, зачем это явление могло понадобиться природе. Речь пойдет об однократно размножающихся существах. Не всем животным и растениям повезло как человеку или, скажем, сосне. Нам с этими величественными деревьями разрешено иметь потомство много раз.

Для многих видов живых организмов слова «любовь» и «смерть» в действительности означают два следующих друг за другом события. И родители либо вообще никогда не видят своих детей, либо немного подрачивают их, а потом освобождают место молодым. Это жестоко, но целесообразно с точки зрения выживания популяции. Так быстрее сменяются поколения, что позволяет перебрать больше вариантов, увеличив разнообразие потомства, т.е. быстрее приспосабливаться к меняющимся условиям среды.

Более или менее понятно, как рождается новое поколение существ, но задумаемся, а куда девается предыдущее поколение у таких однократно размножающихся видов? Мы считаем, что ответом на этот вопрос является феноптоз.

I.2.2 Уроки мудрого Арабидопсиса

Есть такая однолетняя травка – резушка, или по-латыни *Arabidopsis thaliana*. Арабидобсис – один из любимых объектов исследования для генетиков (наряду с пивными дрожжами, плодовой мушкой дрозофилой и белыми мышами). Травка эта размножается всего один раз и умирает после того, как на ней образуются семена, спрятанные в мелкие стручки. Полный цикл от прорастания семени до цветения взрослого растения занимает всего несколько недель. Во многом за это арабидопсис так любим биологами: всю жизнь растения можно пронаблюдать за время одного чемпионата мира по футболу. Такая скорость развития арабидопсиса диктуется особенностями его жизни в диких условиях. Арабидопсис растет в местах «ранения» почвы, а точнее дерна.

Представьте себе основательно заросший летний луг. Плотно стоящие один к другому стебли, жуткое переплетение корней, образующее дерн. В общем – жесточайшая борьба за свет, воду, соли из почвы. Поди потягайся с такими монстрами, как пырей, борщевик или даже мятлик. Но вот по полю промчался лось. И его копыта выворотили из земли кусок дерна, обнажив свежую землю. Вот оно! Незанятое место! Кто выиграет схватку за возникший кусок жизненного пространства? Мощный пырей? Высокая ежа? Выиграет самый быстрый, а не самый сильный. За месяц, в течение которого другие травы только прорастут, арабидопсис успеет полностью вырасти, зацвести и дать миллионы мелких, размером с пылинку семян. Причем, пока остальные пыжатся, пытаясь вытянуть к свету огромный стебель, хитрый маленький арабидопсис может даже повторить раунд размножения еще раз, а то и не один. То есть когда-нибудь старые растения дадут семена и умрут, но прежде, чем кусочек обнажившейся земли зарастет травами-монстрами, еще одно поколение арабидопсиса успеет взойти и зацвести. Изыщно, не правда ли? Но для этого надо быстро расти и быстро умирать, чтобы пройти жизненный цикл несколько раз. Это значит, что у арабидопсиса должна быть программа фенотоза, включающаяся после цветения или

созревания семян. И совсем недавно она была обнаружена. Как часто – случайно.

Группа бельгийских ученых [222,182] изучала процесс цветения арабидопсиса и создала генетическую модификацию этого растения, убрав у него два гена (из 22 000 генов, составляющих геном травки). Надо заметить, что это основной способ изучения живых существ биологами – испортить что-нибудь, а потом посмотреть, к чему приведет такая порча.

Так вот, удаление (или по-научному – нокаутирование) этих двух генов поначалу ни к чему интересному не привело. Растения-мутанты росли так же, как и обычные арабидопсисы, пока не пришло время цвести. Они (мутанты) попытались это сделать, но получилось как-то не особенно хорошо. Цветы и появившиеся затем стручки были мелкие и немногочисленные... И вот тут-то начались чудеса. Обычные растения арабидопсиса в соседнем горшке уже умерли от старости (прошли отведенные им природой недели жизни), а мутанты продолжали жить. И расти. У них утолщался ствол, появлялись новые розетки листьев (хотя у нормального арабидопсиса такая розетка только одна, на уровне почвы). Сами листья превратились из мелких похожих на травинки перышек в крупные, мясистые. Через месяц-другой ствол начал деревенеть, а весь этот монстр – распозаться по почве, укореняться новыми корневищами. Стареть он уж точно не собирался. Статья наших коллег из Бельгии была опубликована, когда возраст этого куста, или, может быть, уже небольшого деревца, в девять раз превысил нормальный срок жизни мелкой травки арабидопсиса.

Напомним, что любознательные бельгийцы не создавали никаких новых систем, чтобы получить свой арабидопсис-долгожитель. Они только «испортили» растение, лишив его двух, как оказалось, генов смерти. Таким образом было доказано, что смерть арабидопсиса происходит не потому, что он просто не может жить дольше, чем несколько недель из-за накопления в его тщедушном теле случайных ошибок, а потому, что в его гены заложена специальная программа,

убивающая организм в определенный момент его жизни, то есть *программа фенотоза*.

По-видимому, когда-то арабидопсис был высоким и «крутым» растением (раз уж он еще и сегодня умеет изображать из себя такое растение, если отключить фенотоз). Но потом он эволюционировал, «решив», что чем конкурировать с десятками таких же «крутых» видов, проще найти и оккупировать специальную нишу – раны в земле, чтобы быть полным королем. Правда, лишь до тех пор, пока рана не зарастет «крутыми» видами растений. Другие примеры фенотоза у растений описаны в части II, раздел. II.2.2.

I.2.3 Беспозвоночные чудеса: химические войска термитов, самопожертвование осьминогов и шекспировские страсти пауков.

Кто-то может сказать – тоже мне, доказательства: грибы (да еще такие примитивные как дрожжи!), и растения. Человек – он из другого царства. Мы – животные и у нас очень многое происходит по-своему. Ну что ж, извольте – перейдем к животным.

Начнем с повелителей нашей планеты, если брать по разнообразию, эволюционной приспособленности и общей массе в тоннах. Нет, не с человек. С беспозвоночных – это черви, моллюски вроде мидий или осьминогов и, конечно же, короли биологии – вездесущие и невероятные насекомые. Утверждается, что если взять какое-нибудь большое дерево во влажных джунглях Южной Америки, завернуть его полиэтилен и опрыскать инсектицидом, то с него нападает больше представителей различных видов насекомых, чем существует на всей Земле видов рыб, гадов, птиц и зверей вместе взятых. Спросите какого-нибудь классического биолога, кто является венцом эволюции? Конечно же, это двукрылые насекомые (мухи, комары), а вовсе не бескрылые двуногие существа, которым все нейдет!

При таком разнообразии беспозвоночных среди них должно быть несложно найти примеры фенотоза. И их действительно множество. Головоногие моллюски – некоторые виды осьминогов и кальмаров, также как и однолетние растения, размножаются один раз. У кальмаров самец погибает сразу после спаривания, а самка – отложив кладку яиц [430,222,5]. Показателен пример одного из видов осьминогов (*Octopus hummelincki*), самка которых перестает питаться сразу после появления детенышей. Причем, как и в случае с арабидопсисом, биологи сумели доказать, что тут дело не в каком-то неизбежном старении этой самки, а имеет место настоящая биологическая программа. Если у молодой матери удалить особые железы, то она не теряет способность питаться, живет дальше и может размножиться еще несколько раз [385]. Самка одного из видов богомола отгрызает голову самцу в конце полового акта, что многие годы приводилось как пример самой изощренной жестокости в мире насекомых. В действительности же оказалось, что у самца богомола семяизвержение наступает только после обезглавливания. Самец паука *Argiopa auranta* спонтанно умирает во время спаривания. Так же организован половой акт у «черной вдовы» - австралийского паука каракурта *Latrodectus hasselti* [420]. Показателен пример поденок – небольших насекомых, у которых природой не предусмотрено... рта. Как же они живут? Дело в том, что, как часто это бывает у насекомых, большую часть жизни поденка проводит в состоянии личинки, которая ест будь здоров. Но потом наступает последний этап развития этого существа, и личинка превращается во взрослую поденку - что-то среднее между комаром и мотыльком. От личинки она наследует небольшой запас питательных веществ, который позволяет ей летать пару дней, если повезет – встретить партнера противоположного пола и отложить сотни тысяч мельчайших яиц. После чего биологическая функция поденки считается выполненной, кормить ее никакого смысла нет (с точки зрения эволюции), и она умирает от голода. Типичный пример фенотоза.

Вообще-то у насекомых можно найти ещё и не такие чудеса. Вплоть до самоходных химических бомб-камикадзе. Определенный вид термитов додумался следующим образом «утилизировать» старых рабочих особей. Всю жизнь рабочие спокойно грызут дерево, строят свой

термитник, но при этом потихоньку откладывают в особом изолированном отделе своего тела фермент, образующий ядовитое вещество. В старости, когда затупятся жвалы, рабочие бросают свое ремесло и присоединяются к термитам-солдатам, отправляющимся в набег на соседний термитник или атакующим какого-нибудь жука. Если враг разгрызет такого пожилого рабочего, то ядовитая емкость взрывается, распыляется отравляющее вещество и враг гибнет [335]. Надеюсь, вы согласитесь, что вряд ли рабочие термиты превращаются в ходячие бомбы в результате накопления случайных ошибок? (Более подробно об этом удивительном случае см. часть II, раздел II.2.3)

I.2.4 Феноптоз у рыб, птиц и зверей

Примеры феноптоза среди растений и беспозвоночных давно уже не составляют секрета для грамотных ботаников и энтомологов. Для них совершенно очевидно, что запрограммированная смерть отдельных индивидуумов - это широко распространенное явление. Думаю, что им даже не очень понятно, почему мы поднимаем столько шума из-за такой банальности. Но одно дело - какие-то насекомые и растения, а другое - «высшие» животные - позвоночные. То есть рыбы, земноводные, рептилии, птицы и звери. Быть может, именно среди них работает принцип бесценности жизни каждого отдельного индивида? Если такое высокоорганизованное существо, как тихоокеанский лосось, сумело вырасти, избежав кучи опасностей в море, то как же можно позволить себе такое расточительство, как самоубийство этой замечательной рыбины?

К сожалению для каждого конкретного лосося, и к счастью для всего вида этих рыб, они относятся к однократно размножающимся существам. Чтобы выиграть гонку за выживание у других видов, они придумали следующий трюк. Взрослые лососи живут в море, где много еды, но и куча опасностей. Вздумай они размножаться там, их икра и мальки были бы легкой поживой для самых разных хищников. И лососи

бежали. Когда приходит пора размножения, лососи покидают море и начинают долгое путешествие вверх по впадающим в него рекам, доходя до самых верховий с кристально чистой водой. То есть водой, в которой практически нет никакой еды, и она не может прокормить никаких серьезных хищников. Именно здесь лососи нерестятся. Но чем будут питаться их мальки? Как это ни ужасно – своими родителями. Правда, не напрямую. Сразу после нереста лососи погибают и их тела поедают мелкие рачки, бешено размножаясь на таком пиршестве. Представьте – живешь себе, голодаешь в «кристальной чистоте» заводи горной реки, питаешься неизвестно чем, каждая крошка провианта на счету и тут в эту заводь плюхается многокилограммовое чудовище и, немного побарахтавшись, сдыхает. Вот он, праздник для всей водоплавающей мелюзги! И этими-то страшно размножившимися на телах родителей рачками и питается молодняк лосося, оставив с носом орды морских хищников [8,439]. Что особенно для нас важно, биологи опять-таки сумели продлить жизнь лосося при помощи удаления у взрослых рыб определенных органов: гонад или коры надпочечников.

Миноги и угри, так же как и тихоокеанский лосось, гибнут тотчас после размножения. Жизнь миног удается продлить, удалив гонады или гипофиз, а угрей – предотвратив спаривание. Складывается впечатление, что феноптоз существует у любых однократно размножающихся существ. Есть они и среди млекопитающих – например австралийская сумчатая мышь, самцы которой совершают биохимическое самоубийство сразу после сезона размножения [26]. Подробнее о феноптозе у позвоночных можно прочитать в части II, раздел II.2.4.

Вдумчивый читатель может посчитать, что, приводя все эти примеры запрограммированных самоубийств однократно размножающихся существ, мы «ломимся в открытую дверь». Если одному или обоим родителям суждено погибнуть после размножения, то такое событие по определению должно быть как-то запрограммировано. На самом деле, эта глава скорее логическая преамбула к еще более интересной истории про феноптоз животных, которым разрешено

размножаться многократно. Об этом – в следующем разделе нашей книги.

ГЛАВА I.3. Смертоносные программы внутри нас: мифы и реальность.

Задайте кому-нибудь из Ваших знакомых или друзей вопрос: «Что Вы знаете о леммингах?» Наиболее частыми ответами будут: «Ничего!», или же вы услышите занимательную историю о массовом самоубийстве в мире животных. Лемминги – небольшие грызуны, родственные хомячкам, обитающие в тундре и лесотундре Евразии и Северной Америки. Как и все прочие грызуны, они хорошо делают две вещи: едят и размножаются. Когда их становится слишком много, они съедают все съедобное вокруг, начинается голод, и часть животных мигрирует прочь от прежнего места обитания. В начале 20-го века в одной из детских энциклопедий была высказана смелая гипотеза: численность леммингов резко сокращается потому, что мигрирующие группы на самом деле не ищут каких-то новых стран, а попросту сбрасываются с обрывов в море. Эта вполне безумная гипотеза, вероятно, тихо сгинула бы при очередном переиздании энциклопедии, но так случилось, что драматический образ массового самоубийства симпатичных хомячков был взят на вооружение студией Уолта Диснея и в конце 50-х годов прошлого века был запечатлен на киноплёнку, а затем показан с киноэкранов миллионам детей. Тот факт, что съёмки были постановочные, что леммингов доставили к месту съёмки самолетом, и что их специально сбрасывали с небольшого обрыва под прицелом кинокамеры, остался за кадром. В результате получился один из самых широко распространенных мифов о животных, закрепивший за леммингами славу существ, склонных к массовому суицидальному безумию. К реальности этот миф, увы, не имеет ни малейшего отношения.

Но в природе существуют и примеры настоящего самоубийства многократно размножающихся животных. Один из наиболее известных примеров касается гораздо более крупных и умных млекопитающих – китов. Все, вероятно, слышали в программах новостей сообщения об очередном стаде китов, выбросившемся на берег. Причины, побуждающие китов к массовому самоубийству, неясны. Но в том, что

это самоубийство, трудно усомниться – кит прекрасно умеет отличать берег от морских глубин. Впрочем, это печальное явление встречается очень редко и относятся скорее к «курьезам природы», вместе с шаровыми молниями, дождём с лягушками и т.п. Поэтому по нему трудно сделать какие-то общие выводы о «генах смерти», толкающих живых существ на самоубийство.

Есть, однако, гораздо более тривиальные примеры. Один из них – самоотверженная защита медоносными пчелами своего гнезда. Пчела, ужалив врага, оставляет в его теле свое жало и вскоре сама умирает. В этой ситуации тоже есть нечто, понятное и близкое нам, людям – пойти на верную смерть ради благополучия своей семьи.

Всем известно, что многие животные рискуют собой, защищая своё потомство. Эта поведенческая модель близка и человеку: спасти своего ребенка, не жалея себя или даже ценою своей жизни, вовсе не кажется поступком странным или противоестественным.

Как же в ходе эволюции могли закрепиться такие поведенческие модели, если они серьезно повышают вероятность гибели животного? Ответ заключается в том, что во всех подобных примерах *одна* жизнь жертвуется ради *нескольких* животных своего вида или же животное идет на не очень большой риск ради того, чтобы уберечь сородичей от риска гораздо большего. Таким образом, в итоге сохраняется больше животных данного вида, и альтруистичная модель поведения оказывается эволюционно выгодной.

Примеров подобного альтруизма достаточно много, и не только среди животных. Так, излюбленный объект ученых – бактерии кишечной палочки – иногда в ответ на поражение вирусом бактериофага разрушают собственные клетки еще до того, как вирус размножится у них внутри и вызовет гибель. Таким образом, заразившиеся фагом бактерии предотвращают распространение вирусной инфекции в популяции. Нечто похожее наблюдается и у высших животных, в том числе и у человека. Существует явление так называемого сепсиса (или попросту, заражения крови), когда попадание в кровь большого

количества бактерий вызывает тяжелое патологическое состояние организма, чреватое смертью, – септический шок.

Но позвольте, скажете Вы, разве это не бактерии убивают человека при сепсисе, унося каждый год более ста тысяч жизней только в России? Представьте себе, нет! Бактерии не виноваты. Точнее, виноваты, но не потому что «съедают» человека изнутри или выделяют яд ему кровь, а просто потому, что они появились в крови. Причиной шокового состояния и смерти от сепсиса (что, увы, весьма реально – около 40% жертв сепсиса отправляются в мир иной несмотря на все старания врачей их спасти) является вовсе не вред, наносимый бактериями, а реакция организма на их наличие. Определенные вещества, присутствующие только в бактериях (в первую очередь – липополисахариды, ЛПС) вызывают в организме воспалительную реакцию. Это разумно: в ответ на развитие инфекции у нас поднимается температура и активируются иммунные механизмы, помогающие бороться с микробами. Но если по каким-то причинам инфекция продолжает развиваться, то по мере увеличения концентрации ЛПС в крови воспалительная реакция организма лавинообразно нарастает, выходит из-под контроля, и в итоге может привести к саморазрушению и смерти. В некотором смысле это похоже на аллергию, когда одно присутствие чужеродного вещества – даже безвредного – вызывает бурный иммунный ответ, вплоть до анафилактического шока и смерти.

Очевидно, что с точки зрения организма самоубийственная реакция септического шока вредна. Гораздо разумнее было бы бороться с инфекцией до последней капли крови, задействовать все силы организма на уничтожение бактерий. Если инфекция пересилит – что ж, увы. Но сдаваться еще до того, как иссякли силы для борьбы – это попросту глупо! В чем же смысл такой гипертрофированной реакции на бактериальное заражение? Почему организм убивает себя при массовом бактериальном заражении, даже если оно само по себе еще не несет смертельной опасности? Биологический смысл этого явления может быть следующим: поскорее уничтожить особь, ставшую *носителем* потенциально опасной для вида инфекции и тем самым предотвратить

распространение эпидемии. Вредная для организма программа сохраняется потому, что приносит пользу популяции [91,160,322]. (Подробнее о септическом шоке как частном случае фенотоза см. часть II, гл. II.3.2).

В любом случае, сам факт наличия у живых организмов (в том числе и многократно размножающихся) генетических программ, вредных для организма, но полезных для популяции, не вызывает сомнений. И вполне может быть, что старение – тоже одна из таких программ.

ГЛАВА I.4. У верблюда два горба, потому что жизнь – борьба.

Эта веселая присказка, по сути, является универсальным и вполне научно точным объяснением всего удивительного разнообразия форм жизни на нашей планете. Как это ни печально звучит с точки зрения человеческой морали и норм гуманизма, но жизнь любого организма возможна только ценой смерти других организмов. Вот прыгал зайчик, прыгал – а лиса его съела. Это может быть скрыто, как в случае конкуренции растений за солнечный свет и органические вещества почвы – но дело почти всегда обстоит именно так. Любая форма жизни размножается и распространяется как можно шире, и ограничивают ее в этом только внешние факторы, в первую очередь – недостаток доступной энергии и ресурсов из-за предельно жесткой конкуренции. И буйство жизни вокруг, которым мы обычно восхищаемся, это арена непрекращающейся безжалостной битвы, в которой одни организмы прямо или косвенно убивают и съедают других, чтобы выжить самим. Ведь каждый живой организм – это «лакомый кусочек», готовые питательные органические вещества, которые можно использовать и как источник энергии, и как материал для того, чтобы поддерживать себя любимого.

Но в эволюционной игре выживание, как ни странно, не есть наивысшая ценность. Чаще борьба идет за размножение; побеждает не тот, кто дольше проживет, а тот, кто сумеет наиболее эффективно размножиться в условиях, когда все вокруг хотят того же самого и норовят оттяпать кусок твоей еды, а при возможности и кусок тебя самого. И стратегия в этой игре зависит от тысячи факторов и от решений миллионов других игроков. В одних условиях может оказаться выигрышным сделать ставку на скорость, плодиться быстро и не жалеть себя; в других – наоборот, сделать краеугольным камнем самосохранение и размножаться медленно, но верно, максимально оберегая и себя, и потомство.

Все это – вещи достаточно тривиальные для любого читателя, знакомого с современной теорией эволюции. Какое же отношение это имеет к старению?

Самое прямое. Первое: главное – не жизнь, а эффективность размножения. Второе: любое живое существо вынужденно жертвовать одним во имя другого, потому что доступные ресурсы и энергия ограничены. И рыбку съесть, и на велосипеде покататься не выйдет – конкуренты опередят в гонке за размножение и вытеснят с лица Земли. Отсюда следует простой вывод: тратить ресурсы на поддержание жизни живому существу имеет смысл только в том случае, если у него еще есть шансы оставить потомство. Этот вывод – количественный: чем меньше шансов оставить потомство, тем меньше ресурсов и энергии следует тратить на самоподдержание.

Что же в таком случае можно ожидать увидеть в мире, где каждый день (не говоря уже о ночах!) тебя подстерегают тысячи опасностей и тысячи голодных ртов в буквальном и переносном смысле жаждут тебя слопать? Очевидно, что в таком мире выжить каждый следующий год жизни будет все менее и менее вероятно. Значит, и вероятность оставить потомство также будет снижаться. И чем более враждебен для тебя мир вокруг, чем больше ежедневный риск смерти, тем быстрее будет это снижение. Соответственно, тем важнее будет быстрота размножения, и тем меньше смысла тратить ценные ресурсы на поддержание собственной жизни.

Наблюдаемое в природе положение вещей полностью подтверждает эту логическую цепочку. Насекомые, грызуны, и прочие мелкие и беззащитные животные имеют короткий век, а рекордсменами по продолжительности жизни являются такие неуязвимые гиганты, как киты, крупные рыбы и гигантские черепахи. Птицы и летучие мыши, получив дар полёта, также могут позволить себе жить долго и обзаводиться потомством без лишней спешки – уйдя из кипучей битвы за жизнь на поверхности земли, они резко снизили риск смерти. Да и мы с вами, уважаемый читатель, тоже можем служить иллюстрацией этого явления: человеческий разум дал нам как виду уникальную возможность

свести к минимуму большую часть опасностей, подстерегающих высших обезьян в природе. И по продолжительности жизни мы также с солидным отрывом опережаем всех наших родственников-приматов. То есть, пара сотен тысяч лет эволюции в относительно комфортных условиях уже привели к тому, что продолжительность жизни человека заметно увеличилась. И если нам так хочется жить до двухсот лет – нужно всего-навсего подождать еще пару сотен тысячелетий, продолжая существовать в цивилизованном и безопасном мире. (Но мы хотим жить дольше уже сейчас, или хотя бы через несколько десятков лет! Даёшь эликсир молодости!)

Вышеприведенные соображения – это более-менее общепринятые в научном сообществе взгляды на продолжительность жизни и старение как результат работы естественного отбора. Если подытожить их совсем кратко, то получится вот что:

1) Как для поддержания собственного тела в хорошей форме, так и для размножения живому существу требуются материальные ресурсы и энергия.

2) Ресурсы и источники энергии жестко ограничены и за них идет острая конкуренция. Каждая калория на счету!

3) В эволюционной борьбе часто выигрывает тот, кто эффективнее размножается. В таком случае даже малюсенькое преимущество здесь через сотни поколений приведет к полному вытеснению тех, кто плодится похуже.

4) Если среда обитания враждебна и ежедневный риск смерти высок, то оптимальной эволюционной стратегией будет вкладывать как можно больше ресурсов в размножение, в том числе и «в ущерб здоровью».

5) Чем меньше ресурсов организм тратит на себя самого, тем быстрее будет его износ и старение.

Важный и не совсем очевидный вывод из этого: старение вовсе не является обязательным атрибутом жизни. Ведь каждое живое существо,

от букашки до слона, развивается из одной-единственной клетки, выстраивает свое удивительное сложное тело, растет и взрослеет, и, наконец, достигнув половой зрелости, приступает к размножению. По сравнению со всем этим, задача поддерживать уже сформированное тело и не давать ему слабеть выглядит куда более простой. Большинство опасностей уже позади, рискованные периоды младенчества, детства и юности в прошлом; организм находится на пике своих возможностей – казалось бы, живи и размножайся! И некоторые животные и растения так и делают.

Знакомьтесь: сосна остистая межгорная, рекордсмен по долголетию на нашей планете. Пять тысяч лет – более чем преклонный возраст, не правда ли? Когда египтянам впервые пришло в голову построить пирамиду, некоторым из ныне живущих сосен была уже не одна сотня лет! И никаких признаков дряхлости, старческого упадка и прочих атрибутов старости! Более того, в размножении тысячелетние сосны-старушки не менее активны и успешны, чем их юные, столетние сородичи.

Но деревья – это не интересно, скажете вы. Они совсем другие, и мы привыкли к тому, что среди них есть долгожители. Те же знакомые всем нам дубы, хоть и не пирамиды, но времена Пушкина прекрасно помнят.

А как обстоят дела с долгожителями в царстве животных? Тоже очень неплохо. Двустворчатый морской моллюск *Arctica islandica*, обитающий в холодных водах северной Атлантики и Северного Ледовитого океана, живет более пятисот лет, не ведая особых забот. А вот исполинская черепаха: старейшие экземпляры доживали до двухсот пятидесяти лет, и опять-таки, незаметно, чтобы столь преклонный возраст отрицательно сказывался на их физической форме и половых способностях. Некоторые представители морских окуней (*Sebastes aleutianus*) также живут более двухсот лет, и, глядя на особо зрелые экземпляры, никак нельзя сказать, что старость для них – не радость, и что они в чем-то уступают всякой столетней мелюзге, которая им в пра-пра-правнуки годится.

Ну а среди млекопитающих, есть ли они – нестареющие счастливцы? Оказывается, есть. Гренландский кит, судя по всему, не подвержен снижению жизнеспособности с возрастом. Поэтому неудивительно, что он также является и рекордсменом по продолжительности жизни среди млекопитающих – более двухсот лет! Здесь нельзя не отметить, что второе место среди млекопитающих с результатом в 122 года на момент написания этой книги держим мы, люди. Однако не исключено, что такая картина складывается просто из-за отсутствия достоверной информации о многих других видах долгоживущих млекопитающих.

I.4.1 Про голых землекопов

Гренландский кит, однако, не единственное нестареющее млекопитающее. Еще один пример нашелся на земле, а точнее – в ней. Речь идет о небольших грызунах неприглядного вида, живущих в Африке – голых землекопах (*Heterocephalus glaber*). Это мелкие безволосые животные, на вид более всего напоминающие сосиску с зубами.



Рис. I.4.1. Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*).

В семье не без урода, и голый землекоп, несомненно, выиграл бы в обширной семье грызунов конкурс за место урода номер один. Поставьте рядом пушистых морских свинок, симпатичных крохотных мышат, хитрых и ловких крыс — и безволосого, подслеповатого зубастого землекопа (рис. I.4.1). Выбор очевиден.

Но как часто бывает, под личиной гадкого утенка прячется удивительное, почти волшебное существо.

Голые землекопы живут в Африке в саваннах и полусаваннах, где роют в твердой, как бетон, почве длинные системы подземных ходов. В этом лабиринте живет семья из примерно ста – ста пятидесяти животных. Правит семьей царица, и правит безжалостно и жестоко. Она третирует всех остальных самок и не дает им размножаться. Сама же она купается в любви и внимании двух-трех мужей и практически непрерывно размножается. Остальные же самцы и самки исполняют в семье роль рабочих, солдат и добытчиков пищи. Солдаты отважны: если в тоннель проник опасный враг, то солдат перед тем, как вступить в схватку, даёт сигнал остальным, и те замуровывают за его спиной ход, оставляя его один на один в смертельной битве.

А еще у голых землекопов до сих пор не обнаружена такая страшная болезнь, как рак. И учёные всего мира пытаются разобраться в этой загадке и узнать секрет здоровья ужасной сосиски с зубами. Но самый главный удивительный секрет этих неприглядных зверей заключается в том, что они *не стареют* [33].

В отличие от нас с вами голые землекопы не становятся с возрастом слабее, не покрываются морщинами (если не считать тех, которые появились еще в юности) не теряют зубов, сохраняют энтузиазм и прыть в вопросах продолжения рода и не снижают своей жизнеспособности в целом.

Отчего же умирают эти загадочные звери? Обычные голые землекопы, которые не участвуют в размножении, а выполняют разные хозяйственные задачи – прогрызают новые тоннели, защищают гнездо от змей и от посягательства соседних семей землекопов, приносят царице

пищу и т.п. – гибнут в основном от внешних причин (стычки с родственниками, с соседними кланами землекопов, с врагами). Вообще, жизнь рядового голого землекопа полна опасностей и не слишком долга – в среднем около трех лет. Однако царица (и ее мужья), находясь на полном довольствии в безопасных укрытиях в сердце лабиринта тоннелей, живут гораздо дольше – десятки лет. В неволе, где голым землекопам не угрожают голод, змеи и воинственные соседи, рекорд их долголетия на сегодня – 32 года, причем уже ясно, что это не предел – наблюдения за этими грызунами в лаборатории еще не окончены.

Ха, скажете вы, подумаешь – 32 года! Какое же это долгожительство? Все, однако, познается в сравнении. Обыкновенная мышь – животное примерно того же разряда, что и голый землекоп: и та, и другой – мелкие грызуны, они почти одинаковы по размеру. Однако мышь живет около трех лет и к концу этого срока седеет, сутулится, плешивеет и демонстрирует все прочие признаки старения. Голый землекоп живёт как минимум в десять раз дольше, и даже через 30 лет по-прежнему бодр и весел! Этот феномен не мог не привлечь внимания ученых, и после многолетнего изучения голых землекопов в неволе было установлено, что вероятность смерти этих грызунов не зависит от их возраста. То есть они не стареют, в отличие от нас, людей, у которых век хоть и дольше, но, тем не менее, с возрастом вероятность смерти резко увеличивается (Более подробно о голом землекопе см. часть II, разделы II.5.1 и II.6.6.2).

Наличие нестареющих животных позволяет нам утверждать одну очень важную вещь: феномен старения – вовсе не «обязательная программа» для живых существ, населяющих сегодня нашу планету.

Теперь, когда мы немного разобрались в феномене старения и узнали, что некоторые счастливые обитатели Земли (в число которых люди пока, к сожалению, еще не попали) уже всю жизнь наслаждаются жизнью без старости, пришло время вернуться к главному вопросу: как же устроено старение живых существ? Является ли оно программой,

согласно которой наше тело медленно, но верно портится по намеченному еще при зачатии плану? Или же мы, подобно автомобилю, накапливаем потихонечку то тут, то там различные повреждения и поломки и в итоге постепенно приходим в полную негодность просто потому, что изначальный дизайн всех частей и узлов рассчитан на некий определенный срок эксплуатации? Вопросы эти вовсе не праздны. Чтобы победить старение, в первом случае нам достаточно разобраться в том, как работает программа старения и сломать ее, а во втором – полностью менять весь дизайн и устройство нашего тела. Первый вариант – вполне посильная задача для современной биологии; второй, к сожалению, в ближайшие несколько десятилетий не имеет шансов воплотиться в жизнь³.

³ Помимо чисто технических трудностей, в вопросах совершенствования природы человека есть еще этические и культурные аспекты: в настоящее время даже работы над генно-модифицированными растениями вызывают серьезную негативную реакцию в обществе, а эксперименты с человеческими эмбрионами попросту запрещены во многих странах. Поэтому есть все основания полагать, что даже если технические трудности через несколько десятилетий будут решены, проекты по «улучшению человеческой природы на генетическом уровне» не будут реализованы попросту потому, что они окажутся все еще законодательно запрещенными.

ГЛАВА I.5. «Эзоп, ты не прав», или басня о лисе и зайцах

Разные живые существа стареют по-разному – в этом читатель уже мог убедиться по ходу предыдущих глав. Растения-однолетники отравляют себя сами после того, как дадут семена, и под действием собственного яда в короткий срок теряют жизнеспособность и умирают. Примерно то же самое происходит с тихоокеанским лососем или с некоторыми видами американских опоссумов: начало периода размножения запускает программу, которая за короткий срок полностью разрушает организм. Примечательно, что в случае опоссумов это касается только самцов – они умирают, как и сумчатые мыши, в течение нескольких недель после гона. Самки же спокойно вынашивают, рожают и воспитывают детенышей, а при известной доле везения (для опоссумов, которых едят все, кому не лень, это жизненно необходимо!) может даже дожить до следующего периода размножения [8].

Гигантские черепахи, гренландские киты и голые землекопы наоборот, вообще не желают стареть, живут очень долго и умирают от каких-то еще малопонятных причин без видимых признаков одряхления. Основная же масса форм жизни, в том числе и люди, подвержены «классическому» варианту старения: после завершения роста и достижения половой зрелости начинается плавное, неуклонное ослабление различных жизненных функций. Как следствие, вероятность смерти растет с возрастом. Для человека этот процесс начинается в 10-15 лет.

И здесь мы подходим к главному вопросу: какова природа старения? Является ли оно следствием медленного накопления случайных поломок и дефектов в нашем теле, способности которого к самовосстановлению ограничены, или же старение – результат специальной программы, записанной в наших генах?

Простого и однозначного ответа на этот вопрос пока нет, в первую очередь потому, что мы пока не знаем, насколько универсальны

механизмы старения у разных организмов. В случае однолетних растений, тихоокеанского лосося, сумчатых мышей и опоссумов очевидно, что их смерть – следствие работы генетической программы. В случае людей или крыс это уже совсем неочевидно. Но факт наличия у организма неких «резервных мощностей», которые в определенных условиях могут быть задействованы для того, чтобы замедлить старение, сомнений не вызывает. И способ, которым можно задействовать эти мощности, также хорошо известен. *Нужно просто меньше есть.*

Речь идет о том, что называется учеными «ограничением питания» и на сегодняшний день является единственным научно доказанным методом увеличения продолжительности жизни для млекопитающих. Если вы думаете, что это знание – результат научного прогресса последних лет, то вы ошибаетесь. Открытие такого явления было сделано почти 80 лет назад. Биохимик и диетолог Клайв МакКей обнаружил, что если взять две группы крыс и предоставить одной группе есть столько пищи, сколько животные хотят, а другой группе давать на 30-50% меньше (но сохранить полную дозу витаминов и микроэлементов), то крысы, сидящие на диете, будут жить заметно дольше, чем крысы-обжоры. Особенно ярко этот эффект проявился у самцов: одна из «голодающих» групп жила почти на 85% дольше контрольной группы! Причем воздержанность в пище приводила не только к увеличению средней продолжительности жизни, но также несколько увеличивала и ее максимальную продолжительность [206,208].

Удивительно, но это открытие долгое время оставалось в разряде «забавных курьезов биологии», и несколько десятилетий никто всерьез не изучал чудодейственные последствия ограничения калорийности питания. Но по мере роста интереса ученых к проблеме старения этот феномен привлекал к себе все больше и больше внимания. Эксперименты МакКея были многократно воспроизведены в разных лабораториях; тот же эффект был показан на мышах, а затем в США начался масштабный эксперимент по изучению влияния ограничения питания на обезьян. На момент написания этой книги эксперимент еще не закончен, так как часть наблюдаемых животных пока еще жива

(крыса живет около трех лет, а максимальная продолжительность жизни макаки-резуса – сорок лет). Но предварительные результаты уже достаточно однозначно указывают на то, что и у обезьян ограничение питания замедляет старение и продлевает период здоровой жизни.

Ажиотаж вокруг вышеописанного явления вполне понятен: ведь если у людей ограничение питания будет работать так же, как у крыс и мышей, то средняя продолжительность нашей жизни вырастет до 110-120 лет, а максимальная может, превысит 150! Головокружительные перспективы, не правда ли?

Впрочем, если побороть головокружение и взглянуть на вещи более трезво, то в бочке меда сразу обнаружится пара-тройка ложек дегтя. Во-первых, мы – не мыши. Мышиный век короче нашего примерно в 20 раз, и вовсе необязательно, что нашу и без того почти рекордно долгую для млекопитающих жизнь можно дополнительно «разогнать» житьем впроголодь так, как это получается у мышей и крыс. Во-вторых, даже если биология старения у нас окажется такой же, как у наших хвостатых братьев меньших, то согласились ли бы вы, читатель, всю жизнь провести впроголодь ради того, чтобы жить на пару десятков лет дольше? В-третьих, современный мир, независимо от того, нравится нам это или нет, в значительной степени управляется жаждой прибыли. Человеческая мысль и усилия направлены в сторону изобретения вещей, которые можно продать. А ограничение питания продать нельзя. Поэтому вряд ли можно ждать большой рекламной кампании на этот счет, даже если ученые докажут, что пост замедляет старение человека.

Но есть во всей этой истории «долголетия впроголодь» один очень важный аспект, посылающий нам весьма яркий луч надежды. Он заключается в том, что *старение в принципе можно замедлить!* А это значит, что если не полностью, то в значительной степени мы стареем не так, как стареют автомобили, и что старение – это программа. Если бы старение было просто следствием накопления «поломок» в организме, то ограничение питания должно было бы лишь ускорять его! Ведь меньше калорий – это меньше энергии на «ремонт» и на поддержание организма в хорошей форме!

Продление жизни млекопитающих в ответ на ограничение питания означает, что в организме существует значительный резерв жизненных сил, который можно использовать для замедления старения. И сейчас многочисленные ученые по всему миру пытаются понять, каким образом это происходит, и как можно задействовать этот резерв без того, чтобы пожизненно мучить себя жестким недоеданием.

Но вернемся к главной теме этой главы – к природе старения. Если наша гипотеза верна, то «классическое» старение – *то есть медленное и согласованное ослабление всех жизненных функций с возрастом* – это явление, запрограммированное в наших генах. Иными словами, в какой-то момент (в возрасте около 12 лет) наш организм начинает медленно, но верно сам себя разрушать. Зачем могла понадобиться такая странная и вредная программа? Почему в ходе эволюции естественный отбор не вывел «ущербных» стареющих животных?

В главе I.3 мы уже разобрались с тем, что в ходе эволюции у живых организмов могут сохраняться генетические программы, вредные для индивидуума, но полезные для популяции. Но какая польза для популяции может быть в нелепом (на первый взгляд) медленном самоотравлении индивидов, образующих эту популяцию? Попробуем разобраться.

Представим себе два вида животных: один обычный, стареющий, а другой – из разряда вечноюных счастливицков. Посмотрим сначала на стареющих животных. Большинство особей в популяции – это или подрастающее потомство, или молодые, полные сил особи. Старение, безжалостно отнимая жизненные силы у тех, кто постарше, приводит к тому, что с определенного возраста более зрелые особи проигрывают молодым в брачном соперничестве, и их шансы на размножение начинают резко падать. Кроме того, падают и шансы успешно избегать опасностей, находить пищу, сопротивляться болезням и паразитам. При таком положении вещей печальный финал не заставит долго себя ждать, и чем старше становится животное, тем меньше у него шансов встретить очередной рассвет.

Старики не выживают в дикой природе: «*молодым* везде у нас дорога». В результате старение приводит к ускорению смены поколений и к большей скорости эволюции и пластичности популяции в быстро меняющихся условиях.

Но давайте взглянем повнимательней на тех «железных старцев», которые все же – несмотря на преклонный возраст и снижение общей жизнеспособности – ухитряются продолжать жить в безжалостном мире клыкастых врагов и не менее клыкастых молодых сородичей. Как им это удастся? Наверняка у них есть какие-то особо ценные свойства, дающие им преимущества перед основной массой прочих животных того же вида. Или, говоря на языке биологии, у них есть некие полезные гены, обеспечивающие в данных условиях обитания заметное эволюционное преимущество, позволяющее им успешно конкурировать за пищу и размножение с более сильными молодыми особями. В результате получается, что благодаря старению популяция в конечном итоге быстрее обогащается ценными в данных условиях генами. То есть, кроме общего ускорения эволюции за счет удаления более взрослых особей из размножения, старение также может помогать отбирать возникающие новые полезные признаки.

А что у нас творится в популяции нестареющих животных? Там возраст – это скорее преимущество, ведь сил меньше не становится, плюс еще и приходит опыт – «сын ошибок трудных». Кроме того, нередко нестареющие животные растут всю жизнь, а размер, как ни верти, тоже имеет значение. В результате смертность у нестареющих животных вполне может падать с возрастом, а успешность размножения – расти. Получается популяция, где небольшое число пожилых особей подавляет массу молодых сородичей, вытесняя их в брачной конкуренции и не давая места под солнцем. Очевидно, что генетическое разнообразие такой популяции будет гораздо ниже, чем в популяции стареющих животных. Более того, так как накопление ошибок в генетическом материале все же происходит – пусть и медленно, но неизбежно – великовозрастные нестареющие «патриархи» и «праматери» со временем будут давать все менее и менее «качественное» потомство. Все это вместе

означает, что при резкой перемене условий обитания (а в природе это происходит с завидной частотой: то ледниковый период случится, то вулкан извергнется и климат поменяется, то какой-нибудь чужеродный вид приплывет с соседнего материка и всех сожрет) нестареющая популяция имеет гораздо меньше шансов пережить эту перемену. Ведь чем генетически разнообразнее популяция, тем больше вероятность, что какая-то часть ее особей окажется лучше приспособлена к новым условиям.

С нашей гипотезой о старении как механизме ускорения эволюции и увеличения пластичности популяции хорошо согласуется тот факт, что большинство нестареющих животных существуют в высокостабильных условиях внешней среды. Киты, рыбы, морские ежи, омары – все они живут в океане, где изменения происходят крайне медленно. Гольф землекоп также спрятался от переменчивых условий внешнего мира под землей, где и температура, и влажность и все прочее почти постоянно. А большинство остальных животных продолжает «толкаться» на поверхности Земли, где что ни день, то новая напасть и сегодня никогда нельзя с уверенностью сказать, что ждет тебя завтра. Поэтому неудивительно, что если бросить на живую природу быстрый поверхностный взгляд, то кажется, что старение вездесуще, универсально и неизбежно. Ан нет! Вполне возможно, что старение – это лишь способ ускорить собственную эволюцию, повысить «эволюционируемость» – гибкость и приспособляемость к быстро сменяющимся внешним условиям. И вполне вероятно, что именно поэтому феномен (программа?) старения, несмотря на его очевидную вредность для каждой отдельной особи, закрепляется эволюцией и является столь широко распространенным в живой природе.

Несколько лет тому назад мы предложили гипотезу о том, что старение может быть способом ускорения эволюции [323]. У Эзопа есть афоризм, что заяц всегда убежит от лисы, так как для него это вопрос жизни и смерти, а для нее – обеда. Сказанное означает, что лисы не участвуют в естественном отборе зайцев. По-видимому, такое утверждение справедливо применительно к молодым, сильным зайцам.

Но так ли это, если мы примем во внимание, что при старении заяц бежит все медленнее? Рассмотрим следующий умозрительный эксперимент (рис. I.5.1). Два молодых зайца, один поумнее, а другой поглупее, встретив лису, имеют практически равные шансы удрать от врага просто потому, что бегают гораздо быстрее лисы («сила есть – ума не надо!»). Однако с возрастом умный заяц получит преимущество перед глупым, и это преимущество может оказаться решающим, когда скорости бега зайцев снизятся из-за старения до скорости бега лисы. Теперь у умного зайца, который, увидев лису, тотчас пустится наутек, будет гораздо больше шансов спастись, чем у глупого, который замешкается, а значит, только умный будет продолжать плодить зайчат. В результате заячья популяция поумнеет [323].

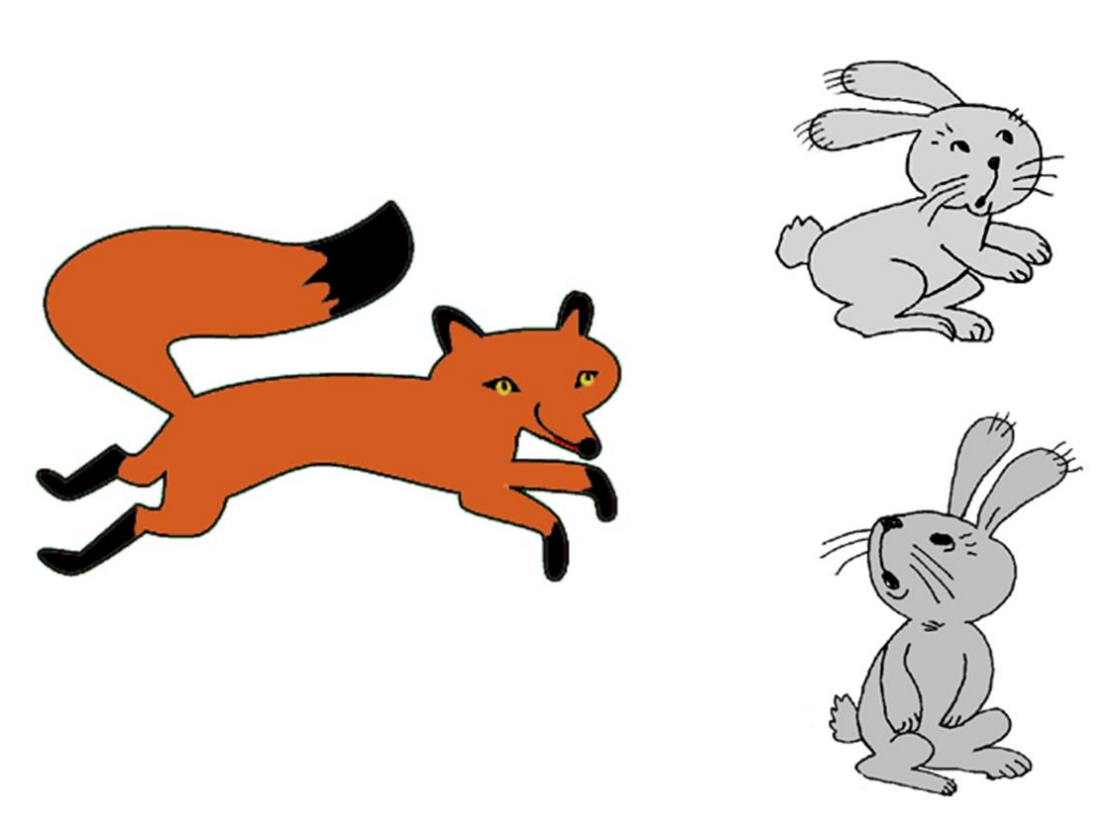


Рис. I.5.1. Иллюстрация к басне о лисе и двух зайцах.

В этот момент нам часто задают вопрос: если старение – такая полезная штука, то, получается, что геронтологи, пытаясь отменить старение, могут навредить человечеству как виду, замедлив нашу эволюцию и таким способом лишив нас перспективы развития? Не стоит

ли вообще запретить исследования в этом направлении? Конечно же, нет.

Дело в том, что мы больше не являемся объектом естественного отбора, обеспечивающего выживание индивидов, наиболее приспособленных к условиям окружающей среды. Если нас что-то не устраивает в этой среде, мы изменяем ее, а не меняемся сами. Если нам холодно, то мы не ждем, пока у нас и наших потомков вырастет мех. Вместо этого мы давно научились облачаться в шкуры зверей и разводить огонь. Если окружающая среда пытается сгубить нас микробами, мы не выводим более устойчивую к инфекциям когорту людей, а изобретаем антибиотики. Хорошо это или плохо, но эволюция человека как вида практически остановилась. Ее место занял технический прогресс. По-видимому, программа старения у человека обречена на исчезновение и рано или поздно отомрет, как это уже случилось у нестареющих животных, не имеющих врагов и поэтому не испытывающих давления естественного отбора. А это значит, что наше старение – вредный и отмирающий атавизм, борьба с которым разумна и оправдана.

Заметим, что если старение необходимо для ускорения эволюции, то начинаться оно должно очень рано, чтобы животное успевало существенно состариться, оставаясь при этом в репродуктивном возрасте⁴. Если животное уже не размножается, то оно как бы невидимо для эволюции. Какой бы невероятно полезный новый признак оно ни несло в своих генах, признак этот уже не передать следующим поколениям. У большинства животных такая проблема не стоит: в суровых естественных условиях они не часто доживают до окончания детородного возраста – менопаузы. Человек в этом смысле является одним из исключений. Но, если задуматься, оно только подтверждает правило.

⁴ Старение иммунной системы начинается где-то между 10 и 15 годами. Тогда же начинает замедляться заживление ран и аккомодация зрительного аппарата. Саркопения (уменьшение с возрастом мышечных волокон в скелетных мышцах) – развивается после 20 лет, ослабление остроты зрения – с 30 лет, уменьшение объема легких с 35 лет, а эластичности кожи – с 45 лет [60].

Представим себе жизнь первобытных людей. Их существование принципиально не отличалось от животного. И они крайне редко доживали до менопаузы – то есть, до 50-60 лет. Средняя продолжительность жизни первобытных людей, по-видимому, не превышала 30 лет. И это вполне соответствует ситуации у остальных животных. Действительно, зачем нужны прогрессу особи, которые уже не могут участвовать в процессе эволюции? Для неё старики становятся прямо-таки вредными, занимая место молодых и отнимая у них еду и кров.

Но у *Homo sapiens*, в отличие от предыдущих, менее продвинутых версий приматов, есть два принципиальных улучшения – громадный объем коры полушарий головного мозга и очень тонко работающий голосовой аппарат. В результате, после долгих экспериментов, эволюция получила существо, которое может передавать информацию своим потомкам не только генетически, в виде молекулы ДНК в сперматозоиде и яйцеклетке, но и вербально – с помощью речи. Другими словами, если за той горой живут пещерные медведи, то не нужно ждать, пока за тысячи лет возникнет и закрепится в генах врожденная боязнь горы вот такой формы, расположенной в этом месте. Можно просто сказать этим молодым идиотам, чтобы не ходили за ту гору безоружными и поодиночке – там пещерный медведь.

Разумеется, человеку как виду такой способ передачи информации через поколения дал колоссальные преимущества в освоении окружающей среды, которыми мы с удовольствием сегодня пользуемся.

Но с точки зрения полезности для вида такое изобретение кардинально меняет роль пожилых особей в состоянии менопаузы. Они тоже получают возможность работать на улучшение качества молодого поколения, снабжая их информацией, которую приобрели в течение всей своей жизни и сохранили не в генах, а в памяти головного мозга. Проблема заключается в том, что не все бабушки и дедушки могут этим заниматься. То есть часть из них: полезные бабушки и дедушки – действительно учат молодняк, а другие лишены дара преподавания, косноязычны, путают медведя с медведкой, или туповаты и мало что

помнят, или просто противные мизантропы и общаться с ними никому неохота. В первобытные времена такие бабушки и дедушки были бы откровенно вредными, занимали бы чужое место, ели бы зря еду, да еще бы и на молодые мозги капали. В общем – снижали бы жизнеспособность популяции *Homo sapiens*.

Если старение запрограммировано генетически, то, скорее всего, как и остальные генетические программы, оно регулируемо. В качестве весьма смелой гипотезы можно предположить, что за время существования первобытного человека (а это не так уж и мало: многие тысячи лет) могли возникнуть механизмы, ускоряющие или замедляющие работу программы старения в зависимости от того или иного фактора жизни человека. В свете вышеизложенной концепции «полезных» и «вредных» бабушек и дедушек разумно предположить, что старение «полезных» стоило бы замедлить, чтобы дать им возможность обучить побольше молодежи. А вот старение «вредных» можно было бы и ускорить в интересах остальных особей. Подробнее об этом мы расскажем чуть ниже, в главе I.10.

ГЛАВА I.6. Враг внутри нас: митохондри-отравители.

Если генетическая программа старения существует, то как же она может быть устроена? Самый первый ответ на этот вопрос пришел от червячков-нематод *Caenorhabditis elegans*. В 60-ые годы прошлого века этим мелким, всего в 1 мм длиной, червячкам выпало счастье попасться на глаза будущему Нобелевскому лауреату Синдею Бреннеру, который счел их идеальными лабораторными животными. Червячки оказались неприхотливы в плане содержания и питания; тела их были прозрачны, и можно было легко наблюдать все нюансы их жизни на уровне отдельных клеток. Кроме того, червячки быстро развивались, быстро размножались и быстро старели: вся жизнь их укладывалась в 20 дней.

Благодаря этим важным для исследователей свойствам, червячки стремительно покорили научный мир как отличный объект экспериментальной биологии, в том числе и в области изучения старения. Вскоре было обнаружено, что повреждение гена *age-1* у этих нематод приводило к резкому (почти в два раза!) увеличению продолжительности жизни. При этом никаких серьезных побочных эффектов, вроде неспособности к размножению или пониженной сопротивляемости организма, не наблюдалось. Даже наоборот, червячки-мутанты были активнее, подвижнее и жизнеспособнее своих диких сородичей.

То есть, получается, что *age-1* – в чистом виде «ген старения», сокращающий жизнь своим носителям. Зачем он нужен обычным, не мутированным червячкам? Дальнейшие исследования показали, что продукт этого гена задействован в защитных реакциях на стресс. И выключение этого гена заставляло организм червячка всю жизнь функционировать в «форсированном режиме».

«Ну и в чем же проблема?» - спросите вы. «Отчего бы не жить всю жизнь в состоянии повышенной мобилизации, если такая жизнь получается длиннее и насыщеннее?» В случае червячков-мутантов

оказалось, что дело в перерасходе энергии. При полном изобилии пищи и дикие, и мутантные червячки росли одинаково хорошо, но в условиях чередования голода и сытости дикие червячки размножались и выживали лучше, вытесняя мутантов из совместной культуры. Судя по всему, «форсированный режим» слишком энергозатратен и в дикой природе в условиях жесткой конкуренции себя не оправдывает.

Но черви-нематоды, при всех своих чудесных свойствах, мало похожи на людей. Как обстоят дела с генами старения у наших более близких родственниках? Оказалось, что «гены старения» можно найти и у млекопитающих. В конце прошлого века ученые заметили, что так называемые карликовые мыши – декоративная порода миниатюрных мышек, выведенных когда-то в Японии (по одной из версий – для того, чтобы кормить в неволе мелких змей) – живут заметно дольше своих сородичей обычного размера. Выяснилось, что причина долголетия карликовых мышей заключается в дефектах генов, отвечающих за выработку гормона роста. Однако, в отличие от шустреньких червячков, мутантные мыши расплачивались за свое долголетие размерами тела и способностью к размножению.

Если говорить о человеке, то, к сожалению, вероятность наличия у нас таких единичных «генов старения» крайне мала. Если бы они существовали, то время от времени (примерно один раз на 5 миллионов человек) в них происходили бы случайные мутации, и тогда мы должны были бы наблюдать экстремальных долгожителей. Однако ничего подобного пока не наблюдалось, и распределение людей по продолжительности жизни достаточно ровное. Это может означать, что программа старения – если она существует – закодирована в нескольких генах, каждый из которых, помимо подлого «саботажа» с целью разрушения нашего организма, нужен еще для какой-то жизненно важной функции. В этом случае мутация в гене старения окажется просто летальной.

I.6.1 Ложка яда в бочке меда.

Есть легенда, что французские роялисты, придя к власти на смену Наполеону, так неудачно сослали его на остров Эльбу, что, вторично пленив своего самого страшного врага, не только отправили бывшего императора куда подальше – на остров Святой Елены, но еще и приказали тамошнему секретному агенту добавлять в пищу Наполеону немного мышьяка, чем постепенно свели его в могилу.

Если старение есть медленное самоубийство, то и в этом случае организм мог бы использовать какой-нибудь подходящий яд. Говорят, что смерть от употребления лекарств вышла на третье место (после сердечно-сосудистых заболеваний и рака) среди причин гибели людей в наступившем новом тысячелетии. Однако ясно, что люди начали стареть гораздо раньше, чем изобрели первое лекарство. Результаты остеопороза, типичного признака старения костей, были обнаружены в ископаемых скелетах самых древних *Homo sapiens*.

Ясно, что мы стареем не из-за мышьяка, который неудобен уже тем, что организм сам его не производит. В то же время, есть ядовитые соединения, образуемые в ходе нормального обмена веществ в организме. Это так называемые активные формы кислорода (АФК), которые возникают в клетках нашего тела в процессе дыхания.

Дыхание для человека – синоним жизни. Пока я дышу, пока мое сердце бьется – я жив. Дыхание столь естественно для нас, что люди обычно не замечают его и не задумываются о том, как оно происходит и что за ним стоит. К счастью, этот пробел в общечеловеческой любознательности активно заполняют ученые всех мастей, от медиков до химиков и физиков. Попробуем взглянуть на дыхание глазами биолога.

Для современного биолога дыхание – не только и не столько «вдох-выдох, нос сопит, стекла запотели». Это сложный биохимический процесс получения необходимой нашему телу энергии путем реакций различных питательных веществ с кислородом. Дыхание, по сути, – это то же самое, что горение, то есть реакция окисления веществ кислородом

воздуха. Только происходит оно гораздо более медленно, постепенно и под жестким контролем организма.

Наши дыхательные пути и легкие решают проблему доставки кислорода из воздуха в кровь и высвобождения из крови углекислого газа. Наш желудочно-кишечный тракт обеспечивает поступление в кровь питательных веществ из пищи. Кровь доставляет кислород и питательные вещества ко всем клеткам нашего тела. Внутри практически каждой клетки есть специальные сложные структуры – органеллы, названные митохондриями, которые отвечают за главный этап дыхания – за «сжигание» питательных веществ кислородом и получение энергии, необходимой для жизни клетки. Тут и начинается самое интересное.

I.6.2 Знакомьтесь, митохондрии!

Митохондрии – это вытянутые пузырьки внутри клетки, отделенные от остального ее содержимого двумя тонкими мембранами, состоящими из липидов и гидрофобных белков – жирных, нерастворимых в воде молекул. Эти мембраны – самое главное в процессе дыхания. Мембраны похожи на тонкие масляные пленки; они непроницаемы для большинства водорастворимых молекул и ионов. Мембраны играют важнейшую роль в жизни клетки, надежно отделяя клетку от окружающей среды, а клеточные органеллы – от прочего внутриклеточного содержимого (цитоплазмы).

Внешняя мембрана митохондрий – гладкая, а внутренняя многократно складчата. В качестве аналогии можно представить еще, не надутый воздушный шар, который смяли и засунули внутрь маленького воздушного шарика, а затем начали надувать. Маленький шарик снаружи будет круглый и гладкий, а большой шар внутри будет сморщенный и весь в складках.

Такое странное устройство мембран необходимо митохондриям, чтобы увеличить площадь внутренней мембраны. Ведь именно в этой мембране, прочно засев в ее жирной толще, находятся белки-ферменты, осуществляющие *дыхание, т.е. окисление питательных веществ кислородом.*

Дыхательные ферменты работают подобно миниатюрным насосам: сжигая «топливо», они перекачивают с одной стороны мембраны на другую электроны, а в обратную сторону – ионы водорода. Электроны несут отрицательный заряд, а ионы водорода – положительный. В результате работы дыхательных ферментов внутренняя мембрана митохондрии заряжается как конденсатор: внутри митохондрии получается минус, а снаружи – плюс. Жирная мембрана является хорошим электрическим изолятором и надежно держит высокое напряжение. Без этого митохондриям не обойтись – ведь напряженность электрического поля на внутренней мембране превышает 200 киловольт на сантиметр!

Затем энергия, накопленная в виде разности потенциалов на внутренней мембране митохондрии, используется для синтеза «энергетической валюты» клетки – аденозинтрифосфата (АТФ). Это – последний этап дыхания. Полученные молекулы АТФ покидают митохондрии, распределяются по всей клетке и используются везде, где необходимо провести энергозатратную химическую реакцию, будь то синтез ДНК, РНК или белков, транспорт ионов или питательных веществ в клетку или из нее, движение внутриклеточных органелл и т.д. При этом, АТФ расщепляется с выделением необходимой энергии, а продукты его распада АТФ отправляются в митохондрии, чтобы там, на внутренней мембране вновь соединиться в АТФ в процессе дыхания (масштаб этого процесса иллюстрируется цифрой: взрослый человек образует в день 40 кг АТФ, чтобы расщепить все это количество за тот же срок при совершении разных видов работы). Таким образом, АТФ работает в клетке «универсальным посредником» между всевозможными питательными веществами (которые мы потребляем, чтобы получить

необходимую для жизни энергию) и разнообразными биохимическими реакциями, в которых эта энергия используется.

Все это имеет прямое отношение к проблеме старения. Дело в том, что некоторые из белков-ферментов, которые сидят во внутренней мембране митохондрий и осуществляют процесс дыхания, делают это не совсем «чисто». То есть, в ходе окисления питательных веществ кислородом получаются весьма вредные побочные продукты – активные формы кислорода (АФК). В силу своей химической неустойчивости и высокой реакционной способности АФК быстро и агрессивно реагируют практически с любыми органическими молекулами. В первую очередь это липиды и белки, образующие мембраны.

С липидами АФК расправляются особенно жестоко. Даже один-единственный зловерный радикал OH^{\bullet} (одна из АФК) может начать цепную реакцию окисления: поврежденная молекула липида сама становится радикалом, повреждает следующую молекулу и так до тех пор, пока очередной радикал не встретит молекулу-антиоксидант, способную прервать этот порочный круг. Если это не случится, дело может дойти до повреждения ДНК, что особо опасно, т.к. приводит к искажению «инструкций» для синтеза белков, и в результате в клетке начнут появляться дефектные белки, мешающие её нормальной жизни.

Повреждения белков на первый взгляд не должны быть серьезной угрозой для клетки: в норме большая часть белков постоянно портится, утилизируется и синтезируется вновь. Однако некоторые белки, например, коллаген хрящей или сухожилий, или кристаллин в хрусталике глаза, практически не заменяются, и повреждения в них накапливаются с возрастом и приводят в итоге к целому ряду неприятностей из списка признаков старения. Кроме того, если повреждаются белки дыхательной цепи митохондрий, это может повысить скорость продукции АФК такими белками. Получается порочный круг: появляясь в митохондриях, АФК в первую очередь наносят повреждения самим митохондриям, что приводит не только к снижению эффективности окисления питательных веществ, но и к еще большей продукции АФК. В итоге разбалансированные митохондрии могут необратимо отравить и убить

не только саму клетку, но и ее соседей. Более того, повышенная концентрация АФК является для клетки сигналом к самоуничтожению: после превышения определенного уровня АФК в митохондриях запускается цепь биохимических реакций, приводящая в итоге к гибели клетки - апоптозу.

В норме деление клеток жестко контролируется целым набором генов. Однако случайные повреждения ДНК могут приводить к мутациям и поломкам в механизме контроля деления. Как уже говорилось выше, стоит только одной-единственной клетке перестать ограничивать собственное деление – и начинается безудержное размножение, вызывающее рак.

АФК являются одним из основных факторов, приводящих к случайным повреждениям ДНК. Поэтому, если в клетке повышена концентрация АФК, эта клетка имеет более высокий шанс переродиться в раковую. Для организма появление единственной раковой клетки может оказаться смертельным. В этой связи неудивительно, что как только клетка «замечает», что в ней стало много АФК, она самоликвидируется посредством апоптоза. Тут уж лучше перестраховаться, чем допустить промашку.

Что же получается в итоге? В митохондриях клеток нашего тела в процессе дыхания вырабатываются АФК, которые медленно, но верно отравляют эти самые клетки и вызывают их гибель. Это касается практически всех клеток, но особенно важно для таких «энергоёмких» органов, как мозг, сердце и мышцы. В результате с течением времени скорость гибели клеток возрастает. Способность же регенерировать и заменять погибшие клетки новыми с возрастом не растет, а наоборот, уменьшается. Все это вместе приводит к потере «клеточности» органов: в них падает количество полноценных, активных клеток. Так происходит снижение работоспособности органа и увеличение вероятности его отказа при стрессовой нагрузке. А увеличение вероятности отказа системы с возрастом – это и есть старение.

Ну что ж, подумаете вы, вот и славно! Хорошо, что ученые разобрались с причинами старения, и все оказалось гладко и просто. Непонятно даже, отчего столько суеты и дискуссий вокруг этой темы, когда все и так уже ясно. К сожалению, причины для суеты и споров пока есть, и количество их весьма внушительно. Дело в том, что как любая научная концепция, вышеописанная гипотеза о роли митохондрий и АФК в процессе старения – всего лишь одно из нескольких существующих объяснений. И для того, чтобы оценить, насколько она заслуживает доверия, необходимо чуть подробнее разобраться, на каких экспериментально установленных фактах она базируется.

Вот самые основные из этих фактов:

- Образование АФК в ходе работы ферментов дыхания во внутренней мембране митохондрий – установленный факт.
- Вредоносное действие АФК на белки, липиды и ДНК клетки – также установленный факт.
- Воздействие повышенных концентраций АФК на митохондрии запускает в клетке программу апоптоза, которое сопровождается дополнительным мощным выбросом АФК, – наблюдение, сделанное независимо во многих лабораториях мира. Кроме того, показано, что факторы, которые стимулирующие апоптоз, приводят к ускоренному старению.
- В клетке существуют специальные системы защиты от АФК. Важное место среди них занимают ферменты, быстро нейтрализующие АФК. Показано, что усиление этих систем, а также внедрение одного из вышеупомянутых ферментов с помощью генной инженерии в митохондрии, может приводить к увеличению продолжительности жизни у животных.
- Животные, у которых из-за определенных мутаций была сильно снижена точность копирования митохондриальной ДНК (из-за чего в ней быстро накапливались повреждения и ошибки), были подвержены ускоренному старению. Кроме того, у этих животных наблюдалось повышенное окисление липидов внутренней мембраны

митохондрий – четкий признак вредительства АФК. Это окисление, а вместе с ним и старение можно было предотвратить или хотя бы замедлить с помощью антиоксиданта, избирательно направленного в митохондрии (подробнее о таких антиоксидантах – в следующей главе)

- Если сравнить генерацию АФК в митохондриях и продолжительность жизни разных видов животных, то можно увидеть хорошую корреляцию: чем ниже скорость генерации АФК, тем дольше животное живет. (Угадайте, какое животное не укладывается в общую картину и идет наперекор всем теориям? Конечно же голый землекоп! У него, несмотря на весьма высокий уровень АФК, прямо-таки рекордная продолжительность жизни для грызунов).

Помимо парадокса голого землекопа, есть еще один серьезный аргумент против вышеописанной теории: ни один обычный антиоксидант до сих пор не смог не только предотвратить, но даже сколь бы то ни было серьезно замедлить старение у животных. Более того, некоторые антиоксиданты даже приводили к обратному эффекту, уменьшая продолжительность жизни. В чем же тут дело?

Начнем с непокорного и со всех сторон исключительного голого землекопа. Действительно, у него при достаточно интенсивной продукции АФК удивительно большая продолжительность жизни. Но как вы, наверное, помните из главы I.4, голый землекоп стал звездой современной биологии потому, что он *не стареет!* То есть, по нашему мнению, у него сломана программа старения. Вероятно, поломка произошла где-то *после* АФК, и именно потому ему не страшны даже повышенные концентрации АФК.

Но коварный голый землекоп, тем не менее, все же «подкопал» любимую нами теорию. Внимательный и критически настроенный читатель, прочитав наше объяснение, спросит: ну а как, собственно устроена эта ваша программа старения, запускаемая посредством АФК? Что там у землекопа не работает, но работает у большинства остальных млекопитающих, включая и нас с вами? На этот вопрос, к сожалению, пока ясного ответа нет. Есть отдельные наблюдения, соображения и

гипотезы, но все их описывать в этой книге было бы негуманно – материал еще слишком сырой, знания наши пока еще неполны в этой области, и именно здесь идет активное экспериментирование в лабораториях по всему миру, в том числе и у авторов книги. Когда ответ на заданный вопрос будет получен, быть может «таблетка от старости» станет не такой уж фантастической вещью, как кажется сейчас. Не будем забывать, что каких-нибудь 70 лет назад таблетка от воспаления легких казалась таким же недостижимым мифом. Следите за развитием событий, бойцы фронта борьбы со старением не отступают и не сдаются!

Но вернемся к более прозаичным вещам. Второй основной контраргумент против «теории АФК» – это неудачи при попытках применения антиоксидантов как средств против старения. Казалось бы, антиоксиданты (то есть, вещества, которые нейтрализуют АФК и предотвращают их разрушительное окислительное действие на другие молекулы) – идеальный кандидат на роль «лекарства от старости». В чем же дело?

Во-первых, дело в том, что АФК не только выжигают липиды, портят ДНК и белки клетки и творят прочие непотребства, но также выполняют ряд жизненно важных функций. За сотни миллионов лет эволюции организмы привыкли жить в кислородной атмосфере с ее неизменными спутниками – АФК. Более того, для многих из них сегодня жизнь без АФК уже невозможна. Интересные опыты поставили А.Л. Чижевский [448], а затем Н.И. Гольдштейн [413]. Гольдштейн пропустил воздух между двумя пластинами магнита, улавливающими так называемые «отрицательные аэроионы», а именно молекулы аниона супероксида - предшественника почти всех АФК, образуемых в клетках человека и животных. Оказалось, что воздух без супероксида смертелен! Дыша таким воздухом, мыши погибали на 18-ый день, а крысы – на 22-ой. Смерть можно было предотвратить даже краткими, но регулярными сеансами дыхания обычным (не очищенным от супероксида) воздухом [413]. Вряд ли супероксид воздуха служит грызунам реальным источником АФК. Простой расчет показывает, что та же мышка или крыса сама образует гораздо больше супероксида, чем они смогут

получить через легкие из воздуха. По-видимому, речь идет о каком-то сигнале бедствия, который возникает при исчезновении супероксида из вдыхаемого воздуха. Интересно, что уровень супероксида измеряется не обычными обонятельными луковицами, а особыми рецепторами, находящимися тоже в носу, но в его специальной части – вомероназальном органе, ответственном за восприятие особо важных запахов (в частности, феромонов).

Показано, что небольшие концентрации АФК зачем-то необходимы для деления клеток, процессов дифференцировки стволовых клеток в специализированные клетки соответствующих тканей и еще целого ряда нормальных проявлений жизнедеятельности и, в частности, синаптической пластичности и познавательной деятельности мозга. Большие концентрации АФК используются как “биологическое оружие” в борьбе фагоцитов с патогенными бактериями [217,231,225,338]. Таким образом, наряду с мрачной функцией АФК как участников самоубийства отдельной клетки или даже индивида, эти же самые вещества оказываются необходимыми для организма. Здесь мы вновь сталкиваемся с ситуацией, уже рассмотренной выше, когда нечто вредное для индивида не может быть выбраковано естественным отбором, т.к. оно же оказывается действующим лицом другой, жизнеутверждающей пьесы. Поэтому применение обычных антиоксидантов, тем более – в ударных дозах, нередко приводит к разбалансировке жизненно важных функций.

Другая проблема заключается в том, что обычные антиоксиданты не достигают главного источника АФК в клетке – митохондрий. Ведь клетка отделена от внешней среды жирной липидной мембраной, а митохондрии отделены от остального клеточного содержимого еще двумя мембранами. Липидные мембраны плохо проницаемы для антиоксидантов, растворимых в воде (например, аскорбиновой кислоты). А жирорастворимые антиоксиданты, наоборот, скапливаются в липидных мембранах, но, помимо мембраны митохондрий, попадают и во все прочие мембраны клетки, а также в жировые депо. В результате, для эффективного действия требуются высокие концентрации

антиоксиданта, а его неспецифическое накопление во всех мембранах клетки и в жировых депо приводит к серьезным побочным отрицательным эффектам.

Было бы здорово, скажете вы, чтобы нашелся такой антиоксидант, который бы мог проникать сквозь клеточные мембраны и попадал бы именно в митохондрии. В этом случае он не затрагивал бы важных для жизни функций АФК, и можно было бы избирательно и аккуратно регулировать «токсичные выбросы митохондрий», не нарушая баланса АФК в других местах. Вот тогда бы мы и увидели, чего сто́ит эта самая «теория АФК». Спешим вас обрадовать: есть такой антиоксидант! И даже не один, а целая палитра. Только он не сам нашелся, его придумали биохимики. Кто, когда и как – читайте в следующей главе.

ГЛАВА I.7. Ионы Скулачева – средство от старости или просто «суперантиоксидант»?

Если вы читаете эту главу, значит, мы можем вас поздравить – скоро вы поймете, чем эта книга отличается от всех остальных книг о старении, которые бывают весьма увлекательными, стройно доказывающими ту или иную теорию, полны интересными примерами и обескураживающими вычислениями. Но книги лучших геронтологов всегда оставляют открытым самый главный вопрос – «Ну и что?». То есть ваш рассказ был чудесен, увлекателен, но к чему все это? Что делать-то, чтобы не стареть? В ответ – либо молчание, либо набор очень правильных банальностей: поменьше пить, не курить, не ходить «налево», не забывать о физической нагрузке и заниматься любимым делом подольше. Замечательно! То есть, смысл обычной книги о старении – рассказать про то, как автору было интересно заниматься этой проблемой и при всем при этом ничем не помочь стареющему читателю. Нечего удивляться после этого, что геронтологические исследования так плохо финансируются.

Авторы этой книги не являются профессиональными геронтологами. Мы трудимся в сферах биофизики, биохимии и молекулярной биологии, то есть в чистом виде экспериментаторы. Это значит, что для нас бессмысленна любая теория, гипотеза, которую нельзя проверить экспериментом. Дело в том, что биология еще настолько молодая наука, что мы, в подавляющем количестве случаев, не можем ничего *доказать строго*. Системы, с которыми работают биологи, настолько сложны и плохо изучены, что у любого факта, результатов любого опыта могут быть несколько объяснений, порой – взаимоисключающих. Физики-теоретики и математики тут, наверное, схватились за голову – и *это* вы называете наукой? Если толком ничего нельзя доказать, то какие вообще могут быть критерии правильности вашей работы? На самом деле все очень просто: гипотеза должна что-то предсказывать. То есть, сформулировав предположение, вы на ее основе утверждаете, что такие-то эксперименты должны дать такие-то

результаты. Далее ставятся соответствующие опыты и, если результаты совпадают с предсказанными, то в этом месте вы правы, и можно двигаться дальше в доказательстве вашей схемы. Вот так устроена современная биология и опирающаяся на нее «доказательная медицина».

А теперь сформулируем, что предсказывает схема, которую мы вам изложили в предыдущих главах:

1) Отдельные клетки и организмы могут умирать не спонтанно, а следуя заложенной в них генетической программе.

2) Старение, судя по всему, является одной из таких программ медленного самоуничтожения. При этом у некоторых видов ее нет – они не стареют (хотя все же когда-то умирают: долгая молодость еще не означает вечную жизнь!). Людям не повезло – у нас программа старения есть и пока работает.

3) Имеются все основания полагать, что старение млекопитающих (в том числе, и людей) устроено через медленное отравление собственно организма какой-то «гадостью», которую этот организм сам и производит.

4) Наиболее вероятные кандидаты на роль этой «гадости» – активные формы кислорода, причем не все, а именно те, что образуются в «электростанциях» наших клеток – митохондриях.

Эксперимент напрашивается сам собой – а давайте уменьшим уровень АФК в митохондриях клеток нашего организма и посмотрим, не замедлится ли старение? Сказано – сделано!

I.7.1 Антиоксидант SkQ1 как чистящее средство для самого грязного места в клетке.

Итак, мы решили уменьшить количество митохондриальных АФК и посмотреть – не станем ли мы от этого дольше сохранять молодость. А теперь нам придется объяснить вам, какая грандиозная работа на самом

деле необходима для этого эксперимента и почему до самого последнего времени он казался принципиально невозможен.

Мы предположили, что митохондрии медленно убивают нас, выполняя команды какой-то генетической программы. Если это действительно так, то казалось бы, вернейший путь к победе над старостью – это найти те гены в которых записана программа старения и отключить их. Бывает, что в гене достаточно заменить одну букву (нуклеотид) и он перестанет работать. Проблема в том, что к человеку такой подход применять нельзя, так как его последствия необратимы. Как получают генетически модифицированные животные? Берутся, скажем, мыши – родители, над ними (а точнее – над их половыми клетками) проводятся определенные манипуляции и у их *потомства* «выключается» тот или иной ген. То есть, перенося эту технологию на человека, мы для начала получим генетически модифицированных детей (!), у которых нет выбранного нами гена во всех клетках его организма. А если мы ошиблись? Вернуть этот ген мы уже не сможем. А вдруг он не только участвует в программе старения, но и выполняет еще какую-то другую, причем позитивную, функцию? Ни один биолог в мире сейчас не возьмется предсказать все последствия удаления одного отдельно взятого гена у человека. А если так, то никаких экспериментов по генетической модификацией *здоровых* людей проводить нельзя!

Конечно, выше описан самый радикальный способ вмешательства в генетику человека. Есть и другие – например, заразить человека вирусом, который умеет вставлять свои гены внутрь ДНК определенных тканей человека, или сделать генетически модифицированные стволовые клетки и ввести их ему. При этом, правда, не удастся добиться изменения генов в 100% клеток организма, а все риски сохранятся. То есть, если что-то пошло не так, то обратного пути не будет, как и в случае с генетически-модифицированными детьми.

Чтобы окончательно убедить вас в невозможности генной модификации людей заметим, что, если верны наши предположения о программе старения, проводить эту крайне рискованную процедуру придется на *здоровых молодых людях*, в надежде что они будут

медленнее стареть. Даже если найдутся самоотверженные добровольцы (которых понадобятся тысячи), какой ученый в здравом уме сумеет взять на себя ответственность за подобный эксперимент?

Так что же делать? Мы знаем, что внутри нас работает смертоносная программа, ведущая обратный отсчет нашей жизни, а сделать ничего нельзя? Не все так уж плохо. Гены сами по себе ничего делать не умеют. Они – лишь код, считывая который клетка синтезирует другие важнейшие молекулы жизни – белки. Белки выполняют самые разные функции – с их помощью происходят всевозможные биохимические реакции, передаются сигналы от одной системы к другой, белки служат основным строительным материалом для всех клеточных структур. В том числе и для наших любимых митохондрий. То есть, наша зловредная программа заставляет какие-то белки митохондрий работать «во вред» и производить активные формы кислорода. С этим, пожалуй, современными средствами ничего сделать нельзя. Но можно попробовать *перехватить эти активные радикалы кислорода до того, как они наделали бед.*

Хорошо известны вещества, которые умеют обезвреживать АФК: антиоксиданты. Их существует великое множество, они бывают природные (витамин С, витамин Е, коэнзим Q10, флавоноиды зеленого чая, ресвератрол из красного вина), и синтетические (N-ацетилцистеин, идебенон, тролокс и др.). В 60-70-х годах XX века, когда ученые открыли вредоносность свободных радикалов и активных форм кислорода, начался настоящий бум антиоксидантов. Какие только магические свойства им ни приписывали и куда только их ни добавляли! Отголоски этого бума вы можете ощутить и сейчас, посмотрев на полки магазинов – «новейшая антиоксидантная косметика!», «Биологически-активные добавки на основе антиоксидантов!», «Бальзам-ополаскиватель с антиоксидантами зеленого чая!» и так далее. В мире ежегодно продается антиоксидантов на 30 млрд. долларов.

Двоим авторам этой книги сейчас около 40 лет, и витамин С мы периодически принимаем с младых ногтей. Должны честно признаться, что мы уже ощутимо постарели по сравнению с тем, какими мы были в 17 лет на 1-м курсе биологического факультета МГУ. Как и все остальные люди, принимавшие антиоксиданты. В чем же дело? Активные формы кислорода вредные? - Вредные. Антиоксиданты с ними борются? - Борются. А почему эффекта нет? Потому что живой организм очень сложен, это вам не «сферическая лошадь в вакууме»!

В стародавние времена человеческое тело воспринималось естествоиспытателями как бурдюк, наполненный кровью. Ткнешь его чем-нибудь острым – польется кровь и если ее не остановить, то человек умрет. Хочешь человека полечить – дашь ему какое-нибудь снадобье, оно смешивается внутри с кровью, лечит ее и человеку становится лучше. Довольно скоро древние эскулапы выяснили, что не все так просто. Внутри человека есть разные органы. У них разные функции и свойства, и что одному органу хорошо (например – воздух для легких), может означать смерть для другого (например, пузырьки воздуха внутри сердца). Тогда, следуя прежней логике, бурдюками стали считать органы. Через некоторое время (кстати, довольно недавно – на рубеже XIX и XX веков) до биологов дошло, что органы и ткани состоят из отдельных живых клеток. И очень многие вещества, путешествующие по крови и органам, внутрь клеток не попадают. Клетки могут жить своей жизнью, выполнять разные функции, умирать, «сходить с ума», превращаясь в раковые и т.п. Короче, все дело – в клетках. И согласно древней научной традиции, «бурдюками» были объявлены они. До сих пор очень многие биологи и почти все медики для простоты считают клетки маленькими налитыми водой пузырьками, внутри которых, конечно же, имеются какие-то структуры, но это все не очень важно. Есть внутри свободные радикалы – добавляешь антиоксидант и клетке должно стать лучше. К глубокому сожалению, все не так. Внутренность клетки строго структурирована. Там практически почти нет «свободной» воды. Как и у тела, у клеток есть отдельные органы (чтобы не путаться, их называют «органеллы»), некоторые из которых наглухо изолированы мембранами от остального пространства клетки. И даже эти органеллы не являются

«бурдюками» с протоплазмой, а представляют собой упорядоченные и очень слажено функционирующие структуры.

Все это мы вам рассказываем не только для того, чтобы похвастаться, с какой бесконечно сложной штукой мы имеем дело. Просто, как мы уже писали в начале этой книги, разобраться в нашем подходе к проблеме старения невозможно без современного взгляда на биологию. А в нем нет места концепции «бурдюков».

Так вот, митохондрия и есть такая изолированная органелла. И если вы хотите нейтрализовать образуемые ею активные формы кислорода, то и антиоксидант нужно доставить точно по адресу – во внутреннюю мембрану митохондрии. А там с точностью до нескольких нанометров расположить его рядом с белками, осуществляющими дыхание и образующими АФК. Потому что задача – не позволить свободному радикалу кислорода развязать цепную реакцию в мембране митохондрии, т.е. грубо говоря, «поджечь» мембрану.

Конечно, если как следует накачать клетку антиоксидантом, то, в конце концов, эти молекулы достигнут и митохондрий. И даже как-то будут бороться с АФК. Но есть ряд моментов, делающих такой подход невозможным.

а) Необходимо давать очень большие дозы антиоксиданта, которые уже могут обладать нехорошими побочными эффектами (для всех биологически активных веществ есть такое понятие как передозировка, а для антиоксиданта она означает смену знака его эффекта с анти- на прооксидантный).

б) Вообще-то активные формы кислорода необходимы для жизни. В небольших количествах. Например, с их помощью клетки иммунной системы убивают вредоносных микробов. Кроме того, микроколичества свободных радикалов служат для передачи ряда сигналов от одной клетки к другой, они участвуют в некоторых полезных химических реакциях. Если мы «зальем» весь организм антиоксидантом, то все эти жизненно необходимые процессы рискуют быть задушенными.

в) Достижение таких колоссальных доз антиоксиданта внутри клетки, скорее всего, не удастся. Дело в том, что существующие антиоксиданты – это либо природные вещества, либо их близкие аналоги. Такие соединения знакомы нашему организму, он умеет определять, когда их становится многовато и у него есть специальные системы, которые связывают, расщепляют и выводят из организма избыток таких веществ.

Поэтому, несмотря на то, что уже с 60-х годов известна ключевая роль активных форм кислорода в старении, решить эту проблему с помощью антиоксидантов не удалось. Это не значит, что антиоксиданты совершенно бесполезны. Ни в коем случае! Есть ряд состояний, когда в клетке и даже в ткани вокруг нее происходит настоящий взрыв продукции свободных радикалов. Например, при инфаркте миокарда. И тогда крайне полезно «залить этот пожар» мощным антиоксидантом – например, коэнзимом Q10. На его основе сделано много лекарственных препаратов, показанных людям с сердечными патологиями. Но старение – это не взрыв. Это медленное, деликатное тление изнутри. Причем совсем изнутри. Изнутри митохондрий. Так как же доставить антиоксидант туда и только туда?

I.7.2 «Ионы Скулачева»: история термина

Как вы помните из предыдущей главы, митохондрия работает как электростанция, и в процессе дыхания «заряжает» свою внутреннюю мембрану, как конденсатор (плюс снаружи, минус внутри). Внутренняя мембрана митохондрий является очень хорошим изолятором потому, что не пропускает обычные заряженные частицы. Но если заряженную частицу – (ион) окружить объемистыми водоотталкивающими органическими остатками, то мембрана перестанет быть для иона непреодолимой преградой. Идея применить подобные вещества – «проникающие ионы» для изучения митохондрий родилась на рубеже 1960-70-х гг. Один из авторов этой книги (В.П.С.) и

его группа из МГУ совместно с группой Е.А. Либермана из Института биофизики обнаружили, что проникающие *положительно* заряженные ионы (т.е. катионы), способны избирательно перемещаться в митохондрии и там накапливаться (минус – внутри митохондрий, вы помните?). Именно эти опыты привели к открытию «митохондриального» электричества [190,189,316]. Оказалось также, что проникающие катионы – удобный инструмент для исследования биологических мембран; вскоре их стали активно использовать исследователи по всему миру, и в 1974 г. известный американский биохимик Д. Грин назвал их «ионами Скулачева» [107].

А в 1970-м году С.Е. Севериным, Л.С. Ягужинским и В.П.С. [434] было высказано предположение, сыгравшее затем решающую роль в разработке антиоксидантов нового поколения. Авторы предположили, что проникающие сквозь мембрану катионы могут использоваться как «молекулы-электровозы» для накопления в митохондриях незаряженных веществ, присоединенных к этим катионам. То есть, для доставки чего-нибудь полезного в митохондрию, необходимо прицепить это «что-то» к иону Скулачева и вся конструкция неизбежно окажется в митохондрии.

Правда, такому веществу, если оно добавлено снаружи клетки, надо будет еще преодолеть ее внешнюю оболочку – плазматическую мембрану. Но и тут удача на стороне ионов Скулачева – плазматическая мембрана клеток тоже заряжена, причем минус – внутри клетки, а плюс – снаружи. То есть, ионы Скулачева будут активно затягиваться внутрь клетки, чтобы потом отправиться в митохондрии.

Вы наверняка уже догадались, к чему мы ведем. Если нам нужен антиоксидант внутри митохондрии – давайте пришьем его к иону Скулачева и получится митохондриально-адресованный антиоксидант. Знакомьтесь: вещество SkQ1 (рис. I.7.1)

Левая часть формулы – это мощнейший антиоксидант из хлоропластов растений – пластохинон (отсюда буква Q в названии вещества – по-английски хинон пишется как quinone).

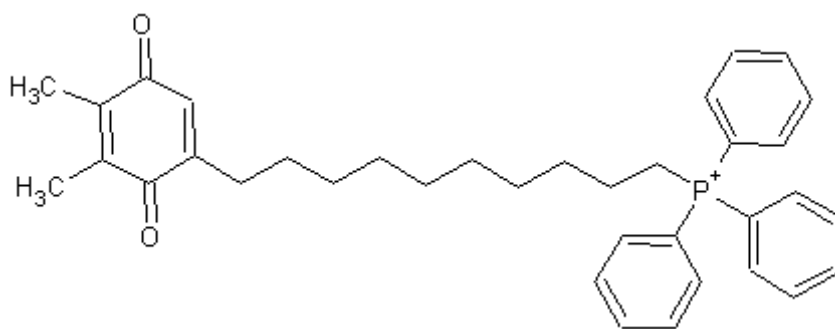


Рис. 1.7.1 Формула SkQ1

Далее идет децил - «связка» строго определенной длины, позволяющая точно расположить антиоксидант внутри мембраны. Справа – органический ион децилтрифенилфосфония, который является классическим «ионом Скулачева».

Само по себе оно очень странное, плохо растворимое как в воде, так и в масле. Не слишком стабильное, боится света. Оно хорошо чувствует себя только там, где предназначено ему место – внутри биологических мембран. Точнее, на границе между мембраной и водной фазой. В начале наших исследований мы никак не могли научиться с ним работать. К примеру, берешь пробирку, наливаешь в нее разбавленный раствор SkQ1, через минуту отбираешь раствор обратно, анализируешь его – SkQ1 исчез! По лабораториям нашего проекта пошел слух о страшной нестабильности вещества. А ведь мы не просто изучаем его свойства, мы делаем лекарство от старости. Но как бы выглядело такое лекарство: запаянная ампула, хранящаяся в жидком азоте; её достают из жидкого азота и размораживают в спецтермостате; после этого у несчастного пациента есть всего несколько секунд, чтобы ее выпить! Представляете, во сколько все это обошлось бы пациенту?

К счастью, дело оказалось не в низкой стабильности. SkQ1 исчезал, потому что он налипал на стенки пластиковой пробирки. Там ему было уютней всего: жирным телом – на пластике, а заряженной головкой – в воде. Сейчас мы уже научились бороться с этой проблемой и растворы SkQ1 хранятся годами.



Рис. I.7.2 В руках у нашей сотрудницы – колба с SkQ1.

I.7.3 «Мегапроект» по медицинскому применению SkQ

Представьте, что вы биолог, сотрудник МГУ имени М.В. Ломоносова. На вас очки, белый халат поверх потертого свитера и джинсов, вы стоите посреди лаборатории, затерявшейся где-то внутри грандиозного университетского комплекса зданий на Воробьевых горах в Москве. В руках у вас колба с 10 граммами бурого стеклообразного вещества SkQ1, которое должно замедлять старение. Из железной клетки, стоящей на лабораторном столе, на вас с интересом смотрят две

белые крысы, прикидывающие, покормят ли их чем-нибудь вкусным, или предложат весело побегать в лабиринте. За окном слышен отдаленный вой сирены скорой помощи, везущей сквозь московские пробки безнадежного пациента в больницу. Ваши действия?

К сожалению (или к счастью?) мы живем не в голливудском фильме, поэтому точно НЕ стоит:

а) немедленно поглотить содержимое этой колбы целиком, чтобы стать бессмертным Макклаудом;

б) сжигать содержимое этой колбы целиком вместе с собой, чтобы унести в могилу секрет бессмертия, который природа хранила от человека столько веков;

в) срочно звонить своему знакомому в Сеул, чтобы тайно продать эти 10 грамм чудо-вещества транснациональной корпорации за миллиард долларов;

г) бросаться в погоню за скорой помощью на своих «Жигулях», чтобы спасти хотя бы одного умирающего;

д) накормить лабораторных крыс SkQ1, чтобы на следующий день обнаружить, что они не постарели, и дальше отправиться на тех же «Жигулях» в Стокгольм за Нобелевской премией.

Вместо этого, как и положено ученому в очках, свитере и джинсах, надо убрать колбу в холодильник, засыпать корма крысам и ... подумать.

Откуда взялось это вещество? Из предположения, что оно может замедлить процесс старения человека. Наша цель – проверить это предположение. Как это сделать? Ну... надо накормить веществом побольше людей и смотреть как они стареют. То есть позвонить в газету «Московский университет» (или даже «Московский комсомолец»?) и дать объявление – требуются добровольцы для пожизненного эксперимента по замедлению старения. Наверняка найдется сотня – другая отчаянных людей, которые будут не прочь попробовать. Опять же, к сожалению (а

скорее – к счастью) мы живем не в романе Булгакова и так делать нельзя.

Задумаемся, а как вообще новое вещество может попасть *внутри* человека? Основных вариантов два: мы отправляем себе в рот либо еду и питье, либо лекарства. Всевозможные БАДы, о которых читатель наверняка слышал, это Биологически Активные Добавки к пище, призванные компенсировать недостаток того или иного вещества в рационе человека. В их состав может входить только то, что человек и так может найти в природе. Как мы уже знаем, SkQ1 – вещество неприродное. Оно «из головы выдуманно», чтобы прерывать реализацию как раз вполне природной, естественной программы смерти от старости. Остается один вариант – лекарство.

И это очень правильный вариант. Потому что главный принцип создания любого лекарства – не навреди. То есть, в первую очередь разработчик должен доказать, что его препарат безопасен. Но у лекарства есть еще один важный параметр – показание к применению, проще говоря, болезнь, которую должно лечить это лекарство. Для SkQ1 этим показанием, вообще-то, является старение. Но такой болезни нет в медицинских справочниках. Старение – естественный процесс и, казалось бы, лечить его невозможно. Поэтому «в лоб» задача не имеет решения. SkQ1 нельзя применять как лекарство от старости просто из-за существующего в большинстве стран законодательства!

Так что же, вынуть колбу из холодильника и выкинуть? Не торопитесь. Если вещество замедляет процессы старения, то оно должно быть полезно при борьбе со старческими болезнями. Кроме того, не будем забывать о главном свойстве вещества – оно нейтрализует свободные радикалы, вырабатываемые митохондриями. Старение старением, но для многих «классических» болезней уже доказано, что АФК из митохондрий играют ключевую роль в нанесении вреда организму. То есть можно попытаться доказать, что SkQ1 лечит какое-то определенное *старческое* заболевание, и таким образом превратить бурое вещество в колбе в нормальное лекарство, которое можно по рецепту врача купить в аптеке. А вот после этого надо очень

внимательно следить за тем, что происходит с пациентами, принимающими SkQ1 в качестве лекарства. Согласно нашей гипотезе, у них должны медленнее развиваться разные признаки старения, реже возникать возрастные заболевания и т.д. Но формально все это – как бы приятный побочный эффект действия «нормального» лекарства от «нормальной» болезни.

Как ни странно, описанный выше сценарий – это единственный способ легально обеспечить человека чудо-веществом, прерывающим программу старения. Поэтому ученому придется сменить свитер и джинсы на приличный костюм, в котором он ездит на конференции, и отправиться... на поиски денег для его проекта.

Итак, мы выяснили, что для того чтобы проверить простую гипотезу – а не замедляет ли SkQ1 процесс старения человека? – нам нужно сделать из SkQ1 какое-то лекарство. Это крайне ответственное решение, поскольку а) лекарства – они, как говорит М.М. Жванецкий, «для внутреннего употребления», т.е. надо исключить возможность любых неприятных побочных эффектов; б) в современном мире создание нового лекарства стоит уйму денег и занимает очень много времени. Правда, если Вам сопутствует успех и лекарство выходит на фармацевтический рынок, то оно может принести гигантские прибыли, что, в свою очередь, привлекательно для потенциальных инвесторов. То есть, теоретически возможно найти рискованного человека, готового вложить десяток – другой миллионов долларов и ждать возврата своих денег лет 10-15. Но далеко не каждый ученый рискнет взять на себя ответственность за подобный проект.

Мы решили попробовать. Правда, мы не бросились сломя голову создавать лекарство, а сначала потратили несколько лет на проверку нашей гипотезы в опытах с животными. С ними все проще, и для исследований не нужно регистрировать никаких лекарств. Можно просто давать им вещество, растворенное в воде. И стареют они не десятки лет, а всего 2-3 года (в случае мышей и крыс). Собственно, схема эксперимента довольно проста – с «младых когтей» начинаем давать животным SkQ1 и смотрим, с какой скоростью они стареют по

сравнению с контрольной группой, которой SkQ1 не досталось. Однако такой опыт все равно занял несколько лет, и, пока он шел, мы проводили другие исследования свойств этого необычного вещества – митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQ1. Подробнее результаты этих экспериментов «первой волны» описаны в части II, раздела II.7.1 - II.7.3, здесь же мы приведем лишь краткое резюме. В двух словах: все более-менее (как иногда все же бывает в биологии) подтвердилось. То есть, SkQ1 а) проникал сквозь искусственные и биологические мембраны, б) накапливался в митохондриях, эффективно защищая их от свободных радикалов, в) спасал клетки от апоптозной гибели, вызываемой свободными радикалами, г) защищал отдельные органы (сердце, мозг, почки) от все того же окислительного повреждения, д) продлевал жизнь самым разным животным (включая мышей), а также грибам и растениям, и, что самое важное – задерживал развитие у них целого букета старческих болезней. Параллельно была неожиданно решена и еще одна важная задача, которую в нашей команде формулировали следующим образом: «а что, собственно, лечим?». Как вы помните, у лекарства должно быть четко определенное показание к применению – болезнь, которую оно призвано лечить. SkQ1 задумывался как лекарство от всех старческих болезней разом. Но ни один врач и тем более Министерство здравоохранения даже разговаривать не будет с изобретателями панацеи. Нам ни в коем случае нельзя было ошибиться с выбором первого показания к терапевтическому применению нашего вещества.

Помощь, как это часто бывает в русской истории, пришла из Сибири. А точнее, из знаменитого новосибирского Академгородка. Там работы с SkQ1 были поручены группе профессора Натальи Гориславовны Колосовой из Института цитологии и генетики РАН. Дело в том, что в ее распоряжении была уникальная линия крыс OXYS, которые стареют гораздо быстрее обычных крыс. Это позволяет здорово сократить продолжительность эксперимента (все-таки ждать обещанного три года – это многовато для старта инвестиционного проекта). У крыс OXYS уже к трехмесячному возрасту развиваются тяжелые старческие патологии зрения – катаракта и дистрофия

сетчатки. А к полутора годам они просто слепнут. Конечно, крысы сами об этом сказать не могут, но факт их слепоты можно зафиксировать опытным путем – например, регистрируя электрический импульс, который должен возникать в сетчатке глаза животных в ответ на вспышку света (вы можете посмотреть на результаты этого эксперимента на панели В рис. II.7.3.4. из второй части).

С другой стороны, опытный офтальмолог может увидеть помутнение хрусталика (признак катаракты) и нарушение структуры глазного дна (признак дистрофии сетчатки) при помощи офтальмоскопии – то есть, неинвазивного прижизненного осмотра животного. Это было сделано с крысами OXYS, принимавшими с полуторамесячного возраста SkQ1 с пищей. Каково же было наше приятное изумление, когда ни к трем, ни к десяти, ни даже к двадцати четырем месяцам эти старческие глазные болезни у крыс OXYS вообще не развились!

Пожалуй, это был самый яркий (да к тому же еще и самый первый!) эффект SkQ1 на развитие старческих болезней, обнаруженный нами у животных. Кроме того, он давал возможность сделать один «ход конем». А что если для лечения катаракты и дистрофии сетчатки можно не кормить животных, а капать SkQ1 им прямо в глаза? С точки зрения фармакологии, это гораздо более доступный и простой способ применения вещества. Да и вывод на рынок такого лекарства занимает меньше времени, чем разработка любой «таблетки» - все-таки местное применение, нет воздействия нового вещества на весь организм, меньше нужно тестов на безопасность и т.п. Мы подготовили несколько вариантов «глазных капель» на основе SkQ1, отправили их в Новосибирск, скрестили пальцы, сжали кулаки и закусили губы, ожидая результатов эксперимента. И нам опять повезло! Через пару месяцев раздался звонок из Новосибирска. «Владимир Петрович, - начала свое сообщение Наталья Гориславовна, - результаты просто неприличные...». Оказалось, что закапывание капель с SkQ1 в глаза пожилым животным приводило... к уменьшению катаракты и восстановлению нормального

состояния глазного дна у взрослых крыс OXYS, которые уже начали слепнуть.

Вот так в результате счастливого стечения обстоятельств возник «подпроект» внутри нашего проекта – создание глазных капель на основе нового вещества SkQ1 с небывалой функцией – прерывателя программы старения.

Надо упомянуть еще об одной работе, которая укрепила нашу решимость сделать первым лекарством на основе ионов Скулачева именно глазные капли. Мы рассказали результаты новосибирских экспериментов на нашем семинаре проекта в МГУ. Опять же, по счастливому стечению обстоятельств, на этом семинаре присутствовала профессор Лариса Федоровна Сотникова – зав. кафедрой офтальмологии Московской ветеринарной академии им. К.И. Скрябина. Она крайне заинтересовалась результатами новосибирских коллег и предложила провести у себя в академии клинические исследования препарата на своих четвероногих пациентах – собаках, кошках и лошадях, страдающих от различных глазных болезней. Руководство проекта поддержало это предложение, и Лариса Федоровна со своими коллегами развернула широкомасштабные исследования препарата. Вначале глазные капли (к тому времени они уже получили официальное название «Визомитин», от «визо» – зрение и «митин» – митохондрии) применялись только в безнадежных случаях. То есть, попросту говоря, на уже ослепших или обреченных на слепоту старых животных. Результаты не заставили себя ждать, и уже через несколько месяцев из Ветеринарной академии стали поступать сообщения о поразительном действии капель на глаза домашних питомцев. Мы были настолько потрясены полученными результатами, что озаглавили нашу общую с Ветакадемией научную статью, в которой впервые было объявлено о положительном действии SkQ1 на глаза: «SkQ1 возвращает зрение животным, ослепшим от старческих болезней глаз». Эту работу в журнале «Биохимия» (“Biochemistry, Moscow”) прочитала президент Шведской Королевской Академии наук профессор Барбара Кэннон. Когда В.П.С. спросил ее мнение о нашей работе, она сказала, что весь цикл из 5 наших статей в

«Биохимии» читался как роман, а последнюю часть о возвращении зрения собакам она не могла читать без слез. Не исключено, что этот эпизод повлиял на ее решение присоединиться к нашему проекту и провести исследование действия SkQ1 на уникальных генетически модифицированных мышах, выведенных в Стокгольмском Каролинском институте для изучения ускоренного старения.

Так или иначе, на данный момент капли «Визомитин» позволили вернуть зрение сотням домашних животных. Наш проект еще не закончен, но уже один этот результат оправдывает, на наш взгляд, все потраченные усилия и средства.

Успехи применения SkQ1 в виде глазных капель на животных позволили, в конце концов, начать клинические исследования на людях. Это тоже был крайне волнующий для нас момент. Считанным единицам биохимиков и молекулярных биологов суждено увидеть, как их разработки доходят до «конечного адресата» - человека. Все-таки современные ученые слишком специализированы, «бесконечно далеки от народа». Но, с другой стороны, мы никогда не забывали и не отказывались от своей главной цели – проверить гипотезу о том, что старение человека можно замедлить при помощи митохондриальных антиоксидантов класса SkQ1.

I.7.4 SkQ против сухого глаза.

«Скажи, милая, а капельки от дурного глаза у вас есть?»

«Не от дурного, бабушка, а от сухого!»

(из разговора покупательницы наших капель с продавщицей в московской аптеке)

Говорят, что гериатры (так называют врачей – специалистов по старению), собравшись на товарищеский ужин, первый тост поднимают «за успех нашего безнадежного дела». Нам не нравится такой пессимистический подход. Куда симпатичней название, которое дал своей лучшей книге наш гениальный соотечественник Илья Ильич Мечников: «Этюды оптимизма». Вот почему мы решили начать главу,

посвященную своему геронтологическому «мегапроекту», с этюда о том, как, используя гипотезу о запрограммированности старения, нам удалось реально помочь пожилым людям в борьбе с одним из мучащих их старческих недугов, считавшихся неизлечимым.

Когда бывший сотрудник нашего института, а теперь известный американский ученый Миша Шерман узнал о наших намерениях лечить старость, он дал нам дельный совет: «Вылечите одну какую-нибудь неизлечимую старческую болезнь! Тогда, пожалуй, вам кто-нибудь поверит!»

Государственные органы, выдающие разрешения на регистрацию нового лекарства, а также на проведение новых клинических исследований (в нашей стране это прерогатива Министерства здравоохранения и социального развития, в простонародии – Минздрава), крайне осторожно относятся к новым препаратам. И правильно делают – лекарства могут приносить баснословные прибыли и слишком велик иску́с для легких на руку бизнесменов нагреть эти самые руки на не слишком эффективном или даже небезопасном препарате. Зная это отношение Минздрава, мы решили посоветоваться с его экспертами, какую болезнь нам выбрать на начальном этапе исследований. Или (как мы тогда по наивности рассчитывали) запустить в испытания все сразу? Про одновременный запуск нескольких испытаний нового препарата нам предложили вообще забыть. Для остальных нам задали очень простой вопрос – а при какой болезни препарат предполагает самый короткий курс лечения? Разумеется – при синдроме сухого глаза, когда эффекта можно достичь, просто заживив раны на роговице, на что не должно потребоваться больше трех – четырех недель.

Дополнительных сложностей нам добавила крайне низкая действующая концентрация SkQ в наших каплях. Помня, что вещество может концентрироваться в митохондриях в миллионы раз, мы добавили в капли нано-количества нашего антиоксиданта. Стандартные методы контроля действующих веществ лекарственных препаратов, применяемые лабораториями Минздрава, не позволили достаточно

уверенно детектировать SkQ в таких концентрациях. Вот почему для разработки и наладки метода контроля качества нашего лекарства нам пришлось покупать в Англии прибор (хроматографический масс-спектрометр особого типа) за 300 тыс. фунтов стерлингов, чтобы обнаружить наш хинон в наших же каплях. По счастливому стечению обстоятельств в то же время похожий прибор был закуплен лабораториями при Минздраве, в которых была подтверждена корректность нашей методики и заодно обнаружено заявленное количество SkQ в каплях Визомитин.

В результате в качестве первого показания к применению для проведения клинических исследований был выбран «синдром сухого глаза», что нас вполне устроило: болезнь неизлечимая, а имеющиеся лекарства помогают лишь симптоматически, облегчая страдания, но не влияя на причину болезни. Мы собрали соответствующую литературу и выяснили следующее. Во-первых, не существует адекватной модели этой болезни у молодых животных, которые болеют ею только в старости (с возрастом у них, как и у людей, уменьшается количество слезной жидкости и прочность слезной пленки, предотвращающей растекание слезы) [49]. Во-вторых, «лечат» болезнь, капая в глаз «слезозаменитель» – раствор какого-нибудь вязкого полисахарида, смачивающего глазное яблоко, когда слез не хватает. Сначала капают раз в день, по мере развития болезни – два, три, четыре раза, а кончают 50 каплями за сутки, причем и эта доза не гарантирует от повреждения оболочку, окружающую глазное яблоко, что угрожает увеитом и слепотой. К счастью, болезнь развивается медленно, поскольку в основе ее – вялотекущий процесс возрастной дегенерации слезных желез, тянувшийся годами. «Сухой глаз» – не редкость для офтальмологов.

В главе II.7.1 подробно изложены результаты, полученные в ходе клинических исследований Визомитина, а здесь скажем лишь, что исследования эти увенчались успехом: препарат на основе SkQ1 оказался эффективнее «искусственных слез» – средства, которое офтальмологи прописывали пациентам, страдающим от сухого глаза.

Хотелось бы предупредить читателя, если он уже собирается в ближайшую аптеку: несмотря на положительный результат в первых клинических исследованиях и регистрацию препарата в России как полноценного лекарственного средства, работа еще только начата. Визомитин — это рецептурный препарат, который должен быть назначен врачом. Это сделано не потому, что у него обнаружены какие-то тяжелые побочные эффекты — пока (тьфу-тьфу) вообще никаких неблагоприятных явлений при его применении зарегистрировано не было. Просто любой принципиально новый препарат поначалу должен отпускаться только по рецепту. А визомитин — это не просто новое лекарство, а препарат, который вообще не имеет аналогов нигде в мире. Сейчас можно смело утверждать, что в кои-то веки России удалось обогнать других в такой «продвинутой» области, как фармацевтика. Привет вам, транснациональные фармакологические гиганты!

Продолжая исследования Визомитина, мы стремимся вписать как можно больше старческих болезней в инструкцию по применению нашего препарата. Пока в ней только одно такое заболевание — синдром сухого глаза. Хотя нельзя исключить, что, когда вы читаете эти строки, уже добавлено еще какое-то. Все-таки процесс издания книги тоже занимает некоторое время, а мы работаем не покладая рук. По остальным показаниям мы продолжаем вести клинические исследования и очень надеемся на успех с такими страшными болезнями, как катаракта, глаукома, дистрофия сетчатки, увеит. По всем этим заболеваниям есть обнадеживающие результаты на животных: мышах, крысах, кроликах, кошках, собаках и лошадях. Однако глаз человека устроен немного по-другому, и мы не можем заранее гарантировать такую же эффективность визомитина на людях. Хотя, если он сработает хотя бы на 10% так же здорово, как на животных, — уже это может стать сенсацией в офтальмологии.

I.7.5 А все-таки, что там со старением?

Читатель вполне может задать вопрос – глазные капли, первое русское лекарство, победа над синдромом сухого глаза,

старческой болезнью, считавшейся до этого неизлечимой – это, конечно, замечательно. Наверняка инвесторы вашего проекта довольны, готовятся «стричь купоны» и все у вас хорошо. Но, вообще-то, вы обещали разобраться с процессом старения человека, а он (человек) состоит не только из глаз, но еще и из других органов и тканей.

Должны вас успокоить – никто от своих обещаний не отказывается. И, кстати, это довольно неприятный факт для тех самых инвесторов, потому что в ближайшее время никаких «купонов» (то есть прибылей) не будет. Каждый рубль, заработанный на каплях «Визомитин» (а в скором времени, глядишь, и доллар с евро и фунтом) пойдет пока что на дальнейшие исследования, связанные с борьбой со старением и созданием препарата системного действия – «таблетки от старости» с SkQ1. Хотя, может быть, инвесторы не так уж и против. Проект постепенно выходит на самофинансирование, больше денег вкладывать не нужно, а в конце... владеть единственной в мире компанией, продающей научно обоснованное лекарство от старости – не это ли сокровенная мечта каждого биотех - инвестора?

Многое бы мы отдали за то, чтобы уже сегодня написать, что клинические исследования таблетки с SkQ1 прошли так же успешно, как и глазных капель «Визомитин» и вы можете и их тоже купить в аптеке. Надеемся, что через несколько лет в новом издании этой книги так и будет написано. Но пока что мы только начинаем клинические исследования нашего «препарата системного действия», предназначенного для внутреннего употребления. Кстати, у него уже есть рабочее название – «Пластомитин». «Пласто» - от названия растительного антиоксиданта пластохинона, входящего в состав формулы SkQ1, а «митин» - от слова «митохондрия».

Вначале мы надеемся показать его эффективность при нескольких старческих болезнях, а потом в результате наблюдения за применением препарата выяснить, замедляет ли он биологическое старение человека. Для строгого доказательства последнего сейчас даже нет сколько-нибудь надежных методов. Но мы уверены, что они уже будут разработаны ко времени начала широкого применения пластомитина. У нас есть еще

несколько лет, а биология старения стала во всем мире активно развивающейся наукой. Чем-то это напоминает историю космического аппарата «Вояджер»: в момент его запуска мощности компьютеров и математического инструментария не хватало на просчет траектории его полета. Однако через 30 лет, когда он достиг планет-гигантов, математика и кибернетика настолько продвинулись, что ученые смогли произвести расчет, как именно Вояджеру нужно скорректировать свою траекторию, чтобы не упасть на Юпитер, а наоборот использовать его тяготение для разгона, позволяющего аппарату достичь самых дальних планет Солнечной системы, а потом даже покинуть ее.

«Замечательно!» - скажет все тот же требовательный читатель. То есть теперь выясняется, что нам придется лет 30 ждать, пока вы зарегистрируете препарат, разработаете метод определения его действия на человека и соберете статистику применения? Доживем ли?

Ну... 30 – не 30, а лет 5-7 нам нужно. Стойте! Не закрывайте книгу на 5 лет! Кое-что известно уже сейчас.

Как предсказать эффективность действия лекарства на человека до проведения клинических исследований? Хороший способ – сравнить его действие на животных с уже известными лекарствами от той же болезни. Если результаты совпадут, то есть неплохие шансы, что и на человеке ваше лекарство сработает. Ха, скажете вы, а где вы возьмете лекарство от старости, чтобы сравнить с ним SkQ1? На самом деле ученым уже известно несколько способов замедлить старение и увеличить продолжительность жизни животных. Правда все они довольно суровые - это ограничение питания, постоянная серьезная физическая нагрузка и определенная генетическая модификация митохондрий.

Как вы помните из главы I.5, процесс старения таких излюбленных учеными лабораторных животных, как мыши и крысы, можно замедлить ограничением питания. «Недокормленные» животные жили дольше и, что самое главное, у них позже начинали развиваться многие признаки старения – от возрастного падения иммунитета до старческого снижения

подвижности и исследовательской активности. Невероятно, но факт – SkQ1 действует на животных практически так же! То есть, он замедляет развитие тех же признаков, что и ограничение питания, хотя животные при этом едят не меньше, чем контрольные. Этому наблюдению даже посвящена специальная статья участников нашего проекта в международном научном журнале «Старение» («Aging», *Albany, N.Y.*)[2] .

Ранее считалось, что ограничение питания продлевает жизнь просто потому, что в организм поступает меньше питательных веществ, замедляется его метаболизм, меньше образуется всяких вредных побочных продуктов жизнедеятельности (например – свободных радикалов), вот животное и живет дольше. То есть, все его существование делается как бы более вялым, зато длится такая унылая жизнь дольше, чем обычная. Так вот ничего подобного. «Слегка голодающие» мыши, крысы и мухи гораздо активнее своих сытых сородичей. Такое впечатление, что они переходят в какой-то «турбо-режим», как только их организм начинает жить впроголодь. Понятен биологический смысл этого феномена: почувствовав недостаток пищи, организм животного «понимает», что шутки кончились – встает вопрос о выживании популяции или даже всего вида. В такой момент уже не до всяких изощренных механизмов ускорения эволюции, да еще таких затратных как старение: если все сдохнет от голода, то эволюционировать уже будет некому. И где-то внутри организма нажимается какая-то «турбо» - кнопка и... старение временно отключается, чтобы повысить КПД организма, а значит и шансы на нахождение еды.

Вышеизложенные соображения частично подтверждаются тем, что на фоне ограничения питания активизируется физическая активность животных. И это понятно – еду искать надо! Кстати, у некоторых линий мышей эта активность на фоне голода приобретает просто патологические формы. Если им предоставить доступ к беговой дорожке, то есть, «беличьему колесу», то они загоняют себя до смерти. В результате неудивительно, что и сама по себе физическая нагрузка здорово продлевает жизнь, как животным, так и человеку. Если почему-то ты

начал бегать больше чем обычно, то, наверное, ты либо спасаешься от хищников, либо ищешь еду. Разовые эпизоды такой беготни в норме вещей, но если это происходит постоянно, то разумно на время отключить старение, чтобы дать возможность «добежать».

Действие SkQ1 было изучено (уже упомянутой выше Барбарой Кэннон и ее сотрудниками) на линии ускоренно стареющих мышей в Стокгольмском университете. Эти мыши несут единственную мутацию в гене, отвечающем за качество митохондриальной ДНК. Мутация вредная, митохондрии работают хуже, чем в норме, и мыши стареют раза в три быстрее, чем обычные: мутанты не доживают до одного года. Это общепризнанная и удобная модель старения, позволяющая в три раза сократить продолжительность экспериментов по старению, что совсем немало. Кстати, факт ускоренного старения этих мышей с митохондриальными мутациями косвенно, но наглядно свидетельствует о ключевой роли митохондрий в процессе старения организма. Было известно, что постоянная физическая нагрузка продлевает жизнь и улучшает по многим признакам состояние этих мутантных мышей (подробнее читайте в части II, раздел II.7.5). К радости профессора Кэннон и всех остальных участников нашего проекта, SkQ1 оказал точно такое же действие на несчастных мутантов. Для чистоты эксперимента скрупулезные шведы зашифровали опытную и контрольную группы животных, чтобы сотрудники, которые следят за их состоянием, объективно его оценивали (есть такое непреложное правило: несмотря на то, что мыши не могут знать, что они получают – «пустышку» или препарат, ученые все равно несколько больше любят опытную группу животных, чем контрольную). Через некоторое время, когда контрольная группа начала стареть, сотрудники доложили Кэннон, что можно уже не возиться с кодированием – две группы мышей настолько разительно отличаются по поведению и внешним признакам, что даже неспециалисту понятно, где счастливая опытная группа с SkQ1, а где – несчастный контроль.

Кадры съемок в виварии Стокгольмского университета обошли сейчас, наверное, все российские телеканалы. Две мыши, сестры из

одного помета, в возрасте более 250 дней. Контрольная сидит неподвижно, ее сил едва хватает на поддержание температуры собственного тела – куда уж тут двигаться. Через несколько недель она умрет от старости. Получавшая SkQ1 «подопытная» весело бегает по клетке и совершенно не собирается стареть. Как потом выяснилось, она прожила существенно больше года, хотя обычно этим мутантам так и не удается отпраздновать свой первый день рождения.

В части II, разделы II.7.4-II.7.6 проведено прямое сравнение действия SkQ1 с эффектами ограничения питания, физической нагрузки и еще одним способом замедления старения, связанными с генетической модификацией митохондрий животных. Оказалось, что SkQ1 действует очень похоже на три других способа продления жизни. Конечно же, это не доказывает, что SkQ1 будет так же действовать на человека. Но шансы на такую ситуацию определенно есть!

ГЛАВА I.8. Как наше средство от старости может спасти жизни уже сейчас.

Как было рассказано в предыдущей главе, лекарство, прерывающее работу программы старения – это очень долгая история. Да, она может быть ускорена созданием, для начала, лекарств против отдельных старческих болезней. Но тут тоже не стоит ждать каких-то быстрых достижений. Все эти заболевания, как правило, развиваются очень медленно. Хорошим результатом для нового лекарства будет хотя бы замедление этих процессов, способность приостановить развитие того или иного стариковского недуга. А для того, чтобы это надежно и достоверно доказать, потребуются годы опытов на лабораторных животных и клинических исследований на людях. Наш проект вполне успешно движется в этом направлении, но до поездки в Швецию за Нобелевской премией все-таки еще довольно далеко.

Напомним, что сам принцип конструирования наших лекарств родился из гипотезы о том, что старение – это медленное самоубийство, медленный фенотоз. Но, как мы видим на примере некоторых животных и растений, весьма распространен и «быстрый» фенотоз, когда индивид запускает внутри себя какую-то самоубийственную программу (биохимическую, физиологическую, поведенческую) и вскоре сводит счеты с жизнью. Есть основания полагать, что и организм человека несет в себе подобную программу.

Простым примером такого явления может быть уже описанная в главе 3 части I смерть от септического шока. Широко распространено заблуждение, что при заражении крови бактериями человек умирает, будучи отравлен токсичными продуктами жизнедеятельности этих микробов. Задумайтесь, зачем бы это понадобилось самим бактериям? Они прекрасно себя чувствуют у нас в крови: мы питаемся, дышим, то есть снабжаем их пищей и кислородом. Чихаем, передавая этих бактерий другим людям. Если носитель инфекции умрет, то некому будет обеспечивать микробов питанием и они потеряют возможность распространяться по миру (с «микробной» точки зрения – кошмар, да и

только!). Бактериям выгодно, чтобы больной человек жил! Однако же, появление бактерий в крови больного с большой вероятностью приводит к смерти. Что самое ужасное, современная медицина, вооруженная прекрасными антибиотиками, в огромном числе случаев ничем не может помочь таким пациентам, и они умирают. Почему? Как было сказано в главе 1.3, причина заключается в том, что смерть при сепсисе происходит от «преувеличенной» реакции организма на присутствие в крови веществ бактериального происхождения. При этом сами бактерии могут быть уже мертвы, убитые прекрасным антибиотиком. Но вещества, из которых были сделаны бактерии, остались в крови, и сигнал об опасности зараженного пациента для остальных людей остался в силе, хотя сама опасность уже миновала. В результате, организм биохимически убивает себя, полагая при этом, что он жертвует собой, чтобы предотвратить распространение инфекции.

Опытные врачи знают, что во многих критических ситуациях тяжелые пациенты, к сожалению, переходят в состояние «нежилец». То есть пациент еще жив, и, может быть, даже по каким-то параметрам намечается улучшение, но опыт врача однозначно подсказывает, что больной не выкарабкается. Согласно нашей гипотезе, это еще одно страшное проявление фенотипа – если особь пришла в состояние, когда она может быть опасна для других членов популяции, то она должна умереть. Что это могут быть за состояния? Зараженность опасной инфекцией или какие-то поражения, в результате которых могла пострадать ДНК. К последним, безусловно, относятся тяжелые ишемические повреждения, сопровождающиеся сильным окислительным стрессом. «Взрыв» образования свободных радикалов вполне может привести к увеличению количества мутаций во всем организме, а, следовательно, нет гарантии, что святая святых вида – его величество Геном (то есть, совокупность всех генов данного организма) – остался в целостности и сохранности.

В биологии есть одно правило. Создать какой-то новый физиологический механизм крайне сложно – для этого нужны сотни тысяч лет эволюции. Поэтому если природой такой механизм создан, то

дальше он будет использоваться по максимуму и где только можно. Соответственно, если организм умеет самоликвидироваться с помощью окислительного стресса и «сошедших с ума» митохондрий, то он будет пользоваться этим способом во всех случаях, когда требуется самоликвидироваться. Мы предположили, что образование активных форм кислорода может играть важную роль не только в «медленном» фенотипе – старении, но и в быстром биохимическом самоубийстве. Поэтому SkQ1 должен спасать жизнь и при острых патологиях.

С целью проверки этой гипотезы мы провели серию экспериментов, описанных в части II, гл II.8. Результаты подтвердили наше предположение. На фоне SkQ1 животные действительно выживали, перенесли тяжелейшие патологии почек, мозга или сердца .

Эти результаты дают шанс резко сократить сроки разработки лекарств на основе SkQ1, не дожидаясь окончания исследований по продолжительному лечению хронических старческих болезней.

ГЛАВА I.9. «Нелекарство» от старости.

В названии этой главы нет опечатки. При всех положительных эффектах SkQ1 на организм животных и человека, при том терапевтическом действии, которым обладают препараты на основе SkQ1 при разных болезнях, не будем забывать, откуда взялся SkQ1 (см. главу II.7). SkQ1 был задуман как вещество, которое должно прерывать работу вредоносной программы, заложенной в наших генах – программы фенотоза, в том числе программы медленного фенотоза – старения. То есть, SkQ1 должен нарушать естественный ход вещей. В рамках нашей концепции старость – это ни в коем случае не болезнь, а завершающая стадия индивидуального развития организма (правда, без этой стадии мы не только вполне можем обойтись, но и жить будем гораздо лучше и веселее!). А раз старость – не болезнь, то и SkQ1 – не лекарство. И призвано это «нелекарство» исправлять естественный ход вещей, когда нам этот естественный ход нежелателен. Для нашего «нелекарства» уже придумано название – *«митовитан»*, (см. часть II, раздел II.10).

Чтобы проиллюстрировать эту странную мысль, прибегнем к помощи других достижений прогресса, которые, по сути, делают то же самое. Каков должен быть естественный ход вещей для человека, волею судеб оказавшегося на высоте 10 км над землей? а) Замерзнуть, б) задохнуться, в) упасть и разбиться в лепешку. Пассажирский самолет прекрасным образом нарушает этот естественный ход вещей, защищая нас от холода и разреженности атмосферы при помощи прочного корпуса и поддерживая нас в воздухе при помощи крыльев и двигателей. Какова была бы естественная судьба озарения Ньютона, получившего по голове яблоком? Пользуясь естественными механизмами (речью и жестикуюляцией) он мог бы объяснить суть своего открытия друзьям и знакомым. Представьте, в каком виде закон всемирного тяготения дошел бы до нас, не прибегни Ньютон к весьма противоестественному способу – аккуратно записать свои выкладки, чтобы никто из потомков не мог перевернуть его открытие?

Технический прогресс давно и привычно изменяет естественный ход вещей в угоду человеку. Собственно, для этого он (прогресс) и был придуман. Мы лишь обращаем просвещенное внимание читателя на то, что и внутри нас самих есть некоторые естественные вещи, которые стоило бы попробовать изменить. SkQ1 представляется нам первым (и поэтому, вероятно, довольно неуклюжим и неоптимальным) инструментом для такого изменения (подробнее наши планы по дальнейшей работе, призванной усовершенствовать наше вещество, приведены в части II, раздел II.10).

Но позвольте, возразит читатель, разве человек – не венец творения? Вы же сами на протяжении всей книги изумлялись изяществу, с которым организованы биологические системы. Куда делась вера в безграничную мудрость живой природы и её главного инструмента – эволюции? Ответим – вера только укрепилась, просто венцам творения не нужно забывать о своем биологическом предназначении и почаще вспоминать о других «венцах», например насекомых, некоторые из которых живут меньше суток. В чем наша биологическая функция? Вовсе не в том, чтобы жить долго и счастливо. Это – просто пожелание, которое человек себе сам выдумал для собственного удовольствия. Наша роль в природе – вырасти и передать свои гены (его величество Геном Человека) следующему поколению. Венцом творения является именно он – геном, а вовсе не каждый отдельный индивид, внутри которого этот геном содержится. Мы подобны монахам, постоянно переписывающим святыне книги и передающим их из поколения в поколение. При этом ценность отдельного служителя культа ничтожно мала по сравнению с передаваемым древним знанием, ибо главный смысл существования служителя – сохранение такого знания. Хотя может быть, более уместна аналогия с компьютером и заложенной в него программой, а точнее – операционной системой. Геном определяет наш облик, физиологию, что мы умеем, а что – нам недоступно. Размножаясь, мы передаем эту программу на более «свежий» носитель – нашим детям, тем самым выполняя свою функцию в природе. По своей сути, эволюция и естественный отбор – это прежде всего не соревнование отдельных

индивидов, а соревнование и самосовершенствование геномов. Гениальный Дарвин определил эволюцию как «выживание наиболее приспособленных», но он не сказал, наиболее приспособленных – кого? Конечно мы, люди, с присущим нам эгоцентризмом долгое время думали, что речь идет о выживании наиболее приспособленных *особей, индивидов*. На самом деле – наиболее приспособленных геномов. Все мы мним себя немножко цезарями. Именно поэтому нам не следует забывать, что мы не только смертны, но также представляем собой временное обиталище для Генома Человека. Как правило, наши интересы и интересы Его Величества Генома совпадают – мы должны жить, расти, размножаться, захватывать новые территории – ареалы для нашего вида, то есть нашего генома. Но есть считанные, но всегда очень неприятные, случаи, когда интересы генома идут вразрез с интересами носителя – конкретного человека. И тогда природа показывает, кто в доме хозяин, жертвуя этим самым человеком в угоду безопасности Генома.

Так должно быть, если мы хотим и дальше эффективно эволюционировать подобно животным в дикой природе. Проблема (и наша удача) состоит в том, что человек больше так не эволюционирует, больше не приспособливается к окружающей среде. Мы перестали полагаться на черепашую скорость эволюции, как только научились использовать шкуры, орудия труда, огонь, колесо. Не говоря уже о машинах, средствах связи и антибиотиках (кстати, заметим, что все эти изобретения здорово продлили жизнь человека). Мы можем обеспечить распространение наших генов на территориях, в принципе недоступных первобытному человеку, не прибегая к услугам естественного отбора. То есть, по большому счету, и безо всякой эволюции мы обеспечиваем то, что нужно Его Величеству – расширение ареала и его надежное сохранение во времени. Так зачем нам сохранять эти ужасные самоубийственные программы, нужные только для эволюции?

Подробнее о том, чем все это, по нашему мнению, кончится, читайте в разделе II.11 второй части книги, но если кратко, то вредные генетические программы, записанные в нашем геноме, как и все прочие

неиспользуемые биологические инструменты (атавизмы), должны исчезнуть естественным путем – через 100 тысяч – полмиллиона лет. Мы лишь предлагаем не ждать так долго, а немного ускорить процесс, как всегда и делало самое нетерпеливое существо на планете – человек.

ГЛАВА I.10. Есть ли шанс уже сейчас попытаться продлить свою молодость и отсрочить старение?

Прочитав «Фауста» Гете, слесарь Сидоров решил продать душу дьяволу за квартиру на Кутузовском. На что дьявол расхохотался и сказал, что таких цен давно уже нет, и больше чем на бессмертие Сидоров может не рассчитывать.

(Геронтологический анекдот)

«Ну и что? - может сказать наш читатель. Где же ваш рецепт, как человеку избавиться от старости? Ждать, пока в аптеках появятся не только капли SkQ1, помогающие от старческих глазных болезней, но и «эликсир молодости» с этим веществом, замедляющим старение? И если ждать, то еще сколько лет?».

Отвечаем на эти вопросы в обратном порядке. По нашим планам препарат SkQ1 в пероральной форме (Пластомитин) должен появиться в продаже в России через пару лет (конечно же, при удачном прохождении клинических исследований). Потом понадобится еще какое-то время, чтобы аккуратно продемонстрировать его геропротекторное действие на людях. Так что речь идет все-таки о некоторой реальной перспективе (части II, главу 10).

Кстати, не исключено, что к этому времени в аптеках (правда, скорее всего, не в России) появится еще какое-то лекарство, сходное по свойствам с SkQ, то есть другой митовитан (см. часть II, гл. 10). Так уж устроена современная наука – если кто-то высказал дельную мысль, да еще и получил первые подтверждения, что она правильна, в эту область тут же кидаются сотни лабораторий, маленьких биотех-компаний, а потом и всяких крупных игроков – фармацевтических гигантов. Мы далеки от мысли, что еще хоть сколько-то лет останемся монополистами в разработке этих «прерывателей программы», хотя как авторы идеи

рассчитываем на определенные преимущества перед конкурентами. При этом остальных людей такая конкуренция должна только радовать. Программа старения устроена довольно сложно, прерывать или тормозить ее можно в разных местах при помощи, естественно, разных митовитанов. Мы лишь скромно претендуем на приоритет в разработке тех из них, которые действуют на уровне митохондрий.

Итак, вот как будут выглядеть подписи над стеллажами в аптеках лет через 10-12: «Жаропонижающие и болеутоляющие», «От простуды и гриппа», «Витамины и биодобавки», «Митовитаны...» И люди заходят туда прикупить на всю семью порцию свежего Пластомитина, а еще упаковку Пластомитина-Форте для пожилых людей, чтобы послать дедушке в Болгарию, где из-за европейской бюрократии именно Форте пока еще не продается. Кстати, дедушка все равно и обычный Пластомитин предпочитает российского производства, потому что в нем SkQ качественней (по телевизору говорили, что в России каждая партия проверяется аж в МГУ, а европейский – в какой-то непонятной сертификационной лаборатории в Австрии).

Красота, не правда ли? Дожить бы...

И правда, было бы довольно глупо умереть от старости за 3 года до появления митовитанов - лекарств от старости. Надеемся, что многим из читателей сейчас лет по 30-40 и у них есть неплохие шансы дождаться. Кстати, а каковы эти шансы? Давайте разберемся, а потом прикинем, нельзя ли повисить эти шансы для них, да и для других читателей, которым за 70?

У геронтологов есть такое понятие – возрастной коэффициент смертности. Это количество умерших в данный год на 1000 людей определенного возраста. Этот коэффициент немного уменьшается для всех возрастов с прогрессом медицины, но в ближайшие 10-12 лет особо измениться не должен (ну, если конечно 3-я планета Альфа-Центравры не объявит нам войну или не случится какого-нибудь другого глобального катаклизма).

Посмотрите на данные по этому коэффициенту в нашей стране в 2010 году (рис. I.10.1):

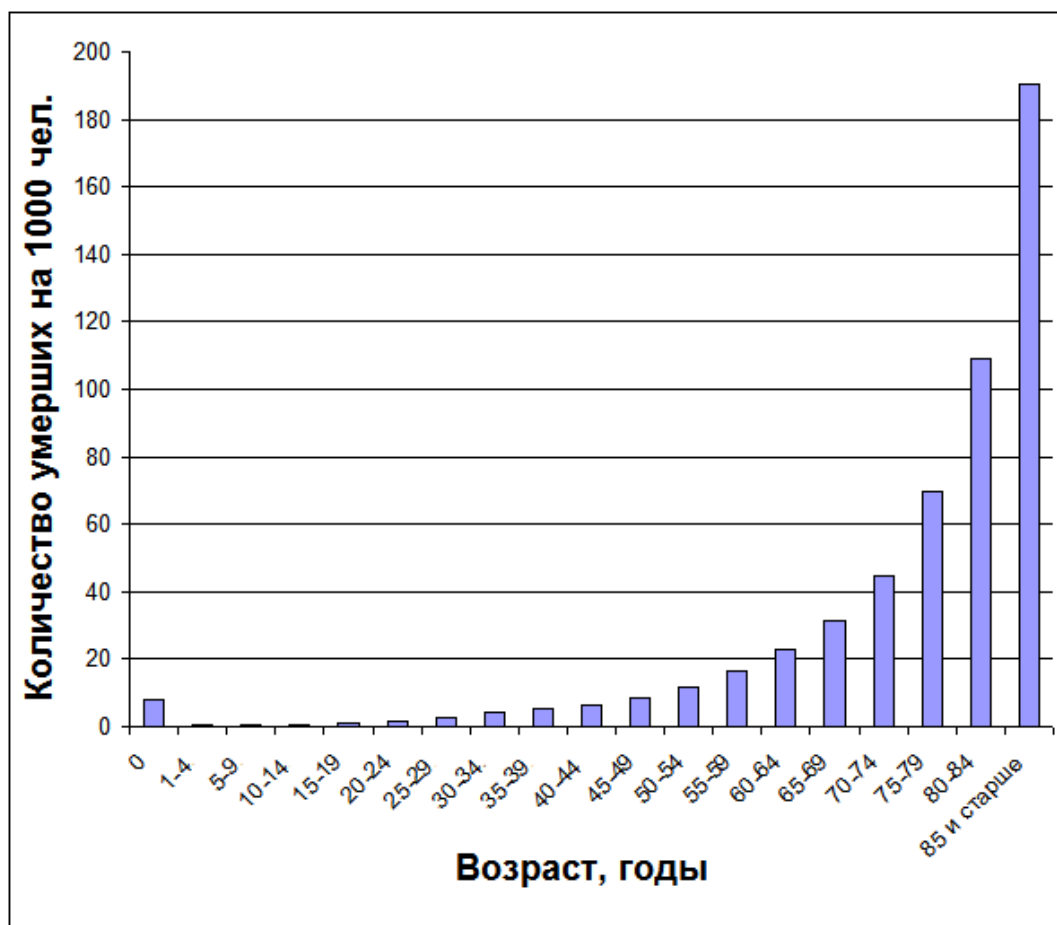


Рис. I.10.1. Возрастные коэффициенты смертности населения России в 2010 г. Данные взяты с официального сайта Федеральной службы государственной статистики (<http://www.gks.ru/>).

То есть из каждой тысячи людей в возрасте 80-84 лет более ста умерли в течение 2010 года. Получается, что для людей в этом возрасте вероятность НЕ ДОЖИТЬ до своего следующего дня рождения составляет около 10%.

Обратите внимание, как резко (по экспоненте) растет смертность с возрастом. Для 60 летних она менее 2,5%, а за следующие 25 лет раскручивается примерно в 10 раз. Но что происходит в более раннем возрасте, когда люди еще не считаются пожилыми? На рис. I.10.2. ниже

можно более детально рассмотреть, как меняется смертность в период от рождения до 40 лет.

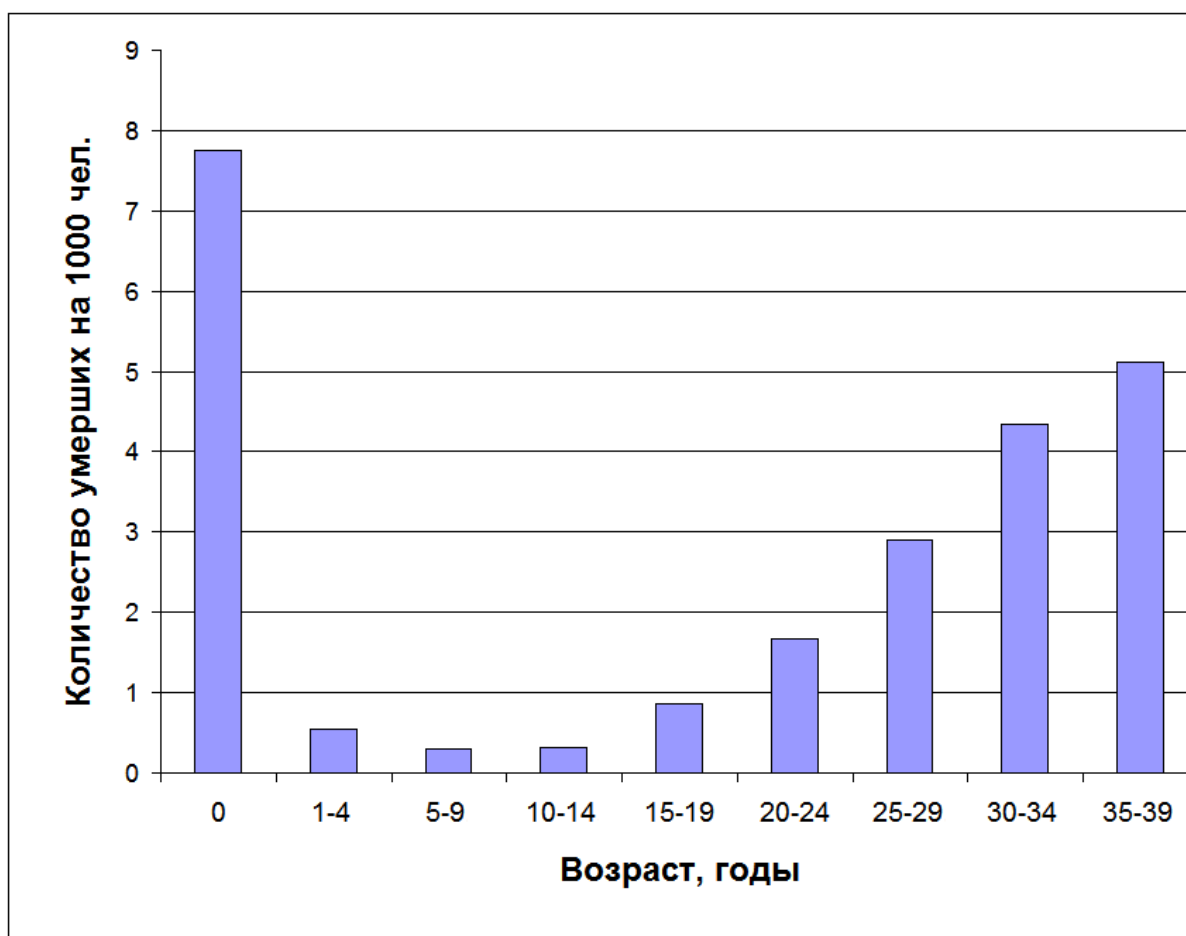


Рис. 1.10.2. Возрастные коэффициенты смертности населения России в возрасте до 40 лет (2010 г.). Данные взяты с официального сайта Федеральной службы государственной статистики (<http://www.gks.ru/>).

В общем-то, та же картина. Отбросив младенческую смертность (неизбежная вещь, связанная со стрессом перехода из материнской утробы к самостоятельной жизни), наша вероятность умереть минимальна лет до десяти-четырнадцати. А потом она начинает неуклонно расти по той же экспоненте! Двум более молодым авторам этой книги всего по 40 лет, но получается, что наша вероятность не дожить до следующего дня рождения уже в 10 (!) раз больше, чем в те чудесные годы, когда они заканчивали школу. Почему? Согласно нашей гипотезе – из-за работы генетической программы старения, которая, по-видимому, уже в пятнадцать лет начинает сокращать нам жизнь.

Кстати, известен один из первых объектов ее атаки – иммунная система, которая стареет с 10-12 лет.

С точки зрения старения как средства ускорения эволюции (см. выше «басню о лисе и зайцах»), к 40 годам мы должны весьма существенно состариться (что и видно по росту смертности). Иначе говоря, к этому времени программа старения уже должна быть как следует «раскочегарена». И вот тут вступает в силу одно соображение, которое, на наш взгляд, дает нам возможность притормозить ее работу в именно среднем и старшем возрасте. То есть повысить шансы добраться до «аптеки будущего» для тех, кому сейчас больше 40 лет⁵.

Зачем может понадобиться программа старения после завершения репродуктивного периода, когда уже никакой эволюции быть не может (как бы хорошо мы ни приспособлялись, мы уже не способны передать в следующее поколение наши гены)? На эту тему мы рассуждали в конце 5-й главы части I нашей книги и сформулировали принцип «полезных бабушек и дедушек». Все-таки мы уже довольно давно умеем передавать информацию в следующее поколение не только через гены, но и при помощи речи (последние несколько тысяч лет к ней добавилась письменность, а недавно – еще фото и видео). То есть, с точки зрения интересов вида первобытных людей *Homo sapiens*, а не отдельного человека, тем более современного, было бы важно побыстрее очищать популяцию от «вредных бабушек» и подольше оставлять «полезных». Запомним этот вывод.

⁵ Забавные результаты мы получили, проведя среди российских старшеклассников и студентов конкурс творческих работ «Земля без старости». Мы предложили им представить, как изменится наш мир, если ученые сумеют-таки победить старость. К нашему удивлению, в подавляющем большинстве случаев молодые люди не увидели в этом ничего привлекательного. В работах превалировала мысль, что коль скоро старение – это естественный процесс, то лишить человека старения это значит отобрать у него что-то принадлежащее ему по праву. При этом многие авторы признавали, что средство от старения будет пользоваться популярностью за счет эксплуатации природного страха человека перед смертью. Однако, по их мнению, ничего хорошего из этой затеи получиться не должно.

В чем-то такое отношение отражает представление молодого человека о том, что у него еще уйма времени впереди и где-то там, очень не скоро, когда ему самому уже надоест жить, его ждет старость и смерть. Если бы мы были голыми землекопами, так оно и было бы. Но мы несем в себе, как говорил Вейсман, «семена смерти», и даже у тех 16-21 летних ребят, которые прислали нам свои работы, программа медленного фенотоза уже запущена. Они не почувствуют этого, будем надеяться, лет до 50-60 (если конечно они не выберут карьеру профессиональных спортсменов, которые уже к 30 годам страдают от саркопении - возрастного уменьшения толщины мышечных волокон). Мы видим свою задачу в том, чтобы ребята-участники нашего конкурса лет до 80-90 не знали, что такое старение.

Программа старения на то и программа, чтобы она могла регулироваться. Так уж все устроено в биологии – для каждого процесса придумана целая система регуляторов, и именно это отличает биологию от физики. Несколько способов регуляции (разумеется, замедления – ускорять старение нам не особо интересно) скорости старения уже упоминалось выше – это ограничение питания (особенно сахара), мышечная нагрузка, холодовой шок (см. также раздел II.7.6.). Они должны хорошо работать также и в молодом возрасте. К практическим рекомендациям по этим способам мы вернемся чуть позже.

Раз регуляция, в принципе, возможна, то скорость старения «полезных дедушек» должна быть существенно меньшей, чем «вредных». Пока мы не знаем, как устроена такая регуляция. Она явно завязана на психологические и социальные аспекты поведения людей, которые вполне могут распознаваться мозгом и, в зависимости от получаемых им сигналов, ускорять или замедлять работу программы старения. Но для управления этим процессом нам необязательно знать в деталях, как он устроен. Можно попробовать «обмануть» свою природу именно при помощи тех самых социально-психологических сигналов. Другими словами, надо заставить наш организм думать, что он «полезный дедушка», а не «вредный». И тогда скорость старения должна автоматически замедлиться.

Как это сделать? Давайте постараемся представить себе, какие особенности поведения в первобытных условиях отличали «полезных дедушек»:

- А. Они были достаточно часто окружены другими особями, как правило, моложе их. Причем это было не просто общение. Молодежь жадно внимала крупицам мудрости, которыми снабжали их пожилые сородичи.
- Б. Они чувствовали, что не зря едят свой хлеб, точнее свою часть добытой еды. Даже если они не ходили на охоту со всем племенем, они наверняка объясняли молодым, в какие уголья в это время стоит пойти, а в каких мамонтов

уже лет 30 как не водится. И от правильности их совета реально зависела успешность племени.

- В. Они принимали решения, от которых зависели судьбы как их соплеменников, так и их собственные. То есть они были сами себе хозяева. Вряд ли пожилые (т.е. 35-ти летние) люди могли быть вождями своих племен – авторитет вождя, как правило, все-таки держался на физической силе, а явление саркопении никто не отменял. Кроме того, обладание формальной и реальной властью ведет к постоянному стрессу, что должно ускорять, а не тормозить старение (об этом см. ниже). Правильное амплуа для «полезного дедушки» - это быть сверхценным советником, серым кардиналом при сильном молодом вожде. Стрессов особых нет, но фактически ты держишь в руках тонкие нити управления племенем. И уж конечно, ты сам себе хозяин (вожди приходят и уходят, а мудрец-консультант остается).
- Г. Так или иначе, но был кто-то, зависимый от них. Это могли быть ученики и другие люди, которых они в той или иной степени наставляли. А может быть даже, это были домашние животные, за которыми опытные дедушки знали, как ухаживать, а здоровые молодые придурки – нет. Кстати, особой физической силы тут не было нужно. Скорее терпение и опыт.
- Д. Они были в меру своего здоровья активны, они работали, они были нужны и осознавали собственную нужность. Потому что, в принципе, кормить старого 40-летнего дармоеда занятие для остального племени неочевидное. А если он еще и ничего не делает, а только брюзжит...

Заметим, что с первобытных времен мы генетически изменились очень мало. Все регуляторные механизмы, которые были в позднем палеолите, есть и у современного человека. То есть, если вам хочется

стареть помедленней, то надо попытаться убедить свой организм, что одно, два, а лучше все пять из вышперечисленных условий для вас выполняются, несмотря на то, что вам уже 40-50-60 лет. А значит, вы – «полезный дедушка», и не нужно вас немедленно сводить в могилу при помощи феноптоза.

Изложенные выше соображения подтверждаются исследованием, в котором социологи попытались выяснить, какая профессия или образ жизни коррелирует с большей продолжительностью жизни. Исходно предполагалось, что богатые живут дольше бедных, а образованные – дольше малограмотных. В некоторой степени это подтверждается, но отличия не слишком велики. То есть, конечно же, в беднейших странах Африки люди живут меньше, чем калифорнийские миллионеры, но если сравнивать людей со средним достатком с теми же миллионерами, достоверных отличий просто нет. Но в этих же исследованиях были выявлены некоторые другие корреляции. На первый взгляд они звучат банально, но попробуйте посмотреть на них с учетом концепции «полезных» и «вредных» бабушек и дедушек. Анализ статистики смертности показал, что люди живут тем дольше, чем дольше им удается сохранять, во-первых, собственную материальную независимость и, во-вторых, полезность для других людей [258]. Кстати, рекордсменами по продолжительности жизни являются люди весьма редкой должности – члены Верховного суда США. Для них эти два правила выполняются в наибольшей степени – они занимают пост, который является пожизненным; их зарплаты обеспечивают им полную финансовую независимость от родственников, на каждом своем заседании они вершат судьбы людей; все родственники и знакомые, разумеется, знают об их влиянии, и, наконец, они напрямую влияют на жизнь самого могущественного государства – не так давно именно они решали, кто будет президентом США – Джордж Буш или Алберт Гор.

Похоже, что те же механизмы продлевают жизнь университетским профессорам. В развитых странах профессор достаточно обеспечен, у него есть большое количество учеников, напрямую зависящих от воли учителя. Он чувствует, что нужен и полезен как студентам, так и вообще

научному сообществу. И самое главное, основная деятельность профессора - это то самое обучение молодняка, которое, по идее, должно отличать «полезных» дедушек от «бесполезных». Он постоянно окружен студентами или молодыми сотрудниками (как правило, сильные профессора еще и возглавляют научные лаборатории, сотрудники которых «смотрят ему в рот»). Согласитесь, ситуация очень напоминает первобытного дедушку, раз за разом объясняющего молодежи повадки пещерного медведя. Такой дедушка, безусловно, способствует выживанию вида и поэтому его старение вполне может быть замедлено. Это предположение, кстати, также подтверждается тем, как быстро те же профессора «сгорают» после того, как выходят на пенсию.

Итак, давайте разберемся по порядку, какие практические рекомендации следуют из того, что мы считаем возможным регулировать скорость старения социо-психиологическими способами. Получается, что для того, чтобы стареть медленнее, нужно:

1. Завести учеников. Или просто почаще попадать в ситуации, когда некоторое количество людей получают от вас какую-то важную для них информацию. В этой связи, интересная профессия - дирижер оркестра. В принципе, он особенно ничему не учит своих музыкантов. Но а) как правило, музыканты младше его, б) довольно продолжительное время дирижер находится в центре внимания всего оркестра, которым он управляет. В результате дирижеры явно должны жить дольше флейтистов.
2. Самому себя обеспечивать, чувствовать себя хозяином своей судьбы. Желательно, чтобы какая-то доля вашего дохода получалась в результате активной деятельности, а не просто как пенсионные выплаты, поступающие вне зависимости от эффективности вашей работы.

3. Заботиться о ком-то, иметь кого-то, кто зависит от вас (чем больше зависимость – тем лучше) или просто быть нужным кому-то⁶.
4. Как можно дольше сохранять активность, в первую очередь – физическую. Это может даже приобретать вид ритуала – что бы ни происходило в мире, каждое утро с 8 до 9 я выхожу на пробежку (если вам до 60) или активную прогулку (если вам больше 60 или вы просто не любите бегать). Представьте себе первобытного человека – если каждое утро он упорно выходит на охоту, значит, племя берет его с собой. Разумеется, не ради физической силы, а ради той самой «полезности», которую мы пытаемся сымитировать.
5. Периодически попадать в состояние стресса, но обязательно достаточно оперативно выходить из этого состояния. На этом пункте следует остановиться подробнее. Как описано в разделе 7.6 второй части, организм, угодив в ситуацию, когда требуется мобилизация всех жизненных сил, принимает решение, что временно не может себе позволить такую роскошь, как осуществление программы старения, работающей исключительно на будущие поколения. К таким стрессам точно относятся голодание, холодовой шок, физическая нагрузка. Как рассказывается все в том же разделе II.7.6, нашу молодость должны продлевать периодические посты (которые предусмотрены, кстати, почти всеми религиями – вряд ли это простая случайность), «моржевание» и занятие спортом (только не в ущерб здоровью – об этом ниже). Пока что мы не располагаем результатами соответствующих исследований, но разумно предположить, что и остальные стрессы, т.е. острые

⁶ Интересно, что этим «кто-то» не обязательно должен быть человек. Например, согласно статистике наличие домашнего животного продлевает жизнь его хозяину, перенесшему инфаркт. Религиозные люди живут дольше атеистов. Наше объяснение этому феномену двояко: с одной стороны, большинство религий предполагают периодическое ограничение питания – посты, что полезно. С другой стороны, религия частично решает проблему «нужности» - что бы ни происходило, верующий нужен Богу, а Бог не оставит его в беде.

переживания, должны иметь сходное действие. Напомним еще раз, что мы рассматриваем человека в его первобытном состоянии. Впадать в стресс, убегая от пещерного медведя и вступая в драку с соседними племенами для него было более чем естественно. Неестественно, если такие стрессы прекращаются. Это значит, что данный индивид (заметим – престарелый индивид, поскольку мы рассматриваем сейчас людей старше 35-40) находится в полностью комфортных условиях и лоботрясничает. Учить соплеменников чему-либо нет надобности – все же и так прекрасно. Так какое же значение этот расслабленный индивид имеет для эволюции вида *Homo sapiens*? Никакого, а, следовательно, программа феноптоза у него будет ускорена, чтобы побыстрее обновить популяцию и не тормозить эволюцию.

Не менее опасным должно быть постоянное пребывание в стрессе. Отвлекаясь от неприятных биохимических последствий такого состояния (тесно связанных, кстати, с окислительным повреждением клеток, тканей и органов), понятен биологический и эволюционный смысл ускоренной смерти особей, постоянно находящихся в стрессовом состоянии. Что такое стресс? Это неадекватность, несоответствие состояния особи ситуации, в которую она попала. Другими словами – непригодность. А именно на отбраковку недостаточно приспособленных особей и направлена движущая сила эволюции – естественный отбор. Смерть (а на самом деле – феноптоз), вызванная стрессом, это ни что иное как способ все того же ускорения эволюции, в котором современный человек совершенно не нуждается.

6. Существует самый простой и достаточно распространенный способ периодически устраивать себе небольшие стрессы, но каждый раз более-менее спокойно выходить из них. Этот способ – заниматься не самой простой, но любимой и важной работой. Она периодически подкидывает вам новые непростые задачи,

от решения которых кое-что зависит. Такие задачи имеют свои дэдлайны или какие-то другие неприятные обстоятельства. Важно, чтобы вы периодически успешно решали подобные проблемы и получали удовольствие от выполненной работы и от того, что вы делаете что-то важное. В этом смысле удовольствие от работы или ощущение сытости после обеда имеют, похоже, один и тот же смысл – зафиксировать, что состояние стресса (будь то погоня за мамонтом или завершение написания книги к дате, установленной редактором издательства) закончилось и теперь в кровь выбрасываются вещества, вызывающие общее приятное расслабление организма. Еще раз повторим, что просто периодическое введение в кровь таких расслабляющих веществ (а их список известен), скорее сократит жизнь, чем продлит ее. Удовольствие должно быть заслужено именно успешным преодолением стресса. Если же оно получается «на ровном месте», то вы рискуете попасть в категорию «эволюционных бездельников» и ваше старение будет ускорено⁷.

Наша книга преследует несколько целей, но самая главная из них – заронить сомнение. Заставить задуматься о том, что старость не есть неизбежность, что, может быть, у всех есть шанс гораздо дольше оставаться молодыми и жить полноценной жизнью, несмотря на то, что это не было предусмотрено природой. Мы привели достаточно

⁷ Недавно это достаточно спекулятивное соображение получило экспериментальное подтверждение – в июле 2013 года в престижном журнале PNAS была опубликована статья Барбары Фредриксон и соавторов [96]. В этой работе изучались физиологические аспекты получения удовольствия двух типов – гедонического, т.е. связанного с кратковременным, простым получением положительных эмоций, и эвдемонического, получаемого от служения каким-то большим целям, обретению смысла собственной жизни, осознания собственной нужности для чего-то большего. Оказалось, что реакция иммунной системы организма в случаях гедонизма или эвдемонизма совершенно разная. В первом случае краткосрочное простое удовольствие оказывает негативное действие на иммунитет, провоцирует воспаление и снижает выработку антител. То есть, скорее напоминает стресс, чем разрешение стрессовой ситуации. Получение же «истинного» удовольствия от работы, служения высшим целям и т.д., наоборот, обладает мягким противовоспалительным действием и стимулирует выработку антител. Заметим, что по всем признакам иммунная система играет важнейшую роль в процессе фенотоза. Так, по данным К. Франчески и сотрудников [95,43,243], старение организма начинается с ослабления иммунитета, иммунная система убивает нас в случаях острого фенотоза, связанных с системным воспалением и т.п.

аргументов, что с точки зрения биологии такой поворот сюжета вашей жизни вполне возможен и достижим.

Если наши доводы показались вам убедительными, как мы надеемся, вы будете внимательнее следить за новостями с фронта борьбы со старостью. А пока современная фармакология не в состоянии предложить нам реальных средств для продления молодости, каждый может попробовать внести небольшой собственный вклад, попытавшись внимательнее отнестись к собственной жизни и жизни тех, кто ему дорог. Простой звонок родителям или старшим товарищам с просьбой дать совет в какой-то жизненной ситуации – раньше мы думали, что это лишь вежливость, но, получается, это нечто большее. Дополнительный маленький сигнал «большим биологическим часам» этих самых «старших товарищей», что надо немного притормозить старение – они еще нужны соплеменникам. Увольнение на пенсию заслуженного профессора (зачастую срежиссированное его молодым заместителем) – это вовсе не забота о здоровье уважаемого преподавателя («...вам вредно напрягаться в вашем возрасте, нужно больше отдыхать, езжайте в деревню, на свежий воздух...»), а скорее прямое нанесение ущерба этому здоровью. Это, конечно, еще не покушение на убийство, но что-то в таком роде.

Мы сидим на работе, все у нас более-менее налажено, начальство довольно, скоро на пенсию, а тут предлагают взять в обучение троих учеников. И зачем нам эти сложности? В нашем-то заслуженном возрасте (63 года)? Они ведь будут постоянно что-то спрашивать, все путать, за ними надо присматривать, а потом еще и конкурировать с нами начнут, когда более-менее выучатся. И оно мне надо? Если не хочешь стареть, то надо!

Разумеется, из любого правила есть исключения. Иногда человек вынужден всю жизнь работать охранником, а его истинное призвание – это реконструкция великих сражений из солдатиков. И все заработанные деньги он откладывал, чтобы, выйдя пораньше на пенсию, полностью отдаться этой своей заветной идее. И получить, в результате страшнейшего напряжения сил и изощреннейших интриг, статус гуру моделирования на солдатиках. В этом случае, конечно же, рекомендация

подольше работать неверна. Потому что истинная работа такого энтузиаста – это солдатики. Правда, если все это происходит по-тихому в гараже энтузиаста, тогда замедления старения, скорее всего, не произойдет. Решающее значение имеет факт общения с другими людьми и признания ими вашего авторитета, который потом еще и всю жизнь придется поддерживать (быть «гуру» - это не так просто)⁸.

На самом деле сформулированные выше соображения совсем не новы. Человечество уже довольно давно чисто эмпирически – то есть опытным путем – пришло к подобным заключениям. И, к сожалению, не слишком часто ими пользуется. Как писал еще Оскар Уайльд: «Чтобы вернуть себе молодость, я готов на все, - только не вставать рано, не заниматься гимнастикой и не быть полезным членом общества». **Задача этой книги – не агитировать читателя за тот или иной конкретный рецепт долгой молодости**, а убедить его в том, что действительно появился шанс жить дольше, и главное - живя дольше, жить гораздо лучше. Все тот же Оскар Уайльд: «Трагедия старости не в том, что ты стар, а в том, что не молод». Теперь мы понимаем, что теряем молодость не в результате какого-то неизбежного физического или химического закона, а из-за деятельности генетической программы, которую мы унаследовали от наших первобытных предков. Работу программы можно замедлить. Ближайшие несколько лет – «вставая рано, занимаясь

⁸ Кстати, есть неожиданное статистическое подтверждение того, что такое состояние «гуру», то есть относительное (но не абсолютное!) высокое положение в любом сообществе, реально продлевает жизнь. Подтверждение пришло, как это часто бывает в геронтологии, из страхового бизнеса, а точнее от актуариев – страхователей жизни. Для них «жизненно» важно уметь предсказать, сколько же проживет их клиент, чтобы правильно рассчитать стоимость страховки. Одноклассник (и очень талантливый математик) одного из авторов этой книги работает аналитиком в таком лондонском страховом агентстве. Его команда проанализировала кучу параметров и выяснила, что у британцев лучше всего предсказывать продолжительность жизни по... почтовому индексу. Вообще-то в Британии очень много чего можно сказать по почтовому индексу человека, потому что там на каждые три дома заводится отдельный индекс. В результате бывают дорогие индексы (престижные кварталы), дешевые, приморские, заводские, университетские и т.п. Исходное предположение аналитиков состояло в том, что обладатели «дорогих» индексов будут жить дольше «дешевых». В принципе, это подтвердилось, но такой уж существенной разницы, интересной для актуариев, не было. Однако дотошные математики продолжили работу и выяснили, что есть мощнейшая корреляция с продолжительностью жизни у людей, для которых выполняется следующее правило: если его индекс ощутимо «дороже» окружающих. При этом абсолютная стоимость индекса (т.е. жилья, на самом деле) особого значения не имела. То есть владелец небольшого магазинчика в окружении работяг - шахтеров живет так же долго, как миллиардер в окружении неудачников – миллионеров. Видимо, и тот и другой ощущают себя успешными, чего-то достигшими (гуру – см. выше), и за счет этого программа старения дает им дополнительные шансы принести пользу виду, несколько продлевая жизнь (М. Богуславский, неопубликованные данные)

гимнастикой и стараясь быть полезным членом общества», а дальше на помощь всем нам должны придти митовитаны.

Как однажды заметила незабвенная Фаина Раневская, «старость – это просто свинство. Я считаю, что это невежество Бога, когда он позволяет доживать до старости». Известный российский геронтолог В.Н. Анисимов, путешествуя однажды в соседнем купе с одним из иерархов православной церкви, спросил у него, могут ли быть богоугодными попытки ученых продлить земную человеческую жизнь сверх 120 лет, упомянутых в Библии в качестве предела, отпущенного Богом. Батюшка ответил буквально следующее: «Если Господь им (ученым) попускает, значит можно!».

В биологии, как в любой сложной науке, большое значение имеет прецедент. На сегодня прецедентом максимального долголетия среди людей служит Жанна Кальман (Jeanne Calment) – француженка, прожившая 122 года и 165 дней. По-видимому, долгожительство в этом случае было в какой-то мере предопределено генетикой: мать, отец и брат Жанны дожили, соответственно, до 86, 93 и 97 лет. В научной литературе нет указаний на какие-то особенности ее образа жизни. Пожалуй, единственное, что здесь можно упомянуть, так это неувыдаемое чувство юмора рекордсменки. Где-то в 90 лет она заключила соглашение со своим стряпчим, что тот будет её бесплатно обслуживать, а она в ответ завещает ему свою парижскую квартиру. После этого он прожил еще 15 лет и умер в 75, когда Жанне было 105. В течение оставшихся ей 17 лет Жанна не уставала рассказывать любимым подвернувшимся под руку слушателям, как ловко она надула стряпчего.

Даже в таких странах как Япония, где средняя продолжительность жизни наибольшая и превышает уже 80 лет, еще есть огромный 40-летний резерв долголетия, если ориентироваться на рекорд Жанны Кальман. Этот резерв оказывается еще намного больше, если в качестве ориентира использовать продолжительность жизни нестареющих животных, прежде всего млекопитающих, таких, например, как киты, доживающие по меньшей мере до 200 лет. Вообще, весьма знаменателен сам факт, что есть живые существа, принадлежащие к тому же классу,

что и человек, но не допускающие, выражаясь языком Раневской, «такого свинства, как старость». Это еще один довод в пользу оптимистов, которые считают старение необязательным атрибутом человеческой жизни, искренне верят в жизнь без старости и работают, чтобы приблизить такую возможность. А там, кто знает, может быть, прав был один из пионеров геронтологии, Алекс Комфорт, утверждавший, что если бы человек в течение всей своей жизни сохранял такую же сопротивляемость заболеваниям, как в возрасте до десяти лет, тогда по крайней мере половина человечества могла бы жить лет до семисот.

Часть II. ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ТЕОРЕМЫ О ПРОДЛЕНИИ МОЛОДОСТИ

Предисловие к части II.

Авторы этого тома сочтут свою цель достигнутой, если вы, уважаемый читатель, закрыв его последнюю страницу, расстанетесь с одним из своих давних заблуждений. Это расставание будет радостным: вы поймете, что напрасно считали унижительное состояние, называемое старостью, неизбежным результатом долгой жизни. Мы попытаемся убедить вас, что жизнь без старости не только возможна теоретически, но и вполне реальна – так живут представители определенных видов живых существ, населяющих землю, включая некоторых млекопитающих. Мы расскажем вам о первых удачных попытках биологов затормозить или даже вовсе отменить старение у тех видов, где оно, как и у нас с вами, к сожалению, происходит. А еще мы постараемся объяснить, откуда взялась старость и почему для человека она – древний, унаследованный от животных признак, ставшим бессмысленным и даже вредным атавизмом, и потому приговоренный к отмене всем ходом развития современной биологии и медицины. Мы полагаем, что такая отмена не за горами и каждый день трудимся в лаборатории, чтобы приблизить этот срок. Как говаривал Эрнест Геккель, “Im ravidī progrediamur!” («Без колебаний идем вперед!»).

Мы сразу должны предупредить, что наша точка зрения далеко не общепринята в научных кругах и поэтому её не следует просто так брать на веру. Лучше попытайтесь разобраться в сути дела, чтобы потом самостоятельно принять осмысленное решение.

Вот почему мы решили написать свой труд в особом формате. Первая его часть посвящена сути теоремы о возможности жизни без старости. Это научно-популярный опус, рассчитанный на человека без специального биологического образования. Вторая часть – «Доказательство теоремы», к чтению которого мы сейчас вас

приглашаем, – исследование со всеми его атрибутами: многочисленными ссылками на специальную литературу, графиками, таблицами и т.д. Наиболее важные материалы набраны крупным шрифтом, так что вы легко отличите их от более специальных материалов, набранных мельче. Сверх того, к части II есть ряд приложений, детализирующих некоторые существенные аспекты проблемы.

Мы приносим извинения за некоторые повторы: ряд наиболее важных фактов описаны как в первой, так и во второй части книги. Дело в том, что каждая из двух частей представляет собой самостоятельную конструкцию и части эти рассчитаны на разных по степени осведомленности читателей. Каждая из конструкций просто рухнула бы, будучи лишенной определенных «несущих» деталей.

ГЛАВА II.1. История вопроса об отмене старения.

II.1.1 Вместо введения.

Разница между старой телегой и старой лошадью слишком разительна, чтобы можно было рассматривать «изнашивание» в качестве универсальной причины старения.

А. Комфорт [60]

Любое научное исследование принято начинать с истории вопроса. Давайте и мы последуем этому хорошему правилу. А для разгона или, прямо скажем, куража предложим читателю извлечение из предисловия одного из авторов книги (В.П.С.) к специальному выпуску Менделеевского журнала Российского химического общества, посвященному биохимии старения (№3, 2009 г):

«Китайский философ Вей По-Янг (II век нашей эры) считается первым, кто выдвинул идею «философского камня» - субстанции, делающей золото из железа и предотвращающей старение человека. Не так давно физики практически решили первую задачу, сделав золото из неблагородного металла (ртути) путем ядерного синтеза. И хотя искусственное золото оказалось много дороже естественного, нельзя не отдать должное величю человеческого разума, решившего задачу, столько веков будоражившую воображение людей. Что же до второй задачи, биологи задержались с её решением. Вопрос о рыночной цене здесь не стоит, ибо не корысти ради возникла цель избавить род людской от такого страшного бича, как старческое одряхление. И вот в самое последнее время здесь также забрезжила надежда.

Многочисленные гипотезы о природе старения можно разделить на две группы. Одна из них постулирует, что старение есть неизбежный результат изнашивания, а затем и поломки,

такой сложной системы, как живой организм. Если это верно, нам остается только описать данный процесс и по возможности гуманно обставить наш медленный, но неизбежный, путь на кладбище.

Согласно другой точке зрения старение вызывается специальной программой, изобретенной биологической эволюцией для собственного ускорения. Человек более не заинтересован в своей эволюции. Он перестал приспосабливаться к внешним условиям, стремясь сам приспособить их для своих нужд. Когда ему потребовалось взлететь, он изобрел самолет, а не стал ждать, пока за спиной вырастут крылья. Поэтому применительно к человеку старение как облегчающая эволюцию программа есть вредный атавизм, подлежащий отмене. Не так давно биологи научились отменять запрограммированную смерть клетки. Так почему же не сделать это применительно к запрограммированной смерти организма, если старение является одним из феноменов такого рода?

На сегодня спор между сторонниками стохастической концепции старения (пессимисты) и оптимистами, считающими, что старение запрограммировано и, стало быть, может быть отменено, еще не закончен. Каждая из сторон приводит свои аргументы, причем пессимистов – всё еще огромное большинство. Однако чем дальше, тем сильнее чаша весов склоняется в пользу оптимистов. Уже ясно, что кому-то необходимо пройти этот путь и, не дожидаясь окончательного вердикта, попытаться отменить программу старения, если она действительно есть» [441].

Один из корифеев геронтологии XX века, А. Комфорт как-то заметил, что трудно поверить, чтобы лошадь и телега старели одинаково (см. эпиграф к этому разделу) [60]. Так почему же геронтологи до сих пор, как правило, не разделяют мнение о том, что старение запрограммировано?

Доминирование «пессимистов» началось с Чарльза Дарвина, провозгласившего, что естественный отбор индивидов есть основа биологической эволюции. В рамках этой парадигмы старение как признак, очевидно контрпродуктивный для организма, не могло быть отобрано в результате борьбы за существование. Но вот как определил философ Артур Шопенгауэр роль индивида в эволюции в 1818 г, т.е. в додарвиновский период развития биологии: **«Особь гибнет не только вследствие самых незначительных случайностей, действующих тысячами разных способов, но еще и самой её природой предназначена к смерти с того момента, когда индивид уже сослужил свою службу, необходимую для поддержания вида»** [449].

А вот что писал Альфред Рассел Уоллес (вошедший в историю тем, что одновременно с Дарвином сформулировал идею естественного отбора) в одном из своих писем на рубеже 60-ых и 70-ых годов XIX века: **«Родители, производя достаточное количество потомства, становятся помехой для этого потомства, конкурируя с ним за пищу. Естественный отбор выбраковывает родителей и во многих случаях дает преимущество тем расам, представители которых умирают почти сразу же после того, как произвели потомство»** (цитировано по [377]). Позднее (в 1881 г.) этот же принцип был независимо выдвинут и детально развит другим великим биологом – Августом Вейсманом [377]: **«Отработанные индивиды не только бесполезны, но даже и вредны, занимая место тех, кто дееспособны... Я рассматриваю смерть не как первичную необходимость, но как нечто приобретенное вторично в качестве адаптации»** (курсив наш).

Вейсман был немедленно обвинен современниками в антидарвинизме, хотя сам Дарвин прекрасно отдавал себе отчет в ограниченности своей гипотезы о том, что эволюция происходит только в тех направлениях, которые благоприятны для индивида. **«Не подлежит сомнению, - писал Дарвин в своей второй знаменитой книге «Происхождение человека», - что сообщество организмов, включающее много членов, всегда готовых прийти на помощь**

друг другу и пожертвовать собой ради общего дела, одержит победу над большинством других сообществ, и это будет естественным отбором» [69]. Портреты великих эволюционистов XIX века приведены на рис. II.1.1.

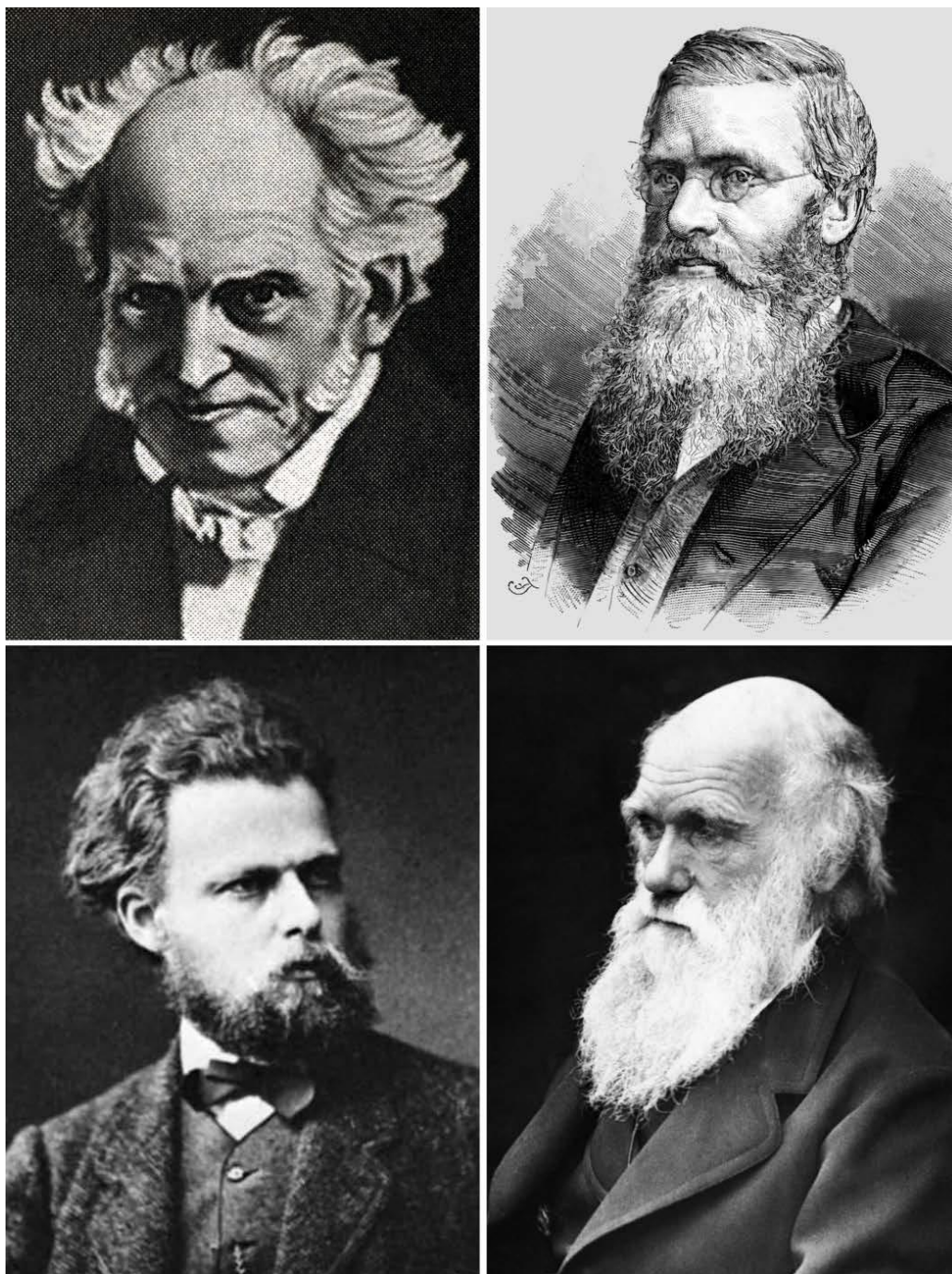


Рис. II.1.1 Эволюционисты и философы XIX в. Верхний ряд: Артур Шопенгауэр (слева) и Альфред Рассел Уоллес; нижний ряд: Август Вейсман (слева) и Чарльз Дарвин.

Однако дарвиновский принцип: «Все ради индивида, и пусть победит сильнейший!» - был слишком привлекателен в эпоху расцвета частного предпринимательства, чтобы обращать внимание на предостережение его автора, а слово «антидарвинист» было для биолога синонимом крайнего реакционера, если не вообще мракобеса. А тут еще Нобелевский лауреат П.Б. Медавар, иммунолог и, в общем-то, совсем не специалист по эволюции, выступил с заявлением, что старение, даже если оно полезно для популяции, *в принципе* не могло быть изобретено эволюционным процессом. Медавар утверждал, что в природных условиях подавляющее большинство организмов умирает еще до того, как они постарели [221]. Сегодня ошибочность этого утверждения уже совершенно очевидна. Старение начинается задолго до того, как оно может стать непосредственным поводом для смерти индивида. В то же время, оно опосредованно способствует этой смерти. Так, прогрессирующее с возрастом ослабление организма безусловно повышает вероятность его смерти при атаке хищниками, патогенами и т.п. Недавно А. Лойсон с коллегами [199] и независимо Р. Бондурянский и К. Брассил [22] прямо показали, что в естественных условиях как долгоживущие млекопитающие, так и короткоживущие насекомые страдают от старения. Такой результат неудивителен, если учесть, что, например, снижение с возрастом мышечной силы начинается сравнительно рано – в период завершения роста организма, а старение иммунной системы – еще раньше (у человека – между 10 и 15 годами жизни). По данным Р. Риклефта [279] и Дж. Миттельдорфа [228], анализ скелетов млекопитающих и птиц различных видов, найденных после их смерти в условиях дикой природы, позволяет заключить, что процент умерших животных с признаками старения варьируется от 10% у кроликов и белок до 80% у соболей и 90% у самок лебедей.

II.1.2. Открытие апоптоза – одного из способов самоубийства клеток многоклеточных организмов.

Однако переломным моментом в отношении к старению как программе стали не эти исследования, а прямое доказательство того, что смерть в принципе может быть запрограммирована в геноме живого существа. В этом открытии решающую роль сыграли работы клеточных биологов по запрограммированной гибели клеток многоклеточных организмов. В 1972 г. появилась знаменитая работа Дж. Ф. Керра и сотрудников [150], использовавших для этого явления термин «апоптоз» (в английской транскрипции «apoptosis»). Слово «апоптоз» заимствовано у древнеримского ученого и врача Клавдия Галена ⁹. Он обратил внимание на то, что сломанная ветка уходит в зиму, не сбросив листья, которые жухнут, но не опадают. Поэтому листопад – это активный процесс, а не пассивная гибель листьев от холода, как считалось до Галена. Работами многих авторов конца XX века было установлено, что апоптоз - чрезвычайно широко распространенное явление у всех классов многоклеточных (подробнее см. Приложение 1). Апофеозом этих исследований стало обнаружение у червячка *Caenorhabditis elegans* специальных генов, кодирующих белки, необходимые для апоптоза. Упомянутый червячок – любимый объект биологов, т.к. он прозрачен и состоит всего из около 1000 клеток, причем судьбу каждой клетки удастся проследить, наблюдая в световой микроскоп за развитием этого миниатюрного (около 1 мм в длину) существа. Так вот оказалось, что на известных стадиях развития происходит не только увеличение количества размножающихся делением клеток, но и уменьшение этого количества вследствие апоптоза (в общей сложности в апоптоз уходит 60 клеток). Неудивительно, что гены

⁹ У римлян научным языком был греческий. Поэтому термин «апоптоз» - греческий (от «από» - прочь, из и «πτωσις» - опадание)

апоптоза оказались среди генов индивидуального развития (онтогенеза) червяка. Так были открыты первые гены смерти (авторы этих работ Х.Р. Хорвиц, Дж. Э. Салстон и С. Бреннер были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2002 г.).

Что может быть вреднее для живой клетки, чем смерть? И тем не менее, эволюция создала целую систему белков, активация которых ведет к гибели клетки. Так может быть, и смерть от старости запрограммирована? На этот вопрос «пессимисты» отвечают однозначно: одно дело клетки многоклеточного организма и совсем другое - сам организм. Если в процессе онтогенеза какие-то клетки оказались, как у того червяка, лишними, их надо убрать, для чего эволюция и придумала апоптозный механизм, с помощью которого ненужная клетка сама сводит счеты с жизнью.

Однако апоптоз участвует не только в онтогенезе многоклеточных. Как уже отмечалось в части I, любые клетки организма, чтобы продолжать жить, должны непрерывно получать извне сигнал: «Живи дальше!». Без такого сигнала они быстро уходят в апоптоз.

Итак, в геноме любой клетки многоклеточного организма закодирован механизм её самоликвидации. Этот механизм включается в ситуациях, когда клетка становится ненужной или даже вредной для организма (Подробнее о механизмах апоптоза многоклеточных см. Приложение 1).

II.1.3. Запрограммированная смерть одноклеточных.

Если апоптоз – изобретение многоклеточных, как думают «пессимисты», то существа, состоящие всего из одной клетки, должны быть лишены «генов смерти» и всего механизма клеточного самоубийства. К сожалению для «пессимистов», такое предположение оказалось ошибочным.

В части I мы уже отмечали, что механизм самоликвидации был обнаружен у дрожжей – одноклеточных представителей царства грибов. Один из видов дрожжей, *Saccharomyces cerevisiae*, - излюбленный объект клеточных биологов и генетиков. Именно на этом организме было сделано следующее важное открытие.

Пока дрожжам хорошо, они размножаются вегетативно, т.е. простым делением. Это не означает однако, что у дрожжей нет полов. *S. cerevisiae* двуполы, полы обозначаются буквами *a* и *альфа*. Ухудшение внешних условий служит сигналом к переходу на половое размножение. Как и многие другие существа, обладающие половым диморфизмом, дрожжи вырабатывают феромоны – особые вещества, привлекающие особи противоположного пола. У *S. cerevisiae* феромонами служат два коротких пептида, один из которых выделяется клетками типа *a*, чтобы привлечь клетки типа *альфа*, а другой – клетками *альфа* для привлечения клеток типа *a*. Известно было, что добавленный к клеткам *альфа* избыток феромонов, образуемых клетками *a*, убивает первые, а феромон из клеток *альфа* делает то же самое, но только с клетками *a*, т.е. вторая («убийственная») функция феромона сохраняет абсолютную специфичность к половому партнеру. Как показал Ф.Ф. Северин (работа была начата им в лаборатории А. Хаймана в Германии [300] и завершена в нашей группе [266]), механизм гибели дрожжей от феромонов очень похож на апоптоз клеток многоклеточных.

Биологический смысл убийства полового партнера у дрожжей с помощью феромона мог бы состоять в очистке популяции от клеток-«неудачников», склеившихся каким-то образом, не подходящим для передачи ДНК от клетки-донора к клетке-реципиенту. Выполнению «убийственной» функции феромона должно способствовать его длительное выделение в узкую щель между половыми партнерами. Дальнейшая жизнь «неудачников» привела бы к их вегетативному размножению в условиях, когда потребовалось размножение половое с

его обменом генетической информацией двух организмов-партнеров [321].

Помимо одноклеточных эукариот существует огромный мир микроорганизмов, также одноклеточных, но устроенных гораздо проще. Это прокариоты: бактерии и археи, мелкие клетки без ядра, митохондрий и других органелл. У данных форм жизни описаны многочисленные случаи самоликвидации, но их механизмы отличаются от таковых у эукариот. В части I мы уже рассмотрели систему типа «долгоживущий токсин – короткоживущий антитоксин». Существенно, что не только нехватка аминокислот [185,86,391], но и субстратов дыхания и кислорода, появление в среде поллютантов – ингибиторов транскрипции, трансляции или энергетического обмена и другие неблагоприятные факторы, тормозящие биосинтез белков, могут включать систему «токсин-антитоксин» как последнюю линию защиты бактериальной популяции от полного вымирания [323]. По мнению Лейна [173], массовая гибель водных микроорганизмов при появлении в водоеме вирусов может иметь тот же смысл, имея в виду тактику «выжженной земли» как способ блокировать наступление страшного врага – смертельной инфекции.

Многие грам-отрицательные бактерии располагают особым ферментом – лизиноксидазой, окисляющей аминокислоту лизин молекулярным кислородом, который при этом восстанавливается не до воды (как в случае подавляющего большинства других оксидаз), а до перекиси водорода (H_2O_2). Последняя ядовита, образуя активные формы кислорода (АФК). Именно H_2O_2 убивает часть бактерий в так называемых биофильмах – пленках, образуемых мириадами слипшихся бактериальных клеток. В результате в биофильме возникают пустоты в виде полых трубок в местах, раньше заполненных бактериями. Эти трубки нужны для обеспечения питательными веществами тех бактерий, которые оказались в толще биофильма. Те же пути используются для удаления из бактерий конечных метаболитов. У грам-положительных бактерий ту же функцию выполняет пируватоксидаза, также

образующая не H_2O , а H_2O_2 . (О роли АФК в запрограммированной смерти эукариот см. раздел II.6).

У бактерий описана особая сигнальная система, вызывающая ряд событий в ответ на повреждение ДНК. Сначала - стимуляция репарации ДНК, затем (если это оказывается недостаточным) - блокада размножения и, наконец, при еще большей степени повреждения - активный лизис бактериальной стенки, ведущий к гибели клетки [185,323]. Такой в общем-то беспощадный принцип позволяет предотвратить утрату генетического наследия вида из-за ошибок, вкравшихся в биологический текст при его сохранении и многократном воспроизведении. Как пишет К. Льюис, «вполне возможно, что основная опасность, подстерегающая одноклеточные организмы - это не конкуренция, патогены или истощение питательных материалов, а их собственный клон, превратившийся в группу «безнадежных монстров», способных вызвать смерть всей популяции» [185]. Чтобы избежать этой опасности, бактерия с поврежденной ДНК кончает с собой задолго до того, как геном до такой степени испортится, что синтез белков полностью прекратится.

Среди других примеров самоубийства одноклеточных прокариот заслуживают упоминания (см. также Приложение 2):

-лизис материнской клетки *Bacillus subtilis* или *Streptomyces* при споруляции, необходимый для освобождения спор;

-освобождение бактериоидов из клеток *Rhizobium*;

-лизис некоторых клеток *S. pneumoniae* для освобождения в среду ДНК, поглощаемой другими клетками того же вида;

-лизис клеток *Escherichia coli*, образующих колицины, чтобы выплеснуть в среду эти ядовитые агенты, убивающие другие штаммы того же вида бактерий;

-три механизма самоубийства *E. coli* при заражении клетки разными бактериофагами. Один из них состоит в открытии в клеточной мембране каналов, проницаемых для протонов, так что клетка теряет способность

к накоплению энергии, освобождающейся при дыхании. Другой - активация протеазы, расщепляющей один из белков, необходимый для работы рибосом. Третий - активация РНКазы, гидролизующей одну из транспортных РНК. В двух последних случаях смерть клетки наступает из-за прекращения белкового синтеза [185,323].

Итак, программы гибели, открытые первоначально в клетках многоклеточных существ, есть и у одноклеточных. Поскольку в случае одноклеточного понятие «клетка» и «организма» совпадают, можно утверждать, что запрограммированная смерть организма записана в геноме по меньшей мере у одноклеточных.

«Но ведь совершенно очевидно, - говорят в этом месте «пессимисты», - что для индивида нет ничего хуже, чем умереть! Как же такой вредный признак, максимально контрпродуктивный для индивида – его носителя, не был выбракован естественным отбором?»

К сожалению, сегодня мы еще не можем прямо ответить на этот каверзный вопрос, хотя у нас есть определенные соображения по данному поводу (см. ниже, раздел II.4.1). Но каким бы он ни был, уже сейчас нельзя отрицать очевидный факт существования программ смерти одноклеточных. А если это так, то почему программа старения не может быть частным случаем явлений такого типа, эдаким медленным самоубийством? Кстати, у одноклеточных эукариот, а именно у *S.cerevisiae*, на которых была открыта смертоносная программа, включаемая феромонами, описано так называемое репликативное старение: дрожжевая клетка, делясь, может дать почку, образующую затем дочернюю клетку, примерно 30 раз, после чего детородная функция исчезает (совсем как у стареющих высших животных, достигших состояния менопаузы).

Но может быть, старение запрограммировано только у одноклеточных организмов, продолжительность жизни которых измеряется днями, а у человека и всех прочих ныне живущих многоклеточных такая программа утрачена, и они стареют как-то совсем иначе?

ГЛАВА II.2. Запрограммированность смерти многоклеточных организмов, размножающихся только один раз в жизни.

II.2.1 Феноптоз как одна из смертоносных программ.

В первой главе мы кратко рассмотрели исторический аспект проблемы старения. Иными словами, как геронтологи дошли до такой жизни, когда их сообщество расколото на оптимистов и пессимистов, причем последние все еще преобладают, но постепенно теряют свои позиции: им приходится признать, что смертоносные программы существуют в геномах живых клеток, включая одноклеточные организмы, а значит, старение в принципе могло быть (по крайней мере, у одноклеточных) одной из числа таких программ.

Для дальнейшего обсуждения удобно ввести термин, обозначающий запрограммированную смерть организма. По аналогии с апоптозом (одним из видов запрограммированной смерти клетки) такую смерть организма можно было бы назвать словом «феноптоз» (термин предложен нашим крупнейшим филологом М. А. Гаспаровым).

Итак, феноптоз – запрограммированная смерть организма. Как правило, программа смерти закодирована в геноме гибнущего существа и представляет собой цепь биохимических событий, вызывающих в конечном итоге его самоуничтожение. Реже такая смерть наступает в результате поведенческой реакции, закодированной в геноме гибнущего индивида, его сексуального партнера или близкого родственника жертвы [443,437,323,200,417,422,423,442,228].

Примеры феноптоза у одноклеточных мы рассмотрели в предыдущей главе. Теперь нам предстоит разобраться, существует ли это зловещее для индивида явление у более сложных, многоклеточных форм жизни.

II.2.2 Феноптоз у растений: Снова гены смерти!

Не может быть никаких сомнений в том, что высшие организмы в том варианте их конструкции, который сегодня дошел до нас, содержат в себе семена смерти.

А. Вейсман [377]

Быстрое старение растений, размножающихся только раз в жизни, служит, пожалуй, наиболее часто описываемым примером феноптоза, биохимический механизм которого в определенной степени уже изучен. **Как пишут известный биохимик и геронтолог растений Л.Д. Нуден и его соавторы, «еще до того, как стало многое известно о биохимии старения [таких растений], оно рассматривалось как внутренне запрограммированный процесс, который специфичен и организован в отношении того, когда, где и как он происходит. Хотя это старение развивается с возрастом, оно не может быть отнесено к процессам пассивного старения, поскольку контролируется внутренними и внешними сигналами и может быть замедлено или ускорено этими сигналами. Напротив, старение как пассивное накопление повреждений, зависящее от времени, лучше всего иллюстрируется постепенным уменьшением жизнеспособности семян при их хранении» [115] (см. также [304]).**

Хорошо известно, что быстрое старение и смерть сои удается предотвратить удалением стручков [184] или созревающих в них бобов [195]. Интересный опыт был поставлен Нуденом и Мюрреем [239]. На стадии созревания бобов авторы удалили у растения все стручки, кроме одного. В положенный срок (около 3 месяцев) растение не погибло, оставшись зеленым, но листья на ветке, где был оставлен единственный стручок, пожелтели и пожухли. Гибель этих листьев не удалось предотвратить, убив флоэму струей горячего пара, направленной на ветку между листьями и стручком. Пар должен был предотвратить транспорт веществ из листьев в стручок через живую ткань флоэмы, но

не из стручка к листьям через ксилему, уже омертвевшую у взрослого растения. Это доказывает, что старение сои индуцируется стручками, генерирующими какой-то смертоносный сигнал или образующими ядовитое вещество, убивающее листья [238,324] (рис. II.2.2.1). Подобное наблюдение противоречит утверждению Кирквуда и Мелова, недавно опубликовавших статью о невозможности, по их мнению, существования программы старения: «Нет каких-либо указаний, — пишут авторы, — что организмы, способные к размножению только раз в жизни, активно разрушаются после завершения процесса размножения» [158].

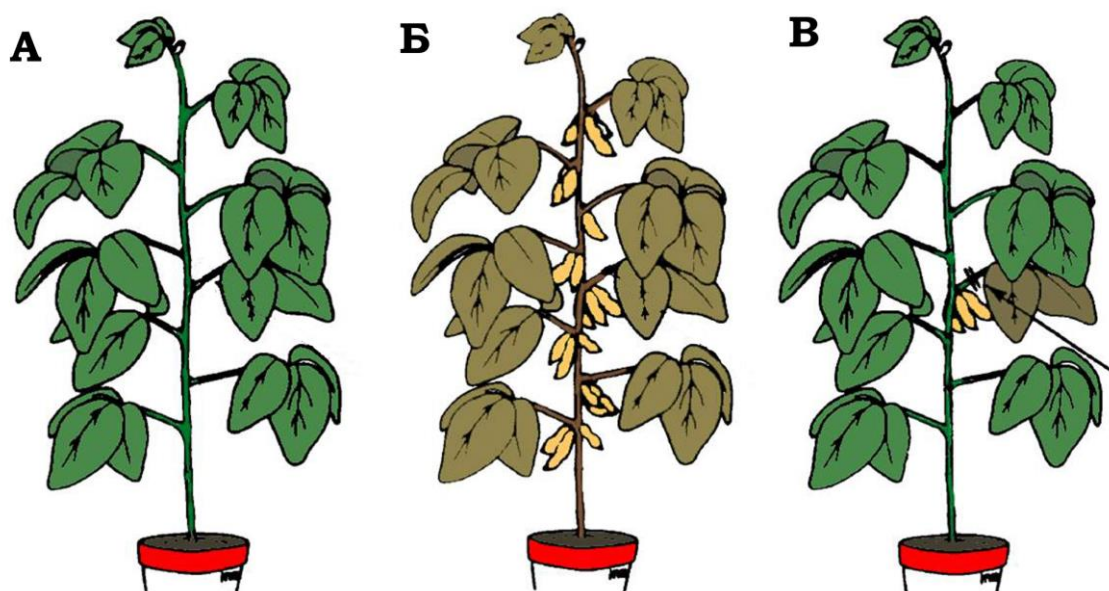


Рис. II.2.2.1 Гибель листьев сои после созревания стручков. А – молодое растение (листья зеленые), Б – старое растение со стручками (листья коричневые), В – растение, где стручки удалили перед созреванием на всех ветках, кроме одной; листья пожухли только на ветке со стручками. Этот процесс не смогла предотвратить обработка ветки горячим паром на участке между листьями и стручками (место обработки показано стрелкой). По Л.Д. Нудену и Б.Дж. Меррею [410] [239]).

Есть основания полагать, что важную роль во включении процесса старения листьев сои играет фитогормон абсцизовая (в переводе «листопадная») кислота [66] (рис. II.2.2.2). Наномолярные концентрации

этой органической кислоты регулируют экспрессию ферментов, образующих или разрушающих активные формы кислорода (АФК) в листьях растения [53]. Известно, что старение растений сопровождается резким повышением в них уровня АФК [422].

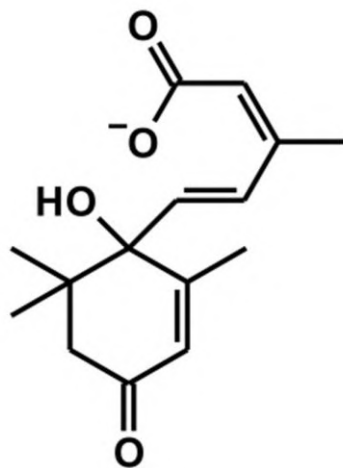


Рис. П.2.2.2 Абсцизовая кислота – фитогормон, одна из функций которого состоит в убийстве однолетних растений после созревания семян.

Старение сои – сравнительно быстрый процесс, занимающий примерно 10 дней при максимальном времени жизни этого растения, равном 90 дней [115]. Своевременное удаление созревающих стручков многократно увеличивает продолжительность жизни сои. Подобный феномен описан и для других однократно размножающихся высших растений, включая резушку (*Arabidopsis thaliana*), классическую растительную модель биохимиков, генетиков и геронтологов (обзор см. [182]). Именно на этом объекте З. Мельцеру и сотрудникам [222,182], бельгийским биологам из Гента, удалось прямо опровергнуть еще один тезис уже упомянутой статьи Кирквуда и Мелова: «Среди многих генетических мутаций, влияющих на продолжительность жизни, иногда значительно увеличивающих эту продолжительность, еще не было найдено ни одной, которая полностью прекращала бы старение» [158]. Как сообщили Мельцер и коллеги в недавно опубликованных статьях [222,182], мутации в двух (из более чем 20 000) генов *A.thaliana*, а именно

soc1 и *ful*, имеют следствием переключение растения с полового на вегетативное размножение. Мутант зацветает с большим запозданием, с гораздо меньшим количеством цветов и семян и в то же время полностью утрачивает быстрое старение, вызываемое этими семенами. Продолжительность жизни организма (обычно менее трех месяцев) многократно увеличивается (по крайней мере до 18 месяцев). У растения появляется камбий, вторичный рост, одревесневший ствол и множество корневищ. Из мелкой травы резушка становится кустарником с большими мясистыми листьями (рис. II.2.2.3). Цветковая меристема в основном трансформируется в вегетативную.

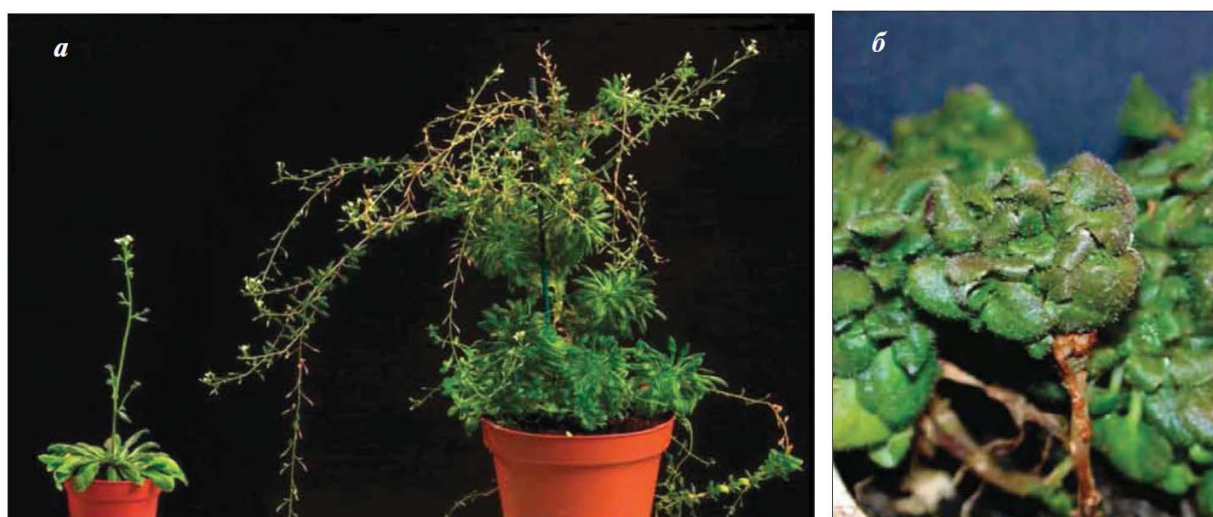


Рис. II.2.2.3 Двойной мутант резушки (*Arabidopsis thaliana*) по генам *soc1* и *ful* переключается с полового размножения (семенами) на вегетативное (корневищами). В течение многих месяцев он почти не образует семян, убивающих растение дикого типа в возрасте 2,5 месяцев. Из мелкой травы растение становится кустарником с древовидным стволом. а – двухмесячное растение дикого типа (слева) и восьмимесячное растение-мутант (справа); б – четырнадцатимесячный мутант (по С.Мельцеру и др. [222]).

Авторы полагают, что современная *A. thaliana* исходно возникла как вегетативно размножающееся многолетнее растение, первоначально конкурировавшее с другими кустами и деревьями, и лишь затем, в процессе эволюции, стало травой (как это случилось с хвощами и папоротниками). Такой переход сопровождался появлением полового

размножения, завершающегося образованием многочисленных очень мелких семян, легко разносимых ветром на большие расстояния. Семена быстро прорастают и, попав в открытую почву, дают побеги мелкой травы, которая растет, не конкурируя с другими растениями, еще не успевшими вырасти на этой почве.

Современная резушка – короткоживущий организм, убиваемый своими собственными семенами. Ранняя смерть ускоряет смену поколений, а, стало быть, и эволюцию *A. thaliana*. Другое обстоятельство, также ускоряющее эволюцию, состоит в том, что резушка – *однократно* размножающееся существо, так что новая порция семян будет заведомо образована *другим* индивидом, а это повысит разнообразие потомства и, стало быть, увеличит вероятность появления новых признаков. В ту же сторону (ускорения эволюции) влияет сама смена вегетативного размножения на половое, где геном потомства – всегда гибрид геномов двух родителей. Неслучайно переход к половому размножению у дрожжей есть одна из реакций на ухудшение условий среды, а значит и попытка найти новые признаки, могущие помочь выжить в изменившейся обстановке [321]. По-видимому, трансформация резушки из вегетативно размножающегося растения в цветковое произошла сравнительно недавно, так что древняя (вегетативная) программа жизни еще сохранилась в её геноме в качестве резервной¹⁰. *A. thaliana* может рассматриваться в качестве прецедента, когда инактивация нескольких генов полностью предотвращает быстрое старение, влекущее за собой смерть [324]. При этом резушка вряд ли какое-то редчайшее исключение. Мельцер и соавторы [222] пишут: «...среди покрытосеменных растений способ жизни как многолетнего дерева мог предшествовать эволюции такого растения в однолетнюю траву, причем подобные трансформации происходили неоднократно и независимо друг от друга [44]. И наоборот, однолетние травы, также многократно, эволюционировали в

¹⁰ Краткая жизнь *A. thaliana* может дать этому виду еще одно преимущество. Эта трава появляется в открытой почве и умирает так быстро, что другие растения просто не успевают достаточно развиться, чтобы конкурировать с резушкой. Поэтому она проводит всю свою короткую жизнь и дает семена в сравнительно комфортных условиях. Поразительно, что случай с *A. thaliana* буквально подтверждает мысль первого исследователя старения как программы Августа Вейсмана о том, что высокоорганизованные существа «носят в себе семена смерти» (см. выше эпиграф к этому разделу).

многолетние деревья. Например, различные виды однолетних трав, таких как *Sonchus* и *Echium*, на изолированных островах эволюционировали в древовидные многолетние растения из их континентальных однолеток [21,153,113]».

Среди многолетних растений есть примеры организмов, многие годы размножающихся вегетативно, затем переключающихся на половое размножение и гибнущих после созревания семян (рис. II.2.2.4).



Рис. II.2.2.4 Феноптоз бамбука. Ботанический сад в Гетеборге, Швеция. Начало июля (фото И.Смирновой).

Ряд видов бамбука имеет фиксированную продолжительность жизни, определяемую сроком цветения. Этот срок свой у каждого вида бамбука, варьируя от 6 лет (зацветает на шестой год жизни) до 120 лет (зацветает на сто двадцатый год). Агава (рис. II.2.2.5) и мадагаскарская пальма *Ravenala madagascariensis* (рис. II.2.2.6), зацветающие соответственно на десятый и сотый год, гибнут тотчас вслед за созреванием семян.



Рис. П.2.2.5 Агава живет 10 лет, цветет и погибает. Удаление цветonoстного побега перед цветением увеличивает продолжительность жизни до 100 лет [421].



Рис. П.2.2.6 Гиганские мадагаскарские пальмы («дерево путешественников», *Ravenala madagascariensis*) жили около 100 лет, зацвели в 2010 году и погибли сразу же после плодоношения.

Еще дольше живет растение *Puya reimodii* в Андах: после 150 лет вегетативного размножения, она зацветает и вскоре гибнет. Однако даже этому долгожителю далеко до лишайников, найденных в Антарктиде и на Аляске: их возраст более 10 тыс. лет, а максимальная продолжительность вегетативной жизни просто неизвестна. На агаве был поставлен эксперимент, когда регулярное удаление цветоноса у зацветшего растения многократно продлевало его жизнь [377,421,321,228].

Во многих случаях смерть растения-родителя тотчас после созревания семян имеет очевидный биологический смысл: надо дать место потомкам. Заросли бамбука в дикой природе настолько густые, что молодые побеги не могут конкурировать с родительскими растениями, если они (родители) не освободят пространство «под солнцем» и там, где доступны влага и питательные вещества почвы [330]. Такую же роль играет смерть тропического дерева *Tachigalia versicolor* после созревания плодов, чтобы образовать просвет в пологом лесу [259].

II.2.3 Феноптоз у беспозвоночных.

*Мой конек вороной,
Передай, дорогой,
Что я честно погиб за рабочих!*

Н.Кооль

“В бой идут одни старики”. Статья, опубликованная в 2012 г. в журнале *Science* Робертом Ханусом и его чешскими коллегами-биологами, называлась **«Взрывающийся рюкзак старых термитов»**. [335]. Известно, что эти общественные насекомые разделены на касты: царица и её мужья обеспечивают размножение многочисленной семьи, крупные солдаты защищают семью от врагов, а мелкие рабочие разгрызают древесину, которая служит пищей для термитов, культивирующих в своем кишечнике особые бактерии. Эти бактерии-симбионты располагают ферментом целлюлазой, отсутствующей у животных. Целлюлаза расщепляет целлюлозу, полимерный углевод, образующий древесину, на мономеры глюкозы. Жвалы, которыми рабочие грызут древесину, со временем затупляются, так что производительность работы маленьких трудоголиков неуклонно падает. Чешские ученые заметили, что параллельно с затуплением жвал у рабочих на границе грудного отдела и брюшка появляются

два тёмно-синих пятна, размер которых растёт пропорционально возрасту насекомого. Когда пятна достигают внушительных размеров, рабочие меняют профессию и начинают активно участвовать в схватках с врагами – другими термитами или питающимися термитами беспозвоночными. При попытке врага схватить тщедушного рабочего «поперек живота» тот внезапно взрывается, распыляя вокруг ядовитую жидкость. Биохимический анализ синих пятен показал, что они содержат один-единственный белок-фермент – фенолоксидазу гемоцианинового типа. Этот фермент катализирует образование какого-то ядовитого взрывчатого соединения из безобидного вещества-предшественника, вырабатываемого в слюнных железах рабочего. Железы надёжно отделены от пазух с синим ферментом, так что взрывоопасная смесь образуется только при повреждении врагом тканей атакуемого им рабочего. В результате гибнут оба: враг и жертва.

...У людей одиноких или живущих в крайней бедности принято откладывать деньги на собственные похороны. Термит-рабочий всю жизнь откладывает синий фермент, чтобы умереть героем, отдав жизнь за родной термитник.

*Ряд других случаев феноптоза беспозвоночных описан в части I, раздел 2.3. Здесь мы позволим себе привести ещё только один такой пример, а именно жизненный цикл цикады. Вот как он описан в книге Дж. Миттельдорфа «Гены самоубийства» [228]. Личинка цикады живёт в почве годами (некоторые виды до семнадцати лет), после чего превращается во взрослую форму (имаго), спаривается с половым партнёром и умирает (самец вскоре после роения, а самка – спустя некоторое время после откладывания яиц). Причиной смерти служит острый феноптоз из-за внезапного обезвоживания организма насекомого. Такой *modus vivendi* имеет глубокий биологический смысл, безусловно выработанный многими тысячами лет эволюции. Если бы цикады выживали после спаривания и размножались многократно, они, с одной стороны, уничтожили бы растения, служащие им пищей, а с другой стороны, способствовали бы размножению птиц, которые любят лакомиться этими крупными беспозвоночными. Ни того, ни другого не происходит, если роение цикад случается всего раз в 17 лет.*

II.2.4 Феноптоз у позвоночных

*Звериный царь собрал Большой
Хурал.*

Голосовали очно и заочно.

Беспорную победу одержал

Блок позвоночных и беспозвоночных.

В. Агол

Не только беспозвоночные, но и позвоночные также демонстрируют примеры острого феноптоза, связанные с размножением.

Самоубийством кончают свой жизненный путь самцы австралийской сумчатой мыши. Они погибают через пару недель после гона под действием собственного феромона, который первоначально использовался ими для привлечения самки. Феромон рецептируется вомероназальным органом самца. Возникающий при этом сигнал при длительном воздействии каким-то образом блокирует контрольные функции гиппокампа в отношении гипоталамуса. В результате наступает сильнейший стресс из-за повышенной продукции кортикостероидов, адреналина и норадреналина и, как следствие, нарушение солевого обмена, ведущее к острой почечной недостаточности. Кастрирование самцов или их содержание отдельно от самок увеличивает продолжительность жизни самцов до таковой у самок [26]. Показательно, что австралийская мышь, как и дрожжи (см. выше), использует феромон в качестве орудия феноптоза, хотя биохимические механизмы действия этого орудия в двух названных случаях оказываются совершенно различными.

У южноамериканского мелкого сумчатого *Gracilinanus microtarsus* самцы погибают сразу после спаривания, а самка – чуть позже, после завершения периода лактации (A. Vercesi 2013, личное сообщение). Описаны однократно размножающиеся виды среди некоторых земноводных и пресмыкающихся и у многих рыб

[228]. Все примеры, перечисленные в этом разделе, можно отнести к такому способу ускорить эволюцию, как увеличение разнообразия потомства. Это разнообразие будет больше, если отцом или матерью можно стать только один раз (мы уже отмечали данное обстоятельство, объясняя, почему существуют однократно размножающиеся растения).

Описанное выше быстрое запрограммированное старение однолетних растений можно сравнить с прогерией (ускоренным старением) тихоокеанского лосося. Перед нерестом эта рыба превращается в горбушу — нелепое горбатое существо со ртом, не пригодным для поглощения пищи. Горбуша погибнет скорее после нереста. Гибель лосося напоминает ускоренное кино, где прокручивается за пару недель вся программа старения, начиная с падения иммунитета и кончая жестоким остеопорозом в костях, саркопенией скелетных мышц, утончением кожи и появлением раковых опухолей [439]. Зоологи долгое время полагали, что ускоренное старение лосося есть следствие тяжелой работы, совершенной им, когда он плывет против течения реки к ее истокам, преодолевая порой расстояния в тысячу километров. Эта гипотеза рухнула, когда выяснилось, что превращение в горбушу наблюдается даже тогда, когда место нереста соединяется с океаном протокой длиной всего в несколько сот метров [439]. Сигналом к включению программы прогерии служит, по-видимому, смена морской воды на пресную в качестве среды обитания рыбы. С. Остад считает, что прогерия лосося и медленное старение высших позвоночных имеют совершенно разную природу: ускоренное старение есть программа, а медленное – результат накопления ошибок [8]. Этому объяснению противоречит отмеченная выше общность многих признаков двух типов старения¹¹.

¹¹ Т. Мальдонадо и сотрудники [211-213] обнаружили в мозгу горбуши пептиды амилоидных бляшек, которые возникают с возрастом у людей, страдающих болезнью Альцгеймера (об общности закономерностей прогерии человека и его «нормального» старения см. [154]).

ГЛАВА II.3.Примеры быстрого фенотоза у многократно размножающихся позвоночных.

II.3.1 Зубастый карпик: хотя жизнь коротка, но надо успеть постареть.

Замечательный результат был получен при изучении старения различных видов мелкой африканской рыбки - зубастого карпика рода *Nothobranchius* [355]. Оказалось, что продолжительность жизни отдельных видов этого рода варьирует в пять раз в зависимости от того, где обитает данный вид в дикой природе. Так, *N. furzeri* из пересыхающих водоемов в Зимбабве живет всего 3 месяца, что соответствует периоду дождей в этой стране. *N. rachovii* и *N. kuhntae* из Мозамбика, где выпадает вчетверо больше осадков, живут 9,5 месяцев, а *N. guentheri* из Занзибара (влажный климат с двумя дождливыми сезонами) – более 16 месяцев. У рыбок самого короткоживущего вида *N. furzeri* рост и половое созревание завершаются за месяц, после чего самки многократно нерестятся в течение оставшихся двух месяцев, пока водоем не пересохнет. Из икры, благополучно пережившей засуху, на следующий год вылупятся мальки. Поразительно, что за два последних месяца жизни рыбка успевает состариться, демонстрируя весь набор старческих признаков (уменьшение подвижности, потеря «исследовательского» поведения в открытом пространстве, горбатость и другие проявления остеопороза, накопление липофузциновых гранул в печени, резкое увеличение β -галактозидазной активности в фибробластах кожи и т.д.) [355].

У видов того же рода, живущих дольше, завершение роста и половое созревание наступает гораздо позднее. Соответственно, позже появляются и биомаркеры старения. Существенно, что указанные различия сохраняются при аквариумном содержании

животных, т.е. они предопределены генетически и уже не зависят от сиюминутных условий существования [355]. Создается впечатление, что рыбки короткоживущего вида стремятся успеть постареть за тот короткий период жизни, который им отпущен на воле. Важно также, что программа старения имеет сходные проявления у самых отдаленных видов позвоночных – от рыб до человека. Этот консерватизм – безусловное свидетельство древности данной программы.

II.3.2 Альтруизм вплоть до самопожертвования среди животных

А.В. Марков начал одно из своих выступлений с описания поведения чайки, заметившей, что рыбаки вытащили сеть с богатым уловом. Вместо того, чтобы наброситься на лакомство, птица немедленно поднимает громкий крик, тут же собирающий возле сети всю птичью стаю. Животное рискует частью своего обеда, который вполне может достаться сородичам, тем самым стремясь этих сородичей подкормить.

Зоологам и охотникам хорошо известны многочисленные случаи, когда самка, рискуя жизнью, уводит хищника от своего малолетнего потомства. В случае неудачи гибель самки безусловно можно рассматривать как случай фенотоза в результате реализации определенной поведенческой программы, записанной в генах животного.

Менее очевидны случаи биохимического фенотоза, когда альтруистическое самоубийство обусловлено таким изменением обменных процессов на клеточном уровне, которое оказывается заведомо губительно для индивида. Выше мы уже упоминали, что бактерия *E.coli*, заразившись тем или иным бактериофагом, включает систему самоубийства и гибнет раньше, чем бактериофаг в ней размножится. Она либо делает свою мембрану проницаемой для ионов H^+ (так что становится невозможным синтез АТФ при дыхании), либо одним из двух

способов прекращает синтез белков (как своих, так и бактериофага). Клетка умирает, так и не став рассадником эпидемии в популяции.

По-видимому, подобные механизмы противоэпидемиологической защиты действуют и у животных. **Интересен случай септического шока. Этот смертельный синдром вызывается так называемым эндотоксином грам-отрицательных бактерий. Эндотоксин – липополисахарид (ЛПС) внешнего слоя клеточной стенки таких бактерий. Веществ данного класса у животных просто не существует, так что его появление в кровяном русле означает попадание туда бактерий. ЛПС узнается одним из белков крови, который его связывает. Комплекс этого белка с ЛПС в свою очередь узнается специальным белком-рецептором клеток эндотелия кровеносных сосудов. Тройной комплекс «ЛПС+белок крови+рецептор» активирует цепь событий, приводящих к воспалению и апоптозу [91,160,322]. На первых порах все это выглядит как борьба макро- и микроорганизмов. Поражает, однако, что роль микроба в такой борьбе абсолютно пассивна: бактерия не выделяет ЛПС в среду, он освобождается только в результате распада стенки бактерии, гибнущей под воздействием определенных факторов макроорганизма (этим ЛПС принципиально отличается от экзотоксинов – химического оружия бактерий, выбрасываемого наружу живой бактериальной клеткой для её борьбы с макроорганизмом)¹². В общем-то бактерия виновата только тем, что её узнали. Еще более поразительно, что по мере увеличения концентрации ЛПС в крови процессы воспаления и апоптоза нарастают как снежный ком и, никак не сдерживаемые макроорганизмом, вызывают его быструю смерть.**

Трудно удержаться от аналогии с бактерией, заразившейся бактериофагом и по существу покончившей с собой, чтобы не стать рассадником инфекции. Если бактерий в кровотоке мало, что каскад событий, запускаемых ЛПС, ведет к ликвидации

¹² В этой борьбе микроб заинтересован лишь в сдерживании защитных систем животного, а не в его гибели [155,156].

инфекции (это достигается, прежде всего, за счет активации воспалительной системы) и выздоровлению. Если же организм не может справиться с инфекцией, тот же ЛПС становится его убийцей, фактором, вызывающим феноптоз [322]. Стандартное объяснение септического шока тем, что организму не удается контролировать развязанные им реакции, неубедительно. В организме есть, например, система сжигания практически всех имеющихся в нем веществ посредством окислительных ферментов митохондрий, которые, выйдя из-под контроля, могли бы уничтожить нас с вами за считанные минуты, но никто и никогда не наблюдал подобной смерти. Логичнее предположить, что высшие существа следуют в этом случае принципу, изобретенному еще прокариотами: заразился – постарайся не допустить размножения патогена, а если это не удастся – самоликвидируйся.

Не исключено, что смерть от рака также запрограммирована, имея своей целью очистку популяции от особей, допустивших накопление слишком многих ошибок в своей ДНК. В противном случае эти ошибки могли бы привести к появлению в потомстве тех безнадежных монстров, о которых пишет Льюис применительно к бактериям[185]. Идея о том, что рак может быть тем способом, каким популяция стремится избавиться от особей с повышенным мутационным грузом, была высказана С.С. Соммером в 1994 [340] и затем развита В.Н. Манских [425,426] и А.В. Лихтенштейном [424,226,417] (см. также [226]).

ГЛАВА II.4. Возражения против концепции старения как программы.

II.4.1 Загадка признаков, контрпродуктивных для организма.

Мир, в котором мы живем, еще можно понять как результат неразберихи и случая. Но если он является результатом сознательно избранной цели, то эта цель, видимо, принадлежит врагу рода человеческого.

Б. Рассел

Среди возражений «пессимистов» есть одно, на которое «оптимисты» до сих пор действительно затрудняются дать окончательный ответ. Это вопрос о том, каким образом программа старения могла быть отобрана естественным отбором, если она контрпродуктивна для индивида.

Как должно быть ясно из изложенного выше, когда речь шла о быстром фенотипе, существует целый ряд контрпродуктивных программ, которые, несмотря на очевидный вред для организма, закрепились в геномах живых существ в процессе биологической эволюции. Среди них не только смерть сразу после размножения, но и быстрое старение многих однолетних растений. В последнем случае выявлены гены, необходимые для убийства растений после созревания семян, и идентифицирован один из ядов, используемых как орудие такого убийства – абсцизовая кислота. От всех этих явлений старение животных отличается лишь своим более медленным темпом.

Одна из возможностей, объясняющих отбор контрпродуктивных программ, состоит в том, что они осуществляются *бифункциональными белками*, несущими, наряду с функцией, вредной для организма, также и другую, чрезвычайно полезную функцию, исчезновение которой летально. Так, цитохром *c* участвует в апоптозе, вызванном АФК, которые, по нашему мнению, играют ключевую роль в старении животных. Эту свою контрпродуктивную функцию (участие в процессе старения) цитохром *c* осуществляет, выйдя из митохондрий в цитозоль и взаимодействуя там с белком Araf-1. Казалось бы, мутация, инактивирующая ген цитохрома *c*, могла бы предотвратить старение и, тем самым, дать преимущества мутантному животному в борьбе за существование. Однако у цитохрома *c* есть и другая, «светлая» функция – перенос электронов по дыхательной цепи митохондрий. Исчезновение цитохрома *c* привело бы к остановке митохондриального дыхания, как если бы животное отравили цианидом. Интересно, что связывание цитохрома *c* с Araf-1 и его партнерами по дыхательной цепи (цитохромом *c*₁ или цитохромоксидазой) идет за счет ионного взаимодействия «венчика» катионных групп лизинов цитохрома *c* с анионными группами дикарбоновых кислот Araf-1 [395], цитохрома *c*₁ и цитохромоксидазы [444]. Быть может, эволюцией был отобран для участия в старении именно цитохром *c*, поскольку этот небольшой (всего 104 аминокислоты) однодоменный белок уже участвовал в жизненно важной функции - дыхании и мутация в соответствующем гене, нарушающая взаимодействие цитохрома *c* с Araf-1, с высокой вероятностью приводила бы к нарушению также и функции дыхания. Тем не менее, в нашей группе было показано, что замена одного из лизинов из катионного венчика цитохрома *c* (K72) на триптофан дает белок, полностью активный в дыхательной функции, но образующий неактивный комплекс с Araf-1. Мутант K72W *in vivo* оказался вполне жизнеспособным (как и полученные из него фибробласты [305,428]). В настоящее время исследуется старение мутантных мышей.

Альтернативная функция обнаружена и у белка Araf-1. Выяснилось, что он вовлечен в каскад процессов, обеспечивающих остановку клеточного цикла (т.е. деления клеток) в ответ на повреждение

ДНК. При этом Araf-1 перемещается из цитозоля в клеточное ядро, где взаимодействует с чек-пойнт-киназой 1 [398]. Следующий фермент все в том же апоптозном каскаде, где участвует цитохром с и Araf-1, - это каспаза 9. Кроме апоптоза, она оказалась необходимой для дифференцировки стволовых клеток в мышечные [233]. Абсцизовая кислота, вызывающая гибель однолетних растений, — фитогормон, регулирующий целый ряд жизненно-важных процессов у растений, таких как развитие зародыша, размножение, деление клеток и их удлинение, защита от стрессов и т.д. Так что не спешите называть это вещество «смертельным ядом». Кстати, абсцизовая кислота обнаружена в мозге и других тканях млекопитающих, где её функция остается пока совершенно не ясной [176,31]¹³.

Итак, очевидная вредность программы старения для индивида еще не означает, что она не могла быть отобрана эволюцией. Несомненный факт состоит в том, что контрпродуктивные программы существуют и, стало быть, старение вполне может быть одной из таких программ.

¹³ Далеко не очевидно, что нам уже известны все механизмы биологической эволюции. В частности, никто не исключил участие в ней гениального биоинженера, экспериментировавшего с механизмом эволюции где-то на далекой планете. Семена этой неземной жизни, сконструированные разумным существом, могли быть затем занесены с метеоритом на Землю. К великому сожалению, подобная гипотеза все объясняет, но ничего не предсказывает и поэтому не может считаться *рабочей* гипотезой, не говоря уже о мудрой максиме Бертрана Рассела, вынесенной эпиграфом этого раздела нашей книги. Что же касается гипотезы, то, как говорил великий Френсис Крик, «биолог должен руководствоваться хорошим рабочим правилом, что эволюция гораздо умнее его». По Дж. Миттельдорфу [228], гены старения могут быть в значительной степени защищены от мутаций наподобие тому, как это произошло с генами, кодирующими ключевые ферменты метаболизма [386,334,14,349]. (О неравномерности накопления мутаций в различных генах см. также [388]). Другим механизмом, способствующим сохранению программ, контрпродуктивных для организма, могло бы быть наличие параллельных путей их реализации. Тогда мутация в одном из путей не приводила бы к полному выключению программы [228].

II.4.2 Разброс в продолжительностях жизни отдельных индивидов. Зачем нужна программа старения, если организму все равно суждено когда-то сломаться?

Поразительно, что сложное многоклеточное существо, совершив очевидно чудесный подвиг морфогенеза, должно оказаться неспособным решить гораздо более простую задачу поддержания того, что уже создано.

Дж. Уильямс [384]

Если старение - программа, то почему она действует так не точно: почему, например, одни индивиды живут заметно дольше (или, наоборот, короче) других индивидов того же вида? Этот вопрос часто ставят противники концепции старения как программы. Мы специально исследовали данную проблему вместе с известными геронтологами Л.А. и Н.С. Гавриловыми [411]. Было проведено сравнение сроков а) начала менструаций, б) прекращения менструаций и в) смерти одних и тех же женщин в США. В каждом из трех случаев значения разброса были нормированы на среднюю величину того возраста, когда происходит каждое из этих трех событий. Оказалось, что разбросы для начала и прекращения менструаций практически совпадают. Это – существенное указание, что признак онтогенеза (начало менструаций) ведет себя так же, как признак старения (исчезновение менструаций). Для смертности разброс был несколько выше, но все еще того же порядка. Отмеченное превышение неудивительно, так как смерть наступает не только из-за старения, но и по причинам, не зависящим от возраста.

Еще один аргумент геронтологов-пессимистов: «Зачем программировать старение, если организм столь сложен, что все равно рано или поздно износится и сломается?» [446]. Однако далеко не очевидно, что системы, отобранные миллиардами лет биологической

эволюции, должны сами по себе приходить в негодность в те краткие сроки, которые отпущены для жизни индивида (см. мнение Дж. Уильямса [384] в эпиграфе к этому разделу). Так, бактерии, найденные в залежах кристаллической соли, которым ~250 млн. лет, оказались вполне жизнеспособными [373]. Один из белков кристаллинов в хрусталике кита может существовать, будучи однажды синтезированным, не менее 200 лет, причем единственное изменение, обнаруженное за это время, – спонтанная L-D-изомеризация составляющих его аминокислот (для аспартата - 2% за каждые 10 лет) [101].

Следует иметь в виду, что живые системы пытаются поставить под свой контроль все происходящие в них явления, стараясь вообще избежать спонтанных процессов или хотя бы свести их к минимуму. Вопрос о жизни и смерти - важнейший для организма, и поэтому вряд ли эволюция оставила его полностью на произвол судьбы.

Гипотеза о спонтанном стохастическом старении как о причине смерти противоречит тому факту, что даже среди животных, к которым относятся наиболее сложно устроенные организмы, существуют нестареющие виды: беспозвоночные (морской еж, крупные крабы, моллюски-устрицы и жемчужницы), рыбы (камбала, осётр, щука, акула, северный вид морского окуня), земноводные (жаба), пресмыкающиеся (гигантская черепаха, крокодил), птицы (альбатрос¹⁴, кайра, ворон) и, наконец, млекопитающие (наиболее крупные виды китов, голый землекоп, а также, по-видимому, слепушонка, летучая мышь и некоторые другие). Эти примеры свидетельствуют о том, что нестареющие отличаются от стареющих не большей простотой своего

¹⁴ По данным Лекомте и др [177], великовозрастные альбатросы (живут более 50 лет), гнездящиеся на островах Индийского океана, залетают в поисках пищи в воды Антарктики, в то время как особи молодых и средних лет никогда не пересекают Южный полярный круг. Наблюдение велось с помощью спутника и укрепленных на теле животного датчиков радиосигналов. Авторы искали какие-нибудь признаки старения альбатросов, чего раньше никогда не находили у этих птиц, растущих всю жизнь и внезапно умирающих в урочный час по неизвестной причине [228]. Увеличение дальности полетов Лекомте и сотрудники оценили как найденный, наконец, признак старения, что, конечно же, противоречит самому определению старения как возрастного *ослабления* жизненных функций, а не их усиления.

устройства, а чем-то совсем другим. Так, нестареющий северный морской окунь вряд ли проще устроен, чем его стареющий южный собрат (продолжительность жизни всего 12 лет). Нестареющая жаба не проще стареющей лягушки, крокодил – ящерицы, летучая мышь – землеройки, а голый землекоп – полевой мыши. Последняя пара особенно интересна, поскольку оба животных, стареющее и нестареющее, небольшого и почти одинакового размера, генетически достаточно близки (мелкие грызуны) и к тому же хорошо переносят неволю.

Но эта проблема заслуживает того, чтобы её рассмотреть более подробно, т.к. она в точности соответствует главной теме нашей книги.

ГЛАВА II.5. Жизнь без старости. Старение – программа необязательная для организма, если он больше не заинтересован в своей дальнейшей эволюции.

II.5.1 Голый землекоп – млекопитающее, утратившее программу старения.

Мы с мамой в Африке живем,
А в джунглях жизнь – не шутка!
Там страшно ночью, страшно днём,
А в промежутках жутко...

Р. Муха

Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*, *Rodentia: Bathyergidae*, рис. I.4.1) – вид мелких африканских грызунов, максимальная продолжительность жизни которых в лабораторных условиях достигает по крайней мере 32 года. Многие заболевания, например рак, атеросклероз, диабет, иммунодефициты, инфекционные болезни, а также некоторые виды боли у этих животных не обнаружены. Они живут большими сообществами, состоящими из «царицы», имеющей несколько сексуальных партнеров, и до 200 «подчиненных». Только «царица» и ее «мужья» принимают участие в размножении. Они обитают в центре обширного подземного лабиринта размером с футбольное поле, сделанного предпочтительно в скальной породе, и, будучи надежно защищены своими «подчиненными», не имеют врагов. В лабораторных условиях голые землекопы умирают очень редко и по не известным пока причинам (считается, что из-за стычек с сородичами, иногда случайно кончающимися смертельным исходом [73]). Уровень их смертности не зависит от возраста

[33]¹⁵. В отличие от общественных насекомых типа пчел или муравьев, «царица» и «мужья» землекопов изначально морфологически не отличаются от «подчиненных». После смерти «царицы» ее может заменить любая самка, ранее служившая в подчинении. Разительное и очевидное отличие голого землекопа от мыши состоит в том, что функция размножения монополизирована «царицей» и ее «мужьями», хорошо защищенными от внешних врагов и голода большим коллективом «подчиненных». По существу «царица» и «мужья» выведены из-под давления естественного отбора. Отсутствие врагов – общее свойство всех видов нестареющих животных, перечисленных выше: морского ежа с ядовитыми колючками; жабы с кожными железами, образующими сильнейшие яды; крупных крабов и черепах, а также жемчужниц и устриц с их прочными панцирями или раковинами; огромных хищников типа акул и крупных птиц, вооруженных острым клювом и мощными когтями; гигантских китов, стадам которых не страшны никакие противники, и, наконец, голого землекопа – мелкого существа, создавшего многочисленный социум с немногими привилегированными особями, которым доверена функция размножения и, стало быть, участия в эволюционных процессах.¹⁶

Голый землекоп интересен еще прежде всего тем, что, как и мы с вами, дорогой читатель, относится к классу млекопитающих, но более удобен для всяческих исследований, чем, например, другое нестареющее млекопитающее – гренландский кит. Замечательно также, что землекоп – достаточно близкий, но нестареющий родственник стареющих мышей и крыс, классических объектов исследования биолога-экспериментатора,

¹⁵ Этим землекоп отличается от большинства живых существ, включая человека. Для 10-летнего ребенка вероятность умереть в течении следующего года 1 к 3000, у 25-летнего мужчины – 1 к 1500. Каждые следующие 15 лет эта вероятность вновь удваивается (в 40 лет – 1 к 750 и т.д.) [228].

¹⁶ В дикой природе (экваториальная Африка) солдаты-землекопы живут всего около трех лет, погибая в борьбе со змеями или полчищами землекопов из соседних общин. Поскольку они не размножаются, их участие в эволюции оказывается практически невозможным, а стиль жизни хорошо описывается эпиграфом к этой главе.

уже изученных вдоль и поперек. В этом его преимущество перед летучей мышью, также, по-видимому, нестареющим млекопитающим, но не имеющим для сравнения какого-нибудь стареющего родича. (Более подробно ряд биохимических особенностей голого землекопа мы рассмотрим ниже в разделе II.6.6.2).

Когда мы говорим, что у всех нестареющих нет врагов в дикой природе, то это, конечно, не означает, что достаточно обезопасить животное от врагов, чтобы оно тут же стало нестареющим. Любое лабораторное животное не имеет проблем с врагами-хищниками, но не теряет способности стареть. Вероятность смерти лабораторных мышей, в отличие от голого землекопа в тех же лабораторных условиях, неуклонно растет с возрастом. Наш друг, московский геронтолог А. Халявкин как-то обронил в дискуссии, что и голый землекоп, и кит, и летучая мышь как-то стареют, но *иначе*, чем остальные млекопитающие. С этим трудно спорить. Иначе – это, как мы полагаем, означает: *гораздо медленней и без участия специальной биологической программы старения, записанной в их генах.*

Есть два обязательных признака, по которым запрограммированное старение легко отличить от других явлений изнашивания организма. Во-первых, эта программа вызывает *постепенное* ослабление *многих* ключевых функций живого существа, в то время как для смерти достаточно внезапного выпадения одной-единственной жизненно важной функции. Т.е. биологическое старение – это не просто самоубийство, каковым являются случаи острого фенотоза. Во-вторых, это *согласованное* ослабление различных функций, иначе организм быстро скатился бы в острый фенотоз. Биологическое старение – это реализация программы медленного фенотоза. Выше мы упоминали о случае чисто химического старения, не запрограммированного в геноме, когда речь шла об L→D-изомеризации белков-кристаллинов в хрусталике кита. Этот спонтанный, самопроизвольный процесс ведет к тому, что у 200-летнего животного около 40% L-аспартата в кристаллине превращается в D-

изомер, что должно пагубно сказаться на свойствах этого белка, вызвав помутнение хрусталика¹⁷. Другими примерами незапрограммированного, «химического» старения могут быть процессы карбонилирования и дезамидирования белков (см. ниже, раздел II.6.6.1).

II.5.2. Способность эволюционировать – ключевое свойство большинства живых существ, а старение – один из механизмов, ускоряющих их эволюцию.

В 1989 г. Р. Докинз [71] ввел в научный обиход термин «evolvability» (способность к эволюции, или «эволюционируемость»). По мнению М. Киршнера и Дж. Герхарта [159], такая способность, присущая всем организмам, возникшим благодаря биологической эволюции, неодинакова у разных видов. У тех из них, которые захватывали новые области обитания, естественный отбор в значительной степени шел в сторону увеличения способности эволюционировать, что происходило иногда в ущерб интересам индивида.

В части I, раздел I.5 мы предложили схему мысленного эксперимента, иллюстрирующего, каким образом постепенное снижение жизненных функций при старении может ускорить эволюцию (история о лисе и двух зайцах, умном и глупом) [323]. Существенно, что молодая (т.е. более многочисленная и интенсивнее размножающаяся) часть популяции не будет участвовать в таком эксперименте, служа гарантией стабильности всего того, что уже достигнуто эволюцией. В то же время, стареющая часть популяции может себе позволить несколько изменить генотип, инициировав тем самым отбор какого-то нового свойства. Если это свойство будет

¹⁷ Не исключено, что загадочное выбрасывание китового стада на берег связано с тем, что наиболее старый (а значит и самый крупный) кит-вожак заболел катарактой и, чтобы видеть, нуждается в хирургической операции по замене своего хрусталика с уже негодным кристаллином на искусственный. А пока у китов это еще не практикуется, вожак ведет стадо из океана на берег, который он уже не видит, давая повод для остряков шутить, что только те киты выбрасываются из воды, которые уже накупались.

действительно полезным, то оно будет закреплено в потомстве. Если же у нового признака окажутся неблагоприятные побочные эффекты, потенциально разрушительные для вида, признак не пройдет сито отбора, а сам эксперимент вряд ли будет иметь серьезные последствия для вида, поскольку старых особей не так уж много, размножаются они не так активно, как молодые, и вскоре просто вымрут [В.П. Скулачев, не опубликовано]. Таким образом, оказывается, что молодые отвечают в основном за консерватизм наследственности, а стареющие – за её изменчивость. Последнее облегчается тем обстоятельством, что мутации, основа изменчивости живых организмов, накапливаются с возрастом. Подобная эволюционная стратегия напоминает одну особенность полового диморфизма многих видов птиц, где самка – серенькая, безголосая и вообще не склонная «высовываться» («консерватор»), а самец – пестрый, голосистый, активный, как бы сам подставляется в опасных ситуациях («революционер») [396,412]. Другой функцией старения как механизма, способствующего эволюционному процессу, может быть увеличение разнообразия особей в популяции. По остроумному утверждению Дж. Миттельдорфа, нельзя отобрать более крупных индивидов, если все они одного роста [228]. Старение ведет к изменению свойств организма, развивающемуся с несколько разной скоростью у разных особей, что неизбежно имеет следствием дивергенцию признаков, зависящих от возраста.

Дж. Миттельдорф указывает еще на одну возможную функцию старения – создание когорты более слабых организмов, играющих роль «демографического буфера» в неблагоприятных условиях. Старые как более слабые и уступающие молодым по своей репродуктивной способности, первыми примут на себя удар ухудшающихся условий (например, появление нового врага), защитив на какое-то время здоровое, сильное и быстрее размножающееся ядро популяции [228].

Ясно, что все перечисленные выше функции старения смогут оказаться полезными, как все в эволюции, лишь для будущих поколений. Что же касается индивидов данного поколения, то для них старение

безусловно вредно. Оно, это поколение, по существу, страдает «за гремучую доблесть грядущих веков», как сказал Осип Мендельштам.

Успешную эволюцию вида нельзя представить себе без «коэволюции» других видов той же экосистемы [228]. В качестве примера ситуации, когда попираются интересы партнеров по экосистеме, Дж. Миттельдорф [228] приводит пример с саранчой Скалистых гор (*Melanopsis spretus*). В 1874 г. площадь, пораженная этим видом насекомых, составила около полумиллиона квадратных километров (это того же порядка, что площадь всей Калифорнии). После саранчи на всей гигантской территории не осталось ничего зеленого, а почва была покрыта слоем яиц, готовых дать на следующий год новое поколение прожорливых насекомых. Однако этому поколению есть было уже нечего, и оно все вымерло. Его гибель произошла, как пишет автор, «не потому, что индивиды саранчи были недостаточно «приспособлены». Она случилась потому, что эти индивиды были слишком агрессивны и слишком плодовиты». Примером умеренности и учета интересов также и других членов экосистемы могут быть цикады, а также птицы-долгожители (пингвины, чистиковые, кондоры, грифы, орлы, альбатросы), откладывающие только одно яйцо. Если это единственное яйцо разобьется, птица откладывает другое, но никогда – два сразу [228]. Как пишет антрополог А.А. Карр-Саундерс [46], популяции первобытных охотников, сохранявшие свою численность в течение многих тысяч лет, применяли сразу несколько способов ограничения роста своей численности: от аборт до умерщвления новорожденных. М.Е. Гилпин в своей книге [103] описывает случаи, когда эволюция хищников в экосистеме организована таким образом, чтобы оградить жертвы от их полного истребления этими хищниками. Как пишет Дж. Миттельдорф, «нельзя создать стабильную экосистему из видов, особи которых стремятся схватить столько, сколько способны утащить, и размножаются так быстро, как только могут» [228].

Замечательный пример такого явления дает эволюция львов и буйволов. На рис. П.5.2.1 дана фотография огромного стада буйволов, покидающего место водопоя. В арьергарде стада – четверо львиц,

добывающих пищу для своих прайдов. Первая из хищниц находится всего в нескольких метрах от последних буйволов. Огромные животные не пытаются забодать и затоптать своего врага, явно намеренного спокойно следовать за стадом. Такая тактика объяснима, если учесть хорошо известный зоологам факт: львица никогда не нападет на буйволят. Она отслеживает взрослых животных, ослабленных старостью, инфекциями или ранами, и очищает стадо от особей арьергарда, которые систематически сдерживают темп движения основной массы животных, да к тому же могут оказаться еще и источником инфекций.



Рис. II.5.2.1 Четыре львицы преследуют стадо буйволов в Африке. Фото National Geographic <http://nat-geo.ru/article/1339-uzyi-vrazhdyi/photo/6010/#foto>

Итак, существует довольно большая группа нестареющих видов животных, включая некоторых млекопитающих, у которых программа старения не функционирует. У тех видов (включая *Homo sapiens*), где эта программа задействована, она служит одним из механизмов ускорения эволюции, повышающим давление естественного отбора на постепенно слабеющих с

возрастом особей. Применительно к человеку – старение есть вредный атавизм, поскольку человек перестал полагаться на слишком медленный темп своей эволюции и вместо приспособления к среде обитания предпочел приспособлять эту среду для своих нужд.

ГЛАВА II.6. Как может быть устроена программа старения?

II.6.1 Старение: медленное отравление организма ядами, которые он сам же образует

Известны ядовитые соединения, образуемые в ходе нормального обмена веществ в любой клетке нашего организма. Назовем наиболее встречающиеся. Это 1) угарный газ (СО), 2) альдегиды и кетоны и 3) активные формы кислорода (АФК). Яды первых двух типов образуются исключительно ферментативно и поэтому могут полностью контролироваться организмом. СО - неизбежный побочный продукт распада гема [354,209,27,19]. Альдегиды и кетоны также образуются из биологических соединений, но в отличие от СО, некоторые из них относятся к основным питательным веществам (глюкоза, фруктоза, полисахариды) или универсальным промежуточным продуктам гликолиза – главного пути расщепления углеводов в наших клетках (фосфоглицериновый альдегид) [382]. Яды типа АФК возникают не только ферментативно, но и без участия ферментов. Это происходит, например, при одноэлектронном восстановлении молекулы O_2 посредством свободного радикала убихинона ($CoQ\cdot^-$), т.е. полувосстановленной формы природного хинона митохондрий, или при реакции Фентона, т.е. восстановлении перекиси водорода ионами Fe^{2+} или Cu^+ . На эти процессы организм может влиять лишь косвенно, регулируя уровень $CoQ\cdot^-$ или степень восстановленности ионов железа и меди [444]. Проблема АФК – относительно новая для организмов, т.к. большие количества кислорода в атмосфере – результат деятельности, прежде всего, самих живых организмов – зеленых растений и цианобактерий [444,330]. Дыхание появилось первоначально как один из способов антиоксидантной защиты клетки путем обезвреживания кислорода за счет его восстановления в безобидную воду электронами, отнятыми у питательных веществ (подробнее см. Приложение 3). **Чтобы**

убить организм, достаточно просто ослабить глубоко эшелонированную систему его защиты от АФК, а чтобы сделать это медленно, такое ослабление надо тщательно дозировать, понижая уровень антиоксидантов, либо повышая уровень АФК или их токсичность в течение всего периода взрослой жизни индивида.

II.6.2 Активные формы кислорода (АФК) как главный яд старения. Гипотеза об уменьшении клеточности.

Существуют многочисленные свидетельства того, что повреждение митохондриальной ДНК специфически участвует в регуляторном каскаде, который обуславливает старение как дрожжей, так и животных.

Полвека назад Д. Хармэн в США [123] и вслед за ним Н.М. Эммануэль в России [450] (рис. 2.6.1) развили мысль о том, что старение – результат повреждения биополимеров (в первую очередь ДНК) посредством АФК (подробнее об АФК см. Приложение 4). С тех пор было обнаружено множество свидетельств в пользу справедливости этого постулата, причем создалось впечатление, что первичной мишенью АФК при старении служит ДНК митохондрий [323,441,444,330].

Совсем недавно это положение было прямо подтверждено в элегантных опытах, выполненных в лабораториях Н.-Г. Ларсона, Т.А. Проллы и Г. Зассенхауза. Исследователи обнаружили, что экспрессия мутантной митохондриальной ДНК-полимеразы, сохранившей способность синтезировать ДНК, но утратившей возможность корректировать свои ошибки при этом синтезе, ведет к сильному увеличению частоты мутаций митохондриальной ДНК, значительному сокращению продолжительности жизни и гораздо более раннему появлению многих типичных признаков старения [229,360,168]. Группе

Зассенхауза, получившей мутацию в ДНК-полимеразе только в сердечной мышце, удалось предотвратить эффект этой мутации, давая «мутаторному» животному циклоспорин А, ингибитор процесса образования пор во внутренней мембране митохондрий, которые открываются с помощью АФК и тем самым губят митохондрии [229]. Затем в нашей группе и в лаборатории П. Рабиновича (США) было показано, что адресная доставка в митохондрии антиоксиданта SkQ1 или фермента каталазы, расщепляющей перекись водорода, резко замедляет старение «мутаторных» мышей (см. ниже, разделы II.7.2, II.7.3).

Уже нет сомнений, что с возрастом баланс систем генерации и обезвреживания АФК сдвигается таким образом, что возрастает как количество АФК, так и степень повреждений, вызываемых АФК. Подобная ситуация приводит к тому, что постепенно увеличивается число клеток, ушедших в апоптоз, запускаемый АФК. Погибшие клетки не заменяются в полной мере новыми, и в результате **при старении уменьшается общее число клеток в тех или иных органах и тканях.** Эта мысль впервые была высказана известным физиком Л. Силардом, другом А. Эйнштейна (рис. II.6.2.1).



Рис. П.6.2.1 Л. Силард (справа) и А. Эйнштейн

По Силарду [351], именно уменьшение «клеточности» органов служит главной причиной снижения жизненных функций – основного признака старения организма. Главная беда старения не столько в том, что каждая наша клетка работает все хуже, сколько в том, что клеток этих становится все меньше и меньше. Типичный пример – старческая саркопения, т.е. уменьшение числа клеток (миофибрилл) в скелетных мышцах. Создается впечатление, что в результате действия программы старения скелетной мускулатуры организм вынужден требовать от мышц выполнения тех же функций, несмотря на все уменьшающееся количество миофибрилл. Так же, по-видимому, устроено старение и у большинства других наших тканей. Все это напоминает политику хитрого фабриканта, который заставляет свой завод выпускать прежний объем продукции, сокращая при этом количество рабочих. Чтобы справиться с задачей, у коллектива тружеников есть только одна возможность: придумать что-нибудь новенькое и увеличить производительность труда.

Если верно предположение, что активные формы кислорода суть яд старения, то у стареющих существ окислительный стресс должен увеличиваться с возрастом, а у нестареющих – всю жизнь оставаться на одном и том же уровне. Повышение уровня и токсичности АФК у стареющих растений доказано для целого ряда представителей растительного царства (ссылка см. [184]). Мунне-Бош и сотрудники из Барселоны сравнили зависимость от возраста устойчивость к окислительному стрессу средиземноморского куста *Cistus clusii* (живет 15 лет) [186,187] и самой долгоживущей из трав *Borderea pyrenaiea*, реликта пиренейской флоры (зацветает в 50 летнем возрасте, максимальная продолжительность жизни более 300 лет) [184]. Оказалось, что устойчивость к стрессу короткоживущего куста с годами, как и положено, уменьшается, а долгожителя даже несколько увеличивается.

II.6.3 Как помирить геронтологов-оптимистов с пессимистами?

Все, что мы с годами узнаем о клеточном хозяйстве, с несомненностью убеждает нас в крайней степени “бюрократизации” ее управления. В клетке открыты длинные иерархии контролеров. Если какой-то фермент (например, мышечная АТФ-аза актомиозин) выполняет механическую работу, то есть целая цепочка других белков-ферментов, контролирующая этот процесс. Она состоит из собственно контролера N1, непосредственно взаимодействующего с актомиозином; контролера 2, контролирующего работу контролера N1; контролера 3, контролирующего контролера N2, и, наконец, контролера 4, который контролирует контролера 3 и при этом сам контролируется определенным гормоном – высшим командным устройством надклеточного уровня. Количество гормона в крови, в свою очередь, контролируется цепочкой уже других контролеров. Вся эта громоздкая система, действуя слаженно, повышает надежность работы клетки, в частности, уменьшает вероятность накопления ошибок в структурах ДНК и белков. Если все же такие ошибки возникают, то в ДНК они, как правило, исправляются специальными системами контроля и репарации.

Что касается поврежденных или сделанных с ошибками белков, то они узнаются и метятся особыми ферментами контроля качества этих полимеров. К таким белкам присоединяются специальные полипептиды – убиквитины. Убиквитинированные белки узнаются “молекулярной мясорубкой” – протеасомой, мельчайшей внутриклеточной органеллой, имеющей вид трубки, которая пропускает через себя белок, подлежащий ликвидации, при этом расщепляя его на составляющие аминокислоты [56].

Высокая надежность систем контроля качества ДНК и белков обеспечивается известной избыточностью их работы: так, убиквитинирование убирает не только те белки, которые утратили в результате поломки свою функцию, но также и те, где изменение структуры уже есть, но оно еще не сказалось на их работе. Более того, если в клетке появилось сразу много белков с измененной структурой, то клетка кончает самоубийством, впадая в апоптоз или некроз вместе со всеми своими белками, даже если большинство из них вообще не изменилось, т.е. осталось нативным.

Ослабление контроля качества с возрастом могло бы сохранить организму многие клетки, которые в условиях более высокой жесткости этого контроля были бы уничтожены и усугубили бы уменьшение “клеточности”. Побочным результатом такой стратегии стало бы накопление клеток со случайными ошибками в ДНК и белках в тканях стареющих организмов. Постепенное накопление ошибок действительно наблюдается при старении и служит главным аргументом “пессимистов” в их извечном противостоянии с “оптимистами”¹⁸. Однако не будем

¹⁸ Как было недавно показано Т. Нистромом и сотрудниками [97], старение мушки дрозофилы сопровождается уменьшением активности протеасом – ключевого механизма контроля качества белков и увеличением содержания испорченных (карбонилированных или присоединивших оксиноненаль) белков. Подобный эффект описан и у высших животных (млекопитающих) [240,161], а также у человека *in vivo* [98,311] и человеческих клеток в культуре [313]. В определенных тканях животных показано уменьшение с возрастом концентрации полипептида убиквитина [134], а также ферментов, участвующих в присоединении убиквитина к белку-жертве [289,125]. Кроме того, оказалось, что у старых животных появляются неактивные мутантные формы убиквитина, мешающие нормально выполнять свою функцию контролера качества белков [362].

забывать, что исходно уменьшение “клеточности”, по всей вероятности, запрограммировано в геноме как завершающий этап онтогенеза. Так мы приходим к ситуации, когда старение, начавшись как результат работы соответствующей программы, постепенно становится процессом накопления случайных (стохастических) поломок биополимеров, которые остаются не замеченными ослабленными системами контроля качества.

Однако вернемся к начальному этапу старения, который, как мы полагаем, есть результат постепенного отравления организма теми АФК, которые он образует.

II.6.4 Старение как результат запрограммированного окислительного стресса

Есть множество свидетельств тому, что АФК играют роль “самурайского меча” в самоубийстве биологических систем различной степени сложности. Такого рода явления обнаруживаются уже у бактерий, где механизмы типа “токсин-антитоксин” в определенных случаях опосредовано вызывают смерть клетки в результате резкого подъема уровня АФК под действием свободного токсина [87]. У дрожжей губительное действие избытка феромона в конечном итоге приводит к вспышке генерации АФК в митохондриях [266]. Самоубийство митохондрий также может осуществляться за счет вызванного АФК открытия пор во внутренней мембране этих органелл [319,322,323,331]. Апоптоз и некроз клеток многоклеточных организмов сопровождается подъемом уровня АФК и открытием тех же митохондриальных пор [323,331]. Органоптоз (исчезновение органа в процессе онтогенеза) хвоста головастика вызывается мощной продукцией перекиси водорода в клетках этого органа [144]. Повышение уровня АФК с возрастом описано у дрожжей [90], мицелиевых грибов [246], растений [34], насекомых [57], млекопитающих [16,157,17]. Смертоносное действие

абсцизовой кислоты, образуемой семенами однолетних растений (см. выше, раздел II.2.2), также опосредовано, по-видимому, активными формами кислорода [1].

В только что вышедшем обзоре Б.Л. Кирквуд и А. Ковальд [157] (см. также [142]) так суммируют аргументы в пользу тезиса о том, что старение причинно связано с токсическим эффектом АФК: 1) АФК непрерывно образуются при дыхании во всех аэробных клетках; 2) они способны вызывать окислительное повреждение практически всех органических веществ; 3) такое повреждение действительно имеет место в организме и увеличивается с возрастом; 4) мутации, уменьшающие повреждения, вызываемые АФК, увеличивают продолжительность жизни организма; 5) описаны случаи увеличения длительности жизни животных, у которых защита от АФК улучшена каким-либо естественным образом или дополнительным введением генов, кодирующих ферменты–антиоксиданты. Прооксиданты, напротив, сокращают продолжительность жизни. Демонстративен опыт группы Дж. И. Робинсона на пчелах [63]. Известно, что пчелиная «царица» живет более чем на порядок дольше рабочих пчел. И тем, и другим ввели прооксидант паракват, генерирующий АФК. Оказалось, что медианная продолжительность жизни «царицы» после такого отравления сокращается до 800 ч, а «рабочих» – до 37 ч. В естественных условиях «царица», по-видимому, никогда не умирает от старости. Просто кончается запас спермиев, полученных от трутня при спаривании много лет тому назад. Яйцекладки прерываются, что служит сигналом для «рабочих» пчел напасть на «царицу» и жалить ее до смерти [37,277]. Что касается самих «рабочих» пчел, то у них вероятность смерти экспоненциально растет с возрастом так же, как у всех стареющих существ [40].

И тем не менее, в последнее время участились нападки на гипотезу Хармэна ввиду явных нестыковок накапливающихся наблюдений и предсказаний ее простейшего варианта в духе «пессимистов», полагающих, что АФК *случайно* вызывают повреждение ДНК и белков, в

чем собственно и состоит старение организма. Например, голый землекоп образует АФК *быстрее* мыши, а его антиоксидантная защита *слабее* мышинной и потому уровень окисления ДНК и белков оказывается явно выше, чем у мыши [285]. Казалось бы, и жить землекоп должен меньше мыши. На самом деле, однако, он живет в лаборатории более чем в 10 раз дольше, чем мышь. Ключом к пониманию загадки голого землекопа может быть факт, установленный в лаборатории Р. Баффенстайн (именно ей мы обязаны важнейшим наблюдением о независимости смертности этого животного от его возраста). Оказалось, что добавление АФК к культуре клеток землекопа не вызывает их ухода в апоптоз. Если принять, что старение есть программа реализации смертоносного сигнала, носителем которого служит АФК, то у нестареющего голого землекопа, не испытывающего давления естественного отбора, она за ненужностью отключена, поскольку уже не может способствовать эволюции. По-видимому, это отключение произошло *где-то после АФК* [170] (например, на уровне открытия посредством АФК пор в митохондриальной мембране). Т.е. АФК образуются, но включить апоптоз и некроз они уже не могут, так что уменьшения “клеточности” тканей не происходит. Вот почему, как мы думаем, наблюдается парадоксальная ситуация, когда животное не стареет несмотря на то, что образует значительные количества АФК.

Возникает вопрос: почему в эволюции именно АФК были выбраны в качестве инструмента старения? Нет сомнений, что АФК, возникшие из-за резкого повышения O_2 в атмосфере где-то около 2,5 миллиарда лет тому назад [82], все еще представляют собой проблему для современных аэробных форм жизни. Быть может, именно поэтому старение как специализированный механизм эволюции устроено таким образом, чтобы способствовать усовершенствованию антиоксидантной системы организма. В известном смысле АФК действуют наподобие лисы в приведенном выше примере улучшения заячьей породы (часть I, раздел I.5), но отбор идет не на лучший интеллект, а на лучшую систему защиты от кислорода. Это обстоятельство – прямое следствие участия АФК в осуществлении программ самоликвидации митохондрий, клеток, органов и организмов [323,442].

Здесь уместно вспомнить также и о других, важных для жизнедеятельности функциях АФК, без которых жизнь современных организмов уже не возможна (см. часть I, раздел I.6). Демонстративен пример с головастиками. Как отмечалось выше, их превращение в лягушек сопровождается массовым образованием АФК, вызывающих апоптоз клеток хвоста, что ведет к его исчезновению [144]. В то же время, если оторвать кусочек хвоста у молодого головастика, то для его регенерации требуется пролиферация клеток оставшейся части, причем это явление *активируется* посредством АФК [202]. Таким образом, наряду с мрачной функцией АФК как участников самоубийства отдельной клетки или даже индивида эти же самые вещества в других условиях оказываются жизненно необходимы для того же организма.

II.6.5 АФК, вызывающие старение, образуются в митохондриях

Вопрос о том, почему одни животные живут долго, а другие быстро умирают, т.е. о причинах длительности и краткости жизни, требует исследования.

Аристотель

«Длительность и краткость жизни» (350 г до нашей эры)

Митохондрии суть главный объект вмешательства, которые призваны увеличить продолжительность жизни.

Дж. Леманн и соавторы [180]

В клетке есть несколько мест, где образуются АФК. Это прежде всего митохондрии - органеллы, ответственные за поглощение почти всего кислорода, поступающего в организм через легкие. Митохондрии состоят из двух мембран (внешней и внутренней), межмембранного пространства и еще одного пространства, отделенного внутренней мембраной от межмембранного (рис. II.6.5.1).

В каждой клетке очень много отдельных митохондрий. Из-за складчатости внутренней митохондриальной мембраны её общая площадь у взрослого человека измеряется тысячами квадратных метров. И эта мембрана более чем на половину состоит из белков-ферментов, катализирующих дыхание клетки и сопряженный с ним синтез АТФ - энергетической валюты живых существ. Именно ферменты дыхания



Рис. П.6.5.1 Митохондрия (в центре). Ниже шероховатый эндоплазматический ретикулум. Рибосомы, мелкие образования на наружной поверхности ретикулума, видны как мелкие темные точки. Электронная микроскопия.

служат одним из главных катализаторов превращения O_2 в анион-радикал супероксид, из которого получают другие АФК. В принципе, основная функция дыхательных ферментов митохондрий – это превратить O_2 в безобидную воду (см. Приложение 3). Но даже если небольшая часть поглощаемого митохондриями кислорода будет преобразована в супероксид, количества этого потенциально ядовитого вещества будет достаточно, чтобы натворить бед в нашем организме (о механизмах генерации АФК в клетке см. Приложение 4).

Итак, митохондрии – потенциально главный (или один из главных) генератор АФК в клетках млекопитающих. Выполнение этого условия необходимо (но еще не достаточно) для заключения, что именно митохондриальные АФК обуславливают медленное, нарастающее с годами, отравление организма, которое мы называем старением. В пользу такой возможности говорят следующие факты.

1) **Продолжительность жизни различных видов обратно пропорциональна продукции АФК в митохондриях.** Митохондрии птиц образуют АФК медленней, чем митохондрии млекопитающих того же размера, имеющих гораздо меньшую продолжительность жизни [171,172]. Подобные соотношения наблюдаются также между летучей мышью (вес 8 г, живет до 34 лет) и землеройкой (вес 25 г, живет 1-2 года) [29,30]. В лабораториях Р.С. Сохала [167], Г. Бархи [11,12] и М. Бранда [171] было независимо показано, что продолжительность жизни теплокровных тем короче, чем выше скорость генерации АФК при обратном переносе электронов через комплекс I дыхательной цепи сердечных митохондрий. Такой корреляции не наблюдалось, если измеряли генерацию АФК при прямом переносе электронов через тот же участок цепи [171] (о механизмах переноса электронов по дыхательной цепи см. Приложение 3). Особенно обстоятельной оказалась работа группы из Кембриджа (Англия), где исследовали 12 видов различных млекопитающих (от мыши до бабуина и коровы) и птиц (от перепелки до голубя [336]) (рис. II.6.5.2). 11 видов легли на прямую, описывающую продолжительность жизни как обратную функцию от скорости генерации митохондриальных АФК. И только один вид оказался явным исключением из правила. Это был голый землекоп, живущий по крайней мере в 10 раз дольше мыши, но образующий АФК быстрее, чем мышь. Однако это тот случай, когда исключение лишь подтверждает правило. Дело в том, что голый землекоп был *единственным нестареющим существом* в исследованной выборке видов. Как уже отмечалось в предыдущем разделе, у землекопа программа старения, по-видимому, блокирована где-то после АФК, что и объясняет его выпадение из описанной корреляции: АФК образуются, но уже не в состоянии передать смертоносный сигнал дальше по цепочке событий, совокупность которых приводит к старению [442].

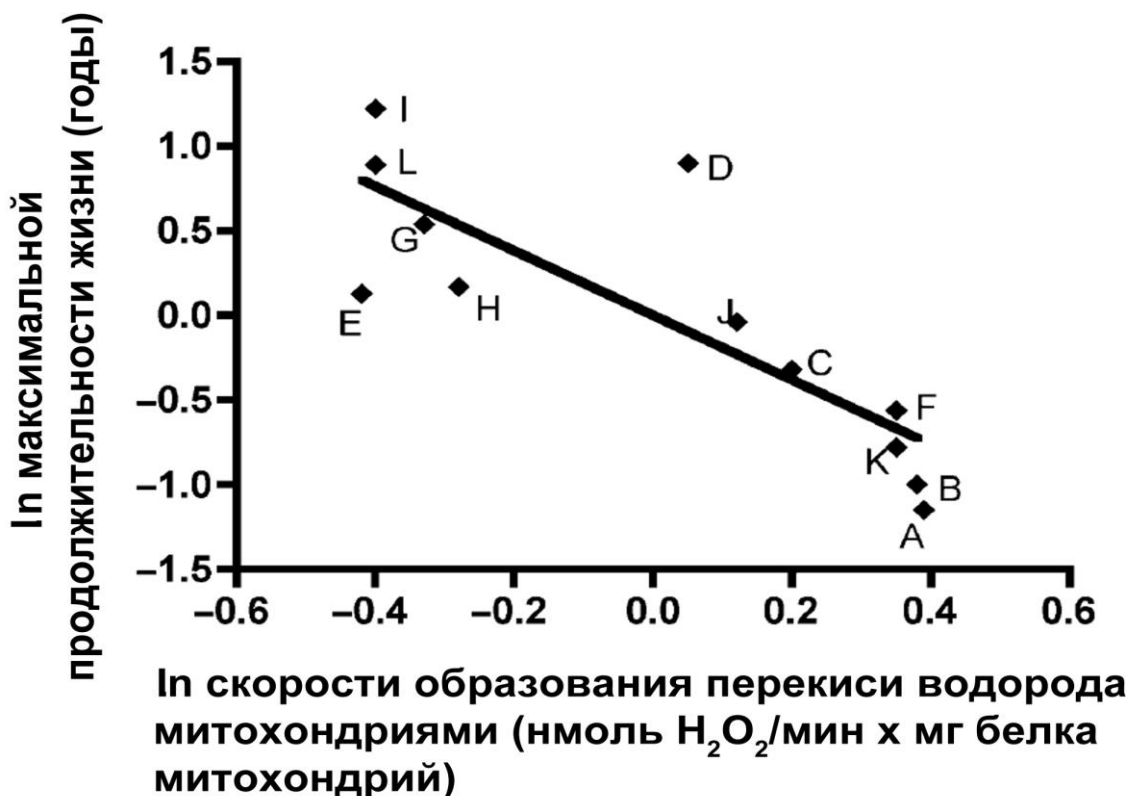


Рис. II.6.5.2 Обратная корреляция (а) натуральных логарифмов максимальной продолжительности жизни млекопитающих и птиц и (б) скорости образования перекиси водорода в их сердечных митохондриях при переносе электронов вспять по дыхательной цепи. **А** – мышь *Mus musculus*, **В** – крыса, **С** – белоногая мышь *Peromyscus leucopus*, **Д** – голый землекоп, **Е** – дамарский землекоп, **Ф** – морская свинка, **Г** – бабуин, **Н** – бразильская летучая мышь, **И** – мелкая коричневая летучая мышь, **Ж** – корова, **К** – японский перепел, **Л** – домашний голубь. (По А. Дж. Лэмберту и др. [171]).

С этой точки зрения интересно сопоставление голого землекопа и летучей мыши. Оба имеют рекордную продолжительность жизни для столь мелких млекопитающих (более 30 лет), но у летучей мыши АФК образуются в митохондриях медленней, чем у короткоживущей обычной мыши *M. musculus* или землеройки, а у голого землекопа – быстрее. Создается впечатление, что программа старения у летучих мышей прервана до АФК, а не после АФК, как у голого землекопа¹⁹.

¹⁹ В данном отношении летучая мышь напоминает североамериканскую белоногую мышь *Peromyscus leucopus*. Этот родственник лабораторной белой мыши (они обе относятся к надсемейству *Muridae*), близкий к ней по размерам и физическому сложению, имеет сниженную скорость образования АФК в митохондриях, повышенные активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, каталазы

Факты и соображения, изложенные выше, позволяют предполагать, что концентрация АФК в митохондриях должна с возрастом повышаться у стареющих организмов. Совсем недавно это было прямо подтверждено на дрозофиле М. Мерфи и сотрудниками [57], разработавшими элегантный метод измерения митохондриальных АФК *in vivo* с помощью проникающих катионов. Существенно, что на людях получены указания на увеличение с возрастом генерации АФК при обратном переносе электронов в мышечных митохондриях. Генерация H_2O_2 митохондриями скелетных мышц молодых людей (средний возраст 23,5 года) была почти втрое ниже, чем у пожилых (67,3 года), причем этот эффект блокировался ротеноном, ингибитором комплекса I [41]. Повышенная продукция АФК в митохондриях стареющих организмов происходит не только за счет дыхательной цепи. Так, количество моноаминоксидазы А, локализованной во внешней митохондриальной мембране, растет в сердце крыс в 7,5 раза за 24 месяца жизни. Этот фермент окисляет кислородом катехоламины, серотонин и некоторые другие амины с образованием H_2O_2 . Конечно, такой процесс лимитируется низкой концентрацией перечисленных субстратов окисления, но размах эффекта возраста так велик, что вряд ли оправданно сбрасывать его со счетов [219].

2) Антиоксидантная защита митохондрий значительно снижается при старении. Ключевую роль в этом эффекте играет падение уровня белка SIRT3 – фермента-деацетилазы, стимулирующего важнейшие антиоксидантные системы митохондрий – восстановление глутатиона и супероксиддисмутазу 2 [269,339,353,28].

и супероксиддисмутазы) и меньший уровень окисленности липидов. Максимальная продолжительность жизни белоногой мыши – более 8 лет против 3,5 лет лабораторной мыши [337,65,336,308]. Соотношение генерации АФК митохондриями и продолжительности жизни для белоногой мыши, как и для лабораторной, отлично ложится на прямую, коррелирующую эти параметры для других животных (рис. II.2.6.4).

3) Снижение уровня митохондриальных АФК замедляет старение. Такой эффект был достигнут тремя различными способами.

а) Каталаза, ключевой антиоксидантный фермент, расщепляющий H_2O_2 , был адресован в матрикс митохондрий, где он в норме отсутствует. Ген каталазы был лишен участка ДНК, кодирующего 11 аминокислотных остатка на N-конце белка. Эта часть белка – адрес, направляющий его в пероксисомы. Вместо пероксисомного адреса ген был дополнен участком ДНК, кодирующим полипептид из 25 аминокислот, который играет роль *митохондриального адреса* в ферменте орнитинтранскарбамилазе. Модифицированный таким образом ген был введен в мышинный эмбрион. Оказалось, что мыши с такой мутацией живут дольше (данные группы П. Рабиновича [298]). В той же лаборатории было показано [179], что старение скелетных мышц резко замедляется присутствием каталазы внутри митохондрий. Исчезли такие нарастающие с возрастом эффекты, как повышение продукции перекиси водорода мышечными митохондриями, увеличение числа мутаций митохондриальной ДНК, рост карбонилирования белков (особенно белков митохондрий), снижение максимальной скорости митохондриального дыхания и сопряженного с ним синтеза АТФ. Тормозилось уменьшение числа митохондрий в скелетных мышцах при старении животных [179]. Кроме того, ослаблялось неблагоприятное действие старения на миокард, снижались явления системного воспаления, уменьшалась частота возникновения опухолей негематопоэтического происхождения; при этом каталаза не влияла на развитие опухолей гематопоэтической системы и гломерулонефропатий [359,68]. На мышцах с мутацией в корректорском центре митохондриальной ДНК-полимеразы («мутаторных мышцах») адресная доставка каталазы в митохондрии сердца уменьшала число делеций митохондриальной ДНК, карбонилирование белков и количество активной формы фермента апоптоза – каспазы 3, повышенные у «мутаторных» мышцей в отсутствие каталазы в органеллах [67]. Перечисленные эффекты были

выражены гораздо слабее или вовсе отсутствовали, если каталаза была снабжена ядерным либо пероксисомным адресом [298].

б) Был нокаутирован ген белка *p66shc*, комплексующегося с митохондриальным цитохромом *c* и, по-видимому, разрешающего этому цитохрому переносить электрон прямо на O_2 , образуя $O_2^{\cdot-}$. Продолжительность жизни мышей выросла на 30% (работы группы П. Дж. Пеличчи [224,361,236,104])²⁰.

в) В нашей лаборатории был синтезирован низкомолекулярный антиоксидант, адресованный в митохондрии (*SkQ1*, см. гл. II.7). Это вещество продлевало жизнь грибов, растений, ракообразных, насекомых, рыб и млекопитающих, а также замедляло развитие большой группы старческих заболеваний и признаков.

4) **Увеличение уровня митохондриальных АФК ускоряет старение.** В рамках нашего проекта по борьбе со старением (гл. II.7) один из его участников, президент Королевской академии наук Швеции Б. Кэннон и её сотрудники провели опыты на «мутаторных» мышах. Как уже отмечалось выше, такие мыши умирают гораздо быстрее со всеми признаками прогерии – преждевременного старения. Эти эффекты резко ослаблялись добавкой митохондриального антиоксиданта *SkQ1* в питьевую воду.

5) **Старение сопровождается накоплением ошибок в митохондриальной ДНК [179] и уменьшением количества митохондриального фосфолипида кардиолипина [260,254].** У упомянутых в предыдущем абзаце прогерических мышей особенно много мутаций накапливается в митохондриальном гене цитохрома *b* [360], участвующем в генерации АФК митохондриями. В норме мутации митохондриальной ДНК возникают примерно на порядок

²⁰ Интересно, что выключение гена белка *p66shc* снижает окислительное повреждение как митохондриальной, так и ядерной ДНК *in vivo* в легких, печени, селезенке, коже, скелетных мышцах и почках, но не влияет на этот показатель в мозге и сердце [361]. Подобная тканевая специфика полностью соответствует содержанию *p66shc*, которое минимально в мозге и сердце. Можно полагать, что эти два органа в значительной степени выведены из-под действия программы старения, по крайней мере, в той её части, которая реализуется достаточно рано и опосредована белком *p66shc*.

быстрее, чем в ядерной, несмотря на наличие системы выбраковки поврежденных митохондрий (митоптоза), т.е. процесса, который должен способствовать очистке митохондриальной популяции клетки от органелл с поврежденной ДНК [323]. Одним из объяснений этому могло бы быть повреждение ДНК митохондрий за счет её окисления посредством АФК, образующихся во внутренней митохондриальной мембране, к которой эта ДНК прикреплена [323].

Другое «слабое место» митохондрий – кардиолипин. Этот необычный фосфолипид, содержащий не два, а четыре остатка жирных кислот, встречается только во внутренней мембране митохондрий, где он служит одним из наиболее массовых липидов. Большинство (а иногда и все четыре) жирных кислоты в молекуле кардиолипина – полиненасыщенные, т.е. с большим количеством двойных связей (во всех прочих фосфолипидах одна из двух жирных кислот обязательно насыщенная). Ненасыщенность жирных кислот придает кардиолипину необычайную чувствительность к АФК. С цитохромом *b* дыхательной цепи связан димер кардиолипина. Его восемь жирных кислот образуют что-то вроде колодца, стенки которого содержат 16 двойных связей, если жирные кислоты представлены линолевой кислотой (наиболее частый случай применительно к кардиолипину). Такая структура – идеальный «запал» для «поджига» внутренней мембраны митохондрии: АФК, атаковав подобную структуру, с высокой степенью вероятности запустят *цепную реакцию перекисного окисления фосфолипидов* в этой мембране. Источником таких АФК может быть цитохром *b*, активные центры которого находятся «в шаговой доступности» от димера кардиолипина [329]. Показано, что увеличение разности электрических потенциалов ($\Delta\psi$) на митохондриальной мембране тормозит перенос электронов с гема цитохрома b_L на гем b_H , что в свою очередь ведет к невозможности окислить свободно-радикальную форму убихинона (семихинон $CoQ\cdot$) цитохромом b_L . В результате $CoQ\cdot$ накапливается, а затем окисляется кислородом с образованием $O_2\cdot$. В тех же условиях $O_2\cdot$ генерируется также при обратном переносе электронов с участием комплекса I.

Образовавшись одним из этих двух способов, $O_2^{\cdot-}$ атакует кардиолипид, а продукт реакции – окисленный кардиолипид – уже не может удерживать цитохром c на поверхности внутренней мембраны митохондрий, и тот отщепляется от мембраны и переходит в межмембранное пространство митохондрий. Туда же освобождаются продукты окисления кардиолипидов. В результате взаимодействия с этими продуктами цитохром c приобретает кардиолипид-пероксидазную активность, что в свою очередь ускоряет окисление новых порций кардиолипидов и ведет к выходу из мембраны дополнительных количеств цитохрома c [140,141].

В межмембранном пространстве находится белок *bbshc*, уже упомянутый выше. Он также комплексуется с растворимым цитохромом c. Комплекс цитохрома c и *bbshc* начинает восстанавливать O_2 до $O_2^{\cdot-}$, что в свою очередь увеличивает продукцию $O_2^{\cdot-}$ митохондриями.

По данным, полученным в нашей группе М.Ю. Высоких [303], у прогерических мышей с мутантной митохондриальной ДНК-полимеразой уменьшается степень ненасыщенности жирнокислотных остатков кардиолипидов (вероятно, как способ защиты от окислительного стресса) и этот эффект снимается антиоксидантом SkQ1, адресованным в митохондрии и, тем самым, ослабляющим окислительный стресс в органеллах мутанта.

В соответствии с логикой, изложенной выше, максимальная продолжительность жизни млекопитающих оказалась в обратной зависимости от количества двойных связей и способности к перекисному окислению фосфолипидов печеночных митохондрий [253].

Другой пример того же рода дало сравнение пчелиной матки («царицы») и рабочей пчелы (продолжительность жизни измеряется соответственно годами в первом случае и десятками дней – во втором [277]). У рабочих пчел оказалось гораздо больше полиненасыщенных жирных кислот, подверженных перекисному окислению, а у маток –

насыщенных, устойчивых к этой опасности [116]. В грудном отделе рабочих пчел содержание цитохрома с в расчете на цитохромоксидазу было в 15 раз выше чем у матки, что могло бы способствовать у рабочих перекисному окислению кардиолипина и генерации $O_2\cdot$ этим цитохромом [62]. Наконец, количество белка-антиоксиданта, ювенильного гормона пчел вителлогенина было намного выше у маток [63].

б) Митохондриальные АФК вызывают апоптоз, тем самым способствуя уменьшению «клеточности» органов и тканей. На сегодня накоплен обширный экспериментальный материал о том, как АФК участвуют в запрограммированной смерти клетки. В этом смысле особенно важны митохондриальные АФК. Мутантные клеточные линии, лишённые митохондриальной ДНК, а значит и возможности образовывать АФК в дыхательной цепи, чрезвычайно устойчивы к апоптозу. Митохондриальный антиоксидант SkQ1 блокирует апоптоз клеток в культуре, вызванный небольшой добавкой перекиси водорода. Сама добавленная перекись быстро разлагается клеточными ферментами, но затем, через 1-2 часа наступает мощный всплеск генерации эндогенных АФК, который как раз и снимается SkQ1. Здесь мы имеем дело с явлением, обнаруженным нашим сотрудником Д.Б. Зоровым, а именно образованием АФК под действием других АФК [403]. Показано также снятие некроза клеток *in vitro* посредством SkQ1 [328]. Кроме того, обнаружено предотвращение при помощи SkQ1 возрастной активации апоптоза крысиных фибробластов [329].

Таким образом, есть веские основания полагать, что именно митохондриальные АФК вызывают уменьшение количества клеток в органах и тканях стареющих организмов.

II.6.6 Программа старения: рабочая гипотеза

II.6.6.1 «Большие биологические часы».

Наши часы идут плохо, регулятор нашей жизни не соответствует своему назначению; это – дешёвенький маятник, сделанный на скорую руку... Мы не приложили стараний к его обработке.

Н.А. Умов [445]

По нашему мнению, старение есть последний этап онтогенеза – индивидуального развития организма. Но если это так, то старение, как и онтогенез в целом, должно управляться «большими биологическими часами». Их существование было постулировано В.М. Дильманом и вслед за ним – А. Комфортом [75,60,416]. Поразительно, что, несмотря на колоссальные успехи молекулярной биологии и генетики последних десятилетий, мы по-прежнему ничего не знаем об устройстве этих «часов». Более того, мы даже не догадываемся, где они находятся. Наши знания об измерении времени живыми существами пока ограничиваются в основном суточным ритмом. Этот ритм обуславливается циклическими биохимическими реакциями, происходящими в эпифизе (у птиц) или в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (у млекопитающих). Как в том, так и в другом случае измерение времени основывается на колебаниях концентраций определенных веществ в эпифизе или супрахиазматическом ядре, что вызывает затем циклическое изменение уровня в крови определенных гормонов, прежде всего мелатонина. Интересно, что с возрастом средняя концентрация мелатонина в крови и амплитуда его суточных колебаний неуклонно уменьшаются, причем этот процесс у людей начинается с 7 лет, являясь, по-видимому, одним из самых первых признаков старения [8]. По данным В.Н. Гладышева и сотрудников [152], у голого землекопа обнаруживаются большие аномалии в первичной структуре рецепторов мелатонина.

Однако измерение времени в часовой шкале, как это делает циркадный механизм, вряд ли годится, чтобы считать годы²¹. Здесь уместней было бы отслеживать, например, число лунных циклов, чтобы, в частности, регулировать периодичность менструального цикла у женщин [323].

В нашей повседневной жизни мы сверяем свои часы с эталоном – устройством, основанным на скорости радиоактивного распада. Невероятно, чтобы такой механизм использовали живые организмы. Однако в них происходят кое-какие другие спонтанные химические процессы, которые могли бы лежать в основе механизма, измеряющего годы.

Такова, например, L→D изомеризация аминокислот в долгоживущих белках. У китов описаны кристаллины – белки хрусталика, возраст которых соизмерим с максимальным возрастом самого животного, т.е. порядка двух веков [101]. Исходно все аминокислоты в кристаллине являются L-изомерами. С годами происходит самопроизвольная изомеризация L-аминокислот в их D-изомеры. Для аспартата она наиболее быстрая (около 2% за 10 лет). Биологический счетчик лет можно было бы сделать из белка типа кристаллина и какого-то устройства, измеряющего содержание D-аспартата в этом белке. У нас с вами есть, кроме кристаллинов, еще ряд белков, образующихся раз и навсегда. Подобные белки найдены в зубной эмали, белом веществе мозга, аорте, артериях, коже, хрящах, костях, сухожилиях. Таков также белок эластин [314].

Дезамидирование аспарагина и глутамина в белках также может быть спонтанным. В этом случае показано, что скорость такого процесса зависит от конформации белка, которая в свою очередь определяется последовательностью аминокислотных остатков, из которых построен белок. При этом скорость спонтанного дезамидирования варьирует от нескольких часов до 100 лет. Н.И. и А.Б.

²¹ Сказанное не исключает участие мелатонина (см. ниже), если ключевым параметром была бы не почасовая кинетика концентраций этого гормона в крови, а, например, его средний уровень в течение суток.

Робинсоны, посвятившие описанию этого явления ряд статей и специальную книгу [281-284], полагают, что в аминокислотной последовательности белка скрыты «молекулярные часы», неумолимо отсчитывающие срок его жизни.

Еще одним претендентом на часовой механизм может быть процесс спонтанного гликирования белков. В его основе лежит химическая реакция сахара с ε-аминогруппой остатка аминокислоты лизина в различных белках. В результате дальнейших превращений, развязанных этим процессом (в нем участвуют АФК [235,52,51]), получается пентозидин (продукт соединения лизина с аргинином), карбоксиметиллизин и карбоксиэтиллизин. Все эти вещества объединяются английским сокращением AGE (advanced glycation end products, в переводе «конечные продукты гликирования») [314]. Сиван и сотрудники показали, что уровень AGE в эластине межпозвоночных дисков при старении возрастает в той же пропорции, что и количество D-аспартата [314].

Есть одно существенное для нас отличие между, с одной стороны, D-аспартатом (и продуктами дезамидирования) и AGE, с другой. Для AGE существуют специальные рецепторы (RAGE) [13,274], т.е. *наш организм умеет измерять уровень AGE. Поскольку этот уровень линейно зависит от возраста, то с помощью RAGE организм мог бы отслеживать свой возраст*²². В общем-то, сказанного достаточно,

²² Интригующий вопрос, что за сахар мог бы служить источником AGE в «больших часах». Скорее всего, это просто глюкоза, уровень которой в крови в течение суток поддерживается в основном на одном и том же уровне (подъемы этого уровня при использовании богатой глюкозой пищи – не в счёт из-за их кратковременности). Интересно, что эволюция выбрала именно глюкозу в качестве основного моносахарида живых существ. Среди всех природных моносахаридов глюкоза характеризуется равновесием альдегидной и циклической изоформы, наиболее сдвинутым в пользу циклической (только 0.2% глюкозы находится в форме альдегида, способного быть предшественником AGE, и, стало быть, участвовать в гликировании белков). В случае галактозы альдегидной формы во много раз больше, чем в случае глюкозы [80]. Гликирование кристаллинов и сывороточного альбумина за счет галактозы идет гораздо быстрее, чем за счет глюкозы и фруктозы [350,178]. Более того, показано, что добавление галактозы в рацион вызывает типичную прогерия [341,187,74], в которой свою роль играет митохондриальный путь апоптоза, связанный с выходом цитохрома с из митохондрий [203]. Развитие прогерии тормозится салидрозидом, ингибитором рецепторов типа RAGE [214]. Метформин, тормозящий образование AGE из моносахаридов [35], известен как геропротектор [407]. По данным А.И. Яшина и др. [393], долгожительство коррелирует у людей с пониженным уровнем сахара в крови. В свою очередь, количество в крови продукта гликирования белков С-гликозилтриптофана прямо пропорционально возрасту человека [223].

чтобы представить себе биологические часы, измеряющие годы. Для этого надо взять 1) белок типа кристаллинов или эластина, время жизни которого соизмеримо с продолжительностью нашей жизни и 2) RAGE, специфичный к какому-нибудь из AGE в этой белке. Далее необходимо, чтобы комплекс RAGE и белка, содержащего AGE, запускал апоптоз, как это, по-видимому, происходит при активации апоптоза при бактериальном заражении, когда участвует один из рецепторов, принадлежащих к группе RAGE [274]. Если все события, перечисленные выше, происходят в клетках, производящих «первичный ювенильный гормон», и эти клетки, наподобие нервной, не умеют размножаться, то с возрастом их популяция будет уменьшаться, что повлечет за собой снижение уровня ювенильного гормона в организме.

Данная схема предполагает, что такие значительные отрезки времени, как месяцы и годы, измеряются не одной клеткой, а большой их группой, особым морфологическим образованием типа супрахиазматического ядра гипоталамуса (или эпифиза, вырабатывающего мелатонин – гормон суточного ритма). Кстати, как мы уже отмечали выше, уровень мелатонина, антиоксиданта и индуктора целой группы ферментов антиоксидантной системы клетки, медленно, но верно снижается при старении, что и положено ювенильному гормону. Более того, мелатонин обладает геропротекторным эффектом [406,262,3,143]. Другой интригующий поворот того же сюжета – способность некоторых RAGE связывать β -амилоид, белок, играющий ключевую роль в болезни Альцгеймера) [13,274]. Если подобное свойство присуще также и тем RAGE, что служат одной из деталей «больших биологических часов», то эту страшную болезнь можно отнести к прогериям, т.е. случаям ускоренного старения организма, когда «большие часы» начинают спешить [436]. К сожалению, уровень наших знаний о работе «больших часов» еще слишком низок, чтобы вмешаться в их работу и таким способом изменить сбившийся отсчет времени.

Следует подчеркнуть, что первичный ювенильный гормон по всей вероятности запускает гормональный каскад, составленный из

вторичных, третичных и т.д. ювенильных гормонов, которые умножают сигнал первичного гормона и передают этот сигнал тканям и органам. Совсем недавно был выяснен механизм контроля старения одним из таких вторичных ювенильных гормонов, а именно гонадотропин-рилизинг гормоном (ГРГ). В группе американского клеточного биолога Д. Кэя [399] было установлено, что старение сопровождается увеличением количества клеток микроглии (играющих роль мозговых фагоцитов) в одном из отделов гипоталамуса и активацией транскрипционного фактора NFκB в этих клетках. Под действием NFκB микроглия начинает продуцировать фактор некроза опухолей (ФНО), который атакует локализованные в том же отделе мозга нейроны, ответственные за синтез ГРГ. В нейронах есть свой NFκB, который активируется под действием ФНО. Эта активация, в свою очередь, стимулирует метилирование промотора гена ГРГ, что ведет к выключению синтеза ГРГ нейронами. А без ГРГ гипофиз не образует третичный ювенильный гормон - гонадотропин, требующийся для синтеза половых гормонов и еще целого ряда систем, действующих в молодом организме, но ослабляющихся при старении. Блокируя регуляторную цепочку, описанную выше, авторам удалось продлить жизнь мышей и затормозить развитие таких признаков старения, как саркопения, остеопороз, истончение кожи, появление сшивков в ткани сухожилий и ослабление памяти. Частичного торможения развития перечисленных признаков можно было достичь подкожным введением ГРГ старым мышам. Примечательно, что нейроны, образующие вторичный ювенильный гормон ГРГ, локализованы в гипоталамусе, т.е. там же, где супрахиазматическое ядро с его «часами» циркадного ритма.

II.6.6.2 Запрограммированное старение организма - многостадийный процесс.

Ввиду неясности природы ювенильного гормона на сегодня остается открытым вопрос, каким именно образом этот гормон сдерживает нарастание уровня АФК в митохондриях. Вряд ли мы имеем здесь дело с прямым антиоксидантным действием гормона. Любой

гормон занимает слишком высокое положение в иерархии управленческих устройств организма, чтобы “лично” участвовать в регуляции того или иного процесса. Скорее речь должна идти об еще одном белке – рецепторе, который связывает ювенильный гормон и множит передаваемый им сигнал.

Еще более неопределенной остается проблема передачи сигнала старения внутри клетки периферической ткани — от клеточной поверхности, непосредственно взаимодействующей с ювенильным гормоном, к митохондриям. Это может быть, например, сам ювенильный гормон, если он проникает в клетку и достигает митохондрий. Есть указания, что, например, мелатонин концентрируется в митохондриях [102,201]. Однако неясно, как влияет мелатонин на уровень митохондриальных АФК. Это влияние, если и есть, вряд ли сводится к его способности действовать в качестве антиоксиданта: мелатонина просто не хватает, чтобы вызвать измеримое снижение АФК. Значит, надо думать о каком-то рецепторе мелатонина в митохондриях, передающем сигнал к снижению уровня АФК²³. Такое снижение может быть результатом замедления образования митохондриальных АФК либо ускорения их обезвреживания. В пользу первого варианта говорит тот факт, что обнаружена отрицательная корреляция продолжительности жизни и скорости генерации АФК при обратном переносе электронов через комплекс I дыхательной цепи (см. выше рис. II.6.5.2). По нашим

²³ Р. Харделанд обнаружил в митохондриях мозга место связывания мелатонина с очень высоким сродством к этому гормону (константа диссоциации $1,5 \times 10^{-10}$ М). Это место расположено, по-видимому, в амфифильной части комплекса I дыхательной цепи [122,121]. В то же время, Н. Драгичевич и др. [78] описали терапевтический эффект мелатонина (0,5 мг в день с питьевой водой в течении месяца) на уровень β -амилоида в митохондриях мозга у особого типа трансгенных мышей, моделирующих болезнь Альцгеймера, причем лечебное действие гормона прекращалось ингибиторами рецепторов мелатонина на внешней поверхности клеточной мембраны (у трансгенных мышей наблюдали резкое увеличение количества β -амилоида в мозгу и снижение скорости дыхания, синтеза АТФ, мембранного потенциала и генерации АФК при прямом переносе электронов по дыхательной цепи митохондрий; все эти эффекты полностью снимались добавкой мелатонина в питьевую воду. Прямое добавление мелатонина к митохондриям имело гораздо меньшее действие). Ф. Радонья и др. [272] обнаружили, что добавление мелатонина к культуре раковых клеток человека предотвращает апоптоз, вызванный ингибитором белкового синтеза, причем его действие локализовано на уровне митохондрий. Мелатонин тормозил димеризацию белка Вах на поверхности митохондрий (по-видимому, путем стимуляции связывания с ними антиапоптозного белка Bcl-2). Ингибитор мелатонинового рецептора на плазматической поверхности блокировал этот эффект мелатонина.

данным [318,164,320] и результатам Л. Шу-сена [198,197], генерация АФК при обратном переносе электронов пороговым образом зависит от величины мембранного потенциала ($\Delta\psi$) на митохондриях. Так, снижение $\Delta\psi$ на 15 % ведет к десятикратному уменьшению генерации АФК, причем эффект не зависит от того, каким именно образом достигнуто снижение $\Delta\psi$: добавлением АДФ (то есть включением окислительного фосфорилирования), малой дозой разобщителя-протонофора или ингибитором дыхания. Пороговая зависимость генерации АФК от $\Delta\psi$ была впоследствии подтверждена в других лабораториях [372,342]. Основываясь на этих наблюдениях, мы можем предположить, что при старении происходит повышение $\Delta\psi$ в митохондриях, и именно это обстоятельство увеличивает генерацию АФК при обратном переносе электронов²⁴. В свою очередь, повышение $\Delta\psi$ может быть результатом уменьшения утечки H^+ через мембрану митохондрий. Этот процесс катализируется разобщающими белками и митохондриальными переносчиками анионов, облегчающими электрофорез анионов жирных кислот, то есть их движение изнутри митохондрий наружу (см. обзор [320]). Снаружи анионы жирных кислот протонируются и возвращаются назад в митохондриальный матрикс, неся протоны (разобщающий «жирнокислотный цикл» [317]). Активность жирнокислотного цикла может регулироваться либо белками-переносчиками анионов жирных кислот, либо концентрацией этих кислот в цитозоле. Соответственно, рост $\Delta\psi$ при старении может быть обусловлен либо снижением внутриклеточного уровня свободных жирных кислот, либо уменьшением активности белков-переносчиков (например, если предположить, что мелатонин как-то активирует перенос анионов жирных кислот этими белками).

В нашей лаборатории было продемонстрировано, как повышение $\Delta\psi$ митохондрий участвует в быстром фенотипе дрожжей в ответ на амиодарон или избыток феромона [266]. Была выявлена следующая цепь событий:

²⁴ Все закономерности, описанные для генерации АФК при обратном переносе электронов, применимы также к прямому переносу электронов на стадии $b_L \rightarrow b_H$ [318,164].

индуктор фенотоза $\rightarrow \Delta\psi \uparrow \rightarrow \text{АФК} \uparrow \rightarrow \Delta\psi \downarrow \rightarrow$ гибель клетки.

Интересно, что в норме дрожжи, выращенные на углеводной среде, имели низкий $\Delta\psi$ и слабое дыхание, которое не ингибировалось олигомицином и не стимулировалось небольшими дозами разобщителя. Добавление амиодарона или феромона повышало $\Delta\psi$, стимулировало дыхание и вызывало появление чувствительности дыхания к малым дозам разобщителя. Фенотоз мог быть блокирован низкими концентрациями разобщителя, резко повышавшего выживаемость дрожжей в присутствии амиодарона или феромона. Существенно, что первоначальный резкий подъем генерации АФК при дыхании под действием повышенного $\Delta\psi$ может быть временным. Он играет роль запала в лавинообразном процессе (цепной реакции) перекисного окисления липидов митохондрий. Как только количество цитохрома с, вышедшего в межмембранное пространство, и окисленного кардиолипина, активирующего перекисное окисление этого фосфолипида цитохромом с, окажутся достаточными, наступит новый этап образования АФК митохондриями, потерявшими свои главные механизмы антиоксидантной защиты из-за резкого повышения проводимости внутренней митохондриальной мембраны вследствие окисления кардиолипина. Повышение проводимости ведет к падению $\Delta\psi$, выключению энергозависимой трансгидрогеназы, окислению NADPH и глутатиона и выходу последнего из матрикса митохондрий в цитозоль.

Дальнейшие этапы старческого фенотоза, указанные на нашей схеме (рис. П.б.б.1), не требуют подробных комментариев. Общеизвестно, что возрастание уровня АФК в митохондриях приводит к открытию неспецифической поры во внутренней мембране этих органелл, что, в свою очередь, ведет к набуханию митохондриального матрикса, разрыву внешней мембраны митохондрий и выходу в цитозоль проапоптических белков (типа цитохрома с), в норме спрятанных в межмембраннике митохондрий. Так активируется апоптоз [319,245,248].

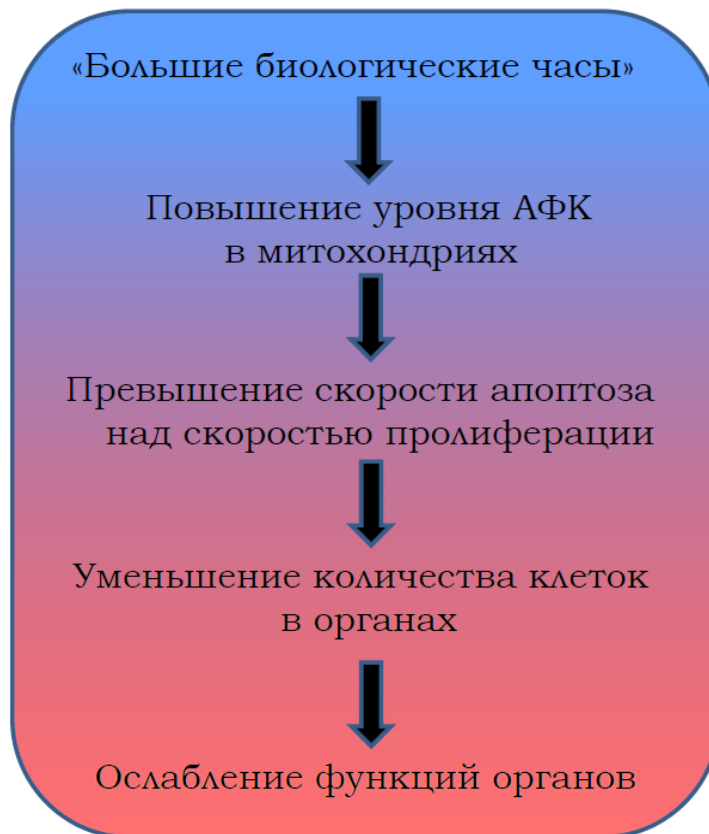


Рис. II.6.6.1 Общая схема старения организма

С возрастом количество клеток, уходящих в апоптоз, становится столь велико, что не восполняется появлением новых клеток. Общее число клеток в органах уменьшается, а вместе с ним падает способность этих органов совершать полезную работу, то есть происходит старение организма [435]. (О возможной роли теломер в старении см. Приложение 5).

ГЛАВА II.7. Антиоксиданты класса SkQ, адресованные в митохондри: инструмент для продления молодости и борьбы с острым фенотозом.

II.7.1 «Мегапроект» по SkQ. Как мы взялись лечить неизлечимую болезнь – синдром сухого глаза.

Как было мудро замечено устами М. Шермана в главе I.7.4, хороший способ запустить проект по изучению вещества, противодействующего старению – это вылечить с его помощью одну какую-нибудь неизлечимую старческую болезнь. Синдром сухого глаза был идеальным вариантом. Это неизлечимое заболевание широко распространено (в США насчитывается почти 10 млн. пациентов; в Японии – около 25 млн. [249,363]); имеющиеся лекарства помогают лишь симптоматически, облегчая страдания, но не влияя на причину болезни. Итак, мы начали испытания нашего вещества SkQ1 на людях, с пациентов, страдающих от “сухого глаза”²⁵.

Независимо от нас в Японии биолог с редкой для этой страны фамилией Субота (через одно “б”) и его коллеги из Токио опубликовали в 2010 году две работы, посвященные попытке действительно вылечить «сухой глаз». В одной из них [146] шестимесячных крыс ограничивали в пище на 35% в течение следующих шести месяцев. Годовалые животные контрольной группы ели без ограничений. Кроме того, были изучены молодые (двухмесячные) крысы, также не ограниченные в питании. Как показали результаты опыта, за год жизни у крыс происходят большие дегенеративные изменения в слезных железах. Уменьшается количество клеток-продуцентов слезной жидкости и уровень белков в ней, увеличиваются концентрации окисленного гуанозина и оксиноненаля (продукта перекисного окисления липидов), резко нарушается структура

²⁵ Как образно выразились С. Патаи и сотрудники, «глаз... это окно в остальные части нашего тела. Он может быть ценной моделью для проверки биомаркеров старения на молекулярном, эпигенетическом, клеточном и клиническом уровнях».

митохондрий в клетках слезных желез. Все эти неблагоприятные эффекты значительно ослабляются (а некоторые – полностью отменяются) ограничением в питании. По-видимому, слезные железы относятся к рано стареющим органам, причем их старение обусловлено окислительным стрессом (о замедлении программы старения и снижении окислительного стресса путем ограничения питания см. ниже, раздел П.7.4).

О роли АФК в старении слезной железы говорят также результаты работы Бьянки и др. [11], показавших, что капсаицин (вещество, обуславливающее горечь перца и блокирующее комплекс I дыхательной цепи в его «ротеноновом» участке [269]), вызывает резкое подавление работы слезных желез, ведущее к кератоувеиту. Известно, что блокада цепи в этом месте повышает продукцию супероксида при окислении NADH [269].

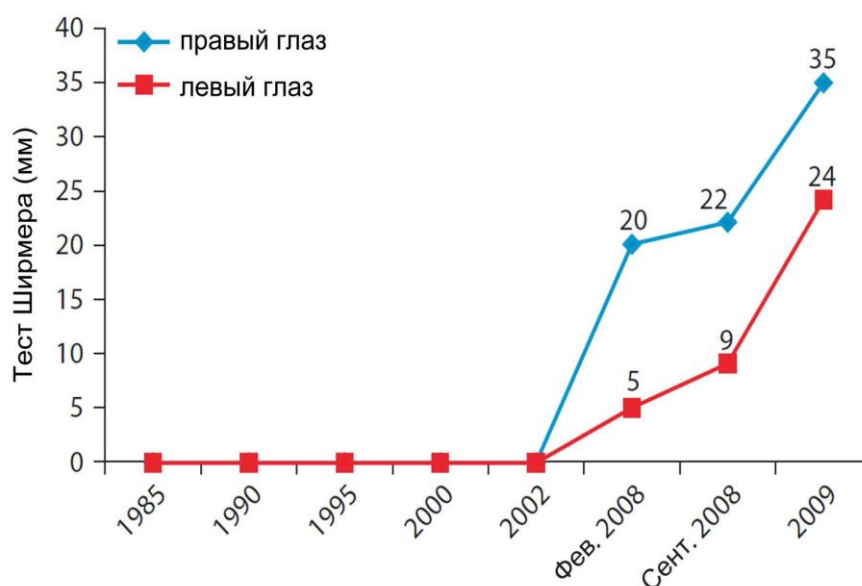


Рис. П.7.1.1 Продукция слезной жидкости в правом и левом глазу К.Суботы в период с 1985 по 2008 г. С 2001 г. Питание пациента было ограничено до 60% от того уровня, который был в предшествующие годы. [По К.Суботе и др. [291]]

В том же 2010 году Субота опубликовал результаты опыта, поставленного им на самом себе [363]. Дело в том, что с 1985 года сам японский исследователь страдал тяжелой формой синдрома «сухого глаза» и попытался вылечиться все тем же способом, ограничением

питания, которое уже помогло животным. В 2001 году он перешел на ограниченное питание. В течение первого года никаких изменений в лучшую сторону не произошло. Но в начале второго года жизни впроголодь наметился устойчивый рост слезообразования, который продолжился и на третий год (рис. II.7.1.1).

Чтобы избавиться от болезненных явлений, Суботе приходилось капать слезозаменитель 50 раз в сутки до 2008 года, а в 2009 году – только два раза. Субота, окрыленный успехом, основал Японское общество борьбы с синдромом «сухого глаза» и заявил, что «в недалеком будущем этот тяжелый недуг будет рассматриваться как болезнь, поддающаяся лечению». Ниже, в разделе II.7.4, мы специально рассмотрим сходство эффектов нашего SkQ1 и ограничения питания. Именно это сходство обнадеживало нас при планировании первых клинических испытаний SkQ1. Параллельно мы проверили действие SkQ1 на старение крысиных слезных желез. Результаты электронно-микроскопического исследования, проведенного у нас А.Е. Бакеевой и В.Б. Сапруновой, показаны на рис. II.7.1.2. На этих микрофотографиях видна массовая деградация секреторных клеток у 22-месячной крысы по сравнению с 3-месячной. Деградации не наблюдается, если животное получало с пищей SkQ1²⁶.

А на рис. II.7.1.3 показан один из результатов клинического исследования капель SkQ1, проведенного в московском институте им. Гельмгольца на больных синдромом «сухого глаза».

Видно, что в 60% случаев трехнедельный курс SkQ1 привел к полному исчезновению симптомов болезни. Контрольная группа больных получала весьма популярное средство – «слеза натуральная» одной западной фирмы (если честно, то вполне искусственная смесь, содержащая вязкие полимеры) оказалось эффективным только в 20% случаев. Характер зависимости эффекта SkQ1 от времени ясно показывает, что 60% за три недели — не предел и можно надеяться на еще больший процент при

²⁶ Доклинические испытания SkQ1 в США, проведенные в 2012 г. фирмой Ora (Эндовер) на мышах с имитацией синдрома «сухого глаза», подтвердили лечебный эффект наших капель, обнаруженный в опытах с крысами.

более длительном лечении. Однако уже ясно, что SkQ1 действует куда быстрее ограничения питания в опыте, поставленном на себе Суботой (сравните рис. II.7.1.1 и II.7.1.3).

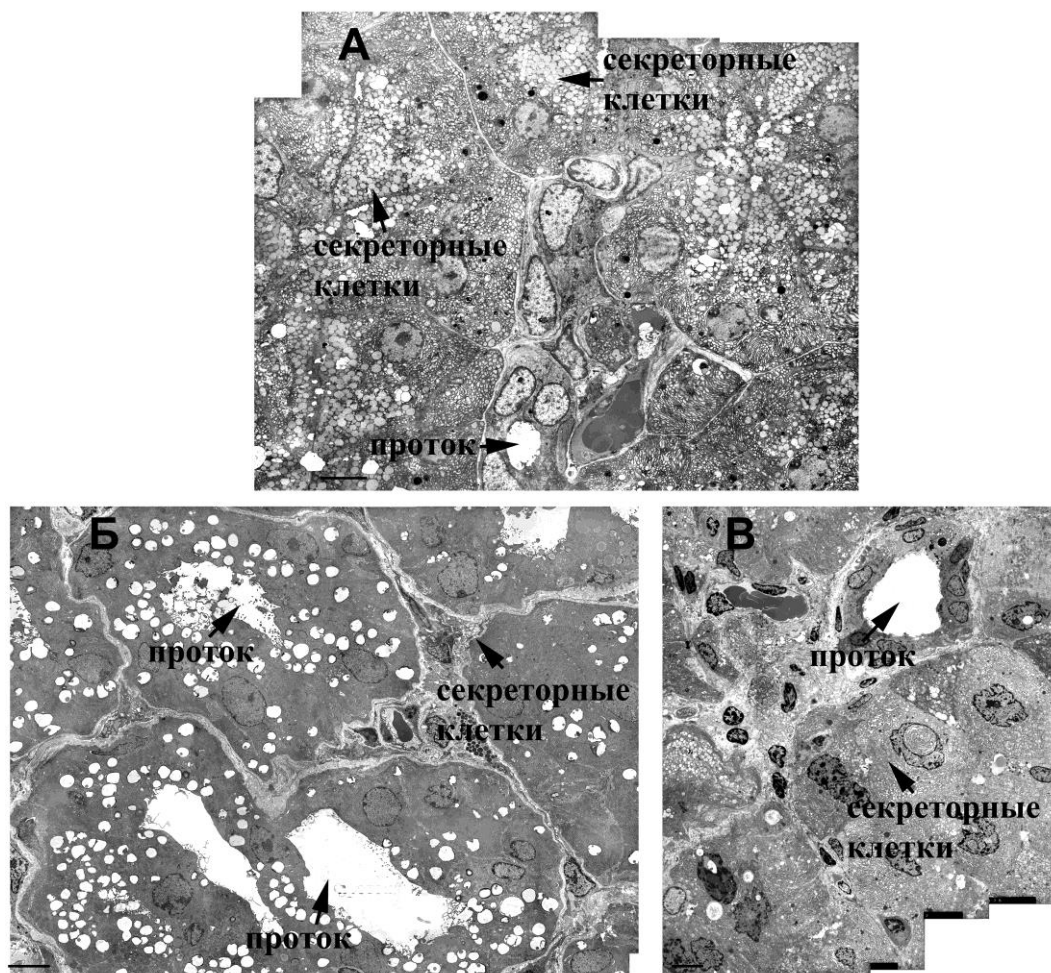


Рис. II.7.1.2 Слезные железы крыс Вистар. **А** – трехмесячная крыса, **Б** – двадцатидвухмесячная крыса, **В** – двадцатидвухмесячная крыса, получавшая с водой 250 нмоль SkQ1 на кг веса в день с полутора месячного возраста (по Л.Е. Бакеевой и др., в печати).

Судя по данным электронной микроскопии, в случае SkQ1, как и в случае ограничения питания, мы имеем дело с истинным лечением слезных желез, а не с попыткой заменить слезы чем-то искусственным. Последнее обстоятельство имеет важнейшее значение, т.к. слезы безусловно выполняют, помимо “смазки”, еще и множество других функций, жизненно важных для глаза.

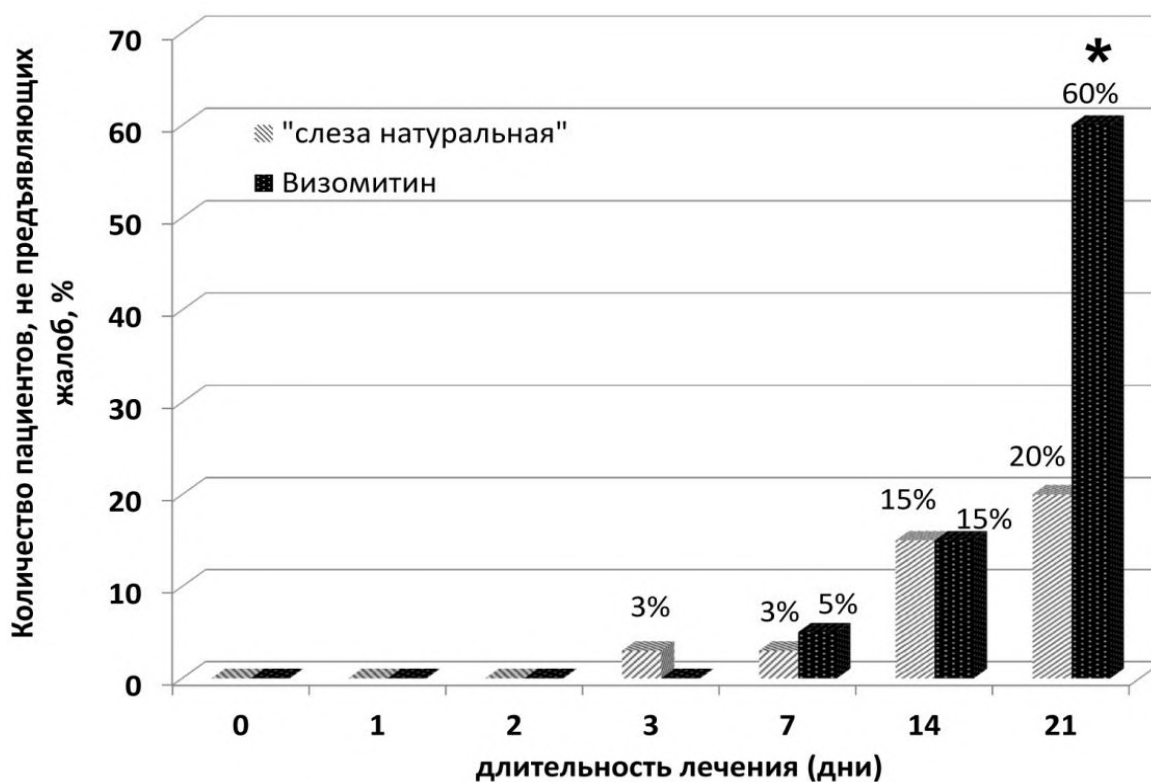


Рис. II.7.1.3 Сравнение глазных капель «Визомитин», содержащих 250 нМ SkQ1, и капель «Слеза натуральная» (Алкон) в клинических испытаниях на пациентах, страдающих от синдрома «сухого глаза». По ординате – процент пациентов, у которых полностью исчезли симптомы болезни. * - вероятность того, что различия двух препаратов случайны ($p < 0,001$). Данные Е.В. Яни (по Л.А. Катаргиной и др. [452] и Р.А. Зиновкину и др. [402]).

В настоящее время мы проводим более длительные клинические исследования капель SkQ1 («Визомитин») в 10 клиниках России и Украины.

Начало проекта. А теперь по порядку: что же такое наш SkQ1 и откуда он взялся?

В основу проекта было положено предположение, что можно попытаться прервать программу старения, предотвратив происходящий с возрастом подъем уровня митохондриальных АФК. Подчеркнем, что речь здесь должна идти не о любых АФК, а лишь об их *избытке*, возникающем внутри *митохондрий* в процессе старения организма. Дело в том, что АФК, как уже отмечалось, не только участвуют в реализации программы старения, но и выполняют целый ряд полезных

функций, таких как активация генов пролиферации; защита организма от бактерий; ликвидация клеток, зараженных вирусами, а также клеток, вставших на путь малигнизации, «бездомных» клеток, случайно покинувших свою ткань и попавших в другую и т.д.

Снизить избыточный уровень АФК внутри митохондрий, не затрагивая другие АФК, можно двумя способами, а именно: направленными в митохондрии антиоксидантами или разобщителями-протонофорами. Первые могли бы убирать АФК, уже образованные в митохондриях, а вторые – предотвращать наращивание их генерации. Но как адресовать антиоксидант или разобщитель в митохондрии?



рис. II.7.1.4 Е. А. Либерман

Пауль Эрлих сто лет тому назад мечтал о «магической пуле» - лекарстве, адресованном в больную ткань, а нам нужно в качестве мишени использовать не ткань, а нечто гораздо более мелкое - внутриклеточную органеллу. Здесь нам придется возвратиться к работе, выполненной одним из нас (В.П.С.) совместно с Е. А. Либерманом (рис. II.7.1.4) в конце

60-х гг. [190], а именно — к описанию проникающих ионов, впоследствии названных Дэвидом Грином «ионами Скулачёва» (Sk^+ и Sk^-) [107]. Заряд этих ионов, таких как, например, тетрафенилфосфоний, экранирован крупными гидрофобными остатками и сильно делокализован, что препятствует образованию «водной шубы» вокруг иона и резко повышает его способность проходить через липидный барьер биомембран [190,316,438,358]. Тогда же мы высказали предположение, что проникающие катионы могут использоваться как «молекулы-электровозы» для адресной доставки в митохондрии других соединений, лишенных положительного заряда или заряженных, но не проникающих через мембраны [434]²⁷. Эта мысль была использована нами для объяснения роли катионной группы карнитина в транспорте в митохондрии остатков жирных кислот [434,316], а затем М. Мерфи и Р. Смитом для конструирования антиоксидантов, адресованных в митохондрии [36,333,148,149,136,297,135,232]. В большинстве своих работ М. Мерфи использовал вещество под названием MitoQ, где в качестве антиоксиданта был выбран убихинон, а в качестве Sk^+ — катион децилтрифенилфосфония.

Мы подтвердили способность микромолярных концентраций MitoQ накапливаться в митохондриях и защищать их от окислительного стресса. Однако оказалось, что даже небольшая передозировка этого вещества ведет к изменению знака эффекта: из антиоксиданта MitoQ превращается в мощный прооксидант, катализируя генерацию митохондриями перекиси водорода с рекордной скоростью [440,409]. Такие же наблюдения были сделаны и в трех других лабораториях, в том числе и в группе самого Мерфи [135,77,93]. Как тут не вспомнить Чехова: «От чего умер ваш дядя? – Он вместо 15 капель Боткина, как прописал доктор, принял 16!»

Тогда мы обратились к пластохинону — переносчику электронов, действующему вместо убихинона в фотосинтетических

²⁷ Как показали наши опыты, в живой клетке митохондрия – единственная органелла, внутренность которой заряжена отрицательно по отношению к цитозолю. Поэтому любые проникающие катионы автоматически оказываются адресованными в митохондрии [190,189].

электронтранспортных цепях хлоропластов растений и цианобактерий. В процессе эволюции возможной причиной замены убихинона, участвующего в дыхательной цепи митохондрий, на пластохинон в хлоропластной редокс-цепи той же растительной клетки могли бы быть именно лучшие антиоксидантные свойства пластохинона по сравнению с убихиноном, описанные в химических опытах на модельных системах [166,286]. Фактически, хлоропласт, *образующий* кислород, всегда находится в условиях гораздо более сильного окислительного стресса по сравнению с митохондриями, *поглощающими* этот кислород. Пластохинон, в отличие от убихинона, имеет две метильные группы вместо метоксильных, а единственная метильная группа убихинона заменена на водород. Оказалось, что такие замены резко повышают антиоксидантную активность полученного соединения в биологических системах. Если для MitoQ концентрации, вызывающие анти- и прооксидантные эффекты, различаются менее чем вдвое (в опытах на митохондриях - соответственно 300 и 500 нМ), то для пластохинонового производного децилтрифенилфосфония, названного SkQ1, это различие возросло до 32 раз (25 и 800 нМ) [409,328] (см. ниже рис. II.7.2.1). С получением этого результата стало ясно, что в наших руках оказался уникальный по своей эффективности антиоксидант, действие которого специфически направлено на митохондрии и в малых дозах не осложнено опасностью побочного прооксидантного действия. Это наблюдение принципиального характера побудило нас организовать амбициозный «мегапроект», главной целью которого явилось создание на основе SkQ препарата, замедляющего действие гипотетической программы старения человека. С самого начала нам было совершенно ясно, что это будет очень дорогой проект. Ведь если наше новое вещество действительно тормозит программу старения, то оно должно действовать на самые разные организмы, у которых старение существует. Далее, его действие не должно ограничиваться вылечиванием какой-то одной старческой болезни – это вещество должно помогать сразу от всего их букета. Хотя целью проекта было заявлено создание средства для борьбы со старением человека, начать нужно было с доклинических испытаний множества возрастных

патологий на самых разных животных, чтобы затем, в случае успеха, перейти к длительным клиническим испытаниям на людях.

За финансовой поддержкой этой громадной, долгой и рискованной работы мы решили обратиться к О.В. Дерипаске, тогда самому богатому бизнесмену в России, благо сам он – выпускник физфака МГУ, нашей *Alma Mater*, и член попечительского совета университета. Один из авторов книги (В.П.С.) встретился с Олегом Владимировичем в конце 2003 г и сказал ему, что замедлить старение мы попытаемся, но успех не гарантируем. Однако в любом случае «от заусенец мы, пожалуй, в конце концов, поможем». О.В. согласился нас поддержать, хотя речь шла о сумме более чем внушительной (как сказал Марк Аврелий, «каждый стоит столько, сколько стоит то, о чем он хлопочет»). Наши работы по SkQ финансировались в 2003–2005 гг. за счет гранта благотворительного фонда «Паритет» (позже «Вольное дело») О. В. Дерипаски, а с 2005 по 2008 г. — им же, но уже как инвестиционный проект, получивший у помощников олигарха, не одобрявших рискованное решение их шефа, обидное прозвище «дохлая крыса». За эти годы на исследования было потрачено около 16 млн. долларов, что сделало возможным проведение широкого круга экспериментов — от синтеза новых веществ до их испытаний *in vivo* на различных живых организмах. В проекте были задействованы сотрудники Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского и ряда факультетов МГУ, а также более 30 других исследовательских институтов в России, Швеции, Германии, Австрии, США и на Украине.

Осенью 2008 г. О.В. Дерипаска не смог дальше поддерживать никакие рискованные проекты, и в частности наш «мегапроект», из-за разразившегося в это время экономического кризиса. В течение 7 месяцев проект, в котором к тому времени было занято на полный или частичный рабочий день около 300 человек, не имел никакого финансирования. Проблему, как всегда в подобных случаях в МГУ, решил наш ректор академик В.А. Садовничий. Он взял на себя руководство математической группой проекта и обратился за помощью к генеральному директору госкорпорации РОСНАНО А.Б. Чубайсу,

который для начала представил В.П.С. своему знакомому – А.В. Чикунову, помогшему нам продержаться во время длительной процедуры рассмотрения заявки на инвестиционный проект РОСНАНО. В результате корпорация одобрила проект, и с осени 2010 г. по настоящее время мы финансируемся этой организацией на равных паях с новым, уже третьим по счету частным инвестором, решившимся вложить свои средства в нашу разработку.

II.7.2 Результаты "мегапроекта". SkQ как геропротектор

По существу первым нашим результатом был синтез группы совершенно новых соединений, отсутствующих в живой природе и лабораторных коллекциях химиков. Это были, прежде всего, вещества, состоящие из пластохинона и проникающих катионов Sk^+ . В качестве последних решено было использовать децилтрифенилфосфоний и децилродамин. В обоих случаях децильный остаток служил связкой (линкером) между пластохиноном (Q) и (Sk^+). Здесь решающую роль сыграли замечательные химики-синтетики Института физико-химической биологии МГУ (Г.А. Коршунова и Н.В. Сумбатян) и Института биоорганической химии РАН (Е.С. Ефремов). Некоторые из веществ, впервые синтезированных этой командой, показаны на рис. II.7.2.1 (метод синтеза см. [409]).

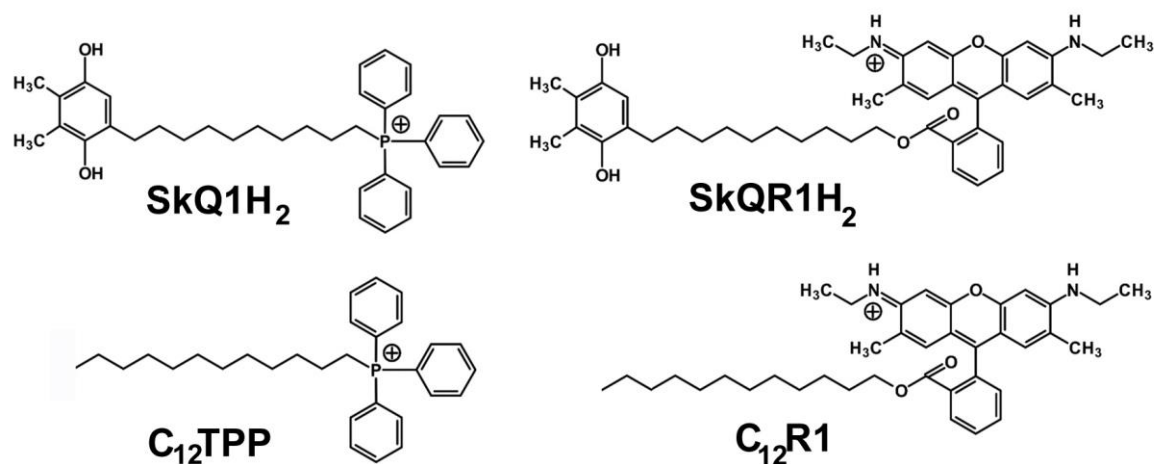


Рис. II.7.2.1 Формулы восстановленных SkQ1 и SkQR1, а также их «безхиноновых» аналогов - C₁₂TPP и C₁₂R1.

Результаты исследований SkQ, проведенных нами в течении 2004-2013 годов, можно суммировать следующим образом.

1) **Прежде всего, оказалось, что SkQ1 имеет низкую растворимость как в воде, так и в углеводородах, но отлично растворяется в октанол. Коэффициент распределения SkQ1 в системе октанол/вода приближался к 10⁴, что свидетельствовало**

о его очень высоком средстве к мембранным структурам (В.Н. Ташлицкий и соавт.) [287,329].

2) **Опыты на плоской бислойной фосфолипидной мембране (БЛМ) показали, что катион SkQ1 отлично проникает через такую мембрану (И.И. Северина, Ю.Н. Антоненко и соавт.) [409,328] (рис. II.7.2.2).**

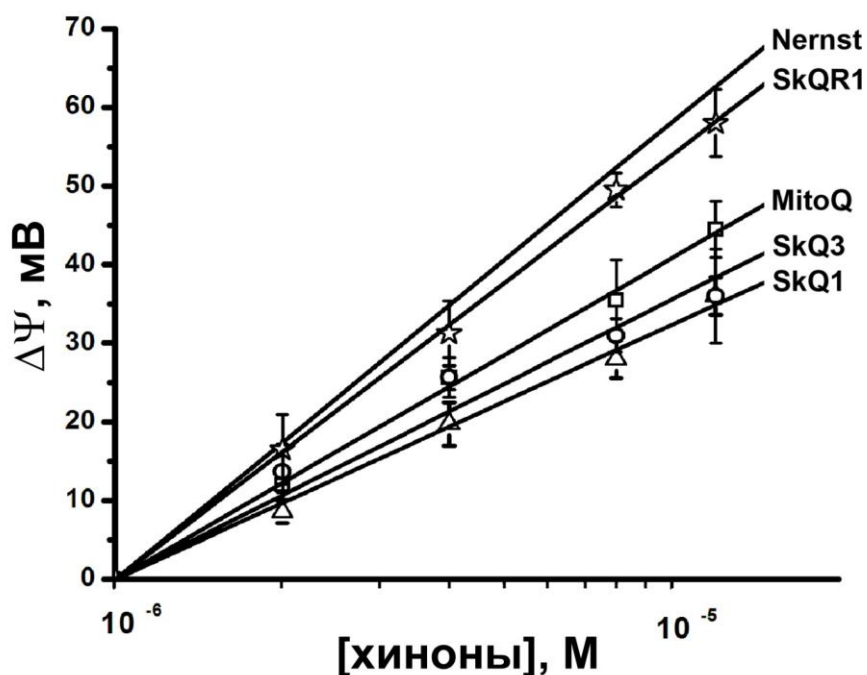


Рис. II.7.2.2 Генерация диффузного электрического потенциала ($\Delta\psi$) на БЛМ за счет градиента концентрации проникающих катионов. В одном отсеке ячейки концентрация таких катионов была 1×10^6 М. Концентрация в другом отсеке указана на абсциссе. Данные И.И. Севериной [409].

3) **В БЛМ, липосомах, мицеллах и митохондриях SkQ1 выступал как чрезвычайно активный антиоксидант (М.Ю. Высоких, Ю.Н. Антоненко) [409,328,329] (рис. II.7.2.3). Перекисное окисление липидов митохондрий, начинающееся с разрушения кардиолипина, резко тормозилось наномолярными концентрациями SkQ1 (М.Ю. Высоких) [409,328,329] (рис. II.7.2.4).**

4) Энергизация митохондрий *in vitro* вела к накоплению в них SkQ1 (М.С. Мунтян) [409].

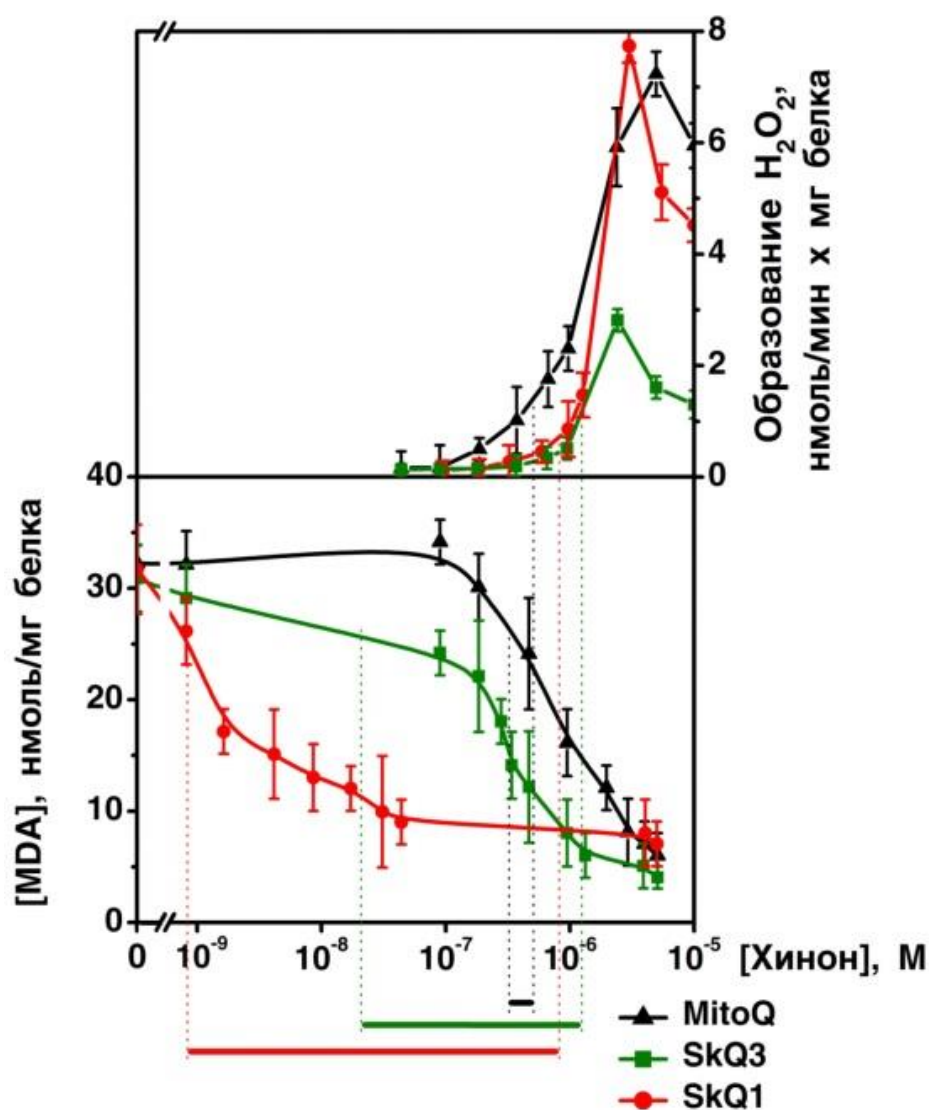


Рис. II.7.2.3 Антиоксидантная (нижний рисунок) и прооксидантная (верхний рисунок) активности SkQ1, SkQ3 и MitoQ на митохондриях сердца *in vitro*. Прооксидантную активность измеряли по образованию перекиси водорода, антиоксидантную – по торможению образования малонового диальдегида (МДА) в митохондриях. Отрезки прямых под абсциссой показывают размер «окна» между концентрациями испытуемых хинонов, вызывающими 20% анти- и прооксидантные эффекты. Данные М.Ю. Высоких [409].

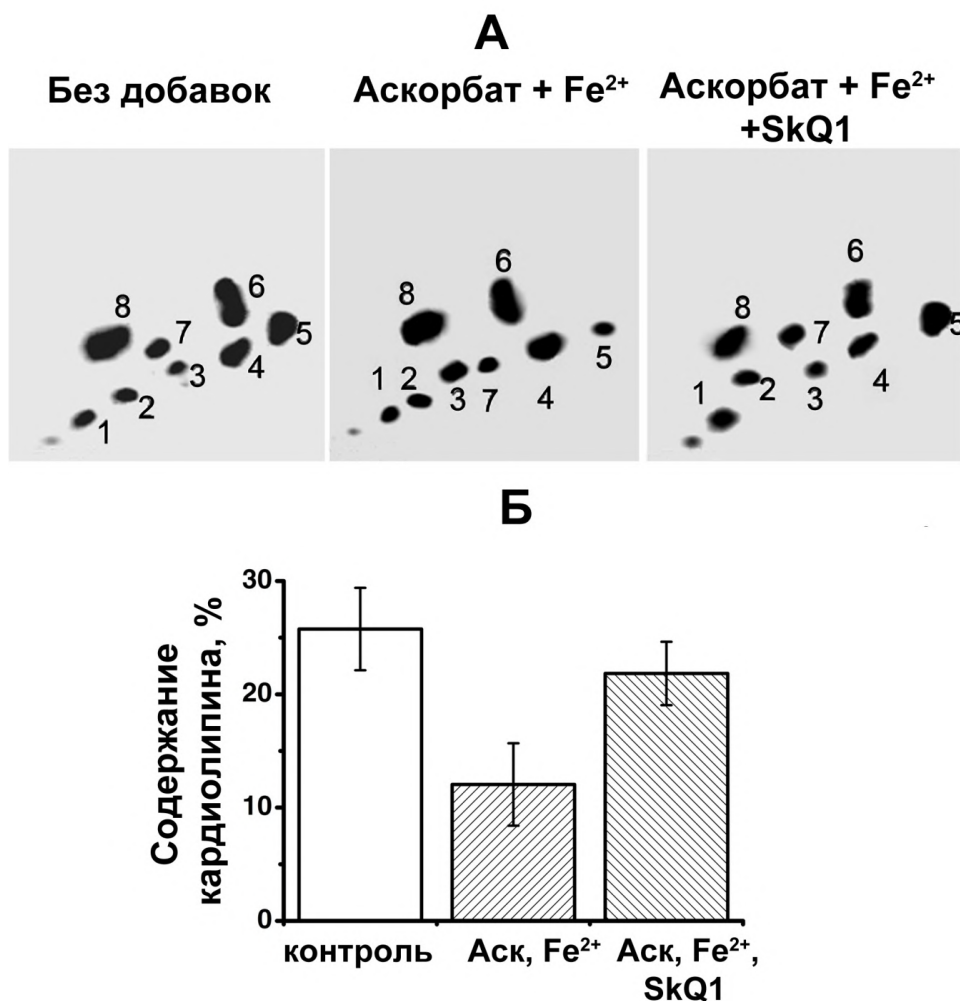


Рис. II.7.2.4 100 нМ SkQ1 предотвращает перекисное окисление кардиолипина в митохондриях сердца крысы *in vitro*. Перекисное окисление вызывали добавлением ионов железа (Fe²⁺) и аскорбата (аск). А – хромаатограммы фосфолипидов митохондрий. Кардиолипин обозначен номером 5. Б – содержание кардиолипина в % от общего количества митохондриальных фосфолипидов. Данные М.Ю. Высоких [409,315].

5) **SkQ1** восстанавливался дыхательной цепью митохондрий в центре *i* комплекса III (подобно другим производным пластохинона [50,114]). Этот процесс блокировался ингибитором центра *i* антимицином А. Окисление SkQ1H₂ в центре *o* происходит гораздо медленнее, чем восстановление SkQ1 в центре *i*. Это позволило нам заключить, что SkQH₂ служит возобновляемым антиоксидантом, существующим в

митохондриях преимущественно в своей активной (восстановленной) форме (М.Ю. Высоких и соавт.) [409,329]].

6) В наномолярных концентрациях SkQ1 проявлял антиоксидантное действие за счет пластохиноновой части, и его аналог без пластохинона (C₁₂TPP, см. рис. II.7.2.1) оказывался неактивным. Повышение концентрации SkQ1 приводило к появлению другого антиоксидантного эффекта, который воспроизводится также с C₁₂TPP, но требовал присутствия свободных жирных кислот. Было показано, что SkQ1 и C₁₂TPP могут служить переносчиками анионов жирных кислот, резко усиливая их разобщающее действие на митохондрии (Ф.Ф. Северин и соавт.) [301,315].

7) SkQR1 (флуоресцирующий аналог SkQ1) специфически прокрашивал все митохондрии, и только митохондрии в культурах человеческих клеток (Б.В. Черняк и соавт.) [409,328,315] (рис. II.7.2.5).

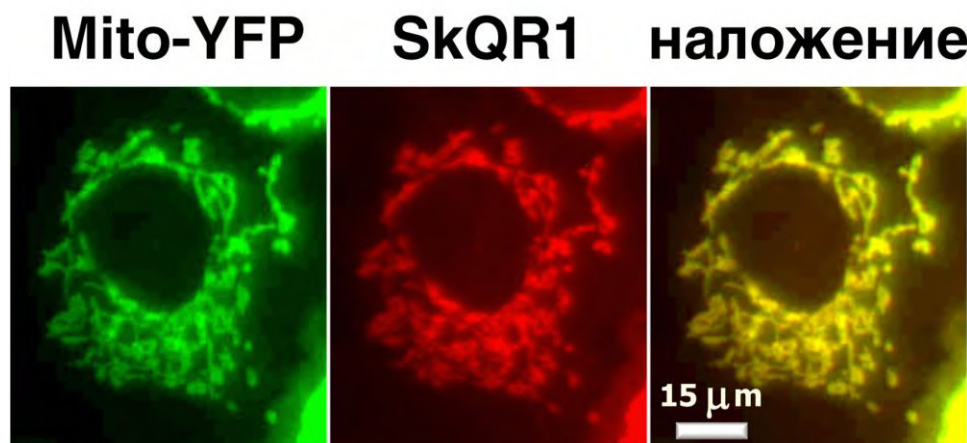


Рис. II.7.2.5 Совпадение локализации SkQR1 и флуоресцирующего белка медузы YFP, соединенного с митохондриальным адресом субъединицы 8 цитохромоксидазы (Mito-YFP). Данные Б.В. Черняка и сотр. [409].

8) На тех же клеточных культурах SkQ1 являлся мощным ингибитором апоптоза, вызываемого добавкой H₂O₂ (рис. II.7.2.6). При этом предотвращалась также фрагментация протяженных

митохондрий на мелкие шаровидные органеллы (Б.В. Черняк и соавт.) [409,328,329];

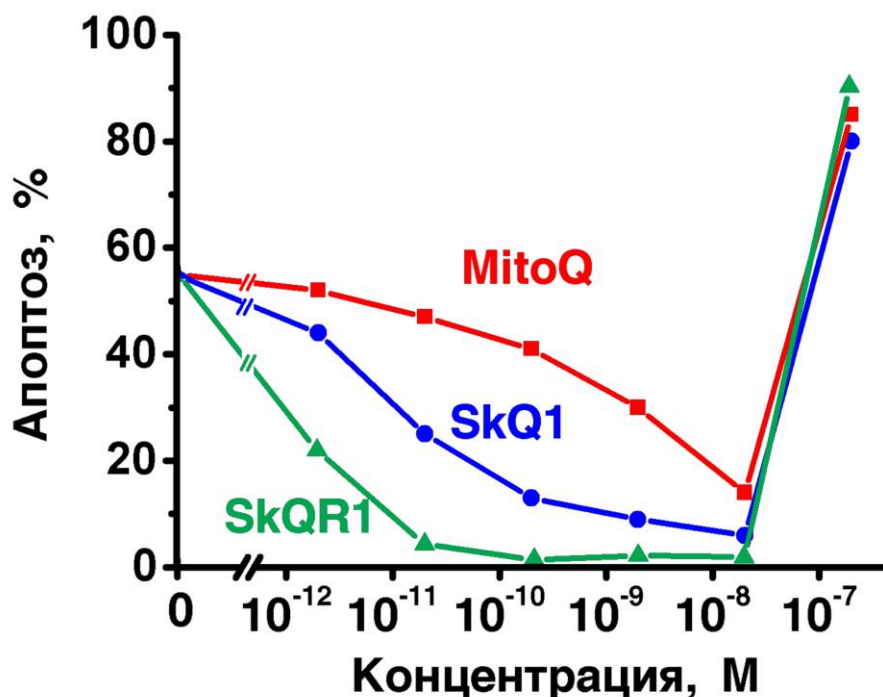


Рис. II.7.2.6 SkQR1, SkQ1 и MitoQ как ингибиторы апоптоза человеческих фибробластов, вызванного перекисью водорода. Данные Б.В. Черняка и сотр. [409].

9) **Добавление SkQ1 к пище или воде в течение всей жизни организма повышало продолжительность жизни гриба (подспоры), растения (резушки), ракообразного (цериодафнии), насекомого (дрозофилы), рыбы (зубастого карпика *N. furzeri*), а также млекопитающих: мышей, слепушонок и хомячков (В.Н. Анисимов и соавт., Б. Кэннон, Я. Недергард и соавт., Е.А. Новиков и соавт., К.А. Роговин и соавт., В.Д. Самуилов и соавт.) [343,2,315,415]. На мышах наибольшее (двукратное) повышение медианной продолжительности жизни достигалось при содержании животных в нестерильном виварии (рис. II.7.2.7). На крысах линии OXYS, характеризующихся ускоренным старением, действие SkQ1 сопровождалось торможением характерных признаков возрастного**

угасания иммунной системы, таких как инволюция тимуса²⁸ и фолликул селезенки и снижение отношения лимфоциты/нейтрофилы в крови.

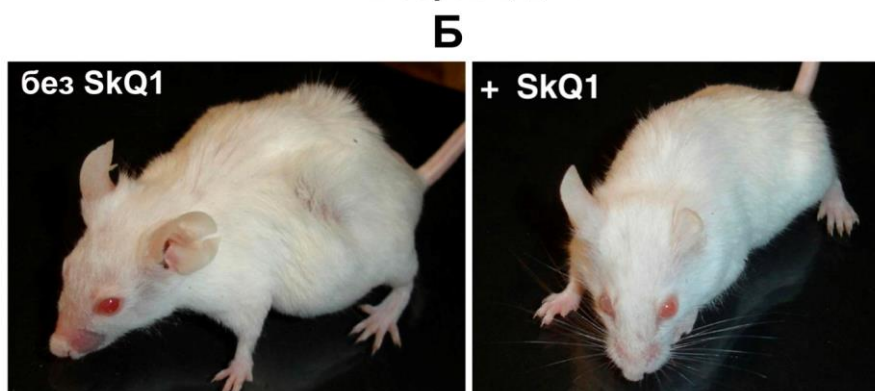
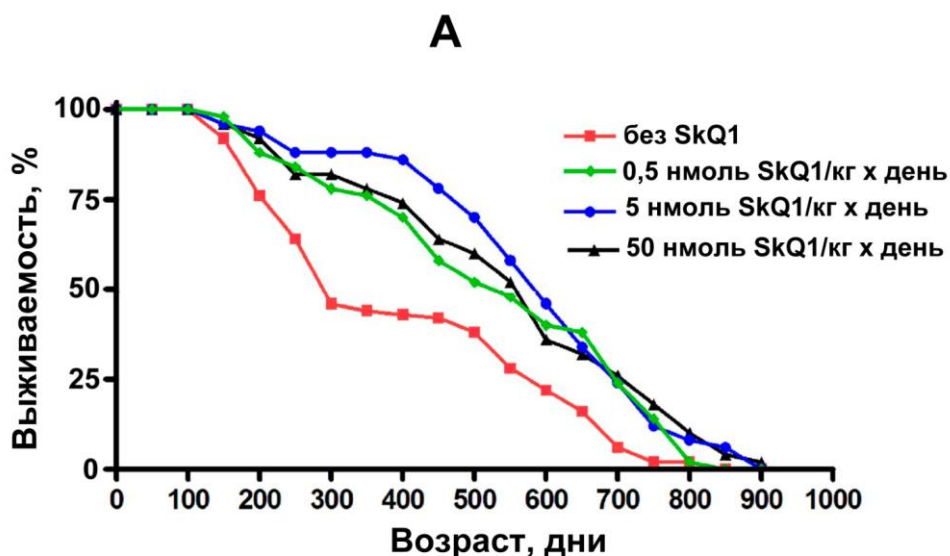


Рис. П.7.2.7 SkQ1 увеличивает продолжительность жизни мышей. Суммированы данные на 200 самках мышей, содержащихся в нестерильном виварии. **А** – кривые выживания. **Б** – внешний вид мыши, получавшей SkQ1 (справа) и не получавшей SkQ1. Возраст – 630 дней. Доза SkQ1 – 0,5 нмоль/кг веса в день с питьевой водой в течение всей жизни животного. (По В.П. Анисимову и др. [408]).

²⁸ Инволюция тимуса – один из ярких примеров запрограммированности старения. Этот орган образует Т-лимфоциты, один из главных типов клеток, участвующих в иммунитете. Его размер у человека достигает максимума перед половым созреванием и уменьшается примерно в пять раз к 75 годам, что сопровождается резким ослаблением иммунных ответов организма. Подобный эффект наблюдается и на мышах, причем у старых животных омоложение тимуса введением эмбриональных стволовых клеток приводило к усилению иммунитета к наиболее распространенным инфекциям [131,228]. Тот факт, что SkQ замедляет инволюцию тимуса, прямо указывает на ингибирование программы старения нашим веществом.

Эти эффекты позволили объяснить резкое уменьшение смертности от инфекций животных, получивших SkQ1 [328,309,343,315]. В то же время, смертность старых мышей от рака практически не менялась²⁹. В результате SkQ1 снижал смертность в нестерильном виварии на начальных и средних стадиях старения, но не на поздних его стадиях, когда рак становился преобладающей причиной смерти. В стерильном виварии действие SkQ1 на продолжительность жизни мышей было значительно меньшим.

10) Геропротекторному действию SkQ1 сопутствует торможение, прекращение и в ряде случаев обращение развития большой группы типичных признаков старения, таких как остеопороз и горбатость, поседение, облысение, потеря вибрисс, замедление заживления ран, саркопения, увеличение левого желудочка сердца, исчезновение эстральных циклов у самок и полового влечения у самцов, ослабление исследовательского рефлекса и т.д. (см ниже, табл.1). Особенно ярко проявляется действие SkQ1 на старение зрительной системы животных и человека. Здесь нами было описано торможение развития ретинопатий и их обращение посредством SkQ1. То же наблюдалось при катаракте, глаукоме, увеите³⁰, конъюнктивите и синдроме сухого глаза. В последнем случае были успешно проведены клинические исследования на людях и получено разрешение Минздрава России на лечение каплями SkQ1 пациентов, страдающих этой старческой болезнью (см. выше, раздел II.7.1). В июле 2012 г. препарат «Визомитин» с 250 нМ SkQ1 в качестве действующего начала поступил в продажу в российские аптеки. На сегодня продано уже более 90 000 флаконов Визомитина [408,429,328,309,343,2,315,326,303]³¹.

²⁹ SkQ1 не влияет на рак молочной железы у самок старых мышей. Такой рак служит главной причиной смерти этих животных в стерильном виварии [328,451,2] (подробнее см. раздел II.7.4).

³⁰ Данные по увеиту уже подтверждены независимым исследованием в лабораториях фирмы Toxion (Минеаполис, США) и Comparative Biosciences Inc. (Санни Вейл, США).

³¹ Вообще глазные болезни, развивающиеся по мере старения организма, безусловно должны быть в списке недугов, которые надо пытаться лечить антиоксидантами, адресованными в митохондрии. Ведь

При всем разнообразии эффектов SkQ1 на стареющих животных было бы ошибочно оценивать это соединение как панацею от всех болезней. Его действие ограничено, прежде всего, теми патологиями, которые развиваются с возрастом. Так, ничего не дала попытка лечить молодых мышей, зараженных туберкулезом (А.С. Ант, личное сообщение). В этом отношении весьма показательны опыты Н.Г. Колосовой и сотрудников в Институте цитологии и генетики Сибирского отделения РАН по поведению крыс линии Вистар [429,326] (рис. II.7.2.8).

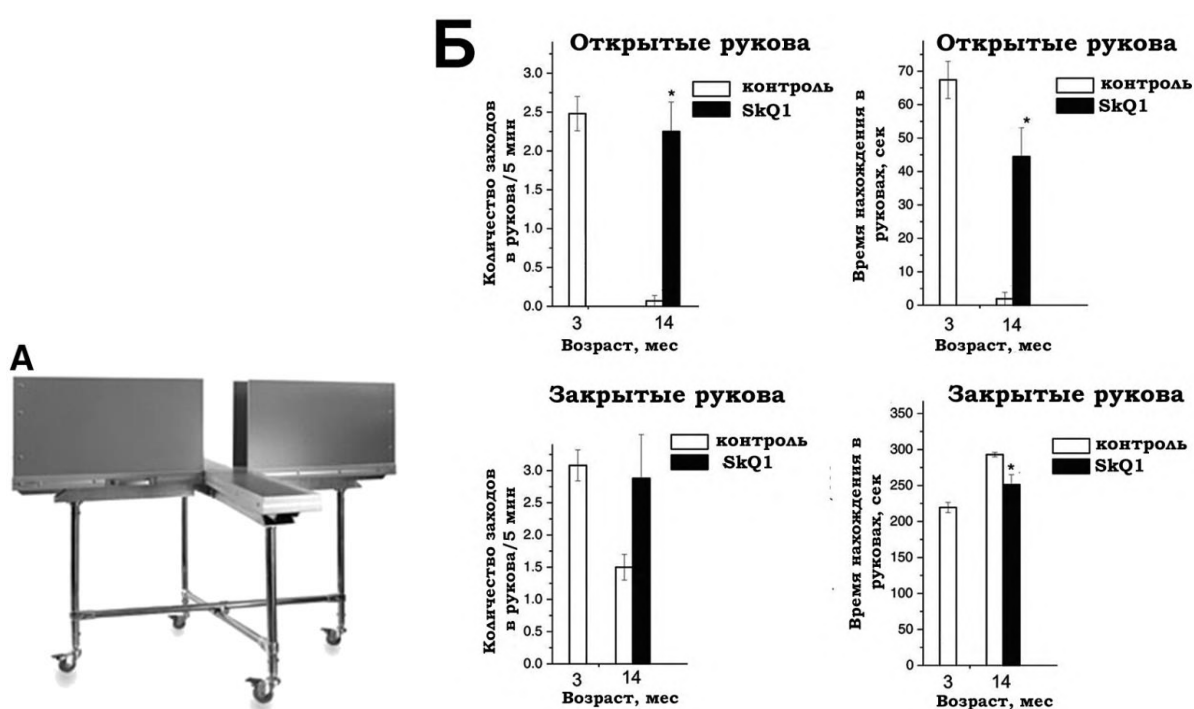


Рис. II.7.2.8 SkQ1 излечивает возрастное нарушение поведения крыс линии Вистар в приподнятом крестообразном лабиринте. Лечение SkQ1 (добавка к пище 250 нмоль SkQ1/кг веса в день) было проведено в последние 10 недель. Данные Н.Г. Колосовой и сотр. (по Н.А. Стефановой и др. [343], обсуждение см. [326]). **А** – крестообразный лабиринт. **Б** – результаты опытов.

Четырнадцатимесячных животных сравнивали с трехмесячными по ряду поведенческих тестов. Наиболее яркие различия обнаружались при использовании так называемого "приподнятого крестообразного

первая болезнь, причиной которой, как оказалось, является мутация в митохондриальной ДНК, – это наследственная оптическая нейропатия Лебера. В 1988 г., исследуя пациентов, страдающих этой болезнью, Д. Уоллес обнаружил мутации в генах, кодирующих комплекс I дыхательной цепи [375]. Недавно в лаборатории Уоллеса было установлено повышенное образование АФК при тех же мутациях, введенных в митохондриальную ДНК мышей [193].

лабиринта". На высоте около одного метра над полом укрепляли крест вроде того, что используют для установки новогодней елки. При этом два луча креста были с высокими стенками, страхующими крысу от падения, а два - без таких стенок. Подопытное животное помещали в центр этого сооружения, то есть на перекрестье четырех лучей, и регистрировали, куда оно направит свой путь. Оказалось, что молодые крысы с равной вероятностью направлялись в открытые лучи и в лучи со стенками. А вот пожилые крысы неизменно выбирали лучи со стенками и, если на момент и заглядывали в один из открытых лучей, то тотчас разворачивались и покидали опасное место. Добавление в пищу небольших количеств SkQ1 (250 нмоль/кг веса животного в день) в течение десяти недель "вылечивало" пожилых крыс и возвращало им юношескую отвагу и любознательность: и они с равной вероятностью направлялись исследовать любой из лучей. Интересно, что у пожилых крыс вообще притуплялся исследовательский рефлекс, и даже в лучи со стенками они заходили вдвое реже, чем молодые, предпочитая оставаться в центре креста, то есть там, куда их посадили. SkQ1 снимал также и этот возрастной дефект, повышая посещаемость лучей со стенками³². Тест на подвижность (частота пересечения квадратов в открытом поле) показал, что этот показатель снижается у четырнадцатимесячных крыс на 25%. SkQ1 полностью предотвращал это изменение, но не увеличивал подвижность выше уровня, наблюдавшегося у молодых.

³² Один из авторов (В.П.С.), будучи директором института, подумывает о том, чтобы в будущем использовать потенциальную способность SkQ1 возвращать пожилым сотрудникам исследовательский рефлекс, добавляя SkQ1 в компот в институтской столовой.

II.7.3 SkQ1 в ряду других антиоксидантов.

Мафусаил прожил 969 лет, но в 600 лет выглядел еще так молодо, что ему никто не давал больше 350.

Альфред Сови

Поразительна эффективность SkQ1 как геропротектора. Пожалуй, лучше всего ее иллюстрирует опыт на мутантных мышах, лишенных гена белка p53. С возрастом практически у всех таких животных появляются лимфомы, и мыши погибают от рака гораздо раньше, чем контрольные животные. По данным П.М. Чумакова и сотрудников [291], антиоксидант N-ацетилцистеин продлевает среднюю продолжительность жизни мутантов примерно на одну треть. Оптимальной в этом случае оказалась доза антиоксиданта, равная 6×10^{-3} моль на кг веса в день. Б.П. Копнин и сотрудники в рамках нашего "мегапроекта" сравнили эффект N-ацетилцистеина и SkQ1. Оказалось, что SkQ1 тоже продлевает жизнь мутантных мышей. При этом для SkQ1 оптимальной дозой оказались 5×10^{-9} моль на кг веса в день, то есть в миллион двести тысяч раз меньше, чем у обычного антиоксиданта, не адресованного в митохондрию [404,328] (рис. II.7.3.1).

Такой эффект мог быть предсказан, если принять, что мишенью антиоксиданта служит, например, продукт перекисного окисления кардиолипина, локализованный в той части фосфолипидного бислоя внутренней митохондриальной мембраны, которая смотрит в матрикс митохондрий. Дело в том, что SkQ1 как проникающий одновалентный катион должен накапливаться в цитозоле клетки в концентрации в десять раз больше, чем внеклеточная его концентрация. Эта величина получается из уравнения Нернста, если учесть, что на внешней клеточной

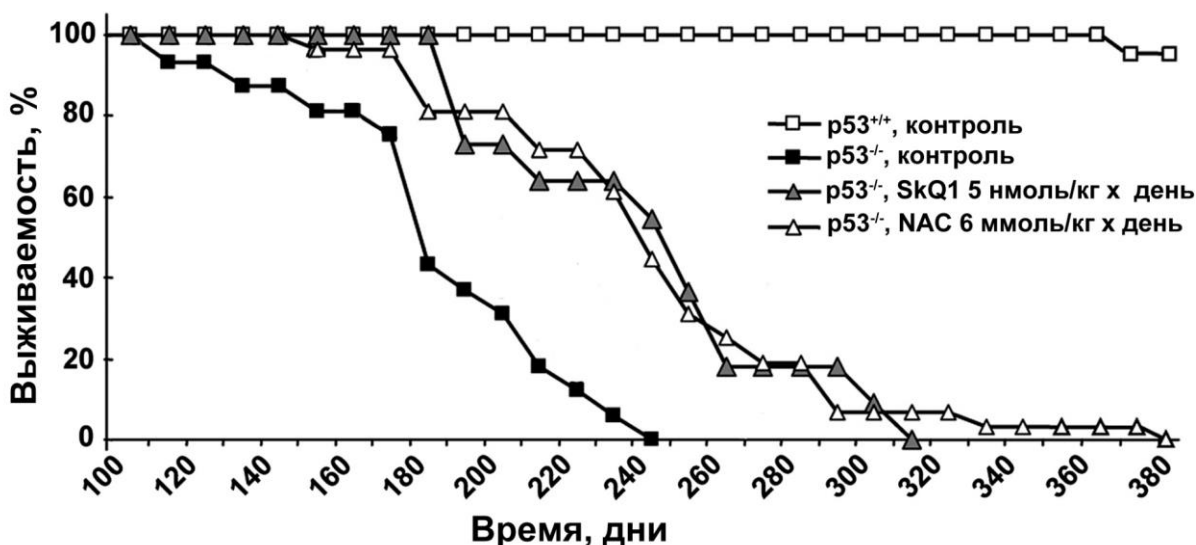


Рис. II.7.3.1 Сравнение действия SkQ1 и неадресованного антиоксиданта N-ацетилцистеина (NAC) на выживаемость мышей, мутантных по белку p53. Данные Б.П. Копнина и сотр. [404].

мембране (внутри клетки знак "минус") существует разность электрических потенциалов ($\Delta\psi$), равная примерно 60 мВ. Еще 1000-кратное накопление SkQ1 произойдет под действием $\Delta\psi$ на внутренней мембране митохондрий (180 мВ, "минус" внутри митохондрии). Кроме того, SkQ1 распределяется между водой и мембраной в соотношении около 1:10000. В итоге концентрация SkQ1 во внутреннем полумембранном слое внутренней митохондриальной мембраны будет $10 \times 10^3 \times 10^4 = 10^8$ раз большей, чем в водном растворе снаружи клетки [315] (рис. II.7.3.2).

Расчет, приведенный выше, применим к любому одновалентному катиону с коэффициентом распределения между мембраной и водой порядка 10^4 . А дальше вступают в силу три других фактора, также важные для эффективности вещества как антиоксиданта, адресованного в митохондрии, а именно: 1) собственно антиоксидантная активность SkQ, 2) способность к регенерации восстановленной формы SkQ из окисленной и поддержание высокого отношения $SkQH_2/SkQ$ (поскольку именно восстановленная форма антиоксиданта действует как гаситель

АФК) и 3) размер «окна» между анти- и прооксидантными эффектами исследуемого вещества (как уже отмечалось, антиоксидантное действие производных хинона переходит в прооксидантное при повышении их концентрации).

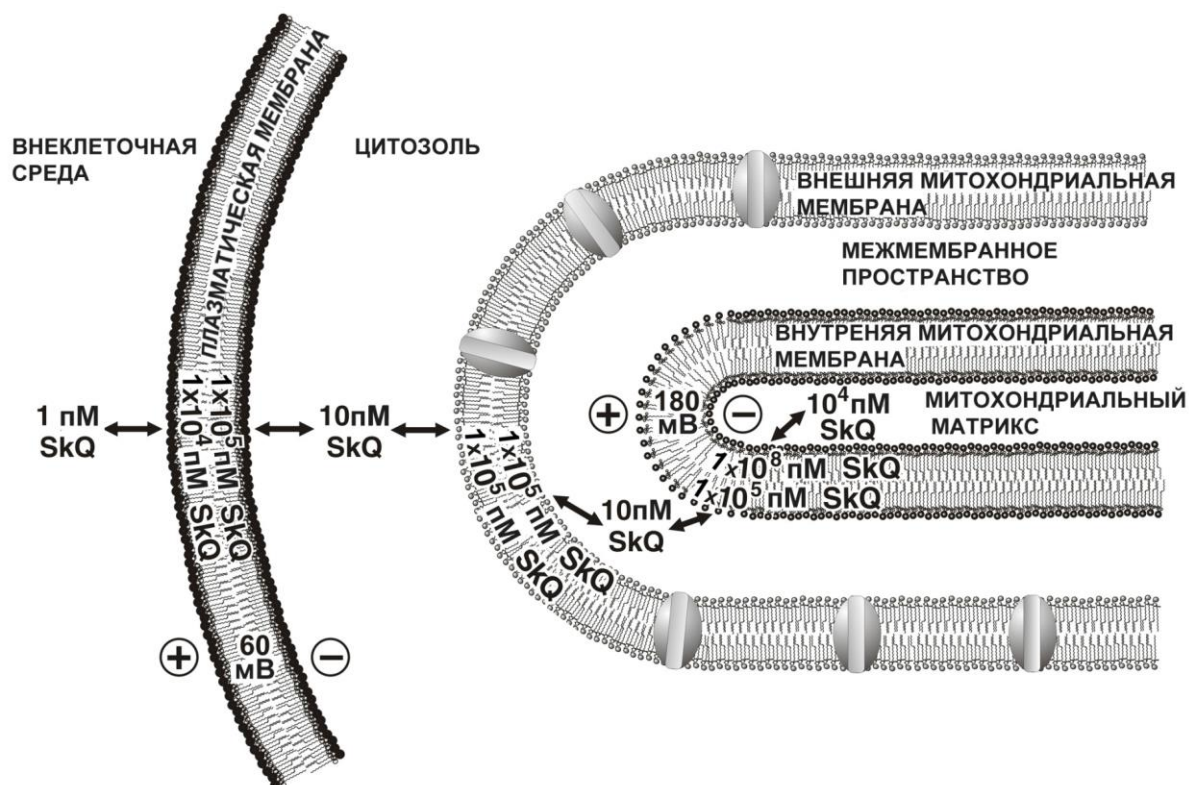


Рис. II.7.3.2 Схема, объясняющая почему проникающие катионы SkQ накапливаются в слое внутренней митохондриальной мембраны, обращенном в сторону матрикса митохондрий, и почему в этом слое концентрация SkQ оказывается в 100 млн раз большей, чем снаружи клетки. Разность потенциалов на внешней мембране клетки и внутренней мембране митохондрий приняты соответственно за 60 и 180 мВ, а коэффициент распределения SkQ между мембраной и водой за 10.000. (По М.В. Скулачеву и др. [315]).

Антиоксидантная активность трех катионных производных хинона: убихинона (MitoQ), пластохинона (SkQ1) и метилпластохинона (SkQ3) сравнивались выше (см. рис. II.7.2.3). С этой целью к митохондриям *in vitro* добавляли ионы железа и аскорбат, что провоцировало превращение перекиси водорода, образуемой митохондриями, в радикал OH^\bullet . Последний вызывал перекисное окисление фосфолипидов митохондрий, которые пытались затормозить MitoQ, SkQ1 или SkQ3. Как видно из нижней части графика, активность этих трех веществ падает в ряду

SkQ1>>SkQ3>MitoQ. Интересно, что SkQ3, отличающийся от SkQ1 только наличием еще одной метильной группы, расположенной, как и в MitoQ, при 5-ом углероде хинонового кольца, уже сильно проигрывает SkQ1 как антиоксидант. В то же время, переход антиоксидантной активности в прооксидантную наблюдается примерно в одной и той же области концентраций всех трех веществ (прооксидантную активность измеряли по скорости генерации H₂O₂ митохондриями, окисляющими глутамат и малат). Это означает, что «окно» между 20% анти- и прооксидантными активностями уменьшается в ряду SkQ1>>SkQ3>MitoQ, причем у SkQ1 оно оказывается, судя по этому параметру, около 1 000 раз, а у MitoQ – около 2 раз [409,328]. В то же время, скорость окисления SkQ1H₂ кислородом с образованием семихинона SkQ[•] и супероксида оказалась втрое ниже, чем у MitoQH₂ [409]. Это свидетельствует о более низкой прямой прооксидантной активности SkQ1 по сравнению с MitoQ. Кроме того, данное обстоятельство должно повышать степень восстановленности SkQ1, тем самым увеличивая его антиоксидантную активность [409,328]. Следует отметить, что в рамках проекта нами были синтезированы не только уби- и пластохиноновые конъюгаты децилтрифенилфосфония, но и два вещества, занимающих по структуре промежуточное положение между SkQ и MitoQ. Это дезметоксиMitoQ (DMMitoQ, одна из метоксильных групп убихинона заменена на водород) и уже упомянутый выше SkQ3 (обе метоксильные группы заменены на H, но сохранена метильная группа убихинона). И DMMitoQ, и SkQ3 оказались более активными антиоксидантами, чем MitoQ, но сильно уступали по активности SkQ1 [328] [329]³³.

По-видимому, одно из производных пластохинона, а именно толухинон, или дезметилпластохинон (одна из метильных групп заменена на атом водорода) может считаться древнейшим антиоксидантом,

³³ Существенно, что высокая эффективность SkQ1 сочетается с их коротким временем жизни в организме. За пару дней концентрация SkQ в крови и тканях падает до неизмеримо низкого уровня после введения крысе терапевтических доз этого вещества. Его расщепление *in vivo* происходит по хиноновому кольцу. Что же касается децилтрифенилфосфониевой части, то, как показал Мерфи и сотрудники применительно к MitoQ, она выводится с мочой в неизменном виде [332].

применённым человеком в медицинских целях. Изопропилное производное толухинона (тимохинон) содержится в семенах кумина, полученных из растения нигеллы (*Nigella sativa*), приправы к плову и другим мясным блюдам. Нигелла – цветок, относящийся к отряду лютиковых, высотой 20-30 см. О целебных свойствах его семян упоминается в Библии и проповедях пророка Магомета. По множественности благоприятных эффектов кумин может соперничать с SkQ1, хотя эффекты эти зачастую менее выражены и требуют гораздо больших количеств вещества: терапевтическая доза тимохинона 50 мг/кг веса [38,387] (формулы тимохинона, SkQ1, MitoQ и некоторых их производных показаны на рис. II.7.3.3). Меньшая эффективность тимохинона неудивительна, т.к. он, в отличие от других соединений на этом рисунке, не имеет проникающего катиона в своем составе и поэтому не адресуется в митохондрии. Таким проникающим катионом мог бы быть растительный алкалоид берберин. Нельзя исключить, что берберин или какое-либо другое вещество такого же типа могло бы стать партнером пласто- или тимохинона в некоем природном антиоксиданте, адресованном

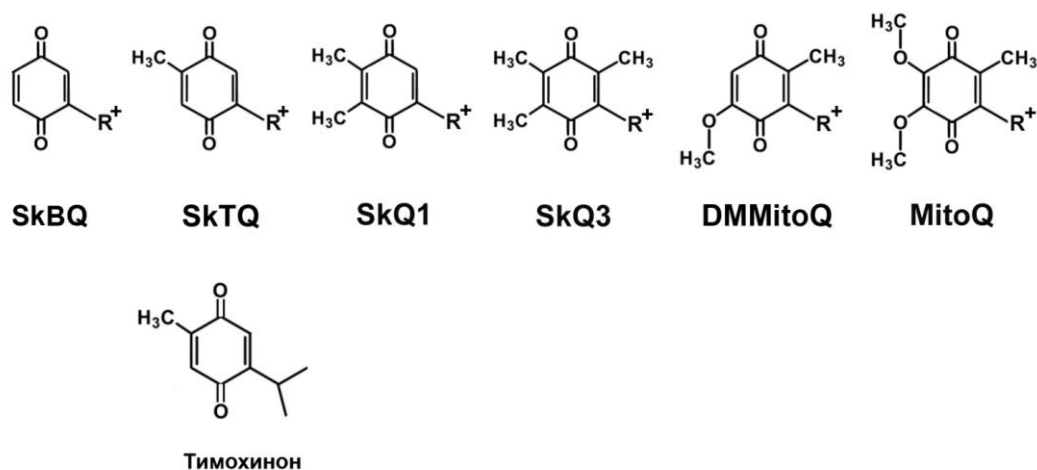


Рис. II.7.3.3 Формулы SkBQ, SkTQ, SkQ1, SkQ3, DMMitoQ, MitoQ, и тимохинона (окисленные формы). R⁺ - децилтрифенилфосфоний.

в митохондрии. В нашей лаборатории был получен путем химического синтеза SkQVerb, составленный из пластохинона и берберина, связанных декановым линкером. Вещество оказалось примерно такой же

антиоксидантной активности, как SkQ1. В настоящее время Г.А. Коршунова в нашей группе синтезировала SkTQ, где толухинон соединен с децилтрифенилфосфонием. Оказалось, что его активность как ингибитора апоптоза, вызванного H₂O₂, заметно больше, чем у SkQ1, а окно между анти- и прооксидантным действием на митохондрии в 30 раз превышает таковое для SkQ1 [302,327].

Интригующая возможность состоит в том, что в природе всё же существуют катионные производные пласто- или тимохинона и их действие как геропротекторов было использовано в глубокой древности для радикального продления жизни (вплоть до Мафусаиловых лет). Затем секрет источника этих веществ был утерян, и о древних долгожителях остались только легенды.

Итак, упрощение структуры убихинона в ряду MitoQ, DMMitoQ, SkQ3, SkQ1 и SkTQ ведет к неуклонному улучшению антиоксидантной активности исследуемого вещества в митохондриях. А что будет, если продолжить этот ряд и лишит остаток толухинона в SkTQ последней из оставшихся метильных групп? Недавно Г.А. Коршуновой было синтезировано такое вещество, содержащее бензохинон в качестве антиоксиданта (SkBQ, см. рис. II.7.3.3). Как оказалось, это соединение обладает резко сниженной антиоксидантной и повышенной прооксидантной способностью [302]. Этот результат свидетельствует, что SkTQ представляет собой оптимальный вариант антиоксиданта типа SkQ, дальнейшее упрощение которого ухудшает его свойства.

На рис. II.7.3.4 показано сравнение действия трех антиоксидантов: SkQ1, MitoQ и α-токоферола - на развитие катаракты и ретинопатии у крыс OXYS, находящихся в состоянии постоянного окислительного стресса. Полуторамесячные крысы получали антиоксиданты с пищей в течение следующих полутора месяцев. Контрольные животные не получали лечения. Видно, что SkQ1 практически полностью предотвращал развитие обоих заболеваний, в то время как MitoQ и α-токоферол были гораздо менее эффективны [402]. Это может объяснить отрицательный результат группы М. Мерфи, пытавшейся предотвратить

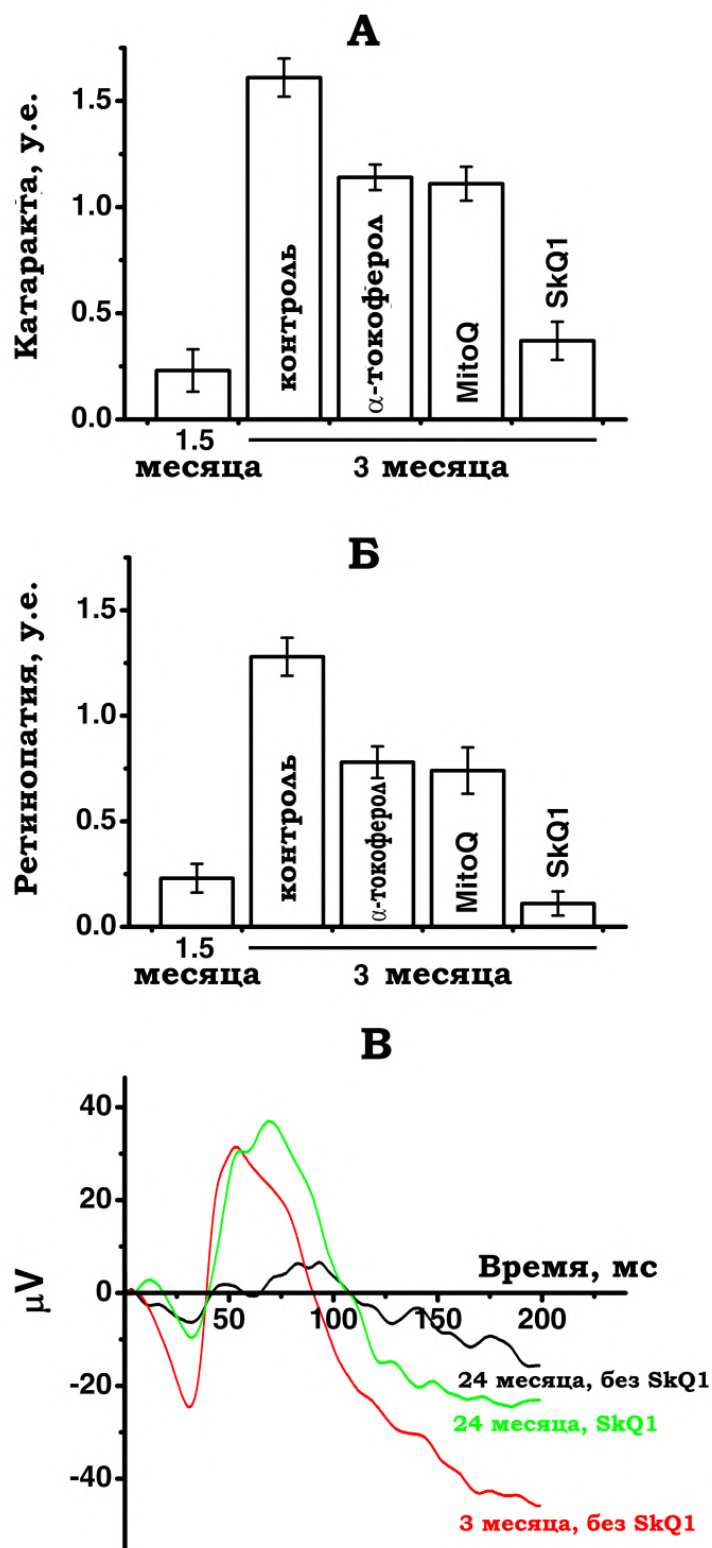


Рис. II.7.3.4 SkQ1 предотвращает развитие катаракты и ретинопатии у крыс линии OXYS. **А, Б** – трехмесячные крысы; там, где указано, животные получали с пищей 670 мкмоль α -токоферола, 250 нмоль MitoQ или 250 нмоль SkQ1 на кг веса в день в течение последних 1,5 мес. **В** – электроретинограмма крыс OXYS 3 мес. (красным), 24 мес. (черным) и 24 мес., получавших всю жизнь с пищей 250 нмоль SkQ1 на кг веса в день (зеленый). Данные Н.Г. Колосовой и сотр. [429].

развитие наследственных ретинопатий у грызунов посредством MitoQ [370]. На рис. II.7.3.5 показан эффект длительного применения SkQ1. Крысам давали 250 нмоль SkQ1/кг в день с возраста 1,5 месяца до 24 месяцев. За это время крысы без SkQ1 практически ослепли, так что свет уже не вызывал никакого ответа на электроретинограмме (рис. II.7.3.5а). Фотозлектрический ответ сохранялся, если крысы получали SkQ1. Важно, что SkQ1 обладал не только профилактическим (рис. II.7.3.5а,б), но и терапевтическим (рис. II.7.3.5в,г) эффектом, обращая развитие катаракты и ретинопатии у крыс OXYS. Полного обращения не удалось получить только у очень старых (24-месячных) крыс [429,328].

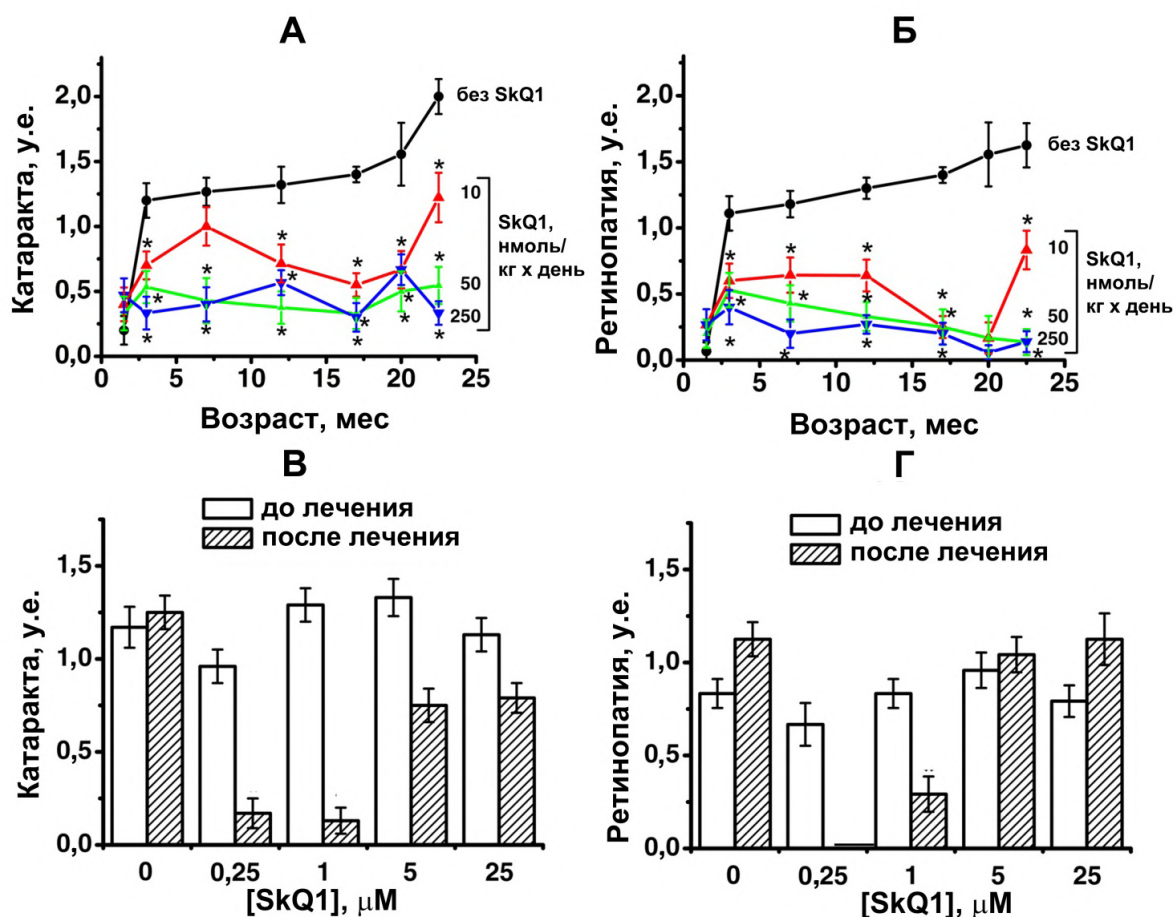


Рис. II.7.3.5 Профилактическое (**а, б**) и лечебное (**в, г**) действие капель SkQ1 на катаракту (**а, в**) и ретинопатию (**б, г**) у крыс линии OXYS. Лечение начинали, когда крысе было 9 мес., и проводили в течение 52 дней. Данные Н.Г. Колосовой и сотр. [315], [429].

Результаты, суммированные в этом разделе, показывают, что SkQ1, соединение растительного антиоксиданта пластохинона и проникающего катиона децилтрифенилфосфония, избирательно адресуется во внутриклеточную мембрану митохондрии, где может концентрироваться до 100 млн. раз по сравнению с внеклеточной средой. Это вещество предотвращает перекисное окисление митохондриального фосфолипида – кардиолипина, что, по-видимому, и объясняет увеличение продолжительности жизни различных видов живых существ, включая млекопитающих, и замедляет либо предотвращает развитие большой группы старческих болезней и признаков старения.

II.7.4 Сравнение эффектов SkQ и ограничения питания

Верит в медицину. Соблюдает диету, как его дед соблюдал посты.

Эмиль Кроткий

Есть основания полагать, что попытка отменить программу старения у животных впервые дала положительный результат еще в 1934–1943 гг., когда К. М. МакКей и независимо Т. Б. Робертсон и сотрудники сообщили об увеличении продолжительности жизни крыс и мышей посредством некоторого ограничения их питания [206,280,207,208]. Это ограничение, введенное на ранних этапах жизни, вначале имело следствием задержку роста животных. Затем, когда животным давали возможность есть досыта, они быстро увеличивались в размерах до нормы, но жили примерно на 70% (самцы) и 50% (самки) дольше, чем те, что всю жизнь получали пищу *ad libitum*. Среди причин смерти резко уменьшался вклад легочных инфекций, а также некоторых опухолей. Авторы отмечали, что животные-долгожители всю свою жизнь выглядели

проворными и молодыми независимо от возраста. В дальнейшем благоприятное действие ограничения питания на продолжительность жизни было продемонстрировано на самых разных видах эукариот: от дрожжей до макак-резусов и людей. С появлением гипотезы Хармэна о роли АФК в старении [123] все эти эффекты стало принято объяснять уменьшением объема пищи, окисленной кислородом, а значит, и снижением сопутствующей продукции АФК и вызываемого ими повреждающего действия на биополимеры. Однако опыты показали, что дело обстоит не так просто. Уже в ранних работах по ограничению питания в той же группе МакКея обнаружилось, что теплопродукция на 1 кг веса тела в опытной когорте крыс, живших впроголодь, была даже несколько выше, чем в контроле [383]. Дальнейшие исследования прямо опровергли первоначальную точку зрения, успевшую к тому времени уже стать общепринятой.

Во-первых, выяснилось, что для молодой дрозофилы достаточно всего семи или даже двух дней жизни впроголодь, чтобы превратить ее в «долгожителя» в той же степени, как если бы муха была ограничена в питании в течение всей своей жизни [210,408]. Во-вторых, оказалось, что не только избыток пищи, но и просто ее запах снижают геропротекторный эффект ограничения питания дрозофилы и нематоды *C. elegans* [191,192]. Все эти обстоятельства вряд ли специфичны для беспозвоночных. На мышах-альбиносах Т.Б. Робертсон и соавторы еще в 1934 г. обнаружили, что пост в течение двух дней в неделю вполне достаточен для продления жизни на 50–60% [280]. Также на мышах К. Дж. Карр и соавторы наблюдали, что способность к деторождению, исчезающая к концу первого года жизни животных при неограниченном кормлении, сохранялась по крайней мере до 21-го месяца жизни, если мыши были ограничены в пище в первые 11–15 месяцев, а затем получали ее *ad libitum* [47]. По данным чешских авторов Е. Стучликовой и других, крысы, мыши и золотистые хомячки, ограниченные в питании на 50% в течение двух лет, жили на 20% дольше контрольных. Ограничение в пище в течение одного только первого или только второго года жизни *увеличивало* эффект до, соответственно, 40–60% или 30–40% [346].

Как показали дальнейшие исследования, в эффект ограничения питания вносят вклад как углеводный, так и белковый его компоненты. При этом за действие белков отвечает одна-единственная аминокислота, а именно метионин [278,227,296,45,295]. Метионин относится к группе незаменимых аминокислот, так как он не может синтезироваться в организме млекопитающего, всецело зависящего от поступления метионина с пищей. Оказалось, что как продление жизни, так и уменьшение генерации АФК митохондриями и окислительного повреждения митохондриальной ДНК имитируется диетой, где белок заменяли изокалорийной смесью аминокислот, из которой исключен метионин [296,45,294,295]. Существенно, что ограничение питания никак не сказывается на окислении ядерной ДНК [83], которого можно было бы ожидать, исходя из гипотезы о старении как неспецифическом возрастном повреждении биополимеров клетки посредством АФК и его предотвращении при снижении калорийности питания.

Демонстративны последние наблюдения Г. Бархи и сотр. [295]. По данным авторов, содержание крыс на диете без метионина в течение семи недель снижает генерацию АФК митохондриями печени старых животных и уменьшает или даже полностью обращает окислительное повреждение митохондриальной ДНК, белков, липидов и углеводов при старении.

По нашему мнению, питания воспринимается организмом как весьма тревожный сигнал о грядущем голоде. Даже частичное голодание, как известно, влечет за собой уменьшение плодовитости. А это, в свою очередь, ставит под вопрос само существование популяции. Чтобы воспрепятствовать такому повороту событий, достаточно замедлить программу старения, продлив тем самым продолжительность репродуктивного периода индивида, т.е. увеличив общую численность его потомства

[325,442]³⁴. Иными словами, действие ограничения питания на продолжительность жизни лишь косвенно связано с АФК³⁵ и представляет собой чисто регуляторный эффект. Это прежде всего биология, а не химия. Вот почему такие явно сигнальные эффекты, как кратковременный пост (или, наоборот, запах пищи), а не только ее недостаток или избыток в течение всей жизни, оказывают мощное влияние на параметры жизненного цикла. Не случайно, что временное ограничение питания (пост), лучше, чем постоянное. Сигнал может быть подан за сравнительно короткий срок, а вообще-то длительный период жизни впроголодь сам по себе ничего хорошего организму принести не может³⁶. Обжорство свойственно скорее некоторым людям, чем животным, которые не склонны наедаться впрок, если пищи всегда вдоволь.

Сигнальный характер эффекта ограничения питания хорошо объясняет опыты с метионином. По-видимому, организм определяет количество доступной пищи, и прежде всего незаменимых аминокислот, нужных для биосинтеза его белков, отслеживая количество только одной из них – метионина.

Важно, что ограничение питания не только увеличивает среднюю продолжительность жизни, но и продлевает молодость, как было отмечено уже первооткрывателем этого явления МакКеем [278,227,296,45]. Отстают старческие недуги, само поведение и даже внешний вид старых животных зачастую становятся неотличимыми от таковых у молодых. В этом отношении демонстративна недавно опубликованная работа группы Р. Уэйндраха на приматах [59,58]. Двадцатилетний опыт на 76 макаках показал, что длительное 30%-ное ограничение питания (в опыт были взяты взрослые животные в возрасте от 7 до 14 лет)

³⁴ Интересно в этой связи упомянуть, что ограничение питания не имеет геропротекторного действия на матку пчелиного улья, у которой, по-видимому, программа старения просто отменена [277].

³⁵ Существует ряд наблюдений, что ограничение питания действительно снижает окислительный стресс [348,99,117,255].

³⁶ Возможно, что религиозные посты – это способ продления жизни путем кратковременных периодов ограничения питания. Известно, что люди, соблюдающие религиозные обряды, в среднем живут дольше [85].

приводит к резкому уменьшению зависящей от возраста смертности (за 30 лет из всех обезьян, живших впроголодь, умерло только 20% против 50% в контрольной группе животных, получавших пищу *ad libitum*), исчезновению из списка причин смерти диабета, уменьшению вдвое частоты смертей от рака (у макак это в основном аденокарцинома кишечника), уменьшению частоты смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, снижению остеопороза, предотвращению развития таких старческих признаков, как саркопения, уменьшение массы серого вещества головного мозга, облысение, поседение и др. К 30 годам оставшиеся в живых контрольные макаки в 80% случаев демонстрировали какие-либо признаки старения, в то время как в опытной группе они наблюдались лишь у 20% животных.



Рис. II.7.4.1 Обезьяны макаки-резусы без ограничения питания (слева) и с ограничением питания (справа). Возраст 28 лет (по Колману и др [59]).

На рис. II.7.4 приведены фотографии двух обезьян одного и того же возраста (около 28 лет). Слева – контрольное животное, справа – зверь из группы с ограничением питания. На лицо разительное отличие: у контрольной обезьяны – безнадежный, потухший взгляд философа-пессимиста, приоткрытый рот, траурно опущены уголки губ, безжизненно повис хвост. А вот недоедавший собрат жестко смотрит в объектив широко раскрытыми глазами, рот плотно закрыт, губы сжаты в струнку, а хвост, как говорится, еще вполне «пистолетом».

Опыт на обезьянах не закончен, поэтому мы не можем делать выводы о действии ограничения питания на максимальную продолжительность жизни приматов. Однако по грызунам такие данные имеются. Они свидетельствуют, что у мышей, крыс и хомячков медианная продолжительность жизни увеличивается гораздо сильнее, чем максимальная. Наиболее простое объяснение увеличения медианной продолжительности жизни – отмена (или сильное торможение) программы старения. При этом могут замедляться и другие онтогенетические программы, прежде всего рост организма. Это происходит при достаточно сильном и продолжительном голодании. Однако более умеренное ограничение питания может удлинять жизнь и без задержки роста. Что касается максимальной продолжительности жизни, то для её увеличения необходимо, прежде всего, отменить все виды рака, иначе организм с выключенной программой старения в конце концов «доживет до своего рака». Как ограничение питания, так и SkQ оказывают защитное действие при некоторых видах рака, но, к сожалению, таких раков, по-видимому, – меньшинство (см. ниже главу II.9).

Между эффектами ограничения питания и SkQ оказалось много общего. Как в том, так и в другом случае происходит ректангуляризация кривых смертности, резко уменьшается ранняя смертность, а средняя продолжительность жизни увеличивается гораздо сильнее, чем максимальная. Их эффект состоит не столько в продлении жизни как таковой, сколько в продлении здоровой, молодой жизни.

Эффективны оба воздействия на живые существа, очень сильно различающиеся по своему систематическому положению (ограничение питания давало геропротекторный эффект на дрожжах, червях, насекомых и млекопитающих; SkQ – на мицелиевом грибе, цветковом растении, ракообразном, насекомом, рыбе и млекопитающих). Действие как одного, так и другого носит ярко выраженный плеiotропный характер, т.е. на них отвечает сразу множество физиологических систем организма. Отстают болезни сердечно-сосудистой системы, остеопороз, нарушения зрительного аппарата, некоторые типы рака, не происходит поседения и выпадения волос, старческой депрессии. Противоречивые данные получены по саркопении и иммунным ответам при ограничении питания. Ряд авторов отмечает, что это воздействие ослабляет как мышечную систему, так и иммунитет [348,100]. В то же время, Уэйндрах и соавторы [59] указывают на отсутствие саркопении у обезьян, а МакКей и соавторы [206,280,207,208] – на устойчивость к легочным инфекциям у крыс, посаженных на ограниченную диету (сравните с резким уменьшением смертности от инфекционных болезней и торможением возраст-зависимой инволюции тимуса и фолликулярных отделов селезенки под действием SkQ1 [242,328]). Противоположным оказалось действие ограничения питания и SkQ1 на заживление ран: жизнь впроголодь тормозила, а SkQ1, напротив, стимулировал их заживление [414]. Не удалось затормозить ограничением питания некоторые аспекты старения зрительного аппарата крыс [241], хотя SkQ1 в данном случае оказался особенно эффективным [408,328]. Питание снижало температуру тела и замедляло рост животного, чего не наблюдалось с SkQ1 [325]. Все это свидетельствует против такой тривиальной трактовки наших данных, как допущение, что SkQ1 уменьшает потребление животным пищи, например, снижая аппетит. Прямые измерения потребления пищи мышами, получавшими SkQ1, показали, что SkQ1 не влияет на этот параметр [2].

В ухудшении ряда жизненных показателей при ограничении питания нет ничего удивительного. Как уже отмечалось выше, животные не склонны переедать, даже когда их не ограничивают в пище. Они обычно съедают столько пищи, сколько требуется для поддержания

жизненных функций. Поэтому длительное снижение питания ведет к тем или иным нарушениям жизнедеятельности. Понятно также, что такие нарушения будут тем вероятнее, чем сильнее и длительнее голодание. Мы уже писали о том, что геропротекторный эффект ограничения питания совсем не требует долгого и непрерывного голодания. Отсюда и противоречивость данных по действию ограничения питания на продолжительность жизни и состояние организма. Там, где ограничение питания было не слишком большим и не слишком долгим, преобладали благоприятные эффекты, а там, где геронтологи перебарщивали с этим воздействием, возникали отрицательные побочные последствия. Так, общепринято, что длительное ограничение питания снижает частоту эстральных циклов (иногда вплоть до их полного исчезновения)[130], но еще в 1949 г. Карр и сотрудники показали, что *временное* ограничение с последующим его снятием, наоборот, способствует сохранению циклов вплоть до глубокой старости [47]. Напомним, что подобный эффект наблюдается и в случае с SkQ1 [328,343,2]. В принципе нет никакой необходимости голодать всю жизнь, если голодание есть сигнал к продлению жизни путем замедления программы старения. Однако существует опасность, что слишком короткое, слишком слабое или запоздалое ограничение питания приведет лишь к слабому торможению программы и геропротекторный эффект окажется небольшим.

Еще одно серьезное обстоятельство необходимо иметь в виду, рассматривая недоедание как геропротектор для человека. Ведь если это ограничение – сигнал опасности бесплодия и голодной смерти, то ответом организма должно быть не только увеличение продолжительности жизни, призванное компенсировать уменьшение рождаемости в голодные годы. Весьма вероятны и другие ответы, причем некоторые из них могут оказаться далеко не столь привлекательными, как продление здоровой жизни. Замечено, например, что в состоянии недоедания человек становится раздражительным и вспыльчивым по пустякам, а мышь, попав в «беличье колесо», не хочет покидать его, пробегая за ночь от 6 до 8 км (при нормальном питании это расстояние всегда меньше 1 км) [130]. Подобный эффект уже никак

нельзя объяснить истощением и мышечной слабостью при голодании. Скорее, налицо еще один ответ на сигнал голода: крайняя обеспокоенность, попытка сканировать как можно большее пространство в поисках пищи. Перефразируя Стругацких (повесть «Понедельник начинается в субботу»), здесь мы имеем дело с мышью, «не удовлетворенной желудочно». Если бы подобный эффект был присущ SkQ1, мы заметили бы увеличение поглощения пищи животными, получавшими SkQ1, чего в действительности не наблюдалось [2]. Создается впечатление, что введение SkQ1 – более «чистый» способ затормозить программу старения, не отягощенный нежелательными побочными эффектами [200].

В ближайшие месяцы мы планируем клинические испытания геропротекторного действия на людей препарата SkQ1, принимаемого *per os*. Что касается ограничения питания, то, по свидетельствам Л.М. Редмэн и Э. Равусина [276], единственный научный результат по геропротекторному воздействию на людей был получен в далеком уже 1957 г. аргентинским исследователем Э.А. Валлехо [366]. 60 человек через день кормили уменьшенным количеством пищи, так что в среднем питание сокращалось на 35%. 60 человек контрольной группы питались без ограничений. Помимо краткого сообщения 1957 г. [366], имеется анализ полученных данных, опубликованный 18 лет спустя А. Дж. Штункардом [347], где сообщалось о тенденции к снижению смертности и уменьшению вдвое среднего количества дней, проведенных в больнице, у лиц с ограничением питания.

II.7.5 Сравнение действия SkQ и физической нагрузки

Он был так загружен работой, что времени стареть у него не оставалось.

В.Я. Александров

«Невероятная летающая 90-летняя старушка». Так называлась статья, появившаяся в ноябре 2010 г в газете Нью-Йорк Таймс [111]. Речь в ней шла об Ольге Котелько, поставившей 23 мировых рекорда для 90-летних в различных видах легкой атлетики и завоевавшей 17 золотых медалей для этой возрастной группы на Олимпийских играх в Лахти (Финляндия). Поразительно не только, в скольких видах спорта госпожа Котелько добилась победы, но и как она побеждала соперников: в метании копья она опередила ближайшую соперницу на 8 метров; стометровку пробежала за 23,95 секунды, то есть быстрее, чем лучшая бегунья категории 80-84 года, и т.п. На рис. II.7.5.1 показан рекордный прыжок О. Котелько в длину – 5,8 фута (1,7 метра).

...Ольга была седьмым ребенком из одиннадцати в семье украинских крестьян-переселенцев в Канаду. Еще школьницей начальных классов Ольга помогала семье по хозяйству с домашними животными. В школу ходила каждый день по три километра в один конец. Вскоре после окончания школы вышла замуж, родила двух дочерей, разошлась с мужем и уехала с детьми из Саскачевана в Британскую Колумбию, где поступила в университет, получила звание бакалавра и стала учительницей в средней школе. Единственный вид спорта, которым Ольга занималась до 77 лет (сначала школьницей, а потом после выхода на пенсию), был любительский софтбол. В 77 лет на нее обратил внимание тренер по легкой атлетике, предложивший своей пожилой ученице освоить разные виды легкой атлетики. Она

начала тренироваться по три раза в неделю, и вскоре достигла мастерства не только в видах спорта, подходящих ей по росту (1м 50 см), таких как прыжки в длину, бег, но и в подъеме тяжестей в положении лежа, толкании ядра и некоторых других спортивных специальностях, требовавших большой мышечной силы. С приходом славы мировой чемпионки Ольга Котелько стала объектом исследования Тани Тайвассало, физиолога, специалиста по мышцам из Университета МакГилла (Монреаль, Канада).



Рис. П.7.5.1 Ольга Котелько (Канада), возраст 91 год. Рекордный прыжок в длину (по Б. Гриерсону [111]).

Биопсия мышц чемпионки, сделанная в октябре 2010 года, показала отсутствие признаков саркопении и повреждений митохондрий, всегда сопутствующих такому преклонному возрасту. По признанию Тайвассало, даже у 65-летних в образце мышцы, взятом путем биопсии, всегда можно найти сколько-то мышечных волокон с морфологически аномальными митохондриями. У Котелько в ее 91 год ни одного такого волокна обнаружить не удалось. Это обстоятельство свидетельствует о том, что упорные, регулярные и длительные тренировки, начатые будущей олимпийской чемпионкой в 77 лет, обратили, то есть

вылечили, старение ее мышечной ткани. Надо сказать, что вся жизнь Ольги Котелько – это история очень здорового человека, имея в виду не только ее мышечную систему. Она лишь однажды попала в больницу. Профессор М.А. Тарнопольский из Университета МакМастера (Гамильтон) резюмировал феномен Ольги Котелько как пример продления молодости путем отмены программы старения: «Таким образом, вы здоровы, здоровы, здоровы, а потом в какой-то момент вы просто «играете в ящик»» [111].

В 2011 г. появилась совместная работа групп М.А. Тарнопольского из Канады и Т.А. Пролы из США [376,292] о том, что прогерия «мутаторных» мышей с дефектом в корректорской области митохондриальной ДНК-полимеразы (см. выше, гл.6, раздел 6.5) резко ослабляется физическими упражнениями (три раза в неделю по 45 мин на бегущей дорожке, движущейся со скоростью 15 м/мин). Упражнения начинали, когда возраст мышей был около трех месяцев. Повышенная нагрузка в течение 5 месяцев продлевала жизнь прогерических мышей более чем вдвое. При этом обращались практически все дефекты, сопутствующие ускоренному старению: раннее поседение и облысение, утомляемость, саркопения, уменьшение общего веса тела (и в частности мозга) и толщины кожного покрова, увеличение веса сердечной мышцы и селезенки, исчезновение жировых депо, уменьшение размеров яичников и семенников, падение уровня гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, изменение числа, формы и размера митохондрий, резкая стимуляция апоптоза в различных тканях, уменьшение количества митохондриальной ДНК и увеличение числа мутаций в этой ДНК, уменьшение количества комплексов I-IV дыхательной цепи и фактора PGC-1 α , регулирующего биогенез митохондрий. Все эти изменения характерны и для нормального старения мышей, но у «мутаторных» мышей они появляются гораздо раньше. И именно этот эффект ускоренного старения тормозился (и по всей вероятности даже обращался!) физическими упражнениями. Как

мы уже отмечали выше, опыты на мутаторных мышах, проведенные в группе Б. Кэннон в Стокгольме, показали, что SkQ1 резко увеличивает продолжительность жизни и нормализует большинство тех параметров, которые исследовали Тарнопольский и Прола. Как и мышечная нагрузка, SkQ1 не полностью снимал эффект мутации на продолжительность жизни «мутаторных» мышей: они жили дольше «мутаторных» мышей без SkQ1, но все же умирали раньше, чем мыши линии дикого типа. Однако поразительным образом гибли они без таких признаков преждевременного старения, как горбатость, облысение или ступор, в который впадали примерно за неделю до смерти мыши, не получавшие нашего антиоксиданта.

«Мутаторная» мышь – не единственная модель, когда серьезная мышечная работа частично или полностью нормализует параметры стареющего животного. По данным Т.О. Столена и др. [345], 3-месячная предельная физическая нагрузка снимает многие патологические изменения кардиомиоцитов мышей при такой старческой болезни, как диабет.

Возникает вопрос, в какой мере применимы к человеку данные, полученные в опытах на мышах. М.А. Тарнопольский и сотрудники [292] цитируют многочисленные наблюдения о положительном влиянии физической нагрузки на пожилых людей³⁷. Пожалуй, самым ярким примером здесь остается Ольга Котелько, история которой открывает этот раздел. Однако в любом случае мы должны помнить, что положительный результат здесь достигается длительным выполнением достаточно тяжелой мышечной работы. По-видимому, ее не заменит бег трусцой. Ведь опыт с бегущей дорожкой – довольно жестокий. Как отмечает Б.П. Ю, для геропротекторного эффекта мышечной нагрузки надо, чтобы мышь пробегала по движущейся дорожке не менее 3 км в день [394].

³⁷Клавдий Гален, тот самый древнеримский врач, что ввел в научный язык слово «апоптоз», часто прописывал своим пациентам копать землю и косить сено. Новейший обзор по замедлению старения мозга путем физической нагрузки см. [215].

Наше объяснение геропротекторного эффекта физической нагрузки состоит в следующем. Можно полагать, что организм, поставленный перед необходимостью регулярно совершать напряженную мышечную работу, тормозит программу старения так же, как это происходит в ответ на сигнал о нехватке пищи. Как и при ограничении питания, цель этого ответа – попытка найти скрытые ресурсы для обеспечения дополнительной энергоёмкой функции, которая стала жизненно важной. (Подробнее о физической нагрузке как геропротекторе см. Приложение 6).

Дж. Миттельдорф [228] считает, что любое воздействие, серьезно осложняющее существование организма, имеет шанс в определенных пределах удлинить его жизнь за счет замедления старения. Таким образом индивид пытается компенсировать возросшие энергозатраты в ухудшившихся условиях. Так действуют малые дозы радиации. Здесь следует упомянуть также известный эффект, названный «гормезисом», когда небольшие количества какого-нибудь яда (например, хлороформа [129,252]), оказывают благоприятное влияние на продолжительность жизни. То же может иметь отношение к действию умеренного охлаждения и слабых инфекций, вызывающих некоторый стресс [228]. Создается впечатление, что ослабление организма при старении – это та необязательная для особи программа, которой жертвуют, когда ухудшение условий внешней среды поставит под вопрос само существование индивида («Не до жиру – быть бы живу!»).

Геронтологами замечено, что как охлаждение, так и периоды умеренного повышения окружающей температуры способны увеличивать продолжительность жизни животных [228]. Особенно демонстративны недавние опыты Р. Ксиао и др. [389] на черве-нематоде *Caenorhabditis elegans*. Выяснилось, что снижение температуры среды с 25 до 15 °С увеличивает медианную продолжительность жизни этого беспозвоночного с 9 до 30 дней. Выключение посредством мутации одного из генов червя, а именно того, который кодирует белок кальциевого канала, активируемого холодом (TRPA-1), заметно уменьшает холодовой эффект (при 15°С червь теперь живет только 18

вместо 30, причем продолжительность жизни при 25°C как была, так и остается равной 9 дням). Известно, что повышение уровня Ca^{2+} в клетке червя ведет к активации каскада белков-ферментов, действующих в следующей последовательности: 1) протеинкиназа С, 2) киназа белка DAF-16, относящегося к транскрипционным факторам FOXO и 3) собственно белок DAF-16. Последний регулирует активность большой группы генов, среди которых внутриклеточные белки антиоксидантной защиты (активируются посредством DAF-16) и апоптоза (тормозятся), а также ген внеклеточной супероксиддисмутазы-3 (активируется). Последовательное нокаутирование каждого из генов белков этого каскада приводило к исчезновению той части эффекта холода, которая была обусловлена действием белка TRPA-1. Если вместо нокаута гена белка TRPA-1 его активность искусственно увеличивали, то эффект холода возрастал и теперь черви жили 36 дней при 15°C. Если же нокаутированный ген белка TRPA-1 червя заменяли на ген гомологического белка человека, то восстанавливалось обычное действие холода на продолжительность жизни нематоды. Это наблюдение указывает на универсальность (от беспозвоночных до людей) вновь открытого механизма торможения программы старения.

II.7.6 SkQ1, ограничение питания, мышечная нагрузка и доставка каталазы в митохондрии – четыре способа замедлить программу старения млекопитающих.

В предыдущих разделах этой главы мы рассмотрели геропротекторное действие SkQ1, ограничения питания и тяжелой мышечной нагрузки. Упоминались также данные по адресной доставке каталазы в митохондрии (гл.6, раздел 6.5). Все эти четыре случая имеют ряд черт, общность которых сразу бросается в глаза неподготовленному наблюдателю.

- 1) Перечисленные воздействия имеют плеотропный характер, т.е. влияют на большую группу параметров,**

связанных только одним: все они служат различными признаками старения.

- 2) Эти воздействия (за исключением каталазы, где такого анализа не проводилось) имеют как профилактический, так и терапевтический эффект, т.е. они не только предотвращают (или хотя бы замедляют) старение, но и в какой-то мере обращают (лечат) определенные его проявления, если старческая патология не зашла слишком далеко.
- 3) Увеличение средней или медианной продолжительности жизни под действием любого из четырех воздействий всегда больше, чем максимальной её продолжительности. В случае SkQ1, где это было специально исследовано, такие соотношения объясняются тем, что многие злокачественные опухоли оказываются устойчивыми к геропротектору.
- 4) SkQ1, мышечная нагрузка и доставка каталазы в митохондрии эффективны в замедлении прогерии, вызванной мутацией в корректорском домене митохондриальной ДНК-полимеразы. Что касается ограничения питания, то оно пока еще не было исследовано на «мутаторных» мышцах.

В целом, все эти наблюдения отлично согласуются с гипотезой о запрограммированном старении и могли быть предсказаны в рамках концепции Д. Хармэна, высказанной еще в 1972 г. [124] о том, что именно *митохондриальные АФК* играют ключевую роль в старении организма.

ГЛАВА II.8. Второй эффект SkQ: блокада острого фенотоза

II.8.1 Принцип Баиса и «самурайский» биологический закон

Лучше умереть по всем правилам,
чем выздороветь против правил!
(реплика незадачливого лекаря
Баиса в комедии Мольера «Любовь-
целительница»)

Ряд случаев острого фенотоза, рассмотренных в начале нашей книги (гл.I.2), можно оценить как «гримасы полового размножения», когда смерть одного и тем более обоих родителей после спаривания (самцы) и появления потомства (самка) стимулируют эволюцию, т.к. увеличивают вероятность разнообразия этого потомства. Другой пример альтруистического самоубийства – когда кто-то из родителей жертвует собой, спасая потомство. Еще один случай острого фенотоза – самоликвидация заразившейся особи, чтобы не стать источником распространения заразы в семье, сообществе или популяции.

В медицинской практике бытует понятие внезапной смерти после кризиса. Она наступает, когда критическая ситуация уже позади, и, казалось бы, ничто не предвещает трагической развязки. Не исключено, что здесь мы тоже имеем дело с острым фенотозом. Но в чем мог бы быть его эволюционный смысл?

Некоторое время тому назад один из авторов этой книги сформулировал принцип, названный «самурайским» законом биологии: «Лучше умереть, чем ошибиться» или в развернутой форме: «Сложные биологические системы снабжены программами самоликвидации, которые активируются, когда данная система оказывается опасной для любой другой системы, занимающей более высокое положение в биологической иерархии». В качестве одного из следствий этого закона может

быть утверждение, что любое критическое состояние организма, когда он уже не гарантирует сохранность своего генома и в случае выздоровления может наплодить потомство с ошибками в этом геноме, оказывается сигналом к самоликвидации организма, т.е. фенотозу [323,440].

Представляется вполне возможным, что механизм острого фенотоза, как и механизм медленного фенотоза (старения), использует митохондриальные АФК в качестве интермедиата³⁸.

II.8.2 SkQ спасает организм от внезапной смерти после перенесенного кризиса

В качестве модели для проверки возможности участия митохондриальных АФК во внезапной смерти после кризиса Д.Б. Зоров и его коллеги в нашей группе выбрали инфаркт почки крысы. У животного удаляли одну почку, а другую лишали кровоснабжения в течение 90 минут. Такая операция приводила к тяжелой почечной недостаточности: резко повышались уровни креатинина и мочевины в крови, уменьшалась клубочковая фильтрация и ресорбция ионов кальция. К седьмому дню эти параметры нормализовались у крыс, оставшихся в живых. Но таких было только 30%. Большинство животных гибло, причем 50% всех погибших приходилось на 2-4 день после операции, когда маркеры почечной недостаточности уже снижались и, казалось бы, организм шел на поправку. Однократная инъекция SkQ1 или его

³⁸ В этой связи можно упомянуть наблюдение Дж. Мацузаки и др.[218] о том, что ограничение питания не только замедляет старение мышей (т.е. медленный фенотоз), но и препятствует развитию септического шока под действием бактериального липополисахарида (острый фенотоз). Острый фенотоз может быть вызван, помимо липополисахарида, еще и формилметионином – аминокислотой, расположенной на N-конце бактериальных белков. Поскольку ряд митохондриальных белков устроен по тому же принципу, что и бактериальные, обломки митохондрий, попадающие в кровь при обширных ранах мягких тканей, вызывают септический шок [400]. Так же действует и вирус гриппа, причем его инаktivация кипячением не убирает смертоносную активность. Механизм включения каскада септического шока во всех этих случаях оказывается общим, причем ключевым компонентом служит продукт перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов [133,310].

родаминового аналога SkQR1 (1 мкмоль SkQ на кг веса) накануне операции полностью предотвращала смертность (рис. II.8.2.1) [264,410,328,263,418]. Следует отметить, что в эксперименте, показанном на этом рисунке, SkQR1 снижал маркеры почечной недостаточности, а SkQ1 – практически не влиял на эти параметры [418]. Создавалось впечатление, что оперированные крысы умирали не от почечной недостаточности как таковой, а по какой-то другой, отставленной во времени причине, появившейся в результате этой недостаточности.

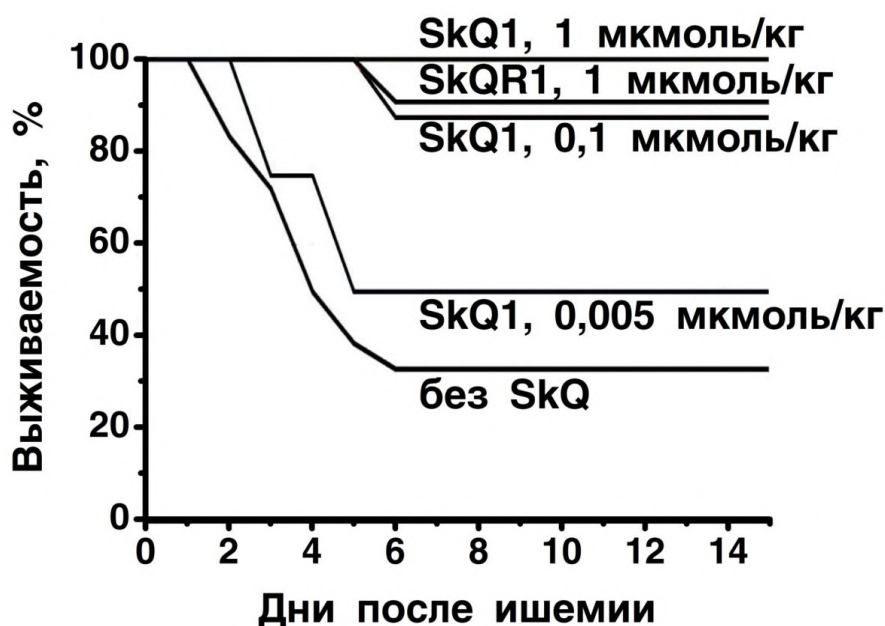


Рис. II.8.2.1 SkQ спасает от гибели крыс с одной почкой после лишения кровообращения оставшейся почки в течение 90 мин. SkQ1 или SkQR1 были инъецированы за сутки до операции. Данные Д.Б. Зорова и сотр. [410].

Дальнейшие опыты группы Д.Б. Зорова, Е.Ю. Плотникова и их коллег показали благоприятное действие SkQR1 на течение таких почечных патологий, как пиелонефрит, рабдомиолиз и отравление антибиотиком гентамицином [263,433,453,265]. При этом выяснилось, что в определенных условиях SkQR1 можно заменить на C₁₂R1, не содержащий пластохиноновой группировки (см. выше, рис. II.7.2.1). Как мы уже отмечали, исследование механизма антиоксидантного действия SkQ1 обнаружило, что в малых количествах он действует как гаситель

свободно-радикальных интермедиатов перекисного окисления кардиолипина, а в несколько больших количествах – как мягкий разобщитель, стимулирующий жирно-кислотный протонофорный цикл на стадии переноса через мембрану аниона жирной кислоты [301]. В дальнейшем выяснилось, что децилродамин-19, входящий в состав SkQR1 и его аналог C₁₂R1 служат катионными протонофорами даже в отсутствие жирных кислот [4]. Это навело на мысль, что в случаях, когда терапевтическим действием обладает C₁₂R1, его можно заменить на обычный протонофор, применив его в небольших концентрациях. Опыты подтвердили такое предположение (в качестве разобщителя был взят динитрофенол) [433]. В этой связи следует упомянуть о продлении жизни дрозофилы [431] и мыши [39] малыми дозами динитрофенола.

В опытах групп О.И. Писаренко и Н.К. Исаева [328,432,315,370] были исследованы и другие модели ишемии/реперфузии, не имеющие отношения к почечной патологии, а именно экспериментальные инфаркт миокарда и инсульт у крыс. Как в том, так и в другом случае был отмечен благоприятный эффект SkQ1 или SkQR1. Подобные эффекты не имели отношения к старению, т.к. были получены на молодых животных. Можно предположить, что SkQ в этих случаях блокировал острый феноптоз, индуцированный общим кризисом организма.

Замечено, что кратковременная гипоксия опасна не столько сама по себе, сколько из-за наступающей затем реоксигенации тканей. Именно в момент начала реоксигенации наблюдается всплеск образования наиболее опасных активных форм кислорода – радикалов OH· (см. Приложение 4). Пока нет кислорода, АФК не генерируется, но зато происходит восстановление ионов Fe³⁺ до Fe²⁺ и Cu²⁺ до Cu⁺, необходимых для неферментативного образования OH· из H₂O₂. В свою очередь, предшественником H₂O₂ служит O₂, которого при гипоксии очень мало, а при аноксии просто нет. При реоксигенации, т.е. при появлении O₂, начинается образование H₂O₂ дыхательной цепью митохондрий и другими ферментными системами, а в присутствии Fe²⁺

и Cu^+ перекись водорода тотчас превращается в $\text{OH}\cdot$. В наступивших аэробных условиях запасы Fe^{2+} и Cu^+ вскоре иссякают, и через несколько минут реоксигенации опасность окислительного стресса резко падает. Важно продержаться эти минуты, когда O_2 уже появился, а восстановленные ионы железа и меди *еще* есть в наличии.

Красивый опыт поставили совсем недавно М. Мерфи и сотрудники, исследовавшие переход от гипоксии к реоксигенации [54]. За несколько минут до реоксигенации авторы ввели животному проникающий катион трифениламилфосфония, соединенный с одним из обратимых модификаторов SH-групп белков. Эта процедура резко уменьшила зону инфаркта миокарда, затормозив активность комплекса I в первые минуты реоксигенации. Торможение активности исчезало через 30 минут реоксигенации, поскольку введенная доза модификатора к этому времени уже успевала разложиться. Однако ее хватило, чтобы уменьшить продукцию H_2O_2 митохондриями в начале реоксигенации, что и обусловило благоприятный терапевтический эффект. Помимо прочего, этот опыт прямо показал, что инфаркт вызывается митохондриальным окислительным стрессом, повидимому, опосредованным обратным переносом электронов через комплекс I. Сказанное означает, что не только медленный феноптоз при старении (см. раздел 6.5), но и острый феноптоз в условиях инфаркта миокарда требует участия митохондриальных АФК.

По мнению Ф.Ф. Северина, диабет также относится к категории острого феноптоза. В соответствии с этим предположением В.Н. Попов, Т.Н. Попова и А.А. Андреев-Андреевский в нашем проекте показали, что SkQ1 предотвращает повышение сахара в крови у животных при диабете.

Своеобразный благоприятный эффект SkQR1 был обнаружен в совместных опытах группы В.Г. Скребицкого в Институте мозга и группы Н.К. Исаева в нашем институте [429,419]. Известно, что β -амилоид (пептид, участвующий в старении мозга, в частности, патогенезе болезни Альцгеймера) нарушает механизмы памяти на уровне гиппокампа. Этот эффект можно смоделировать на срезах гиппокампа,

возбуждение клеток которого пачкой электрических импульсов ведет к стойкому повышению $\Delta\psi$ на мембране клеток гиппокампа, которое держится десятки минут (явление «длительной потенциации»). Инкубация срезов с β -амилоидом в течение всего 15 минут предотвращает длительную потенциацию. Оказалось, что однократная инъекция SkQR1 за день до опыта способна полностью снять неблагоприятное действие β -амилоида. Так же влияют SkQ1 [419] или MitoQ [205], добавленные прямо к срезам гиппокампа. В настоящее время мы изучаем механизмы этого нового действия SkQ и возможность его применения при лечении болезни Альцгеймера³⁹.

³⁹ Есть ряд экспериментальных указаний на то, что митохондриальные АФК играют важную роль в развитии этой, пока что неизлечимой, болезни (обзор см. [429]). В частности, Х. Ду и соавторы [79] показали, что β -амилоид, взаимодействуя с циклофилином D (компонентом поры внутренней мембраны митохондрий), облегчает открытие поры (напомним, что митохондриальные АФК – важнейший индуктор этой поры, а её открытие вызывает разрыв внешней мембраны митохондрий и выход из митохондрий в цитозоль цитохрома c, что запускает цепь событий, заканчивающихся смертью клетки). Оказалось, что митохондрии мозга, лишённые циклофилина D, генерируют меньше АФК и не набухают при добавлении β -амилоида. Мыши без циклофилина D в мозгу в меньшей степени страдали от потери памяти и не теряли способность к длительной потенциации в клетках срезов гиппокампа при повышении *in vivo* уровня β -амилоида.

ГЛАВА II.9. SkQ и рак

Производные SkQ суть ароматические вещества, искусственно полученные человеком. В отношении подобных соединений всегда возникает вопрос об их канцерогенности, которая может быть обусловлена либо самим веществом, либо продуктами его деградации в организме.

В первом случае вещество должно вызывать рак при однократном введении в организм (так действует классический канцероген бензпирен), либо многократном введении, если исследуемое соединение способно накапливаться в организме. SkQ1, первый из серии наших веществ, используется в опытах на животных уже более 7 лет, и ни разу мы не наблюдали при его введении увеличения частоты появления опухолей или ускорение их развития [408,2]. Более того, как будет описано ниже, для определенных злокачественных образований канцерогенез удалось затормозить многократным введением животным SkQ1. Существенно, что SkQ1 не накапливается в организме, распадаясь в течение одного-двух дней после попадания в органы и ткани [315].

Во втором случае предполагается, что вводимое ароматическое вещество превращается в канцероген. Применительно к трифенилалкилфосфонию такая возможность была практически исключена уже упомянутыми выше опытами группы М. Мерфи. В них было показано, что фосфониевая часть MitoQ выводится с мочой в неизменной форме. Что же касается другой, пластохиноновой части, то она должна расщепляться тем же путём, что и пластохинон, получаемый в заметных количествах с растительной пищей. Никаких указаний на какую-либо канцерогенность пластохинона в литературе найти не удалось. Кроме того, в рамках нашего проекта Н.Г. Колосовой и др. был поставлен эксперимент, свидетельствующий, что терапевтические дозы SkQ1 не вызывают индукции цитохрома P450 в печени крысы (по-видимому, из-за очень малых количеств SkQ1) [429]. Именно этот

цитохром участвует в превращениях ароматических соединений в канцерогены.

В то же время, были получены данные, указывающие на противоопухолевую активность SkQ1 по крайней мере в случаях некоторых раковых заболеваний.

- (1) На культурах фибробластов, подвергнутых злокачественной трансформации, SkQ1 вызывал их превращение в нормальные клетки как по морфологии, так и по белковому составу [404].
- (2) На мутантных мышах без белка p53, гибнущих от лимфом, SkQ1 тормозил развитие этих опухолей и в оптимальной концентрации (5 нмолей на кг веса животного в день) увеличивал на 30% продолжительность жизни животных. 0,5 и 50 нмолей были менее эффективны [404] (подробнее см. выше раздел II.7.3).
- (3) На бестимусных мышах, привитых человеческой раковой опухолью SiHa, введение SkQ1 продлевало жизнь животных [328].
- (4) Практически все клетки рабдомиосаркомы человека, культивируемые *in vitro*, уходили в апоптоз под действием 2 нМ SkQ1. Неадресованные антиоксиданты тролокс и N-ацетилцистеин обладали таким же действием, но в количествах на 5-6 порядков превышающих таковые для SkQ1. C₁₂TRP (аналог SkQ1 без хиноновой группировки) был вообще неактивен. Ингибитор каспаз останавливал апоптоз, тем самым предотвращая гибель раковых клеток [302]. Остеосаркома и фибросаркома также оказались чувствительны к SkQ1. Общим свойством всех этих злокачественных опухолей является то, что они могут возникать у детей и подростков, в то время как подавляющее большинство других типов рака развивается преимущественно у пожилых людей. По-видимому, антираковая защита ослабевает с возрастом, а наиболее «злые» раки типа сарком, перечисленных выше, каким-то способом преодолевают антираковые барьеры даже у молодых. Тот факт, что

антиоксидант, адресованный в митохондрии, блокирует пролиферацию клеток саркомы, тем самым отправляя их в апоптоз, свидетельствует, что митохондриальные АФК нужны для деления этих клеток. Необходимость небольших количеств АФК для пролиферации клеток уже упоминалась нами выше, когда речь шла о биологических функциях АФК, полезных для организма. Есть основания полагать, что в норме эти полезные АФК образуются не в митохондриях, а где-то в других местах клетки. Вот почему SkQ1 не тормозит размножение обычных, нераковых клеток. Вероятно, клетки саркомы мобилизуют также и митохондриальные АФК для преодоления мощных антиоксидантных барьеров молодого организма, таким образом стимулируя свою пролиферацию. Что касается опухолей, перечисленных выше в пп. (1)-(3), то, судя по эффекту SkQ1, митохондриальные АФК играют определенную роль в их развитии, но роль эта не столь критична, как в случае сарком. В то же время, существуют опухоли вообще резистентные к SkQ1. Таков рак молочной железы, развивающийся на поздних стадиях старения самок мышей SHR. SkQ1 не влиял на развитие этого рака. Он оказался неэффективен и на линии мышей HER-2, где данный рак возникает у животных средних возрастов [408].

- (5) В лаборатории В.Н. Анисимова было исследовано действие SkQ1 на смертность животных после однократной инъекции синтетического канцерогена бензпирена. SkQ1 не влиял на смертность животных на ранних стадиях, но вдвое повышал процент животных, резистентных к выбранной дозе бензпирена [405]. Механизм данного благоприятного эффекта SkQ1 остается пока не ясным.

Суммируя сказанное в этой главе, мы можем заключить, что соединения типа SkQ тормозят развитие некоторых видов рака у экспериментальных животных, в то время как другие виды этой болезни

оказываются устойчивыми к такого рода терапии. Особенно эффективен SkQ1 при рабдомиосаркоме, а также остеосаркоме, фибросаркоме и саркоме легких, т.е. раках, поражающих не только старые, но и молодые организмы. Никаких указаний на канцерогенное действие терапевтических концентраций SkQ получено не было. Дальнейших исследований требует вопрос, не может ли SkQ помешать терапии теми антираковыми препаратами, которые действуют как прооксиданты [175].

ГЛАВА II.10 “Митовитаны” - вещества или воздействия, мешающие реализации программ, контрпродуктивных для организма.

Мы привыкли считать, что лекарственные препараты при правильной дозировке и правильном способе применения помогают организму в его борьбе с болезнью. Так, антибиотик убивает патогенные бактерии, т.е. *сотрудничает* с организмом, который пытается сделать то же самое.

В то же время, воздействия, блокирующие такую контрпродуктивную для организма программу как фенотоз, мешают организму реализовывать эту программу. Если речь идет о старении или внезапной смерти после кризиса, то организм сам организует свою смертельную болезнь. Антибиотики несут гибель микробам и тем самым спасают от смерти макроорганизм. Блокаторы фенотоза тоже спасают от смерти макроорганизм, но не ценой гибели других живых существ, а путем отмены программы самоликвидации, заложенной в геноме макроорганизма. Чтобы подчеркнуть это принципиальное различие, мы предлагаем термин “*митовитан*” для названия веществ или воздействий, помогающих сохранить жизнь, затормозив фенотоз⁴⁰.

На сегодня, как мы убедились выше, ассортимент митовитанов невелик: это соединения типа SkQ, адресная

⁴⁰ Вторая часть слова от латинского *vita* (жизнь), а первая – от термина «митохондрия», что должно подчеркнуть историю вопроса: ведь первые митовитаны, для которых был выявлен механизм их действия – это антиоксиданты, адресованные именно в митохондрии (катионные производные хинонов и каталаза, снабженная митохондриальным «адресом»). Вполне вероятно, что в будущем будут найдены и другие вещества или воздействия, блокирующие фенотоз (и, стало быть, относящиеся к классу митовитанов), но действующие не на митохондрии, а на другие звенья фенотозных каскадов. Название «митовитан» предложено К.В. Скулачевым.

доставка внутрь митохондрий фермента каталазы, ограничение питания и серьезная мышечная нагрузка, причем в последних двух случаях молекулярный механизм антифеноптозного эффекта остается гипотетическим.

Четыре воздействия, перечисленные выше, неодинаковы в смысле перспективы их применения в медицинской практике. Официально Минздравом разрешен к применению на людях только SkQ1, да и то пока что исключительно как глазные капли при одном-единственном старческом недуге – синдроме «сухого глаза» (см. раздел II.7.1). Что касается ограничения питания, то здесь имеются две научные публикации по одному и тому же опыту на людях в Аргентине, проведенному более полувека тому назад (см. раздел II.7.4). Два других митовитана исследованы только на мышах, хотя благоприятное влияние физической нагрузки на престарелых давно известно гериатрам и рекомендуется для улучшения здоровья. Беда только в том, что остаётся открытым вопрос, насколько тяжелой и продолжительной должна быть эта нагрузка. В обоих исследованиях, сделанных на мышах, нагрузка была достаточно серьезной. Более легкие варианты пока не изучались. Использование адресной доставки каталазы в митохондрии на сегодня вообще нереально применить к человеку, поскольку здесь речь идет об изменении генома организма на ранней стадии его эмбрионального развития (раздел II.6.5).

Несколько слов о перспективах применения группы веществ типа SkQ как геропротекторов локального (глазные капли) и общего (таблетки) действия. В нашем «мегапроекте» уже завершаются клинические исследования визомитина (глазных капель, содержащих 250 нМ раствор SkQ1) как средства для лечения старческих заболеваний, иных, чем синдром сухого глаза, а именно катаракты и глаукомы. Планируются клинические исследования по макулодистрофии и увеиту. Создана стабильная форма SkQ1, пригодная для применения *per os*. Запрошено разрешение Минздрава на ее клинические испытания.

Наряду с опытами с SkQ1 продолжается разработка других вариантов проникающих катионов типа Sk⁺. Перспективным здесь

представляется, прежде всего, SkQR1, содержащий родамин-19 в качестве ионизованной (катионной) группы. Это вещество, как уже упоминали выше, служит не только гасителем свободнорадикальных производных липидов, но и «мягким разобшителем» окислительного фосфорилирования (SkQR1, в отличие от SkQ1, не требует присутствия жирных кислот для проявления этого типа антиоксидантной активности) [4]. Кроме того, SkQR1 имеет более высокую (по сравнению с SkQ1) способность проникать через мембраны. Указанные обстоятельства могли бы объяснить более яркое терапевтическое воздействие SkQR1, наблюдавшееся в случае некоторых патологий почек и мозга, которое мы пытались лечить как SkQ1, так и SkQR1. Отдельный интерес представляет C₁₂R1, аналог SkQR1 без пластохинона (см. выше, рисунок П.7.2.1), способный, как и SkQR1, к «мягкому» разобщению, но лишенный такого недостатка, как прооксидантное действие его высоких концентраций, обусловленное хиноновым остатком. Интересен также SkQ3 (метилированное производное SkQ1), отличающееся от SkQ1 более низкой антиоксидантной активностью, но гораздо большей стабильностью. Открытое (пятое) положение хинонового кольца в SkQ1 обуславливает способность SkQ1 реагировать с группами –SH и –NH₂, что, во-первых, уменьшает время жизни SkQ1 в клетке, а во-вторых, делает SkQ1 потенциальным ингибитором многих ферментов, содержащих эти группы в своих активных центрах. К счастью, действующие концентрации SkQ1 столь низки, что количество молекул SkQ1, попавших в организм при лечении, оказывается несоразмерно малым по сравнению с количеством групп –SH и –NH₂ в белках. Что касается малого времени жизни SkQ1, то в одних случаях это недостаток (если все хорошо и SkQ1 не дает нежелательных побочных эффектов), но в других случаях может оказаться весьма желательным (если такие эффекты все-таки обнаружатся). SkQ1 – новое для химиков вещество, и небывалое для врачей лечебное средство – ингибитор фенотоза. Поэтому хотя бы на первых порах, пока мы многократно не убедимся в безвредности SkQ1 для человека, его быстрый распад в организме представляется скорее желательным свойством. Ведь ДДТ исключили из практического использования прежде всего потому, что этот агент,

накапливаясь в биомембранах, остается там навсегда, будучи чрезвычайно стабильным соединением.

В качестве будущих кандидатов на митовитаны можно рассматривать воздействие, замедляющее ход «больших биологических часов» (см. раздел II.6.6.1), но для этого надо сначала узнать, что представляют собой эти часы.

Другой кандидат – гипотетический ювенильный гормон, концентрация которого падает с возрастом, разрешая митохондриям постепенно повышать уровень своих АФК. Одним из кандидатов здесь может быть мелатонин (см. раздел II.6.6.2). И вполне может случиться, что когда-нибудь старение будут лечить именно мелатонином. Большим сторонником этой идеи является знаменитый итальянский геронтолог В. Пьерпаоли [262]. Однако в этом случае надо получить прямые свидетельства того, что старение действительно связано с возрастным падением уровня мелатонина. Кроме того, следует помнить, что в данном случае мы пытаемся искусственно навязать организму отмену программы, записанной в его генах. Не исключено, что организм боится себя от несвоевременной (с точки зрения реализации этой программы) стабилизации уровня мелатонина, и введение гормона вызовет контрмеры, которые примет организм, пытаясь все же выполнить программу старения. Такой контрмерой может стать активация ферментативного расщепления мелатонина в клетках организма. Огромным преимуществом SkQ1 по сравнению с гормоном или любым природным регулятором служит то обстоятельство, что это – чужеродное соединение, не прибегающее к помощи каких-либо биологических систем на пути к своему адресу – внутренней мембране митохондрий. Накопление SkQ1 в месте назначения есть следствие чисто физических обстоятельств: наличия $\Delta\psi$ на внутренней митохондриальной мембране («минус» внутри органеллы) и очень высокого сродства SkQ1 к мембране. Пока митохондрия жива, на ее мембране существует $\Delta\psi$, генерируемая дыханием или H^+ -АТФ-синтазой. Исчезновение этой $\Delta\psi$ есть сигнал к митофагии, т.е. поглощению митохондрии аутофагосомой с дальнейшей ее деградацией [237].

Специальные опыты показали, что в тех очень малых концентрациях SkQ1, которые используются для терапии, это соединение не индуцирует синтез цитохрома P450 в микросомах печени, чем отличается от α -токоферола (витамина E) [429]. Последний, будучи также как и SkQ1 антиоксидантом, содержащим хинон, но не имеющим положительного заряда и потому неспособным накапливаться в митохондриях под действием $\Delta\psi$, вводится в организм в гораздо больших, чем SkQ1, количествах для достижения измеримого эффекта. Эти количества, как показали наши опыты, индуцируют синтез цитохрома P450 [408], превращающего избыток α -токоферола в канцерогенные продукты.

Итак, из четырех известных на сегодня способов замедлить старение организма применение SkQ1 имеет пока что очевидные преимущества. Это не означает, однако, что с SkQ1 уже все ясно. SkQ1 – новое вещество, биологические и даже химические свойства которого изучены еще далеко не полностью. Опыты на животных, проведенные в рамках нашего «мегапроекта», не исчерпали всего разнообразия проявлений старения млекопитающих и поэтому не позволяют утверждать, что SkQ1 тормозит развитие любых таких проявлений. Более того, в некоторых случаях уже ясно, что SkQ1 эффективен в рамках лишь ограниченного периода жизни. Так, SkQ1 тормозит исчезновение тимуса, ускоренное у прогерических крыс линии OXYS по сравнению с нормой. Однако с течением времени тимус в конце концов все же резко уменьшается в размерах даже у животных, получавших SkQ1 [408,242]. Терапевтическое действие SkQ1 на уже развившиеся катаракту и ретинопатию у крыс OXYS ослаблено у очень старых крыс (двух лет и старше). На дрозофилах было обнаружено, что для продления жизни насекомых достаточно скармливать им SkQ1 в течение первой недели жизни. При этом SkQ1 был неэффективен, если дрозофилы получали препарат в течение пятой недели, но проявлял свое действие, если его добавляли в пищу, начиная с 30-го дня и далее в течение всей оставшейся жизни [343]. **Возможно, что в поздних возрастах**

действие программы старения приводит к нарушениям контроля качества белков или других аспектов жизнедеятельности, а это, в свою очередь, имеет следствием накопление ошибок, которые уже не могут купироваться последующим введением SkQ (см. выше, раздел II.6.3).

Большую роль в действии SkQ1 на такой параметр, как продление жизни, играет линия подопытных животных. Как показали опыты, проведенные на мышах в стерильном виварии, где действие SkQ1 на старение иммунной системы оказалось несущественным для выживания из-за отсутствия инфекций, SkQ1 не влиял на продолжительность жизни самок аутбредных мышей SHR и инбредных мышей BALB/c и , но увеличивал продолжительность жизни самцов инбредных линий. Сказанное не означает, что самки мышей в стерильном виварии вообще не подвержены геропротекторному действию SkQ1. В этом виварии наш препарат резко увеличивал период жизни, когда у самок наблюдались регулярные эстральные циклы, и тормозил развитие такого старческого изменения, как увеличение массы сердца [2]. Еще одна инбредная линия мышей, 129/sv, имела в контроле бо́льшую продолжительность жизни, чем мыши других линий и аутбредные мыши, причем у самок регулярные эстральные циклы сохранялись практически до самой смерти, как если бы они получали SkQ1. По-видимому, программа старения у этой линии заторможена даже без введения искусственного антиоксиданта.

Вообще линии инбредных животных обычно отягощены грузом мутаций, которые не компенсируются половым размножением из-за генетической близости половых партнеров. Все они – результат длительной череды «внутрисемейных браков», что отрицательно сказывается на фенотипе. Это может создавать трудности при попытках удачно повторить опыт на другой линии организмов того же вида, особенно если речь идет о такой в общем-то необязательной функции, как запрограммированное старение индивида. Не случайно, в частности, что попытки продлить жизнь мышей таким воздействием, как ограничение питания, дают не всегда одинаковый (а иногда и просто

курьезный) результат. Например, Ч.-Ю. Лиао и соавторы (США) [188] сравнили продолжительность жизни инбредных мышей 41 различной линии. В каждой линии было изучено 20 животных: по 5 самцов и самок, евших вдоволь либо ограниченных в питании на 40%. Мышей содержали по пять животных в одной клетке. Как показал опыт, длившийся более трех лет, ограничение питания увеличивало продолжительность жизни у 21% линий мышей в случае самок и у 5% линий в случае самцов. У 26% линий (самки) и 27% линий (самцы) происходило уменьшение продолжительности жизни, а в остальных линиях, которых было большинство, ни у самок, ни у самцов достоверного эффекта ограничение питания не вызывало. Подобный результат вряд ли может быть отнесен к неожиданным. По мнению нашего известного зоолога С.П. Маслова, мышей (особенно самцов) нельзя держать такими малыми группами как 5 животных в одной клетке. В такой небольшой компании достаточно оказаться одному скандалисту, и он отравит жизнь всем остальным: соседи будут жить меньше из-за постоянного стресса. Этот эффект приведет к резкому увеличению разброса данных по величинам продолжительности жизни. Особенно плохо дело с мышами, которые недоедают и поэтому находятся в состоянии постоянного беспокойства, обостряющего социальные конфликты с «сокамерниками».

Гораздо более убедительной представляется работа А. Туртурро и сотрудников [364], где грызунов держали каждого в своей клетке, а выборка составляла в каждом варианте не пять, а несколько сот животных (всего в опытах участвовало более 60 тыс. мышей и крыс). Правда, было изучено всего 4 линии мышей и 3 линии крыс. *Во всех случаях* ограничение питания на 40% достоверно продлевало жизнь животных, хотя степень этого эффекта зависела от пола грызунов. Наименьшее влияние ограничение питания оказало на линию мышей DBA/2. Исследования других лабораторий [94,92,336,128] показали, что мыши DBA/2 отличаются более высокой скоростью поглощения кислорода организмом и меньшей эффективностью его использования. По-видимому, здесь имеет место частичное разобщение дыхания и фосфорилирования, что потенциально может снизить генерацию АФК митохондриями (см. выше, раздел II.6). При этом оказалось, что

ограничение питания *снижает* уровень глюкозы в крови мышей C57BL/6 (продолжительность жизни которых повышается ограничением питания) *и увеличивает* этот уровень у мышей DBA/2 [128]. По данным Кс.Д. Ли и др. [186], ограничение питания резко снижает степень модификации белков продуктами перекисного окисления липидов в скелетных мышцах старых мышей

линии C57BL/6, но не DBA/2. При этом в печени такое же изменение диеты оказалось эффективно у обеих линий.

Возвращаясь к SkQ1 как геропротектору, мы можем констатировать, что он особенно сильно повышает медианную продолжительность жизни (возраст, когда умирает 50% подопытного контингента) при ведении опыта на аутбредных мышцах в условиях, где наблюдается высокая смертность от инфекций. Такой эффект объясняется торможением посредством SkQ1 старения иммунной системы. При этом SkQ1 можно заменить проведением опыта в стерильных условиях, если речь идет о самках. На самцах SkQ1 вызывает некоторое увеличение продолжительности жизни также и в стерильных условиях, если используются линии мышей, иные, чем долгоживущие инбредные мыши линии 129/sv.

Как стерильность условий жизни, так и инбредность – суть искусственные обстоятельства, не применимые к человечеству. Вот почему мы использовали в своих опытах не только инбредных мышей или крыс в стерильном виварии, но и диких животных в открытом вольере или условиях, приближенных к естественным. Опыты ставили на самках хомячков *Phodopus campbelli* и самцах и самках слепушат *Ellobius talpinus*. В случае хомячков SkQ1 повышал медианную продолжительность жизни грызунов, не влияя на ее максимальную продолжительность. На слепушатах, мелких таежных зверьках, зимующих в норах на довольно большой глубине, а летом живущих на глубине всего около 20 см, удалось наблюдать резкое повышение максимальной продолжительности жизни посредством SkQ1. Дело в том, что у этого вида животных рак встречается исключительно редко и

не ограничивает продолжительность жизни животных, получавших SkQ1 [2].

Дальнейший план наших исследований в рамках «мегапроекта» включает клинические исследования капель SkQ1 как потенциального лекарства от макулодистрофии и увеита, а также испытания SkQ1, принимаемого *per os*, при старческих глазных болезнях и других недугах, связанных со старением. Фактически это будет *лечение старости*. Как писал незабвенный Илья Ильич Мечников: «Старость наша есть болезнь, которую нужно лечить, как всякую другую» [427]. Параллельно будет продолжено исследование по оптимизации SkQ1 как митовитана. Здесь предстоит огромная работа по выбору наиболее эффективных доз SkQ1, возможности замены SkQ1 еще более активными катионными производными пластохинона (прежде всего – SkQR1 и SkTQ), выяснению границ применимости C₁₂R1 и вообще спектра болезней, включая случаи внезапной смерти после кризиса, где могут помочь наши вещества. Необходимо дальнейшее исследование молекулярного механизма действия SkQ1 и возможных побочных эффектов подобного рода соединений, изучение совместного применения SkQ1 с такими митовитанами, как ограничение питания и мышечная нагрузка.

Существенно, что со временем расширяется круг лабораторий, исследующих SkQ независимо от «мегапроекта». Наши работы уже нашли подтверждение и развитие в США, Канаде, Германии, Голландии, Австрии, Австралии и на Украине [257,447,93,169,250,392].

Нельзя не отметить личные успехи ряда сотрудников «мегапроекта». В 2011 г членом-корреспондентом РАН был избран один из ключевых участников нашего предприятия, Президент Российского геронтологического общества В.Н. Анисимов из Петербурга. В 2012 г Президентом Шведской королевской академии наук стала Б. Кэннон (Стокгольм, Институт Веннер-Грен), также важнейший участник проекта. Советником проекта любезно согласился стать лауреат Нобелевской премии Г. Блобель (Нью-Йорк, Рокфелеровский университет), процитировавший Микеланджело в своем заключительном слове на международной конференции в рамках проекта (Швеция, 2008

г.): «Для человека главная опасность – не поставить перед собой великую цель и не достичь ее, а растратить всю свою жизнь на достижение целей заведомо незначительных». А в этом году мы начали сотрудничество с другим Нобелевским лауреатом, А. Чехановером, (Хайфа, Технион), первооткрывателем главного механизма контроля качества белков.

Теоретические и экспериментальные аспекты нашей работы опубликованы в ведущих международных журналах: Nature [200], Proc. Natl. Acad. USA [301,265] , J. Biol. Chem. [4], J. Cell Biol. [266], Mech. Aging Dev. [309], Aging (Albany, N.Y.) [2,324,325]. Ann. N.Y. Acad. [322,331], Biochim. Biophys. Acta [328,329], J. Alzheimer's Dis. [429,343], Curr. Drug Targ. [301], Pharm. Res. [204], PLoS ONE [312], Mitochondrion [358], Biogerontology [165], Adv. Aging Res. [112] и др.

ГЛАВА II.11. Заключение. От Homo sapiens к Homo sapiens liberatus

*Человек, явившийся в результате
длинного цикла развития, носит в
себе явные следы животного
происхождения. Приобретая
неведомую в животном мире
степень умственного развития, он
сохранил многие признаки,
оказавшиеся не только ненужными,
но и прямо вредными.*

И.И. Мечников [427]

Возможно, вы открыли эту главу с целью узнать, так как же все-таки продлить свою молодость – такие выводы обычно и помещаются в заключительную главу книги. Из-за необычной организации нашего опуса мы вынуждены попросить Вас открыть 10-ю главу первой части, где подробно обсуждается этот вопрос и сформулировано несколько рекомендаций. Здесь же речь пойдет о том, что рано или поздно человек сумеет изменить свою природу и перестанет стареть. Поэтому сегодня задача – просто дожить до этого счастливого (или нет? кто знает...) момента. Шансы на это, безусловно, есть.

Л.М. Редмэн и Э. Равуссин так определяют современное положение дел в геронтологии: «Работы современных ученых, задавшихся целью остановить старение, напоминают поиски «фонтана юности» испанским исследователем Понсе де Леоном, предпринятые на побережье Флориды в начале XVI века» [276]. При этом упомянутые авторы не акцентируют внимание читателя на двух важнейших обстоятельствах. Во-первых, не найдя обещанного фонтана, Понсе де Леон вряд ли попал в разряд ученых-неудачников: именно им в этой самой экспедиции и была открыта Флорида, райский уголок Северной Америки. Во-вторых, де Леон никогда не получил бы финансовой поддержки, если бы заявил, что

ищет никем не виданную и потому еще безымянную Флориду. Открыв Флориду, де Леон стал ее первым губернатором со всеми вытекающими отсюда привилегиями, а имя его как мореплавателя и географа осталось в веках. Дай-то бог такую судьбу современным геронтологам, борющимся со старением!

А пока геронтологи продолжают сталкиваться с трудностями в попытках прорваться в престижные международные журналы; гериатры официально заявляют, что старость – неизбежна, а намерение ее вылечить – чистое шарлатанство. Еще совсем недавно британский геронтолог Робин Холидей выступил с заявлением, что движение против старения не только научная фантастика, но еще и, как он выразился, «поразительная наглость». Ему вторит С. Раттан: «Определение старения как болезни с последующими попытками её лечить ненаучно и сбивает с толку» [275]. Над геронтологами потешаются юмористы: «Успехи геронтологии налицо: от многих болезней люди уже не умирают, а мучаются» (Б. Куртиер). «Стоило бы подумать о каре пожизненного заключения, усугубленного искусственным продлением жизни» (С.Е. Лец). Этому хору можно, конечно, противопоставить слова Бертрانا Рассела: «Широкая поддержка того или иного мнения еще не гарантирует, что оно не абсолютно абсурдно». И, тем не менее, наш «мегапроект» по борьбе со старением первоначально воспринимали, говоря словами Пушкина, как «беззаконную комету в кругу расчисленных светил». Но вот уже такие известные геронтологи, как Дж. Камписи, О.Д. де Грей, Ч.Е. Финч и их соавторы публикуют специальную статью с призывом к американскому государственному Агентству по продуктам питания и лекарствам (FDA) отказаться от принципа «одно лекарство – одна болезнь», поскольку средство против старения должно вылечивать сразу большую группу различных старческих недугов [273].

Ситуация, с которой нам приходится бороться, есть прямое следствие практически безраздельного господства в умах людей приписываемого Дарвину упрощенного взгляда, что эволюция всегда есть результат естественного отбора индивидов, наиболее приспособленных к сиюминутным требованиям окружающей

среды. Если бы это действительно всегда было так, то старение и другие формы фенотоза как признаки, безусловно, контрпродуктивные для индивида, возникнув, должны были быть сразу же похоронены естественным отбором более приспособленных особей-мутантов, утративших вредный признак. И все это несмотря на то, что сам Дарвин, также как Уоллес и Вейсман, допускал альтруистическую смерть индивида на благо семьи или сообщества особей (см. выше, гл.1, раздел II.1.1).

В 1964 г. У.Д. Гамильтон [118,119] опубликовал серию из двух статей под названием «Генетическая эволюция социального поведения», рассчитав количественный аспект (роль степени родства) в этом явлении. А в 1976 г. вышла в свет книга Р. Докинза «Эгоистичный ген», где автор развил и популяризировал мысль Гамильтона, заключив, что «основной единицей отбора служит не индивид, а ген» [70]. По существу здесь речь идет уже не о благополучии сообщества, а о диктатуре генома, единственной самовоспроизводящейся биологической структуры, сохранение, развитие и экспансия которой приобрела в процессе эволюции приоритетное значение по сравнению с благополучием индивида или группы индивидов. Организм в рамках этой концепции лишь устройство, *машина, обеспечивающая интересы генома* [170,417] и прежде всего его способности к эволюции. Хорошо известна крылатая фраза Т. Добжанского: «Ничто в биологии не имеет смысла, если не рассматривается в свете эволюции» [76]. Человек вырвался из тенет абсолютной зависимости от своего генома и его эволюции. Сегодня он уже умеет менять геном своих братьев меньших, а завтра та же участь постигнет его собственный геном. Вместо приспособления к среде путем эволюции, очень длительного процесса, сопряженного с потерей колоссального числа индивидов, человек приспособливает среду к своим потребностям и потому уже не нуждается в собственной эволюции. Ему хорошо бы просто *сохранить* свой геном и геномы других видов, обеспечивающих экологическую обстановку, необходимую для выживания людей на Земле. Вот почему, когда

мы ставим задачу отмены контрпродуктивных программ типа фенотоза, то предпочитаем средства, которые, как SkQ, прерывают программу смертоносных сигналов, посылаемых геномом нашим клеткам, а не физическое удаление (или инактивация) тех генов, которые кодируют эти программы.

Мы надеемся, что наш SkQ способен послужить оружием в «восстании машин» – попытке *Homo sapiens* покончить с тиранией собственного генома и отменить те из диктуемых геномом программ, которые выгодны для эволюции генома, но губельны для индивида. Отмена их символизировала бы превращение человека в *Homo sapiens liberatus* (по-латыни “*liberatus*” значит «освобожденный»). Решение этой задачи могло бы стать величайшим достижением медицины XXI века [76,105].

«Ну а если гипотеза авторов об SkQ как антифенотозном средстве ошибочна и он, SkQ, делает в организме что-то совсем другое?» - спросит читатель, закрывая последнюю страницу этой книги.

Тогда мы честно ответим, что не знаем еще, как выглядит наша Флорида и каков именно механизм действия сильнейшего антиоксиданта многократного действия, доставленного с точностью до нескольких нанометров в одно-единственное место внутри клетки – внутренний слой внутренней мембраны митохондрий. Быть может, он просто чистит это место, где больше всего ядовитых форм кислорода и, избавив его от АФК, тем самым спасает организм от старческих болезней и внезапной смерти после кризиса.

Когда наши капли с SkQ1 уже были разрешены к медицинскому применению, но еще не поступили в аптеки, мы дали их только что ослепшей старушке с диагнозом ретинопатии, который был у многих наших четвероногих пациентов: старых и уже слепых собак, кошек и лошадей, в надежде, что случай свежий и еще есть шанс спасти зрение. Больная явилась в МГУ за каплями в сопровождении родственника. Через три месяца, когда капли кончились, старушка пришла уже одна к

Иннокентию Скулачеву, у которого она получила лекарство в первый раз. «Бабушка! Кто же Вас сопровождает?» - всполошился Кеша. В ответ старушка заплакала и обняла Кешу со словами: «Сынок! Так я же теперь обратно вижу!» Когда эта история была озвучена на рабочем семинаре проекта, мы все, участники предприятия, почувствовали себя немного моряками Понсе де Лона, впервые увидевшими на горизонте берег прекрасной Флориды.

Таблица 1. SkQ препятствует старению организма и его внезапной смерти после перенесенного тяжелого кризиса.

№	Результат действия SkQ	Вид организма	Способ введения SkQ	Ссылка на статью
1.	Увеличение медианной продолжительности жизни	Мицелиевый гриб <i>Podospora anserina</i>	Внесение SkQ1 в среду роста в течение всей жизни	[328,343]
2.	Увеличение медианной продолжительности жизни	Цветковое растение резушка <i>Arabidopsis thaliana</i>	Полив раствором SkQ1 или SkQ3 в течении всей жизни	[415]
3.	Увеличение медианной продолжительности жизни	Ракообразное <i>Ceriodaphnia affinis</i>	Добавка SkQ1 в аквариумную воду в течение всей жизни	[328,343]
4.	Увеличение медианной продолжительности жизни	Насекомое <i>Drosophila melanogaster</i>	Добавка SkQ1 к пище в течение всей жизни или в ее первую неделю	[328,343]
5.	Увеличение медианной и максимальной продолжительности жизни	Рыба <i>Nothobranchius furzeri</i>	Добавка SkQ1 в аквариумную воду в течение всей жизни	[315]
6.	Увеличение медианной продолжительности жизни	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[328,343,2]
7.	Увеличение медианной продолжительности жизни	Хомячок <i>Phodopus campbelli</i>	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[2]
8.	Увеличение медианной и максимальной продолжительности жизни	Слепущонка <i>Ellobius talpinus</i>	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[2]
9.	Увеличение медианной и максимальной продолжительности жизни	«Мутаторная» мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[303]

10.	Увеличение медианной и максимальной продолжительности жизни	Мышь без белка p53	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[404,328]
11.	Увеличение медианной и максимальной продолжительности жизни	Мыши без тимуса, инокуляция карциномы шейки матки	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[404,328]
12.	Повышение выживания после инъекции канцерогена бензпирена	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[405]
13.	Снижение концентрации H ₂ O ₂ в крови	Крыса	Введение SkQ1 в защечные мешки в течение 2 недель	[315]
14.	Снижение концентрации окисленного гуанозина в крови	Крыса	Введение SkQ1 в защечные мешки в течение 2 недель	[315]
15.	Уменьшение хромосомных aberrаций в эпителиоцитах роговицы	Крыса	Введение SkQ1 в защечные мешки в течение 2 недель	[315]
16.	Предотвращение возрастного перекисного окисления липидов и карбонилирования белков в мышцах	Крыса OXYS, Крыса Вистар	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[408]
17.	Предотвращение остеопороза	Крыса OXYS	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[408]
18.	Уменьшение инволюции тимуса и фолликул селезенки	Крыса OXYS	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[408]
19.	Торможение снижения с возрастом полового влечения самцов	Крыса OXYS	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[408]
20.	Торможение саркопении	Крыса OXYS	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[367]
21.	Торможение снижения с возрастом кардиолипина в митохондриях	«Мутаторная» мышь	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[303]

22.	Предотвращение снижения с возрастом соотношения остатков ненасыщенных и насыщенных жирных кислот в кардиолипине	«Мутаторная» мышь	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[303]
23.	Предотвращение возрастной депрессии	«Мутаторная» мышь	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[303]
24.	Предотвращение возрастного остеопороза и горбатости	«Мутаторная» мышь	Добавка SkQ1 в пищу в течение всей жизни	[303]
25.	Предотвращение возрастной стимуляции апоптоза фибробластов	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[328,343]
26.	Предотвращение возрастного повышения β -галактозидазы	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[328,343]
27.	Предотвращение возрастного повышения фосфорилирования гистона H2AX	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[328,343]
28.	Предотвращение возрастного миелоидного сдвига формулы крови	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[328,343]
29.	Замедление возрастного ухудшения гематопоза	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[309]
30.	Предотвращение возрастного роста смертности от инфекций	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[328,343]
31.	Предотвращение возрастного ухудшения заживления ран	Крыса	Добавка в питьевую воду в течение всей жизни	[414]
32.	Предотвращение возрастного исчезновения эстральных циклов у самок	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей	[328,343,2]

			жизни	
33.	Восстановление «исследовательского» рефлекса у старых животных	Крыса	Добавка SkQ1 в пищу в течение последних 10 недель	[429,326]
34.	Предотвращение возрастного облысения и потери вибрисс	Мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение всей жизни	[328,343]
35.	Предотвращение возрастной катаракты и ретинопатии	Крыса OXYS	Добавка SkQ1 питьевую воду в течение всей жизни	[408,328,315]
36.	Обращение возрастной катаракты и ретинопатии	Крыса OXYS	Добавка SkQ1 к пище или глазные капли SkQ1 в течение 1,5 мес.	[408,328,315]
37.	Торможение возрастного падения уровней гормона роста и IGF-1 в крови	Крыса	Добавка SkQ1 к пище 19-мес. крыс в течение последних 4 месяцев	[163]
38.	Лечение синдрома «сухого глаза»	Человек	Глазные капли «Визомитин», содержащие 250 нМ SkQ1, в течение 3 недель	[452]
39.	Торможение посеждения животных после облучения	Черная мышь	Добавка SkQ1 в питьевую воду в течение 1 мес	[315]
40.	Предотвращение гибели животных через 2-6 дней после 90-мин ишемии почки	Крыса с одной почкой	Однократная инъекция SkQ1 или SkQR1 за день до ишемии	[264,410,315]
41.	Нормализация работы почек при рабдомиолизе	Крыса	Инъекции SkQR1 через 1, 12, 24 и 36 ч после начала рабдомиолиза	[263]
42.	Частичное предотвращение повреждения мозга при инсульте	Крыса	Однократная инъекция SkQR1 за день до	[410,328,315]

			инсульта	
43.	Частичное предотвращение повреждения миокарда при инфаркте	Крыса	Добавка SkQ1 к питьевой воде в течение 2-3 недель до инфаркта	[410,328]
44.	Снятие аритмии сердца после ишемии	Крыса	Добавка SkQ1 к питьевой воде в течение 2-3 недель до инфаркта	[410,328]
45.	Предотвращение и обращение экспериментального увеита	Кролик	Капли SkQ1 в глаза в течение 1-2 мес.	[408,328]
46.	Торможение развития экспериментальной глаукомы	Кролик	Капли SkQ1 в глаза в течение 1-2 мес.	[408,328]

Список литературы

- [1] Ahlfors R., Lang S., Overmyer K., Jaspers P., Brosche M., Tauriainen A., Kollist H., Tuominen H., Belles-Boix E., Piippo M., Inze D., Palva E.T., Kangasjarvi J. (2004) Arabidopsis radical-induced cell death1 belongs to the WWE protein-protein interaction domain protein family and modulates abscisic acid, ethylene, and methyl jasmonate responses. *Plant Cell* 16, 7, 1925-37.
- [2] Anisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S., Lyamzaev K.G., Manskikh V.N., Moshkin M.P., Novikov E.A., Popovich I.G., Rogovin K.A., Shabalina I.G., Shekarova O.N., Skulachev M.V., Titova T.V., Vygodin V.A., Vyssokikh M.Y., Yurova M.N., Zabezhinsky M.A., Skulachev V.P. (2011) Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents. *Aging (Albany)* 3, 11, 1110-9.
- [3] Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Anisimov S.V., Vesnushkin G.M., Vinogradova I.A. (2006) Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta* 1757, 5-6, 573-89.
- [4] Antonenko Y.N., Avetisyan A.V., Cherepanov D.A., Knorre D.A., Korshunova G.A., Markova O.V., Ojovan S.M., Perevoshchikova I.V., Pustovidko A.V., Rokitskaya T.I., Severina I.I., Simonyan R.A., Smirnova E.A., Sobko A.A., Sumbatyan N.V., Severin F.F., Skulachev V.P. (2011) Derivatives of rhodamine 19 as mild mitochondria-targeted cationic uncouplers. *J Biol Chem* 286, 20, 17831-17840.
- [5] Antonenko Y.N., Khailova L.S., Knorre D.A., Markova O.V., Rokitskaya T.I., Ilyasova T.M., Severina I.I., Kotova E.A., Karavaeva Y.E., Prikhodko A.S., Severin F.F., Skulachev V.P. (2013) Penetrating cations enhance uncoupling activity of anionic protonophores in mitochondria. *PLoS One* 8, 4, e61902.
- [6] Ascensao A., Lumini-Oliveira J., Oliveira P.J., Magalhaes J. (2011) Mitochondria as a target for exercise-induced cardioprotection. *Curr. Drug Targets*. 12, 6, 860-871.
- [7] Aubert G., Lansdorp P.M. (2008) Telomeres and aging. *Physiol Rev.* 88, 2, 557-579.
- [8] Austad S.N. (1997) Why we age?, John Willey a. Sons New York.
- [9] Austin S., St Pierre J. (2012) PGC1alpha and mitochondrial metabolism - emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J. Cell Sci.* 125, Pt 21, 4963-4971.
- [10] Azpurua J., Ke Z.H., Chen I.X., Zhang Q.W., Ermolenko D.N., Zhang Z.D.D., Gorbunova V., Seluanov A. (2013) Naked mole-rat has increased translational fidelity compared with the mouse, as well as a unique 28S ribosomal RNA cleavage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110, 43, 17350-17355.
- [11] Barja G. (1998) Mitochondrial free radical production and aging in mammals and birds. *Ann N Y Acad Sci* 854, 224-38.
- [12] Barja G., Herrero A. (2000) Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *FASEB J* 14, 2, 312-8.

- [13] Basta G. (2008) Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: From basic mechanisms to clinical implications. *Atherosclerosis* 196, 1, 9-21.
- [14] Bejerano G., Pheasant M., Makunin I., Stephen S., Kent W.J., Mattick J.S., Haussler D. (2004) Ultraconserved elements in the human genome. *Science* 304, 5675, 1321-5.
- [15] Bernardes d.J., Vera E., Schneeberger K., Tejera A.M., Ayuso E., Bosch F., Blasco M.A. (2012) Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol.Med.* 4, 8, 691-704.
- [16] Blagosklonny M.V. (2008) Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle* 7, 21, 3344-54.
- [17] Blagosklonny M.V. (2013) Aging is not programmed: genetic pseudo-program is a shadow of developmental growth. *Cell Cycle* 12, 24, 3736-42.
- [18] Blasco M.A., Lee H.W., Hande M.P., Samper E., Lansdorp P.M., DePinho R.A., Greider C.W. (1997) Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell.* 91, 1, 25-34.
- [19] Boczkowski J., Poderoso J.J., Motterlini R. (2006) CO-metal interaction: Vital signaling from a lethal gas. *Trends Biochem Sci* 31, 11, 614-21.
- [20] Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M., Holt S.E., Chiu C.P., Morin G.B., Harley C.B., Shay J.W., Lichtsteiner S., Wright W.E. (1998) Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 279, 5349, 349-352.
- [21] Bohle U.R., Hilger H.H., Martin W.F. (1996) Island colonization and evolution of the insular woody habit in *Echium L (Boraginaceae)*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 21, 11740-11745.
- [22] Bonduriansky R., Brassil C.E. (2002) Rapid and costly ageing in wild male flies. *Nature* 420, 6914, 377-377.
- [23] Booth F.W., Laye M.J., Lees S.J., Rector R.S., Thyfault J.P. (2008) Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. *Eur.J.Appl.Physiol.* 102, 4, 381-390.
- [24] Bousman S., Schneider G., Shampay J. (2003) Telomerase activity is widespread in adult somatic tissues of *Xenopus*. *J.Exp.Zool.B Mol.Dev.Evol.* 295, 1, 82-86.
- [25] Bowles J.T. (1998) The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. *Med.Hypotheses.* 51, 3, 179-221.
- [26] Bradley A.J., Mcdonald I.R., Lee A.K. (1980) Stress and mortality in a small marsupial (*Antechinus-Stuartii*, Macleay). *General Compar Endocrinol* 40, 2, 188-200.
- [27] Braggins P.E., Trakshel G.M., Kutty R.K., Maines M.D. (1986) Characterization of two heme oxygenase isoforms in rat spleen: comparison with the hematin-induced and constitutive isoforms of the liver. *Biochem Biophys Res Commun* 141, 2, 528-33.
- [28] Brown K., Xie S., Qiu X., Mohrin M., Shin J., Liu Y., Zhang D., Scadden D.T., Chen D. (2013) SIRT3 reverses aging-associated degeneration. *Cell Rep* 3, 2, 319-27.
- [29] Brunet-Rossinni A.K. (2004) Reduced free-radical production and extreme longevity in the little brown bat (*Myotis lucifugus*) versus two non-flying mammals. *Mech Ageing Dev* 125, 1, 11-20.

- [30] Brunet-Rossinni A.K., Austad S.N. (2004) Ageing studies on bats: a review. *Biogerontol* 5, 4, 211-22.
- [31] Bruzzone S., Basile G., Mannino E., Sturla L., Magnone M., Grozio A., Salis A., Fresia C., Vigliarolo T., Guida L., De Flora A., Tossi V., Cassia R., Lamattina L., Zocchi E. (2012) Autocrine abscisic acid mediates the UV-B-induced inflammatory response in human granulocytes and keratinocytes. *J Cell Physiol* 227, 6, 2502-10.
- [32] Buchner D.M. (2009) Physical activity and prevention of cardiovascular disease in older adults. *Clin.Geriatr.Med.* 25, 4, 661-75, viii.
- [33] Buffenstein R. (2005) The naked mole-rat? A new long-living model for human aging research. *J Gerontol, Series A - Biol Sci Med Sci* 60, 11, 1369-1377.
- [34] Buffenstein R., Edrey Y.H., Yang T., Mele J. (2008) The oxidative stress theory of aging: embattled or invincible? Insights from non-traditional model organisms. *Age (Dordr)* 30, 2-3, 99-109.
- [35] Bujak-Gizycka B., Suski M., Olszanecki R., Madej J., Korbut R. (2009) [Metformin--an inhibitor of early stages of protein glycation]. *Folia Med Cracov* 50, 3-4, 21-33 (Polish).
- [36] Burns R.J., Smith R.A., Murphy M.P. (1995) Synthesis and characterization of thiobutyltriphenylphosphonium bromide, a novel thiol reagent targeted to the mitochondrial matrix. *Arch Biochem Biophys* 322, 1, 60-8.
- [37] Butler C.G. (1954) The method and importance of the recognition by a colony of honeybees (*A. mellifera*) of the presence of its queen. *Transact Royal Entomol Soc London* 105, 2, 11-29.
- [38] Butt M.S., Sultan M.T. (2010) *Nigella sativa*: reduces the risk of various maladies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 50, 7, 654-65.
- [39] Caldeira da Silva C.C., Cerqueira F.M., Barbosa L.F., Medeiros M.H., Kowaltowski A.J. (2008) Mild mitochondrial uncoupling in mice affects energy metabolism, redox balance and longevity. *Aging Cell* 7, 4, 552-60.
- [40] Cambray G. (2006) To Bee or not to Bee - swarming season is here. *Science in Africa* Oct, 2006,
- [41] Capel F., Rimbert V., Lioger D., Diot A., Rousset P., Mirand P.P., Boirie Y., Morio B., Mosoni L. (2005) Due to reverse electron transfer, mitochondrial H₂O₂ release increases with age in human *vastus lateralis* muscle although oxidative capacity is preserved. *Mech Ageing Dev* 126, 4, 505-11.
- [42] Capper R., Britt-Compton B., Tankimanova M., Rowson J., Letsolo B., Man S., Haughton M., Baird D.M. (2007) The nature of telomere fusion and a definition of the critical telomere length in human cells. *Genes Dev.* 21, 19, 2495-2508.
- [43] Capri M., Monti D., Salvioli S., Lescai F., Pierini M., Altilia S., Sevini F., Valensin S., Ostan R., Bucci L., Franceschi C. (2006) Complexity of anti-immunosenescence strategies in humans. *Artif Organs* 30, 10, 730-42.
- [44] Carlquist S.J. (1974) *Island biology*, Columbia University Press. New York.
- [45] Caro P., Gomez J., Sanchez I., Garcia R., Lopez-Torres M., Naudi A., Portero-Otin M., Pamplona R., Barja G. (2009) Effect of 40% restriction

- of dietary amino acids (except methionine) on mitochondrial oxidative stress and biogenesis, AIF and SIRT1 in rat liver. *Biogerontology* 10, 5, 579-92.
- [46] Carr-Saunders A.M. (1922) The population problem; a study in human evolution, Clarendon Press. Oxford,.
- [47] Carr C.J., King J.T., Visscher B. (1949) Delay of senescence infertility by dietary restriction. *Proc Fedn Am Soc Exp Biol* 8, 22.
- [48] Chadeneau C., Siegel P., Harley C.B., Muller W.J., Bacchetti S. (1995) Telomerase activity in normal and malignant murine tissues. *Oncogene*. 11, 5, 893-898.
- [49] Chauhan S.K., El Annan J., Ecoiffier T., Goyal S., Zhang Q., Saban D.R., Dana R. (2009) Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to treg suppression. *J Immunol* 182, 3, 1247-1252.
- [50] Chen M., Liu B.L., Gu L.Q., Zhu Q.S. (1986) The effect of ring substituents on the mechanism of interaction of exogenous quinones with the mitochondrial respiratory chain. *Biochim Biophys Acta* 851, 3, 469-74.
- [51] Chetyrkin S., Mathis M., Pedchenko V., Sanchez O.A., McDonald W.H., Hachey D.L., Madu H., Stec D., Hudson B., Voziyan P. (2011) Glucose autoxidation induces functional damage to proteins via modification of critical arginine residues. *Biochemistry* 50, 27, 6102-12.
- [52] Chetyrkin S.V., Mathis M.E., Ham A.J., Hachey D.L., Hudson B.G., Voziyan P.A. (2008) Propagation of protein glycation damage involves modification of tryptophan residues via reactive oxygen species: inhibition by pyridoxamine. *Free Radic Biol Med* 44, 7, 1276-85.
- [53] Cho D., Shin D.J., Jeon B.W., Kwak J.M. (2009) ROS-Mediated ABA Signaling. *Journal of Plant Biology* 52, 2, 102-113.
- [54] Chouchani E.T., Methner C., Nadtochiy S.M., Logan A., Pell V.R., Ding S., James A.M., Cocheme H.M., Reinhold J., Lilley K.S., Partridge L., Fearnley I.M., Robinson A.J., Hartley R.C., Smith R.A., Krieg T., Brookes P.S., Murphy M.P. (2013) Cardioprotection by S-nitrosation of a cysteine switch on mitochondrial complex I. *Nat Med* 10.1038/nm.3212
- [55] Chow L.S., Greenlund L.J., Asmann Y.W., Short K.R., McCrady S.K., Levine J.A., Nair K.S. (2007) Impact of endurance training on murine spontaneous activity, muscle mitochondrial DNA abundance, gene transcripts, and function. *J.Appl.Physiol.* 102, 3, 1078-1089.
- [56] Ciechanover A. (2012) Intracellular protein degradation: from a vague idea through the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting. *Neurodegener Dis* 10, 1-4, 7-22.
- [57] Cocheme H.M., Quin C., McQuaker S.J., Cabreiro F., Logan A., Prime T.A., Abakumova I., Patel J.V., Fearnley I.M., James A.M., Porteous C.M., Smith R.A., Saeed S., Carre J.E., Singer M., Gems D., Hartley R.C., Partridge L., Murphy M.P. (2011) Measurement of H₂O₂ within living *Drosophila* during aging using a ratiometric mass spectrometry probe targeted to the mitochondrial matrix. *Cell Metab* 13, 3, 340-50.
- [58] Colman R.J., Anderson R.M. (2011) Nonhuman primate calorie restriction. *Antioxid Redox Signal* 14, 2, 229-239.

- [59] Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman E.K., Kosmatka K.J., Beasley T.M., Allison D.B., Cruzen C., Simmons H.A., Kemnitz J.W., Weindruch R. (2009) Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325, 5937, 201-4.
- [60] Comfort A. (1979) *The biology of senescence*, 3rd ed, Elsevier. New York.
- [61] Cooke H.J., Smith B.A. (1986) Variability at the telomeres of the human X/Y pseudoautosomal region. *Cold Spring Harb.Symp.Quant.Biol.* 51 Pt 1:213-9., 213-219.
- [62] Corona M., Hughes K.A., Weaver D.B., Robinson G.E. (2005) Gene expression patterns associated with queen honey bee longevity. *Mech Ageing Dev* 126, 11, 1230-8.
- [63] Corona M., Velarde R.A., Remolina S., Moran-Lauter A., Wang Y., Hughes K.A., Robinson G.E. (2007) Vitellogenin, juvenile hormone, insulin signaling, and queen honey bee longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 17, 7128-33.
- [64] Coviello-McLaughlin G.M., Prowse K.R. (1997) Telomere length regulation during postnatal development and ageing in *Mus spretus*. *Nucleic Acids Res.* 25, 15, 3051-3058.
- [65] Csiszar A., Labinskyy N., Zhao X., Hu F., Serpillon S., Huang Z., Ballabh P., Levy R.J., Hintze T.H., Wolin M.S., Austad S.N., Podlutzky A., Ungvari Z. (2007) Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell* 6, 6, 783-97.
- [66] Cutler S.R., Rodriguez P.L., Finkelstein R.R., Abrams S.R. (2010) Abscisic acid: emergence of a core signaling network. *Annu Rev Plant Biol* 61, 651-79.
- [67] Dai D.F., Chen T., Wanagat J., Laflamme M., Marcinek D.J., Emond M.J., Ngo C.P., Prolla T.A., Rabinovitch P.S. (2010) Age-dependent cardiomyopathy in mitochondrial mutator mice is attenuated by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Aging Cell* 9, 4, 536-44.
- [68] Dai D.F., Rabinovitch P.S. (2009) Cardiac aging in mice and humans: the role of mitochondrial oxidative stress. *Trends Cardiovasc Med* 19, 7, 213-220.
- [69] Darwin C. (1871) *The descent of man, and selection in relation to sex*, J. Murray. London.
- [70] Dawkins R. (1976) *The selfish gene*, Oxford University Press. New York.
- [71] Dawkins R. (1989) The evolution of evolvability. *Artificial Life Proceedings* (Langton, C.), 201-220. Addison Wesley, Massachusetts.
- [72] de Magalhaes J.P. (2004) From cells to ageing: a review of models and mechanisms of cellular senescence and their impact on human ageing. *Exp.Cell Res.* 300, 1, 1-10.
- [73] Delaney M.A., Nagy L., Kinsel M.J., Treuting P.M. (2013) Spontaneous histologic lesions of the adult naked mole rat (*Heterocephalus glaber*): a retrospective survey of lesions in a zoo population. *Vet Pathol* 50, 4, 607-21.
- [74] Deng H.B., Cheng C.L., Cui D.P., Li D.D., Cui L., Cai N.S. (2006) Structural and functional changes of immune system in aging mouse induced by D-galactose. *Biomed Environ Sci* 19, 6, 432-8.

- [75] Dilman V.M. (1978) Ageing, metabolic immunodepression and carcinogenesis. *Mech Ageing Dev* 8, 3, 153-73.
- [76] Dobzhansky T. (1973) Nothing in biology makes sense except in light of evolution. *Am Biol Teacher* 35, 3, 125-129.
- [77] Doughan A.K., Dikalov S.I. (2007) Mitochondrial redox cycling of mitoquinone leads to superoxide production and cellular apoptosis. *Antioxid Redox Signal* 9, 11, 1825-36.
- [78] Dragicevic N., Copes N., O'Neal-Moffitt G., Jin J., Buzzeo R., Mamcarz M., Tan J., Cao C., Olcese J.M., Arendash G.W., Bradshaw P.C. (2011) Melatonin treatment restores mitochondrial function in Alzheimer's mice: a mitochondrial protective role of melatonin membrane receptor signaling. *J Pineal Res* 51, 1, 75-86.
- [79] Du H., Guo L., Fang F., Chen D., Sosunov A.A., McKhann G.M., Yan Y., Wang C., Zhang H., Molkenstein J.D., Gunn-Moore F.J., Vonsattel J.P., Arancio O., Chen J.X., Yan S.D. (2008) Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease. *Nat Med* 14, 10, 1097-105.
- [80] Dworkin J.P., Miller S.L. (2000) A kinetic estimate of the free aldehyde content of aldoses. *Carbohydrate Res* 329, 2, 359-365.
- [81] Dwyer D.J., Camacho D.M., Kohanski M.A., Callura J.M., Collins J.J. (2012) Antibiotic-induced bacterial cell death exhibits physiological and biochemical hallmarks of apoptosis. *Mol. Cell* 46, 5, 561-572.
- [82] Edgar R.S., Green E.W., Zhao Y., van Ooijen G., Olmedo M., Qin X., Xu Y., Pan M., Valekunja U.K., Feeney K.A., Maywood E.S., Hastings M.H., Baliga N.S., Merrow M., Millar A.J., Johnson C.H., Kyriacou C.P., O'Neill J.S., Reddy A.B. (2012) Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature* 485, 7399, 459-64.
- [83] Edman U., Garcia A.M., Busuttill R.A., Sorensen D., Lundell M., Kapahi P., Vijg J. (2009) Lifespan extension by dietary restriction is not linked to protection against somatic DNA damage in *Drosophila melanogaster*. *Aging Cell* 8, 3, 331-8.
- [84] Emery C.F., Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R., Malarkey W.B., Frid D.J. (2005) Exercise accelerates wound healing among healthy older adults: a preliminary investigation. *J. Gerontol. A Biol Sci. Med. Sci.* 60, 11, 1432-1436.
- [85] Eng P.M., Rimm E.B., Fitzmaurice G., Kawachi I. (2002) Social ties and change in social ties in relation to subsequent total and cause-specific mortality and coronary heart disease incidence in men. *Am J Epidemiol* 155, 8, 700-709.
- [86] Engelberg-Kulka H., Amitai S., Kolodkin-Gal I., Hazan R. (2006) Bacterial programmed cell death and multicellular behavior in bacteria. *PLoS Genet* 2, 10, e135.
- [87] Engelberg-Kulka H., Yelin I., Kolodkin-Gal I. (2009) Activation of a built-in bacterial programmed cell death system as a novel mechanism of action of some antibiotics. *Commun Integr Biol* 2, 3, 211-2.
- [88] Epel E.S., Blackburn E.H., Lin J., Dhabhar F.S., Adler N.E., Morrow J.D., Cawthon R.M. (2004) Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 49, 17312-17315.

- [89] Erental A., Sharon I., Engelberg-Kulka H. (2012) Two programmed cell death systems in *Escherichia coli*: an apoptotic-like death is inhibited by the mazEF-mediated death pathway. *PLoS Biol.* 10, 3, e1001281.
- [90] Erjavec N., Nystrom T. (2007) Sir2p-dependent protein segregation gives rise to a superior reactive oxygen species management in the progeny of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 26, 10877-81.
- [91] Fenton M.J., Golenbock D.T. (1998) LPS-binding proteins and receptors. *J Leukoc Biol* 64, 1, 25-32.
- [92] Ferguson M., Rebrin I., Forster M.J., Sohal R.S. (2008) Comparison of metabolic rate and oxidative stress between two different strains of mice with varying response to caloric restriction. *Exp Gerontol* 43, 8, 757-63.
- [93] Fink B.D., Herlein J.A., Yorek M.A., Fenner A.M., Kerns R.J., Sivitz W.I. (2012) Bioenergetic effects of mitochondrial-targeted coenzyme Q analogs in endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 342, 3, 709-19.
- [94] Forster M.J., Morris P., Sohal R.S. (2003) Genotype and age influence the effect of caloric intake on mortality in mice. *FASEB J* 17, 6, 690-2.
- [95] Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. (2000) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908, 244-54.
- [96] Fredrickson B.L., Grewen K.M., Coffey K.A., Algoe S.B., Firestine A.M., Arevalo J.M., Ma J., Cole S.W. (2013) A functional genomic perspective on human well-being. *Proc Natl Acad Sci U S A* 10.1073/pnas.1305419110
- [97] Fredriksson A., Johansson Krogh E., Hernebring M., Pettersson E., Javadi A., Almstedt A., Nystrom T. (2012) Effects of aging and reproduction on protein quality control in soma and gametes of *Drosophila melanogaster*. *Aging Cell* 11, 4, 634-43.
- [98] Friguet B., Bulteau A.L., Chondrogianni N., Conconi M., Petropoulos I. (2000) Protein degradation by the proteasome and its implications in aging. *Ann N Y Acad Sci* 908, 143-54.
- [99] Garcia A.M., Busuttil R.A., Calder R.B., Dolle M.E., Diaz V., McMahan C.A., Bartke A., Nelson J., Reddick R., Vijg J. (2008) Effect of Ames dwarfism and caloric restriction on spontaneous DNA mutation frequency in different mouse tissues. *Mech Ageing Dev* 129, 9, 528-33.
- [100] Gardner E.M. (2005) Caloric restriction decreases survival of aged mice in response to primary influenza infection. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60, 6, 688-694.
- [101] George J.C., Bada J., Zeh J., Scott L., Brown S.E., O'Hara T., Suydam R. (1999) Age and growth estimates of bowhead whales (*Balaena mysticetus*) via aspartic acid racemization. *Canad J Zool* 77, 4, 571-580.
- [102] Giacomo C.G., Antonio M. (2007) Melatonin in cardiac ischemia/reperfusion-induced mitochondrial adaptive changes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 7, 3, 163-9.
- [103] Gilpin M.E. (1975) Group selection in predator-prey communities, Princeton University Press. Princeton, N.J.
- [104] Giorgio M., Migliaccio E., Paolucci D., Orsini F., Contursi C., Moroni M., Marcaccio A., Paolucci F., Pelicci P.G. (2004) p66Shc is a signal transduction redox enzyme. *Biochim Biophys Acta* 1658, 55-55.

- [105] Goldsmith T.C. (2011) An introduction to the biological aging theory., Azinet Press. Crownsville.
- [106] Gomes A.P., Price N.L., Ling A.J.Y., Moslehi J.J., Montgomery M.K., Rajman L., White J.P., Teodor J.S., Wrann C.D., Hubbard B.P., Mercken E.M., Palmeira C.M., de Cabo R., Rolo A.P., Turner N., Bell E.L., Sinclair D.A. (2013) Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell* 155, 7, 1624-1638.
- [107] Green D.E. (1974) The electromechanochemical model for energy coupling in mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 346, 1, 27-78.
- [108] Greenberg R.A., Allsopp R.C., Chin L., Morin G.B., DePinho R.A. (1998) Expression of mouse telomerase reverse transcriptase during development, differentiation and proliferation. *Oncogene*. 16, 13, 1723-1730.
- [109] Greider C.W., Blackburn E.H. (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 43, 2 Pt 1, 405-413.
- [110] Greider C.W., Blackburn E.H. (1987) The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell*. 51, 6, 887-898.
- [111] Grierson B. (28.11.2010) The incredible flying nonagenarian. *New York Times Mag*.
- [112] Grigoryan E.N., Novikova Y.P., Kilina O.V., Philippov P.P. (2013) New antioxidant SkQ1 is an effective protector of rat neural retina under conditions of long-term organotypic cultivation. *Advances in Aging Res* 2, 2, 65-71.
- [113] Groover A.T. (2005) What genes make a tree a tree? *Trends in Plant Sci* 10, 5, 210-214.
- [114] Gu L.Q., Yu L., Yu C.A. (1990) Effect of substituents of the benzoquinone ring on electron-transfer activities of ubiquinone derivatives. *Biochim Biophys Acta* 1015, 3, 482-92.
- [115] Guamet J.J., John I., Pichersky E., Nooden L.D. (1997) Expression of a soybean thiol protease during leaf senescence and nitrogen starvation. *Plant Physiol* 114, 3, 1220-1220.
- [116] Haddad L.S., Kelbert L., Hulbert A.J. (2007) Extended longevity of queen honey bees compared to workers is associated with peroxidation-resistant membranes. *Exp Gerontol* 42, 7, 601-9.
- [117] Hamden K., Carreau S., Ayadi F., Masmoudi H., El Feki A. (2009) Inhibitory effect of estrogens, phytoestrogens, and caloric restriction on oxidative stress and hepato-toxicity in aged rats. *Biomed Environ Sci* 22, 5, 381-7.
- [118] Hamilton W.D. (1964) Genetical evolution of social behaviour 1. *J Theor Biol* 7, 1, 1-16.
- [119] Hamilton W.D. (1964) Genetical evolution of social behaviour 2. *J Theor Biol* 7, 1, 17-52.
- [120] Handschin C., Spiegelman B.M. (2008) The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 454, 7203, 463-469.
- [121] Hardeland R. (2008) Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cell Mol Life Sci* 65, 13, 2001-18.

- [122] Hardeland R., Poeggeler B. (2007) Actions of melatonin, its structural and functional analogs in the central nervous system and the significance of metabolism. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 7, 289–303.
- [123] Harman D. (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11, 3, 298-300.
- [124] Harman D. (1972) The biologic clock: the mitochondria? *J Am Ger Soc* 20, 4, 145-7.
- [125] Hawse J.R., Hejtmancik J.F., Horwitz J., Kantorow M. (2004) Identification and functional clustering of global gene expression differences between age-related cataract and clear human lenses and aged human lenses. *Exp Eye Res* 79, 6, 935-40.
- [126] Hayflick L., Moorhead P.S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 25:585-621., 585-621.
- [127] Hazan R., Sat B., Engelberg-Kulka H. (2004) Escherichia coli mazEF-mediated cell death is triggered by various stressful conditions. *J. Bacteriol.* 186, 11, 3663-3669.
- [128] Hempenstall S., Picchio L., Mitchell S.E., Speakman J.R., Selman C. (2010) The impact of acute caloric restriction on the metabolic phenotype in male C57BL/6 and DBA/2 mice. *Mech Ageing Dev* 131, 2, 111-8.
- [129] Heywood R., Sortwell R.J., Noel P.R.B., Street A.E., Prentice D.E., Roe F.J.C., Wadsworth P.F., Worden A.N., Vanabbe N.J. (1979) Safety Evaluation of Toothpaste Containing Chloroform .3. Long-Term Study in Beagle Dogs. *J Environm Pathol Toxicol* 2, 3, 835-851.
- [130] Hopkin K. (2003) Dietary drawbacks. *Sci Aging Knowledge Environ* 2003, 8, NS4.
- [131] Hosaka N., Nose M., Kyogoku M., Nagata N., Miyashima S., Good R.A., Ikehara S. (1996) Thymus transplantation, a critical factor for correction of autoimmune disease in aging MRL/+mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 16, 8558-62.
- [132] Houben J.M., Moonen H.J., van Schooten F.J., Hageman G.J. (2008) Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic. Biol Med.* 44, 3, 235-246.
- [133] Imai Y., Kuba K., Neely G.G., Yaghubian-Malhimi R., Perkmann T., van Loo G., Ermolaeva M., Veldhuizen R., Leung Y.H., Wang H., Liu H., Sun Y., Pasparakis M., Kopf M., Mech C., Bavari S., Peiris J.S., Slutsky A.S., Akira S., Hultqvist M., Holmdahl R., Nicholls J., Jiang C., Binder C.J., Penninger J.M. (2008) Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell* 133, 2, 235-49.
- [134] Jahngen J.H., Lipman R.D., Eisenhauer D.A., Jahngen E.G., Jr., Taylor A. (1990) Aging and cellular maturation cause changes in ubiquitin-eye lens protein conjugates. *Arch Biochem Biophys* 276, 1, 32-7.
- [135] James A.M., Cocheme H.M., Smith R.A., Murphy M.P. (2005) Interactions of mitochondria-targeted and untargeted ubiquinones with the mitochondrial respiratory chain and reactive oxygen species. Implications for the use of exogenous ubiquinones as therapies and experimental tools. *J Biol Chem* 280, 22, 21295-312.

- [136] Jauslin M.L., Meier T., Smith R.A., Murphy M.P. (2003) Mitochondria-targeted antioxidants protect Friedreich Ataxia fibroblasts from endogenous oxidative stress more effectively than untargeted antioxidants. *FASEB J* 17, 13, 1972-4.
- [137] Jeppesen T.D., Duno M., Schwartz M., Krag T., Rafiq J., Wibrand F., Vissing J. (2009) Short- and long-term effects of endurance training in patients with mitochondrial myopathy. *Eur.J.Neurol.* 16, 12, 1336-1339.
- [138] Jeppesen T.D., Schwartz M., Olsen D.B., Wibrand F., Krag T., Duno M., Hauerslev S., Vissing J. (2006) Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain.* 129, Pt 12, 3402-3412.
- [139] Jones O.R., Scheuerlein A., Salguero-Gomez R., Camarda C.G., Schaible R., Casper B.B., Dahlgren J.P., Ehrlen J., Garcia M.B., Menges E.S., Quintana-Ascencio P.F., Caswell H., Baudisch A., Vaupel J.W. (2014) Diversity of ageing across the tree of life. *Nature* 505, 7482, 169-73.
- [140] Kagan V.E., Borisenko G.G., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Jiang J., Potapovich A.I., Kini V., Amoscato A.A., Fujii Y. (2004) Oxidative lipidomics of apoptosis: redox catalytic interactions of cytochrome c with cardiolipin and phosphatidylserine. *Free Radic Biol Med* 37, 12, 1963-85.
- [141] Kagan V.E., Tyurin V.A., Jiang J., Tyurina Y.Y., Ritov V.B., Amoscato A.A., Osipov A.N., Belikova N.A., Kapralov A.A., Kini V., Vlasova, II, Zhao Q., Zou M., Di P., Svistunenko D.A., Kurnikov I.V., Borisenko G.G. (2005) Cytochrome c acts as a cardiolipin oxygenase required for release of proapoptotic factors. *Nat Chem Biol* 1, 4, 223-32.
- [142] Kapahi P., Boulton M.E., Kirkwood T.B. (1999) Positive correlation between mammalian life span and cellular resistance to stress. *Free Radic Biol Med* 26, 5-6, 495-500.
- [143] Karasek M. (2007) Does melatonin play a role in aging processes? *J Physiol Pharmacol* 58 Suppl 6, 105-13.
- [144] Kashiwagi A., Hanada H., Yabuki M., Kanno T., Ishisaka R., Sasaki J., Inoue M., Utsumi K. (1999) Thyroxine enhancement and the role of reactive oxygen species in tadpole tail apoptosis. *Free Radic Biol Med* 26, 7-8, 1001-9.
- [145] Kawanishi S., Oikawa S. (2004) Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Ann.N Y Acad.Sci.* 1019:278-84., 278-284.
- [146] Kawashima M., Kawakita T., Okada N., Ogawa Y., Murat D., Nakamura S., Nakashima H., Shimmura S., Shinmura K., Tsubota K. (2010) Calorie restriction: A new therapeutic intervention for age-related dry eye disease in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 397, 4, 724-728.
- [147] Kelly D.P., Scarpulla R.C. (2004) Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes Dev.* 18, 4, 357-368.
- [148] Kelso G.F., Porteous C.M., Coulter C.V., Hughes G., Porteous W.K., Ledgerwood E.C., Smith R.A., Murphy M.P. (2001) Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties. *J Biol Chem* 276, 7, 4588-96.

- [149] Kelso G.F., Porteous C.M., Hughes G., Ledgerwood E.C., Gane A.M., Smith R.A., Murphy M.P. (2002) Prevention of mitochondrial oxidative damage using targeted antioxidants. *Ann N Y Acad Sci* 959, 263-74.
- [150] Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26, 4, 239-57.
- [151] Keylock K.T., Vieira V.J., Wallig M.A., DiPietro L.A., Schrementi M., Woods J.A. (2008) Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* 294, 1, R179-R184.
- [152] Kim E.B., Fang X., Fushan A.A., Huang Z., Lobanov A.V., Han L., Marino S.M., Sun X., Turanov A.A., Yang P., Yim S.H., Zhao X., Kasaikina M.V., Stoletzki N., Peng C., Polak P., Xiong Z., Kiezun A., Zhu Y., Chen Y., Kryukov G.V., Zhang Q., Peshkin L., Yang L., Bronson R.T., Buffenstein R., Wang B., Han C., Li Q., Chen L., Zhao W., Sunyaev S.R., Park T.J., Zhang G., Wang J., Gladyshev V.N. (2011) Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* 479, 7372, 223-7.
- [153] Kim S.C., Crawford D.J., Francisco Ortega J., Santos Guerra A. (1996) A common origin for woody *Sonchus* and five related genera in the Macaronesian islands: Molecular evidence for extensive radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 15, 7743-7748.
- [154] Kipling D., Davis T., Ostler E.L., Faragher R.G.A. (2004) What can progeroid syndrome tell us about human aging? *Science* 305, 5689, 1426-1431.
- [155] Kirchner J.W., Roy B.A. (1999) The evolutionary advantages of dying young: Epidemiological implications of longevity in metapopulations. *American Naturalist* 154, 2, 140-159.
- [156] Kirchner J.W., Roy B.A. (2002) Evolutionary implications of host-pathogen specificity: fitness consequences of pathogen virulence traits. *Evolutionary Ecology Research* 4, 1, 27-48.
- [157] Kirkwood T.B., Kowald A. (2012) The free-radical theory of ageing - older, wiser and still alive: Modelling positional effects of the primary targets of ROS reveals new support. *Bioessays* 34, 8, 692-700.
- [158] Kirkwood T.B., Melov S. (2011) On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Curr Biol* 21, 18, R701-7.
- [159] Kirschner M., Gerhart J. (1998) Evolvability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 15, 8420-8427.
- [160] Klosterhalfen B., Bhardwaj R.S. (1998) Septic shock. *Gen Pharmacol* 31, 1, 25-32.
- [161] Koga H., Kaushik S., Cuervo A.M. (2011) Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. *Ageing Res Rev* 10, 2, 205-15.
- [162] Kolodkin-Gal I., Hazan R., Gaathon A., Carmeli S., Engelberg-Kulka H. (2007) A linear pentapeptide is a quorum-sensing factor required for mazEF-mediated cell death in *Escherichia coli*. *Science*. 318, 5850, 652-655.
- [163] Kolosova N.G., Stefanova N.A., Muraleva N.A., Skulachev V.P. (2012) The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 but not N-acetylcysteine reverses aging-related biomarkers in rats. *Aging (Albany NY)* 4, 10, 686-94.

- [164] Korshunov S.S., Skulachev V.P., Starkov A.A. (1997) High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett* 416, 1, 15-8.
- [165] Krementsova A.V., Roshina N.V., Tsybul'ko E.A., Rybina O.Y., Symonenko A.V., Pasyukova E.G. (2012) Reproducible effects of the mitochondria-targeted plastoquinone derivative SkQ1 on *Drosophila melanogaster* lifespan under different experimental scenarios. *Biogerontology* 13, 6, 595-607.
- [166] Kruk J., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K. (1997) Plastoquinol and alpha-tocopherol quinol are more active than ubiquinol and alpha-tocopherol in inhibition of lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids* 87, 1, 73-80.
- [167] Ku H.H., Brunk U.T., Sohal R.S. (1993) Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Radic Biol Med* 15, 6, 621-7.
- [168] Kujoth G.C., Hiona A., Pugh T.D., Someya S., Panzer K., Wohlgemuth S.E., Hofer T., Seo A.Y., Sullivan R., Jobling W.A., Morrow J.D., Van Remmen H., Sedivy J.M., Yamasoba T., Tanokura M., Weindruch R., Leeuwenburgh C., Prolla T.A. (2005) Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 309, 5733, 481-4.
- [169] Labbe A., Lafleur V.N., Patten D.A., Robitaille G.A., Garand C., Lamallice L., Lebel M., Richard D.E. (2012) The Werner syndrome gene product (WRN): a repressor of hypoxia-inducible factor-1 activity. *Exp Cell Res* 318, 14, 1620-32.
- [170] Labinskyy N., Csiszar A., Orosz Z., Smith K., Rivera A., Buffenstein R., Ungvari Z. (2006) Comparison of endothelial function, $O_2^{\cdot-}$ and H_2O_2 production, and vascular oxidative stress resistance between the longest-living rodent, the naked mole rat, and mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291, 6, H2698-704.
- [171] Lambert A.J., Boysen H.M., Buckingham J.A., Yang T., Podlutzky A., Austad S.N., Kunz T.H., Buffenstein R., Brand M.D. (2007) Low rates of hydrogen peroxide production by isolated heart mitochondria associate with long maximum lifespan in vertebrate homeotherms. *Aging Cell* 6, 5, 607-618.
- [172] Lambert A.J., Buckingham J.A., Boysen H.M., Brand M.D. (2010) Low complex I content explains the low hydrogen peroxide production rate of heart mitochondria from the long-lived pigeon, *Columba livia*. *Aging Cell* 9, 1, 78-91.
- [173] Lane N. (2008) Marine microbiology: origins of death. *Nature* 453, 7195, 583-5.
- [174] LaRocca T.J., Seals D.R., Pierce G.L. (2010) Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech.Ageing Dev.* 131, 2, 165-167.
- [175] Lawenda B.D., Kelly K.M., Ladas E.J., Sagar S.M., Vickers A., Blumberg J.B. (2008) Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 100, 11, 773-83.

- [176] Le Page-Degivry M.T., Bidard J.N., Rouvier E., Bulard C., Lazdunski M. (1986) Presence of abscisic acid, a phytohormone, in the mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83, 4, 1155-8.
- [177] Lecomte V.J., Sorci G., Cornet S., Jaeger A., Faivre B., Arnoux E., Gaillard M., Trouve C., Besson D., Chastel O., Weimerskirch H. (2010) Patterns of aging in the long-lived wandering albatross. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 14, 6370-5.
- [178] Ledesma-Osuna A.I., Ramos-Clamont G., Vazquez-Moreno L. (2008) Characterization of bovine serum albumin glycated with glucose, galactose and lactose. *Acta Biochimica Polonica* 55, 3, 491-497.
- [179] Lee H.Y., Choi C.S., Birkenfeld A.L., Alves T.C., Jornayvaz F.R., Jurczak M.J., Zhang D., Woo D.K., Shadel G.S., Ladiges W., Rabinovitch P.S., Santos J.H., Petersen K.F., Samuel V.T., Shulman G.I. (2010) Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. *Cell Metab* 12, 6, 668-74.
- [180] Lehmann G., Segal E., Muradian K.K., Fraifeld V.E. (2008) Do mitochondrial DNA and metabolic rate complement each other in determination of the mammalian maximum longevity? *Rejuvenation Res* 11, 2, 409-417.
- [181] Lehrke M., Lazar M.A. (2005) The many faces of PPARgamma. *Cell* 123, 6, 993-999.
- [182] Lens F., Smets E., Melzer S. (2012) Stem anatomy supports *Arabidopsis thaliana* as a model for insular woodiness. *New Phytol* 193, 1, 12-7.
- [183] Leone T.C., Lehman J.J., Finck B.N., Schaeffer P.J., Wende A.R., Boudina S., Courtois M., Wozniak D.F., Sambandam N., Bernal-Mizrachi C., Chen Z., Holloszy J.O., Medeiros D.M., Schmidt R.E., Saffitz J.E., Abel E.D., Semenkovich C.F., Kelly D.P. (2005) PGC-1alpha deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS.Biol.* 3, 4, e101.
- [184] Leopold A.C., Niedergangkamien E., Janick J. (1959) Experimental modification of plant senescence. *Plant Physiol* 34, 5, 570-573.
- [185] Lewis K. (2000) Programmed death in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* 64, 3, 503-14.
- [186] Li X.D., Rebrin I., Forster M.J., Sohal R.S. (2012) Effects of age and caloric restriction on mitochondrial protein oxidative damage in mice. *Mech Ageing Dev* 133, 1, 30-6.
- [187] Liang Y.X., Wang Z., Li D.D., Jiang J.M., Shao R.G. (2003) Effects of aging and advanced glycation on gene expression in cerebrum and spleen of mice. *Biomed Environ Sci* 16, 4, 323-32.
- [188] Liao C.Y., Rikke B.A., Johnson T.E., Diaz V., Nelson J.F. (2010) Genetic variation in the murine lifespan response to dietary restriction: from life extension to life shortening. *Aging Cell* 9, 1, 92-5.
- [189] Liberman E.A., Skulachev V.P. (1970) Conversion of biomembrane-produced energy into electric form. IV. General discussion. *Biochim Biophys Acta* 216, 1, 30-42.
- [190] Liberman E.A., Topaly V.P., Tsofina L.M., Jasaitis A.A., Skulachev V.P. (1969) Mechanism of coupling of oxidative phosphorylation and the membrane potential of mitochondria. *Nature* 222, 5198, 1076-8.

- [191] Libert S., Pletcher S.D. (2007) Modulation of longevity by environmental sensing. *Cell* 131, 7, 1231-4.
- [192] Libert S., Zwiener J., Chu X., Vanvoorhies W., Roman G., Pletcher S.D. (2007) Regulation of *Drosophila* life span by olfaction and food-derived odors. *Science* 315, 5815, 1133-7.
- [193] Lin C.S., Sharpley M.S., Fan W., Waymire K.G., Sadun A.A., Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Baciú P., Sung E., McManus M.J., Pan B.X., Gil D.W., Macgregor G.R., Wallace D.C. (2012) Mouse mtDNA mutant model of Leber hereditary optic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 49, 20065-70.
- [194] Lin J., Handschin C., Spiegelman B.M. (2005) Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab.* 1, 6, 361-370.
- [195] Lindoo S.J., Nooden L.D. (1977) Studies on behavior of senescence signal in anoka soybeans. *Plant Physiol* 59, 6, 1136-1140.
- [196] Liu C., Li S., Liu T., Borjigin J., Lin J.D. (2007) Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*. 447, 7143, 477-481.
- [197] Liu S.S. (1997) Generating, partitioning, targeting and functioning of superoxide in mitochondria. *Biosci Rep* 17, 3, 259-72.
- [198] Liu S.S., Huang J.P. (1996) Coexistence of a "reactive oxygen cycle" with the Q cycle in the respiratory chain - a hypothesis for generating, partitioning and functioning of superoxide in mitochondria. Proc. Intern. Symp. Natural Antioxidants: Molecular Mechanism and Health Effects, 513-529, Champaign IL USA.
- [199] Loison A., Festa-Blanchet, M., Gaillard, J-M., Jorgenson, J.T., Jullien, J-M. (1999) Age-specific survival in five populations of ungulates:evidence of senescence. *Ecology* 80, 2539-2554.
- [200] Longo V.D., Mitteldorf J., Skulachev V.P. (2005) Programmed and altruistic ageing. *Nature Rev Genet* 6, 11, 866-72.
- [201] Lopez A., Garcia J.A., Escames G., Venegas C., Ortiz F., Lopez L.C., Acuna-Castroviejo D. (2009) Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production. *J Pineal Res* 46, 2, 188-98.
- [202] Love N.R., Chen Y., Ishibashi S., Kritsiligkou P., Lea R., Koh Y., Gallop J.L., Dorey K., Amaya E. (2012) Amputation-induced reactive oxygen species are required for successful *Xenopus* tadpole tail regeneration. *Nat Cell Biol* 15, 2, 222-8.
- [203] Lu J., Wu D.M., Zheng Y.L., Hu B., Zhang Z.F. (2010) Purple sweet potato color alleviates D-galactose-induced brain aging in old mice by promoting survival of neurons via PI3K pathway and inhibiting cytochrome C-mediated apoptosis. *Brain Pathol* 20, 3, 598-612.
- [204] Lyamzaev K.G., Pustovidko A.V., Simonyan R.A., Rokitskaya T.I., Domnina L.V., Ivanova O.Y., Severina I.I., Sumbatyan N.V., Korshunova G.A., Tashlitsky V.N., Roginsky V.A., Antonenko Y.N., Skulachev M.V., Chernyak B.V., Skulachev V.P. (2011) Novel mitochondria-targeted antioxidants: plastoquinone conjugated with cationic plant alkaloids berberine and palmatine. *Pharm Res* 28, 11, 2883-95.
- [205] Ma T., Hoeffler C.A., Wong H., Massaad C.A., Zhou P., Iadecola C., Murphy M.P., Pautler R.G., Klann E. (2011) Amyloid beta-induced

- impairments in hippocampal synaptic plasticity are rescued by decreasing mitochondrial superoxide. *J Neurosci* 31, 15, 5589-95.
- [206] MacCay C.M., Crowell M.F. (1934) Prolonging the life span. *Sci Mon* 39, 405-414.
- [207] MacCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A. (1935) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr* 10, 63-79.
- [208] MacCay C.M., Maynard L.A., Barnes L.L. (1943) Growth, aging, chronic disease and lifespan in rats. *Arch Biochem* 2, 469.
- [209] Maines M.D., Kappas A. (1975) Cobalt stimulation of heme degradation in the liver. Dissociation of microsomal oxidation of heme from cytochrome P-450. *J Biol Chem* 250, 11, 4171-7.
- [210] Mair W., Goymer P., Pletcher S.D., Partridge L. (2003) Demography of dietary restriction and death in *Drosophila*. *Science* 301, 5640, 1731-3.
- [211] Maldonado T.A., Jones R.E., Norris D.O. (2000) Distribution of beta-amyloid and amyloid precursor protein in the brain of spawning (senescent) salmon: a natural, brain-aging model. *Brain Research* 858, 2, 237-251.
- [212] Maldonado T.A., Jones R.E., Norris D.O. (2002) Intraneuronal amyloid precursor protein (APP) and appearance of extracellular beta-amyloid peptide (A beta) in the brain of aging kokanee salmon. *J Neurobiol* 53, 1, 11-20.
- [213] Maldonado T.A., Jones R.E., Norris D.O. (2002) Timing of neurodegeneration and beta-amyloid (A beta) peptide deposition in the brain of aging kokanee salmon. *J Neurobiol* 53, 1, 21-35.
- [214] Mao G.X., Deng H.B., Yuan L.G., Li D.D., Li Y.Y., Wang Z. (2010) Protective role of salidroside against aging in a mouse model induced by D-galactose. *Biomed Environ Sci* 23, 2, 161-6.
- [215] Marques-Aleixo I., Oliveira P.J., Moreira P.I., Magalhaes J., Ascensao A. (2012) Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. *Progress in Neurobiology* 99, 2, 149-62.
- [216] Martinez P., Blasco M.A. (2011) Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat.Rev.Cancer*. 11, 3, 161-176.
- [217] Massaad C.A., Klann E. (2011) Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal* 14, 10, 2013-54.
- [218] Matsuzaki J., Kuwamura M., Yamaji R., Inui H., Nakano Y. (2001) Inflammatory responses to lipopolysaccharide are suppressed in 40% energy-restricted mice. *J Nutr* 131, 8, 2139-44.
- [219] Maurel A., Hernandez C., Kunduzova O., Bompert G., Cambon C., Parini A., Frances B. (2003) Age-dependent increase in hydrogen peroxide production by cardiac monoamine oxidase A in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284, 4, H1460-7.
- [220] McClintock B. (1939) The Behavior in Successive Nuclear Divisions of a Chromosome Broken at Meiosis. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 25, 8, 405-416.
- [221] Medawar P.B. (1952) An unsolved problem of biology, H. K. Lewis. London.

- [222] Melzer S., Lens F., Gennen J., Vanneste S., Rohde A., Beeckman T. (2008) Flowering-time genes modulate meristem determinacy and growth form in *Arabidopsis thaliana*. *Nature Genetics* 40, 12, 1489-1492.
- [223] Menni C., Kastenmuller G., Petersen A.K., Bell J.T., Psatha M., Tsai P.C., Gieger C., Schulz H., Erte I., John S., Brosnan M.J., Wilson S.G., Tsaprouni L., Lim E.M., Stuckey B., Deloukas P., Mohny R., Suhre K., Spector T.D., Valdes A.M. (2013) Metabolomic markers reveal novel pathways of ageing and early development in human populations. *Int J Epidemiol* 10.1093/ije/dyt094
- [224] Migliaccio E., Giorgio M., Mele S., Pelicci G., Reboldi P., Pandolfi P.P., Lanfrancone L., Pelicci P.G. (1999) The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 402, 6759, 309-13.
- [225] Miki H., Funato Y. (2012) Regulation of intracellular signalling through cysteine oxidation by reactive oxygen species. *J Biochem* 151, 3, 255-61.
- [226] Milewski L.A.K. (2010) The evolution of ageing. *Bioscience Horizons* 3, 1, 77-84.
- [227] Miller R.A., Buehner G., Chang Y., Harper J.M., Sigler R., Smith-Wheelock M. (2005) Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging Cell* 4, 3, 119-25.
- [228] Mitteldorf J. Sagan D. (in press, 2014) Suicide genes, MacMillan Press
- [229] Mott J.L., Zhang D., Freeman J.C., Mikolajczak P., Chang S.W., Zassenhaus H.P. (2004) Cardiac disease due to random mitochondrial DNA mutations is prevented by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 319, 4, 1210-5.
- [230] Muller H.J. (1938) The re-making of chromosomes. *Collecting Net (Woods Hole)* 13, 181-198.
- [231] Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G., Halliwell B., Chang C.J., Kalyanaraman B., Rhee S.G., Thornalley P.J., Partridge L., Gems D., Nystrom T., Belousov V., Schumacker P.T., Winterbourn C.C. (2011) Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab* 13, 4, 361-6.
- [232] Murphy M.P., Smith R.A. (2007) Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47, 629-56.
- [233] Murray T.V., McMahon J.M., Howley B.A., Stanley A., Ritter T., Mohr A., Zwacka R., Fearnhead H.O. (2008) A non-apoptotic role for caspase-9 in muscle differentiation. *J Cell Sci* 121, Pt 22, 3786-93.
- [234] Nader G.A., Lundberg I.E. (2009) Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle. *Curr.Opin.Rheumatol.* 21, 6, 599-603.
- [235] Nagai R., Ikeda K., Higashi T., Sano H., Jinnouchi Y., Araki T., Horiuchi S. (1997) Hydroxyl radical mediates N epsilon-(carboxymethyl)lysine formation from *Amadori* product. *Biochem Biophys Res Commun* 234, 1, 167-72.
- [236] Napoli C., Martin-Padura I., de Nigris F., Giorgio M., Mansueto G., Somma P., Condorelli M., Sica G., De Rosa G., Pelicci P. (2003)

- Deletion of the p66Shc longevity gene reduces systemic and tissue oxidative stress, vascular cell apoptosis, and early atherogenesis in mice fed a high-fat diet. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 4, 2112-6.
- [237] Narendra D.P., Youle R.J. (2011) Targeting mitochondrial dysfunction: role for PINK1 and Parkin in mitochondrial quality control. *Antioxid Redox Signal* 14, 10, 1929-38.
- [238] Neumann P.M., Tucker A.T., Nooden L.D. (1983) Characterization of leaf senescence and pod development in soybean explants. *Plant Physiol* 72, 1, 182-5.
- [239] Nooden L.D., Murray B.J. (1982) Transmission of the monocarpic senescence signal via the xylem in soybean. *Plant Physiol* 69, 4, 754-756.
- [240] Nystrom T. (2005) Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence. *EMBO J* 24, 7, 1311-7.
- [241] Obin M., Halbleib M., Lipman R., Carroll K., Taylor A., Bronson R. (2000) Calorie restriction increases light-dependent photoreceptor cell loss in the neural retina of Fischer 344 rats. *Neurobiol Aging* 21, 5, 639-45.
- [242] Obukhova L.A., Skulachev V.P., Kolosova N.G. (2009) Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 inhibits age-dependent involution of the thymus in normal and senescence-prone rats. *Aging (Albany)* 1, 4, 389-401.
- [243] Olivieri F., Rippo M.R., Monsurro V., Salvioli S., Capri M., Procopio A.D., Franceschi C. (2013) MicroRNAs linking inflamm-aging, cellular senescence and cancer. *Ageing Res Rev* 12, 4, 1056-68.
- [244] Olovnikov A.M. (1971) Id! da! d v! \$! !" [Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides]. *Dokl.Akad.Nauk SSSR*. 201, 6, 1496-1499.
- [245] Orrenius S., Gogvadze V., Zhivotovsky B. (2007) Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47, 143-83.
- [246] Osiewacz H.D. (2003) Aging and mitochondrial dysfunction in the filamentous fungus *Podospira anserina*. Topics in Current Genetics (Nyström, T., Osiewacz, H. D.), 17-38. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [247] Osthus I.B., Sgura A., Berardinelli F., Alsnes I.V., Bronstad E., Rehn T., Stobakk P.K., Hatle H., Wisloff U., Nauman J. (2012) Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study. *PLoS.One.* 7, 12, e52769.
- [248] Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. (2007) Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis* 12, 5, 913-22.
- [249] Ozdemir M., Temizdemir H. (2010) Age- and gender-related tear function changes in normal population. *Eye* 24, 1, 79-83.
- [250] Paglialunga S., van Bree B., Bosma M., Valdecantos M.P., Amengual-Cladera E., Jorgensen J.A., van Beurden D., den Hartog G.J., Ouwens D.M., Briede J.J., Schrauwen P., Hoeks J. (2012) Targeting of mitochondrial reactive oxygen species production does not avert lipid-induced insulin resistance in muscle tissue from mice. *Diabetologia* 10.1007/s00125-012-2626-x, (accepted).

- [251] Palm W., de Lange T. (2008) How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu.Rev.Genet.* 42:301-34. doi: 10.1146/annurev.genet.41.110306.130350., 301-334.
- [252] Palmer A.K., Street A.E., Roe F.J.C., Worden A.N., Vanabbe N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. 2. Long-term studies in rats. *J Envir Pathol Toxicol* 2, 3, 821-833.
- [253] Pamplona R., Portero-Otin M., Riba D., Ruiz C., Prat J., Bellmunt M.J., Barja G. (1998) Mitochondrial membrane peroxidizability index is inversely related to maximum life span in mammals. *J Lipid Res* 39, 10, 1989-94.
- [254] Paradies G., Petrosillo G., Paradies V., Ruggiero F.M. (2010) Oxidative stress, mitochondrial bioenergetics, and cardiolipin in aging. *Free Radic Biol Med* 48, 10, 1286-95.
- [255] Park S.K., Kim K., Page G.P., Allison D.B., Weindruch R., Prolla T.A. (2009) Gene expression profiling of aging in multiple mouse strains: identification of aging biomarkers and impact of dietary antioxidants. *Aging Cell* 8, 4, 484-95.
- [256] Parrinello S., Samper E., Krtolica A., Goldstein J., Melov S., Campisi J. (2003) Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts. *Nat.Cell Biol.* 5, 8, 741-747.
- [257] Patten D.A., Lafleur V.N., Robitaille G.A., Chan D.A., Giaccia A.J., Richard D.E. (2010) Hypoxia-inducible factor-1 activation in nonhypoxic conditions: the essential role of mitochondrial-derived reactive oxygen species. *Mol Biol Cell* 21, 18, 3247-57.
- [258] Penninx B.W., van Tilburg T., Kriegsman D.M., Deeg D.J., Boeke A.J., van Eijk J.T. (1997) Effects of social support and personal coping resources on mortality in older age: the longitudinal aging study. *Am J Epidemiol* 146, 6, 510-9.
- [259] Pepper J.W., Shelton D.E., Rashidi A., Durand P.M. (2013) Are internal, death-promoting mechanisms ever adaptive? *J Phylogen Evolution Biol* 1, 3, 1000113.
- [260] Petrosillo G., Matera M., Casanova G., Ruggiero F.M., Paradies G. (2008) Mitochondrial dysfunction in rat brain with aging. Involvement of complex I, reactive oxygen species and cardiolipin. *Neurochem Int* 53, 5, 126-31.
- [261] Piddock L.J., Walters R.N. (1992) Bactericidal activities of five quinolones for *Escherichia coli* strains with mutations in genes encoding the SOS response or cell division. *Antimicrob.Agents Chemother.* 36, 4, 819-825.
- [262] Pierpaoli W., Bulian D. (2005) The pineal aging and death program: life prolongation in pre-aging pinealectomized mice. *Ann N Y Acad Sci* 1057, 133-44.
- [263] Plotnikov E.Y., Chupyrkina A.A., Jankauskas S.S., Pevzner I.B., Silachev D.N., Skulachev V.P., Zorov D.B. (2011) Mechanisms of nephroprotective effect of mitochondria-targeted antioxidants under rhabdomyolysis and ischemia/reperfusion. *Biochim Biophys Acta* 1812, 1, 77-86.
- [264] Plotnikov E.Y., Kazachenko A.V., Vyssokikh M.Y., Vasileva A.K., Tcvirkun D.V., Isaev N.K., Kirpatovsky V.I., Zorov D.B. (2007) The role of mitochondria in oxidative and nitrosative stress during ischemia/reperfusion in the rat kidney. *Kidney Int* 72, 12, 1493-502.

- [265] Plotnikov E.Y., Morosanova M.A., Pevzner I.B., Zorova L.D., Manskikh V.N., Pulkova N.V., Galkina S.I., Skulachev V.P., Zorov D.B. (2013) Protective effect of mitochondria-targeted antioxidants in an acute bacterial infection. *PNAS* doi/10.1073/pnas.1307096110
- [266] Pozniakovsky A.I., Knorre D.A., Markova O.V., Hyman A.A., Skulachev V.P., Severin F.F. (2005) Role of mitochondria in the pheromone- and amidarone-induced programmed death of yeast. *J Cell Biol* 168, 2, 257-269.
- [267] Prowse K.R., Greider C.W. (1995) Developmental and tissue-specific regulation of mouse telomerase and telomere length. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 92, 11, 4818-4822.
- [268] Puigserver P., Wu Z., Park C.W., Graves R., Wright M., Spiegelman B.M. (1998) A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 92, 6, 829-839.
- [269] Qiu X., Brown K., Hirschey M.D., Verdin E., Chen D. (2010) Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab* 12, 6, 662-7.
- [270] Radak Z., Hart N., Sarga L., Koltai E., Atalay M., Ohno H., Boldogh I. (2010) Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J.Alzheimers.Dis.* 20, 3, 777-783.
- [271] Radak Z., Naito H., Kaneko T., Tahara S., Nakamoto H., Takahashi R., Cardozo-Pelaez F., Goto S. (2002) Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflugers Arch.* 445, 2, 273-278.
- [272] Radogna F., Cristofanon S., Paternoster L., D'Alessio M., De Nicola M., Cerella C., Dicato M., Diederich M., Ghibelli L. (2008) Melatonin antagonizes the intrinsic pathway of apoptosis via mitochondrial targeting of Bcl-2. *J Pineal Res* 44, 3, 316-25.
- [273] Rae M.J., Butler R.N., Campisi J., de Grey A.D., Finch C.E., Gough M., Martin G.M., Vijg J., Perrott K.M., Logan B.J. (2010) The demographic and biomedical case for late-life interventions in aging. *Sci Transl Med* 2, 40, 40cm21.
- [274] Ramsgaard L., Englert J.M., Manni M.L., Milutinovic P.S., Gefter J., Tobolewski J., Crum L., Coudriet G.M., Piganelli J., Zamora R., Vodovotz Y., Enghild J.J., Oury T.D. (2011) Lack of the receptor for advanced glycation end-products attenuates *E. coli pneumonia* in mice. *PLoS One* 6, 5, e20132.
- [275] Rattan S.I. (2005) Anti-ageing strategies: prevention or therapy? Showing ageing from within. *EMBO Rep* 6 Spec No, S25-9.
- [276] Redman L.M., Ravussin E. (2011) Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal* 14, 2, 275-87.
- [277] Remolina S.C., Hughes K.A. (2008) Evolution and mechanisms of long life and high fertility in queen honey bees. *Age (Dordr)* 30, 2-3, 177-85.
- [278] Richie J.P., Jr., Leutzinger Y., Parthasarathy S., Malloy V., Orentreich N., Zimmerman J.A. (1994) Methionine restriction increases blood glutathione and longevity in F344 rats. *FASEB J* 8, 15, 1302-7.
- [279] Ricklefs R.E. (1998) Evolutionary theories of aging: confirmation of a fundamental prediction, with implications for the genetic basis and evolution of life span. *Amer Naturalist* 152, 1, 24-44.

- [280] Robertson T.B., Marston R., Walters J.W. (1934) Influence of intermittent starvation and of intermittent starvation plus nucleic acid on growth and longevity in white mice. *Aust J Exp Biol Med Sci* 12, 33.
- [281] Robinson A.B., Robinson L.R. (1991) Distribution of glutamine and asparagine residues and their near neighbors in peptides and proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 20, 8880-4.
- [282] Robinson N.E., Robinson A.B. (2001) Prediction of protein deamidation rates from primary and three-dimensional structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 8, 4367-72.
- [283] Robinson N.E., Robinson A.B. (2004) Amide molecular clocks in drosophila proteins: potential regulators of aging and other processes. *Mech Ageing Dev* 125, 4, 259-67.
- [284] Robinson N.E., Robinson A.B. (2004) Molecular clocks: deamidation of asparaginyl and glutaminyl residues in peptides and proteins, Althouse Press. Cave Junction.
- [285] Rodriguez K.A., Wywial E., Perez V.I., Lambert A.J., Edrey Y.H., Lewis K.N., Grimes K., Lindsey M.L., Brand M.D., Buffenstein R. (2011) Walking the oxidative stress tightrope: a perspective from the naked mole-rat, the longest-living rodent. *Curr Pharm Des* 17, 22, 2290-307.
- [286] Roginsky V., Barsukova T., Loshadkin D., Pliss E. (2003) Substituted p-hydroquinones as inhibitors of lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids* 125, 1, 49-58.
- [287] Roginsky V.A., Tashlitsky V.N., Skulachev V.P. (2009) Chain-breaking antioxidant activity of reduced forms of mitochondria-targeted quinones, a novel type of geroprotectors. *Aging (Albany NY)* 1, 5, 481-9.
- [288] Rowe G.C., El Khoury R., Patten I.S., Rustin P., Arany Z. (2012) PGC-1alpha is dispensable for exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *PLoS One.* 7, 7, e41817.
- [289] Ruotolo R., Grassi F., Percudani R., Rivetti C., Martorana D., Maraini G., Ottonello S. (2003) Gene expression profiling in human age-related nuclear cataract. *Mol Vis* 9, 538-48.
- [290] Russell A.P., Feilchenfeldt J., Schreiber S., Praz M., Crettenand A., Gobelet C., Meier C.A., Bell D.R., Kralli A., Giacobino J.P., Deriaz O. (2003) Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes.* 52, 12, 2874-2881.
- [291] Sablina A.A., Budanov A.V., Ilyinskaya G.V., Agapova L.S., Kravchenko J.E., Chumakov P.M. (2005) The antioxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med* 11, 12, 1306-13.
- [292] Safdar A., Bourgeois J.M., Ogborn D.I., Little J.P., Hettinga B.P., Akhtar M., Thompson J.E., Melov S., Mocellin N.J., Kujoth G.C., Prolla T.A., Tarnopolsky M.A. (2011) Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 10, 4135-40.
- [293] Saito H., Hammond A.T., Moses R.E. (1995) The effect of low oxygen tension on the in vitro-replicative life span of human diploid fibroblast cells and their transformed derivatives. *Exp. Cell Res.* 217, 2, 272-279.
- [294] Sanchez-Roman I., Gomez A., Gomez J., Suarez H., Sanchez C., Naudi A., Ayala V., Portero-Otin M., Lopez-Torres M., Pamplona R., Barja G.

- (2011) Forty percent methionine restriction lowers DNA methylation, complex I ROS generation, and oxidative damage to mtDNA and mitochondrial proteins in rat heart. *J Bioenerg Biomembr* 43, 6, 699-708.
- [295] Sanchez-Roman I., Gomez A., Perez I., Sanchez C., Suarez H., Naudi A., Jove M., Lopez-Torres M., Pamplona R., Barja G. (2012) Effects of aging and methionine restriction applied at old age on ROS generation and oxidative damage in rat liver mitochondria. *Biogerontology* 13, 4, 399-411.
- [296] Sanz A., Caro P., Ayala V., Portero-Otin M., Pamplona R., Barja G. (2006) Methionine restriction decreases mitochondrial oxygen radical generation and leak as well as oxidative damage to mitochondrial DNA and proteins. *FASEB J* 20, 8, 1064-73.
- [297] Saretzki G., Murphy M.P., von Zglinicki T. (2003) MitoQ counteracts telomere shortening and elongates lifespan of fibroblasts under mild oxidative stress. *Aging Cell* 2, 2, 141-3.
- [298] Schriener S.E., Linford N.J., Martin G.M., Treuting P., Ogburn C.E., Emond M., Coskun P.E., Ladiges W., Wolf N., Van Remmen H., Wallace D.C., Rabinovitch P.S. (2005) Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science* 308, 5730, 1909-11.
- [299] Seluanov A., Hine C., Azpurua J., Feigenson M., Bozzella M., Mao Z., Catania K.C., Gorbunova V. (2009) Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 46, 19352-7.
- [300] Severin F.F., Hyman A.A. (2002) Pheromone induces programmed cell death in *S. cerevisiae*. *Current Biol* 12, 7, R233-R235.
- [301] Severin F.F., Severina I.I., Antonenko Y.N., Rokitskaya T.I., Cherepanov D.A., Mokhova E.N., Vyssokikh M.Y., Pustovidko A.V., Markova O.V., Yaguzhinsky L.S., Korshunova G.A., Sumbatyan N.V., Skulachev M.V., Skulachev V.P. (2010) Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 2, 663-668.
- [302] Severina I.I., Severin F.F., Korshunova G.A., Sumbatyan N.V., Ilyasova T.M., Simonyan R.A., Rogov A.G., Trendeleva T.A., Zvyagil'skaya R.A., Dugina V.B., Domnina L.V., Fetisova E.K., Lyamzaev K.G., Vyssokikh M.Y., Chernyak B.V., Skulachev M.V., Skulachev V.P., Sadovnichii V.A. (2013) In search of novel highly active mitochondria-targeted antioxidants: Thymoquinone and its cationic derivatives. *FEBS Lett* 587, 13, 2018-24.
- [303] Shabalina I.G., Vyssokikh M.Y., Bakeeva L.E., Gibanova N.V., Csikasz R., Edgar D., Rozhdestvenskaya Z.E., Pustovidko A.V., Waldemarson A., Larsson N.G., Trifunovic A., Cannon B., Skulachev V.P., Nedergaard J. (2014) Mitochondrially-targeted plastoquinone improves mitochondria and increases life-span in mutator mice. (*in preparation*)
- [304] Shahri W. (2011) Senescence: concepts and synonyms. *Asian Journal of Plant Sciences* 10, 1, 24-28.
- [305] Sharonov G.V., Feofanov A.V., Bocharova O.V., Astapova M.V., Dedukhova V.I., Chernyak B.V., Dolgikh D.A., Arseniev A.S., Skulachev V.P., Kirpichnikov M.P. (2005) Comparative analysis of

- proapoptotic activity of cytochrome c mutants in living cells. *Apoptosis* 10, 4, 797-808.
- [306] Shawi M., Autexier C. (2008) Telomerase, senescence and ageing. *Mech.Ageing Dev.* 129, 1-2, 3-10.
- [307] Shay J.W., Roninson I.B. (2004) Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene.* 23, 16, 2919-2933.
- [308] Shi Y., Pulliam D.A., Liu Y., Hamilton R.T., Jernigan A.L., Bhattacharya A., Sloane L.B., Qi W., Chaudhuri A., Buffenstein R., Ungvari Z., Austad S.N., Van Remmen H. (2013) Reduced mitochondrial ROS, enhanced antioxidant defense, and distinct age-related changes in oxidative damage in muscles of long-lived *Peromyscus leucopus*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304, 5, R343-55.
- [309] Shipounova I.N., Svinareva D.A., Petrova T.V., Lyamzaev K.G., Chernyak B.V., Drize N.I., Skulachev V.P. (2010) Reactive oxygen species produced in mitochondria are involved in age-dependent changes of hematopoietic and mesenchymal progenitor cells in mice. A study with the novel mitochondria-targeted antioxidant SkQ1. *Mech Ageing Dev* 131, 6, 415-21.
- [310] Shirey K.A., Lai W., Scott A.J., Lipsky M., Mistry P., Pletneva L.M., Karp C.L., McAlees J., Gioannini T.L., Weiss J., Chen W.H., Ernst R.K., Rossignol D.P., Gusovsky F., Blanco J.C., Vogel S.N. (2013) The TLR4 antagonist Eritoran protects mice from lethal influenza infection. *Nature* 497, 7450, 498-502.
- [311] Shringarpure R., Davies K.J. (2002) Protein turnover by the proteasome in aging and disease. *Free Radic Biol Med* 32, 11, 1084-9.
- [312] Silachev D.N., Isaev N.K., Pevzner I.B., Zorova L.D., Stelmashook E.V., Novikova S.V., Plotnikov E.Y., Skulachev V.P., Zorov D.B. (2012) The mitochondria-targeted antioxidants and remote kidney preconditioning ameliorate brain damage through kidney-to-brain cross-talk. *PLoS One* 7, 12, e51553.
- [313] Sitte N., Merker K., Von Zglinicki T., Grune T., Davies K.J. (2000) Protein oxidation and degradation during cellular senescence of human BJ fibroblasts: part I--effects of proliferative senescence. *FASEB J* 14, 15, 2495-502.
- [314] Sivan S.S., Van El B., Merker Y., Schmelzer C.E., Zuurmond A.M., Heinz A., Wachtel E., Varga P.P., Lazary A., Brayda-Bruno M., Maroudas A. (2012) Longevity of elastin in human intervertebral disc as probed by the racemization of aspartic acid. *Biochim Biophys Acta* 1820, 10, 1671-7.
- [315] Skulachev M.V., Antonenko Y.N., Anisimov V.N., Chernyak B.V., Cherepanov D.A., Chistyakov V.A., Egorov M.V., Kolosova N.G., Korshunova G.A., Lyamzaev K.G., Plotnikov E.Y., Roginsky V.A., Savchenko A.Y., Severina I.I., Severin F.F., Shkurat T.P., Tashlitsky V.N., Shidlovsky K.M., Vyssokikh M.Y., Zamyatnin A.A., Zorov D.B., Skulachev V.P. (2011) Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets* 12, 6, 800-826.
- [316] Skulachev V.P. (1988) Membrane bioenergetics, Springer-Verlag. Berlin ; New York.

- [317] Skulachev V.P. (1991) Fatty acid circuit as a physiological mechanism of uncoupling of oxidative phosphorylation. *FEBS Lett* 294, 3, 158-62.
- [318] Skulachev V.P. (1996) Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants. *Q Rev Biophys* 29, 2, 169-202.
- [319] Skulachev V.P. (1996) Why are mitochondria involved in apoptosis? Permeability transition pores and apoptosis as selective mechanisms to eliminate superoxide-producing mitochondria and cell. *FEBS Lett* 397, 1, 7-10.
- [320] Skulachev V.P. (1998) Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics. *Biochim Biophys Acta* 1363, 2, 100-24.
- [321] Skulachev V.P. (2002) Programmed death in yeast as adaptation? *FEBS Lett* 528, 1-3, 23-6.
- [322] Skulachev V.P. (2002) Programmed death phenomena: from organelle to organism. *Ann N Y Acad Sci* 959, 214-37.
- [323] Skulachev V.P. (2003) Aging and the programmed death phenomena. Topics Curr Genet, Model Systems in Aging (Nystrom, T. and Osiewacz, H.D.), 192-237. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [324] Skulachev V.P. (2011) Aging as a particular case of phenoptosis, the programmed death of an organism (A response to Kirkwood and Melov "On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history"). *Aging (Albany)* 3, 11, 1120-1123.
- [325] Skulachev V.P. (2011) SkQ1 treatment and food restriction - two ways to retard an aging program of organisms. *Aging (Albany)* 3, 11, 1045-1050.
- [326] Skulachev V.P. (2012) Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases. *J Alzheimers Dis* 28, 2, 283-289.
- [327] Skulachev V.P. (2013) Cationic antioxidants as a powerful tool against mitochondrial oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 441, 2, 275-9.
- [328] Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Elichev V.P., Filenko O.F., Kalinina N.I., Kapelko V.I., Kolosova N.G., Kopnin B.P., Korshunova G.A., Lichinitser M.R., Obukhova L.A., Pasyukova E.G., Pisarenko O.I., Roginsky V.A., Ruuge E.K., Senin I.I., Severina I.I., Skulachev M.V., Spivak I.M., Tashlitsky V.N., Tkachuk V.A., Vyssokikh M.Y., Yaguzhinsky L.S., Zorov D.B. (2009) An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. *Biochim Biophys Acta* 1787, 5, 437-61.
- [329] Skulachev V.P., Antonenko Y.N., Cherepanov D.A., Chernyak B.V., Izyumov D.S., Khailova L.S., Klishin S.S., Korshunova G.A., Lyamzaev K.G., Pletjushkina O.Y., Roginsky V.A., Rokitskaya T.I., Severin F.F., Severina I.I., Simonyan R.A., Skulachev M.V., Sumbatyan N.V., Sukhanova E.I., Tashlitsky V.N., Trendeleva T.A., Vyssokikh M.Y., Zvyagil'skaya R.A. (2010) Prevention of cardiolipin oxidation and fatty acid cycling as two antioxidant mechanisms of cationic derivatives of plastoquinone (SkQs). *Biochim Biophys Acta* 1797, 6-7, 878-89.
- [330] Skulachev V.P., Bogachev A.V., Kasparinsky F.O. (2013) Principles of Bioenergetics, Springer Berlin Heidelberg

- [331] Skulachev V.P., Longo V.D. (2005) Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? *Ann N Y Acad Sci* 1057, 145-64.
- [332] Smith R.A., Hartley R.C., Cocheme H.M., Murphy M.P. (2012) Mitochondrial pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 33, 6, 341-52.
- [333] Smith R.A., Porteous C.M., Coulter C.V., Murphy M.P. (1999) Selective targeting of an antioxidant to mitochondria. *Eur J Biochem* 263, 3, 709-16.
- [334] Sniegowski P.D., Gerrish P.J., Lenski R.E. (1997) Evolution of high mutation rates in experimental populations of E-coli. *Nature* 387, 6634, 703-705.
- [335] Sobotnik J., Bourguignon T., Hanus R., Demianova Z., Pytelkova J., Mares M., Foltynova P., Preisler J., Cvacka J., Krasulova J., Roisin Y. (2012) Explosive backpacks in old termite workers. *Science* 337, 6093, 436-436.
- [336] Sohal R.S., Ferguson M., Sohal B.H., Forster M.J. (2009) Life span extension in mice by food restriction depends on an energy imbalance. *J Nutr* 139, 3, 533-9.
- [337] Sohal R.S., Ku H.H., Agarwal S. (1993) Biochemical correlates of longevity in two closely related rodent species. *Biochem Biophys Res Commun* 196, 1, 7-11.
- [338] Sohal R.S., Orr W.C. (2012) The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic Biol Med* 52, 3, 539-55.
- [339] Someya S., Yu W., Hallows W.C., Xu J., Vann J.M., Leeuwenburgh C., Tanokura M., Denu J.M., Prolla T.A. (2010) Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell* 143, 5, 802-12.
- [340] Sommer S.S. (1994) Does cancer kill the individual and save the species? *Hum Mutat* 3, 2, 166-9.
- [341] Song X., Bao M.M., Li D.D., Li Y.M. (1999) Advanced glycation in D-galactose induced mouse aging model. *Mech Ageing Dev* 108, 3, 239-251.
- [342] Starkov A.A., Fiskum G. (2003) Regulation of brain mitochondrial H₂O₂ production by membrane potential and NAD(P)H redox state. *J Neurochem* 86, 5, 1101-7.
- [343] Stefanova N.A., Fursova A., Kolosova N.G. (2010) Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats. *J Alzheimer's Dis* 21, 2, 479-91.
- [344] Steiner J.L., Murphy E.A., McClellan J.L., Carmichael M.D., Davis J.M. (2011) Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *J Appl Physiol* 111, 4, 1066-1071.
- [345] Stolen T.O., Hoydal M.A., Kemi O.J., Catalucci D., Ceci M., Aasum E., Larsen T., Rolim N., Condorelli G., Smith G.L., Wisloff U. (2009) Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Circ Res* 105, 6, 527-36.
- [346] Stuchlikova E., Juricova-Horakova M., Deyl Z. (1975) New aspects of the dietary effect of life prolongation in rodents. What is the role of obesity in aging? *Exp Gerontol* 10, 2, 141-4.
- [347] Stunkard A.J., Rockstein M. (1976) Nutrition, longevity and obesity. *Nutrition, aging and obesity* Academic Press, New York, 253-284.

- [348] Sun D.X., Muthukumar A.R., Lawrence R.A., Fernandes G. (2001) Effects of calorie restriction on polymicrobial peritonitis induced by cecum ligation and puncture in young C57BL/6 mice. *Clin Diagn Lab Imm* 8, 5, 1003-1011.
- [349] Sun H., Skogerbo G., Wang Z., Liu W., Li Y.X. (2008) Structural relationships between highly conserved elements and genes in vertebrate genomes. *PLoS One* 3, 11, e3727.
- [350] Swamy M.S., Tsai C., Abraham A., Abraham E.C. (1993) Glycation mediated lens crystallin aggregation and cross-linking by various sugars and sugar phosphates *in vitro*. *Exp Eye Res* 56, 2, 177-185.
- [351] Szilard L. (1959) On the nature of the aging process. *Proc Natl Acad Sci U S A* 45, 1, 30-45.
- [352] Tanouchi Y., Pai A., Buchler N.E., You L. (2012) Programming stress-induced altruistic death in engineered bacteria. *Mol.Syst.Biol.* 8:626. doi: 10.1038/msb.2012.57., 626.
- [353] Tao R., Coleman M.C., Pennington J.D., Ozden O., Park S.H., Jiang H., Kim H.S., Flynn C.R., Hill S., Hayes McDonald W., Olivier A.K., Spitz D.R., Gius D. (2010) Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol Cell* 40, 6, 893-904.
- [354] Tenhunen R., Marver H.S., Schmid R. (1968) The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 61, 2, 748-55.
- [355] Terzibasi E., Valenzano D.R., Cellerino A. (2007) The short-lived fish *Nothobranchius furzeri* as a new model system for aging studies. *Exp Gerontol* 42, 1-2, 81-89.
- [356] Tian X., Azpurua J., Hine C., Vaidya A., Myakishev-Rempel M., Ablueva J., Mao Z., Nevo E., Gorbunova V., Seluanov A. (2013) High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* 499, 7458, 346-9.
- [357] Tomas-Loba A., Flores I., Fernandez-Marcos P.J., Cayuela M.L., Maraver A., Tejera A., Borrás C., Matheu A., Klatt P., Flores J.M., Vina J., Serrano M., Blasco M.A. (2008) Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell*. 135, 4, 609-622.
- [358] Trendeleva T.A., Sukhanova E.I., Rogov A.G., Zvyagil'skaya R.A., Severina I.I., Ilyasova T.M., Cherepanov D.A., Skulachev V.P. (2012) Role of charge screening and delocalization for lipophilic cation permeability of model and mitochondrial membranes. *Mitochondrion* 13, 5, 500-506.
- [359] Treuting P.M., Linford N.J., Knoblaugh S.E., Emond M.J., Morton J.F., Martin G.M., Rabinovitch P.S., Ladiges W.C. (2008) Reduction of age-associated pathology in old mice by overexpression of catalase in mitochondria. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63, 8, 813-824.
- [360] Trifunovic A., Wredenberg A., Falkenberg M., Spelbrink J.N., Rovio A.T., Bruder C.E., Bohlooly Y.M., Gidlof S., Oldfors A., Wibom R., Tornell J., Jacobs H.T., Larsson N.G. (2004) Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429, 6990, 417-23.
- [361] Trinei M., Giorgio M., Cicalese A., Barozzi S., Ventura A., Migliaccio E., Milia E., Padura I.M., Raker V.A., Maccarana M., Petronilli V., Minucci S., Bernardi P., Lanfranccone L., Pelicci P.G. (2002) A p53-p66Shc

- signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene* 21, 24, 3872-8.
- [362] Tsirigotis M., Zhang M., Chiu R.K., Wouters B.G., Gray D.A. (2001) Sensitivity of mammalian cells expressing mutant ubiquitin to protein-damaging agents. *J Biol Chem* 276, 49, 46073-8.
- [363] Tsubota K., Kawashima M., Inaba T., Dogru M., Ogawa Y., Nakamura S., Shinmura K., Higuchi A., Kawakita T. (2010) The era of antiaging ophthalmology comes of age: antiaging approach for dry eye treatment. *Ophthalmic Res* 44, 3, 146-154.
- [364] Turturro A., Witt W.W., Lewis S., Hass B.S., Lipman R.D., Hart R.W. (1999) Growth curves and survival characteristics of the animals used in the biomarkers of aging program. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54, 11, B492-501.
- [365] Tyner S.D., Venkatachalam S., Choi J., Jones S., Ghebranious N., Igelmann H., Lu X., Soron G., Cooper B., Brayton C., Park S.H., Thompson T., Karsenty G., Bradley A., Donehower L.A. (2002) p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 415, 6867, 45-53.
- [366] Vallejo E.A. (1957) [Hunger diet on alternate days in the nutrition of the aged]. *Prensa Med Argent* 44, 2, 119-20 (Spanish).
- [367] Vays V.B., Eldarov C.M., Vangely I.M., Kolosova N.G., Bakeeva L.E., Skulachev V.P. (2014) Antioxidant SkQ1 delays sarcopenia-associated damage of mitochondrial ultrastructure. *Aging (Albany NY)*
- [368] Vaziri H., Benchimol S. (1998) Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr.Biol.* 8, 5, 279-282.
- [369] Venkatesan R.N., Price C. (1998) Telomerase expression in chickens: constitutive activity in somatic tissues and down-regulation in culture. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 95, 25, 14763-14768.
- [370] Vlachantoni D., Bramall A.N., Murphy M.P., Taylor R.W., Shu X., Tulloch B., Van Veen T., Turnbull D.M., McInnes R.R., Wright A.F. (2011) Evidence of severe mitochondrial oxidative stress and a protective effect of low oxygen in mouse models of inherited photoreceptor degeneration. *Hum Mol Genet* 20, 2, 322-35.
- [371] von Zglinicki T. (2000) Role of oxidative stress in telomere length regulation and replicative senescence. *Ann.N Y Acad.Sci.* 908:99-110., 99-110.
- [372] Votyakova T.V., Reynolds I.J. (2001) DeltaPsi(m)-dependent and -independent production of reactive oxygen species by rat brain mitochondria. *J Neurochem* 79, 2, 266-77.
- [373] Vreeland R.H., Rosenzweig W.D., Powers D.W. (2000) Isolation of a 250 million-year-old halotolerant bacterium from a primary salt crystal. *Nature* 407, 6806, 897-900.
- [374] Walker G.C. (1996) The SOS response of *Escherichia coli* *Escherichia coli* and *Salmonella*. Cellular and Molecular Biology. (F.C.Neidhard et al.), 1400-1416. ASM Press, Washington.
- [375] Wallace D.C., Singh G., Lott M.T., Hodge J.A., Schurr T.G., Lezza A.M., Elsas L.J., 2nd, Nikoskelainen E.K. (1988) Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242, 4884, 1427-30.

- [376] Wanagat J., Dai D.F., Rabinovitch P. (2010) Mitochondrial oxidative stress and mammalian healthspan. *Mech Ageing Dev* 131, 7-8, 527-35.
- [377] Weismann A. (1889) Essays upon heredity and kindred biological problems, Clarendon press. Oxford.
- [378] Wenz T. (2011) Mitochondria and PGC-1alpha in Aging and Age-Associated Diseases. *J.Aging Res.* 2011:810619. doi: 10.4061/2011/810619. Epub@2011 May 5., 810619.
- [379] Wenz T. (2013) Regulation of mitochondrial biogenesis and PGC-1alpha under cellular stress. *Mitochondrion.* 13, 2, 134-142.
- [380] Wenz T., Diaz F., Hernandez D., Moraes C.T. (2009) Endurance exercise is protective for mice with mitochondrial myopathy. *J.Appl.Physiol.* 106, 5, 1712-1719.
- [381] Wenz T., Rossi S.G., Rotundo R.L., Spiegelman B.M., Moraes C.T. (2009) Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 106, 48, 20405-20410.
- [382] White A., Handler P., Smith E.L. (1973) Principles of biochemistry, McGraw-Hill. New York.
- [383] Will L.C., MacCay C.M. (1943) Ageing, basal metabolism and retarded growth. *Arch Biochem* 2, 481.
- [384] Williams G.C. (1957) Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 11, 4, 398-411.
- [385] Wodinsky J. (1977) Hormonal Inhibition of feeding and death in octopus - control by optic gland secretion. *Science* 198, 4320, 948-951.
- [386] Wolfe K.H., Sharp P.M., Li W.H. (1989) Mutation-rates differ among regions of the mammalian genome. *Nature* 337, 6204, 283-285.
- [387] Woo C.C., Kumar A.P., Sethi G., Tan K.H. (2012) Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol* 83, 4, 443-51.
- [388] Wright B.E. (2004) Stress-directed adaptive mutations and evolution. *Molecular Microbiology* 52, 3, 643-650.
- [389] Xiao R., Zhang B., Dong Y.M., Gong J.K., Xu T., Liu J.F., Xu X.Z.S. (2013) A genetic program promotes *C. elegans* longevity at cold temperatures via a thermosensitive TRP channel. *Cell* 152, 4, 806-817.
- [390] Xu R., Andres-Mateos E., Mejias R., Macdonald E.M., Leinwand L.A., Merriman D.K., Fink R.H., Cohn R.D. (2013) Hibernating squirrel muscle activates the endurance exercise pathway despite prolonged immobilization. *Exp.Neurol.* 13, 10.
- [391] Yamaguchi Y., Park J.H., Inouye M. (2011) Toxin-antitoxin systems in bacteria and archaea. *Annu Rev Genet* 45, 61-79.
- [392] Yang Y., Karakhanova S., Soltek S., Werner J., Philippov P.P., Bazhin A.V. (2012) *In vivo* immunoregulatory properties of the novel mitochondria-targeted antioxidant SkQ1. *Mol Immunol* 52, 1, 19-29.
- [393] Yashin A.I., Ukraintseva S.V., Arbeev K.G., Akushevich I., Arbeeva L.S., Kulminski A.M. (2009) Maintaining physiological state for exceptional survival: What is the normal level of blood glucose and does it change with age? *Mech Ageing Dev* 130, 9, 611-8.
- [394] Yu B.P. (1994) Modulation of aging processes by caloric restriction, CRC Press. Boca Raton.

- [395] Yu T., Wang X., Purring-Koch C., Wei Y., McLendon G.L. (2001) A mutational epitope for cytochrome *c* binding to the apoptosis protease activation factor-1. *J Biol Chem* 276, 16, 13034-8.
- [396] Zahavi A. (1975) Mate selection - a selection for a handicap. *J Theor Biol* 53, 1, 205-14.
- [397] Zechner C., Lai L., Zechner J.F., Geng T., Yan Z., Rumsey J.W., Collier D., Chen Z., Wozniak D.F., Leone T.C., Kelly D.P. (2010) Total skeletal muscle PGC-1 deficiency uncouples mitochondrial derangements from fiber type determination and insulin sensitivity. *Cell Metab.* 12, 6, 633-642.
- [398] Zermati Y., Mouhamad S., Stergiou L., Besse B., Galluzzi L., Boehrer S., Pauleau A.L., Rosselli F., D'Amelio M., Amendola R., Castedo M., Hengartner M., Soria J.C., Cecconi F., Kroemer G. (2007) Nonapoptotic role for Apaf-1 in the DNA damage checkpoint. *Mol Cell* 28, 4, 624-37.
- [399] Zhang G., Li J., Purkayastha S., Tang Y., Zhang H., Yin Y., Li B., Liu G., Cai D. (2013) Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH. *Nature* 497, 7448, 211-6.
- [400] Zhang Q., Raouf M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., Brohi K., Itagaki K., Hauser C.J. (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 464, 7285, 104-7.
- [401] Zhang Y., Zhang J., Hoeflich K.P., Ikura M., Qing G., Inouye M. (2003) MazF cleaves cellular mRNAs specifically at ACA to block protein synthesis in *Escherichia coli*. *Mol. Cell.* 12, 4, 913-923.
- [402] Zinovkin R.A., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Egorov M.V., Isaev N.K., Kolosova N.G., Korshunova G.A., Manskikh V.N., Moshkin M.P., Plotnikov E.Y., Rogovin K.A., Savchenko A.Y., Zamyatnin A.A.J., Zorov D.B., Skulachev M.V., Skulachev V.P. (accepted) Penetrating cations as mitochondria-targeted antioxidants. *Systems biology of free radicals and antioxidants* (Laher, I.). Springer-Verlag Berlin.
- [403] Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L.O., Zweier J.L., Sollott S.J. (2000) Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med* 192, 7, 1001-14.
- [404] Агапова Л.С., Черняк Б.В., Домнина Л.В., Дугина В.Б., Ефименко А.Ю., Фетисова Е.К., Иванова О.Ю., Калинина Н.И., Хромова Н.В., Копнин Б.П., Копнин П.Б., Коротецкая М.В., Личиницер М.Р., Лукашев А.А., Плетюшкина О.Ю., Попова Е.Н., Скулачев М.В., Шагиева Г.С., Степанова Е.В., Титова Е.В., Ткачук В.А., Васильев Ю.М., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения 3. SkQ1 подавляет развитие опухолей из p53-дефицитных клеток. *Биохимия* 73, 1622-1640.
- [405] Аникин И.В., Попович И.Г., Тындык М.А., Забежинский М.А., Юрова М.Н., Скулачев В.П., Анисимов В.Н. (2013) Влияние нацеленного на митохондрии производного пластохинона SkQ1 на канцерогенез мягких тканей, индуцированный бенз(а)пиреном у мышей. *Вопросы онкологии* 59, 1, 89-93.
- [406] Анисимов В.Н. (2003) Молекулярные и физиологические механизмы старения, 1-ое изд., Наука. СПб.

- [407] Анисимов В.Н. (2008) Молекулярные и физиологические механизмы старения 2-ое изд., Наука. СПб.
- [408] Анисимов В.Н., Бакеева Л.Е., Егормин П.А., Филенко О.Ф., Исакова Е.Ф., Манских В.Н., Михельсон В.М., Пантелеева А.А., Пасюкова Е.Г., Пилипенко Д.И., Пискунова Т.С., Попович И.Г., Рощина Н.В., Рыбина О.Ю., Сапрунова В.Б., Самойлова Т.А., Семенченко А.В., Скулачев М.В., Спивак И.М., Цыбулько Е.А., Тындык М.Л., Высоких М.Ю., Юрова М.Н., Забежинский М.А., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения 5. SkQ1 увеличивает продолжительность жизни и предотвращает развитие признаков старения. *Биохимия* 73, 12, 1655-1670.
- [409] Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л.Е., Черняк Б.В., Чертков В.А., Домнина Л.В., Иванова О.Ю., Изюмов Д.С., Хайлова Л.С., Клишин С.С., Коршунова Г.А., Лямзаев К.Г., Мунтян М.С., Непряхина О.К., Пашковская А.А., Плетюшкина О.Ю., Пустовидко А.В., Рогинский В.А., Рокицкая Т.И., Рууге Э.К., Сапрунова В.Б., Северина И.И., Симонян Р.А., Скулачев И.В., Скулачев М.В., Сумбатян Н.В., Свириева И.В., Ташлицкий В.Н., Васильев Ю.М., Высоких М.Ю., Ягужинский Л.С., Замятнин А.А.м., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 1. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование *in vitro*. *Биохимия* 73, 12, 1589-1606.
- [410] Бакеева Л.Е., Барсков И.В., Егоров М.В., Исаев Н.К., Капелько В.И., Казаченко А.В., Кирпатовский В.И., Козловский С.В., Лакомкин В.Л., Левина С.В., Писаренко О.И., Плотников Е.Ю., Сапрунова В.Б., Серебрякова Л.И., Скулачев М.В., Стельмашук Е.В., Студнева И.М., Цкитишвили О.В., Васильева А.К., Викторов И.В., Зоров Д.Б., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга). *Биохимия* 73, 12, 1607-1621.
- [411] Гаврилова Н.С., Гаврилов Л.А., Северин Ф.Ф., Скулачев В.П. (2012) Старение – запрограммированный или стохастический процесс: сравнение изменчивости возраста смерти, менопаузы и полового созревания. *Биохимия* 77, 7, 907-915.
- [412] Геодакян В.А. (1991) Эволюционная теория пола. *Природа* 8, 60-69.
- [413] Гольдштейн Н.И. (2002) Активные формы кислорода как жизненно необходимые компоненты воздушной среды. *Биохимия* 67, 2, 194-204.
- [414] Демьяненко И.А., Васильева Т.В., Домнина Л.В., Дугина В.Б., Егоров М.В., Иванова О.Ю., Ильинская О.П., Плетюшкина О.Ю., Попова Е.Н., Сахаров И.Ю., Федоров А.В., Черняк Б.В. (2010) Новые митохондриально-направленные антиоксиданты на основе "ионов Скулачева" ускоряют заживление кожных ран у животных. *Биохимия* 75, 274-280.
- [415] Дзюбинская Е.В., Ионенко И.Ф., Киселевский Д.Б., Самуилов В.Д., Самуилов Ф.Д. (2013) Митохондриально-адресованные катионы замедляют старение и гибель листьев *Arabidopsis thaliana*,

- увеличивают вегетационный период и улучшают структуру урожая пшеницы *Triticum aestivum*. *Биохимия* 78, 1, 92-99.
- [416] Дильман В.М. (1982) Большие биологические часы, Знание. Москва.
- [417] Докинз Р. (2010) Расширенный фенотип. Длинная рука гена., Астрель. Москва.
- [418] Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Янкаускас С.С., Исаев Н.К., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Пулькова Н.В., Зоров С.Д., Моросанова М.А. (2012) Феноптозная проблема: от чего гибнет организм? Уроки по почечной недостаточности. *Биохимия* 77, 7, 893-907.
- [419] Капай Н.А., Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Попова О.В., Зоров Д.Б., Скребицкий В.Г., Скулачев В.П. (2011) Митохондриально-адресованное производное пластохинона, антиоксидант SkQR1, введенный *in vitro*, предотвращает нарушение длительной потенциации, вызванное β -амилоидом в срезах гиппокампа *Биохимия* 76, 12, 1695-1699.
- [420] Карцев В.М. (2013) Новая концепция жизни: общественные насекомые. *Отеч. записки* 56, 5, 119-133.
- [421] Либберт А. (1976) Физиология растений, Мир. Москва.
- [422] Либертини Г. (2012) Классификация явлений феноптоза. *Биохимия* 77, 7, 847-858.
- [423] Либертини Г. (2012) Феноптоз – еще один специализированный неологизм или признак начинающейся революции? *Биохимия* 77, 7, 956-960.
- [424] Лихтенштейн А.В. (2005) Рак как программируемая гибель организма. *Биохимия* 70, 1277-1288.
- [425] Манских В.Н. (2004) Очерки эволюционной онкологии, СибГМУ. Томск.
- [426] Манских В.Н. (2008) Гипотеза: фагоцитоз абберантных клеток защищает долгоживущие виды позвоночных от опухолей. *Успехи геронтологии* 21, 1, 27-33.
- [427] Мечников И.И. (1964) Этюды оптимизма, Из-во АН СССР. Москва.
- [428] Муфазалов И.А., Пеньков Д.Н., Черняк Б.В., Плетюшкина О.Ю., Высоких М.Ю., Кирпичников М.П., Долгих Д.А., Круглов А.А., Купраш Д.В., Скулачев В.П., Недоспасов С.А. (2009) Получение и характеристика мышинных эмбриональных фибробластов с мутацией K72W в соматическом гене цитохрома c. *Мол биол* 43, 648-656.
- [429] Нероев В.В., Архипова М.М., Бакеева Л.Е., Фурсова А.Ж., Григорян Е.Н., Гришанова А.Ю., Иомдина Е.Н., Иващенко Ж.Н., Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Килина О.В., Колосова Н.Г., Копенкин Е.П., Коршунов С.С., Ковалева Н.А., Новикова Ю.П., Филиппов П.П., Пилипенко Д.И., Робустова О.В., Сапрунова В.Б., Сенин И.И., Скулачев М.В., Сотникова Л.Ф., Стефанова Н.А., Тихомирова Н.К., Цапенко И.В., Щипанова А.И., Зиновкин Р.А., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 4. Связанные с возрастом заболевания глаз. SkQ возвращает зрение слепым животным. *Биохимия* 73, 1641-1654.

- [430] Несис К.Н. (1997) Жестокая любовь кальмаров. Российская наука: выстоять и возродиться, 358—365. Наука. Физматиздат
- [431] Падалко В.И. (2005) Разобшитель окислительного фосфорилирования продлевает жизнь дрозофил. *Биохимия* 70, 9, 1193-1197.
- [432] Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Чупыркина А.А., Даньшина М.И., Янкаускас С.С., Моросанова М.А., Стельмашук Е.В., Васильева А.К., Горячева Е.С., Пирогов Ю.А., Исаев Н.К., Зоров Д.Б. (2010) Новое поколение Скулачев-ионов обладающих выраженным нефро- и нейропротекторным действием. *Биохимия* 75, 2, 177 – 184.
- [433] Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Янкаускас С.С., Рокицкая Т.И., Чупыркина А.А., Певзнер И.Б., Зорова Л.Д., Исаев Н.К., Антоненко Ю.Н., Скулачев В.П., Зоров Д.Б. (2012) Частичное разобшение дыхания и фосфорилирования как один из путей реализации нефро- и нейропротекторного действия проникающих катионов семейства SkQ. *Биохимия* 77, 9, 1240 – 1250.
- [434] Северин С.Е., Скулачев В.П., Ягужинский Л.С. (1970) Возможная роль карнитина в транспорте жирных кислот через митохондриальную мембрану. *Биохимия* 35, 1250–1252.
- [435] Северин Ф.Ф., Скулачев В.П. (2009) Запрограммированная клеточная смерть как мишень борьбы со старением. *Успехи геронтол* 22, 1, 37-48.
- [436] Северин Ф.Ф., Фенюк Б.А., Скулачев В.П. (2013) Возможная роль гликирования белков в устройстве "больших биологических часов". *Биохимия* 78, 9, 1331-1336.
- [437] Скулачев В.П. (1999) Феноптоз: запрограммированная смерть организма. *Биохимия* 64, 1679-1688.
- [438] Скулачев В.П. (2001) Старение организма - частный случай феноптоза. *Сорос обр ж* 7, 10, 7-11.
- [439] Скулачев В.П. (2005) Старение как атавистическая программа, которую можно отменить. *Вестник РАН* 75, 9, 831-843.
- [440] Скулачев В.П. (2007) Попытка биохимиков атаковать проблему старения: "мегапроект" по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы. *Биохимия* 72, 12, 1700-1714.
- [441] Скулачев В.П. (2009) Предисловие. *Рос хим ж* 53, 3, 3.
- [442] Скулачев В.П. (2012) Что такое "Феноптоз" и как с ним бороться? *Биохимия* 77, 7, 827-846.
- [443] Скулачев В.П. (1997) Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной биологической системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана. *Биохимия* 62, 12, 1394–1399.
- [444] Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. (2010) Мембранная биоэнергетика, Из-во МГУ. Москва.
- [445] Умов Н.А. (1993) Эволюция мировоззрений в связи с учением Дарвина. в сб *Русский космизм: Антология философской мысли* (Семенова, С.Г., Гачева, А.Г.), 115. Педагогика-пресс, Москва.
- [446] Хохлов А.Н. (2009) Нужна ли старению собственная программа или ему вполне достаточно имеющейся программы развития? *Рос хим ж* LIII, 3, 111-117.

- [447] Черкашина Д.В., Сосимчик И.А., Семенченко О.А., Волина В.В., Петренко А.Ю. (2011) Производное поластохинона SkQ1, адресованное в митохондрии, снижает ишемически-реперфузионные повреждения печени при гипотермическом хранении для трансплантации. *Биохимия* 76, 9, 1254-1263.
- [448] Чижевский А.Л. (1989) Аэроионификация в народном хозяйстве. 2-е изд, Стройиздат. Москва.
- [449] Шопенгауэр А. (1993) Мир как воля и представление, Московский клуб. Москва.
- [450] Эмануэль Н.М. (1975) Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения. *Изв. АН СССР* 4, 785-794
- [451] Юрова М.Н., Забежинский М.А., Пискунова Т.С., Тындык М.Л., Попович И.Г., Анисимов В.Н. (2010) Влияние митохондриального антиоксиданта SkQ1 на старение, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей трех линий. *Успехи геронтол* 23, 3, 430-441.
- [452] Яни Е.В., Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Савченко А.Ю., Выгодин Е.Ю., Гудкова Е.Ю., Замятнин А.А.м., Скулачев М.В. (2012) Первый опыт использования препарата Визомитин в терапии "сухого глаза". *Практич мед* 1, 59, 134-137.
- [453] Янкаускас С.С., Плотников Е.Ю., Моросанова М.А., Певзнер И.Б., Зорова Л.Д., Скулачев В.П., Зоров Д.Б. (2012) Митохондриально-адресованный антиоксидант SkQR1 предотвращает вызванную гентамицином почечную недостаточность и потерю слуха. *Биохимия* 77, 6, 818-823.

Приложения к части II

Приложение 1. Апоптоз.

Апоптоз представляет собой длинную цепь событий, в которых митохондрии, как правило, играют центральную роль. Одним из индукторов апоптоза служат АФК. При этом роль АФК состоит главным образом в том, что они нарушают барьерную функцию внешней митохондриальной мембраны и позволяют выйти в цитоплазму митохондриальным белкам, локализованным в межмембранном пространстве. Некоторые из этих белков обладают способностью индуцировать апоптоз. К ним относятся, как это ни неожиданно, белок электрон-транспортной цепи цитохром с, а также apoptosis-inducing factor (AIF), белок smac, протеаза omi и эндонуклеаза G.

Каждый из названных выше белков по-своему стимулирует апоптоз. Так, AIF, открытый в начале 1996 г. парижским биологом Г. Кремером, отправляется, выйдя из митохондрий, в клеточное ядро, где связывается с ДНК. В этом, по-видимому, участвуют 28 положительно заряженных аминокислотных остатков AIF, вынесенных на поверхность белковой глобулы и связывающихся с анионами фосфатных остатков ДНК. В результате ДНК теряет нативную конформацию и становится объектом нуклеаз. Одна из них (эндонуклеаза G) также приходит из митохондрий и вызывает межнуклеосомные разрывы ДНК. У некоторых животных AIF образует комплекс с эндонуклеазой G, повышая ее активность.

В том же 1996 г., но на несколько месяцев позже Г. Кремера, К. Уанг и сотрудники (и независимо от него в начале 1997 г. Д.Д. Ньюмейер) в США показали, что давно известный биоэнергетикам цитохром с имеет, наряду с дыхательной, также и другую, функцию — запускает целый каскад процессов, приводящих к запрограммированной гибели клетки. Выйдя из митохондрий, цитохром с связывается с белком, названным «фактором, активирующим апоптическую протеазу 1» (apoptosis protease activating factor 1, или Apaf-1). Полученный комплекс

присоединяет АТФ и превращается в частицу, названную апоптосомой. Апоптосома сорбирует на своей поверхности несколько молекул белка, известного как прокаспаза 9. Сблизившись, молекулы прокаспазы 9 активируют друг друга (переход прокаспазы 9 → каспазы 9). Активные каспазы 9 атакуют прокаспазу 3, отщепляя часть ее полипептидной цепи, в результате чего получается активная каспаза 3. Объектом действия этой протеазы оказывается целая группа внутриклеточных белков. Все они занимают ключевые позиции на метаболической карте или играют важнейшую роль в структурной организации клетки. Одним из результатов всех этих событий становится межнуклеосомное расщепление ядерной ДНК. Роль smac и omi, двух других проапоптотических белков, также освобождающихся, подобно цитохрому c, AIF и эндонуклеазе G, из митохондрий в цитозоль, состоит в дополнительной активации каскада, запускаемого цитохромом c.

Существуют, по меньшей мере, еще два пути индукции апоптоза посредством АФК. Один из них — модификация порина, белка внешней митохондриальной мембраны. В норме этот белок образует поры, проницаемые только для низкомолекулярных веществ. Однако под действием супероксида молекулы порина объединяются в олигомеры, пропускающие также и более крупные молекулы белков. Этот эффект, по-видимому, усиливается белком Вах. В результате белки межмембранного пространства митохондрий выходят в цитозоль, причем этот процесс уже не требует открытия пор во внутренней мембране.

Еще один путь от АФК к внешней мембране митохондрии опосредован протеинкиназой JNK. Этот фермент фосфорилирует проапоптотический белок Вах, чем вызывает его активацию. Кроме того, JNK фосфорилирует и при этом инактивирует антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-XL, ингибирующие Вах. Остается неизвестным, каким именно образом АФК активируют протеинкиназу JNK. На Рис. П-1.1 показаны все три пути запуска апоптоза при помощи АФК.

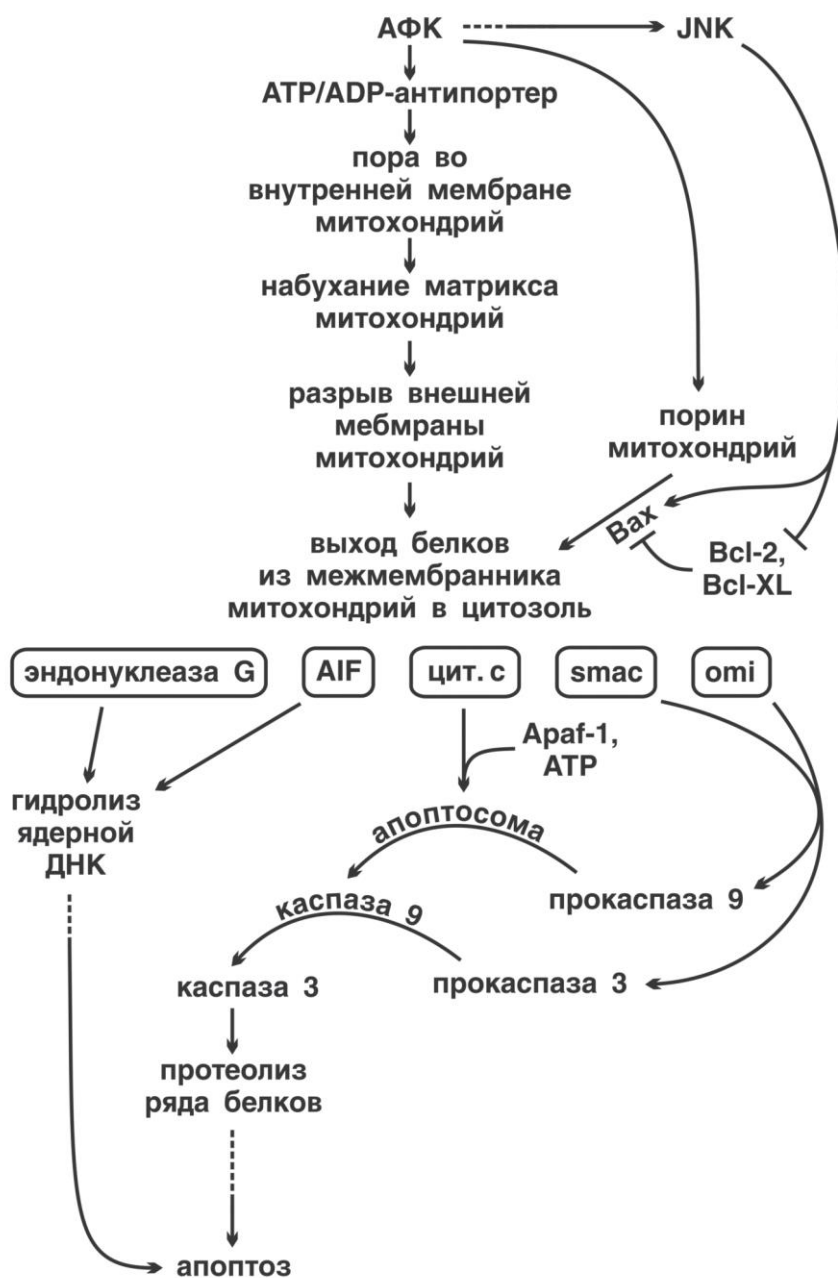


Рис. П-1.1. Активация апоптоза активными формами кислорода

Однако было бы ошибочным думать, что схема, представленная на рисунке, исчерпывает все варианты индукции запрограммированной смерти под действием АФК. Помимо апоптоза, существует еще несколько типов программ, смертоносных для клетки (аутофагия, некроз, некроптоз), которые также активируются АФК [444,330].

Приложение 2. Запрограммированная гибель прокариот.

Явление запрограммированной клеточной гибели обнаружено не только у многоклеточных организмов, но также и у одноклеточных эукариот и прокариот. Для последних оно равносильно запрограммированной смерти организма, то есть представляет собой фенотоз. В большинстве случаев стимулом, запускающим фенотоз у прокариот, является сигнал стресса (он может быть как внутренним, так и внешним).

Например, у многих бактерий существует белок RecA, который активируется при повреждении ДНК и гидролизует репрессор гена LexA [374] (см. список литературы к приложению 2). Это приводит к подавлению экспрессии генов, кодирующих (1) так называемые белки SOS-ответа, осуществляющие репарацию ДНК и (2) короткоживущий белок SulA. В свою очередь, SulA взаимодействует с фактором FtsZ (белком, формирующим кольцо деления) и тем самым блокирует клеточное деление. Неудивительно, что мутации в белке SulA приводят к многократному повышению устойчивости бактерий к повреждению их ДНК [261].

Ким Льюис отметил, что мутанты по SulA имеют огромное преимущество при выживании, но, тем не менее, в процессе эволюции оно не перевешивает долгосрочных негативных последствий, вызванных неспособностью популяции элиминировать клетки с поврежденной ДНК. Льюис также предположил, что вышеописанный каскад белковых взаимодействий запускает программу клеточной гибели [185]. Дальнейшие исследования подтвердили важную роль RecA в запрограммированной гибели бактерий. Оказалось, что вызванная стрессом (добавкой антибиотиков) активация этого белка является одним из важных звеньев апоптозоподобной гибели клеток кишечной палочки [81]. Если вызванный антибиотиками уровень повреждения ДНК был высок и запускаемые на начальном этапе RecA-обусловленного

ответа белки репарации не могли с ним справиться, в клетке бактерии запускалась программа самоубийства. Примечательно, что помимо остановки клеточного деления, активация RecA приводит в итоге к таким характерным для апоптоза признакам, как конденсация хромосомы, фрагментация ДНК, деполаризация мембраны и экспонирование фосфатидилсерина с внешней стороны этой мембраны [81]. Последнее особенно интригующе, т.к. в случае апоптоза у многоклеточных эукариот считается, что экспонирование фосфатидилсерина является сигналом «съешь меня» для клеток иммунной системы. Роль этого феномена у прокариот пока совершенно неясна.

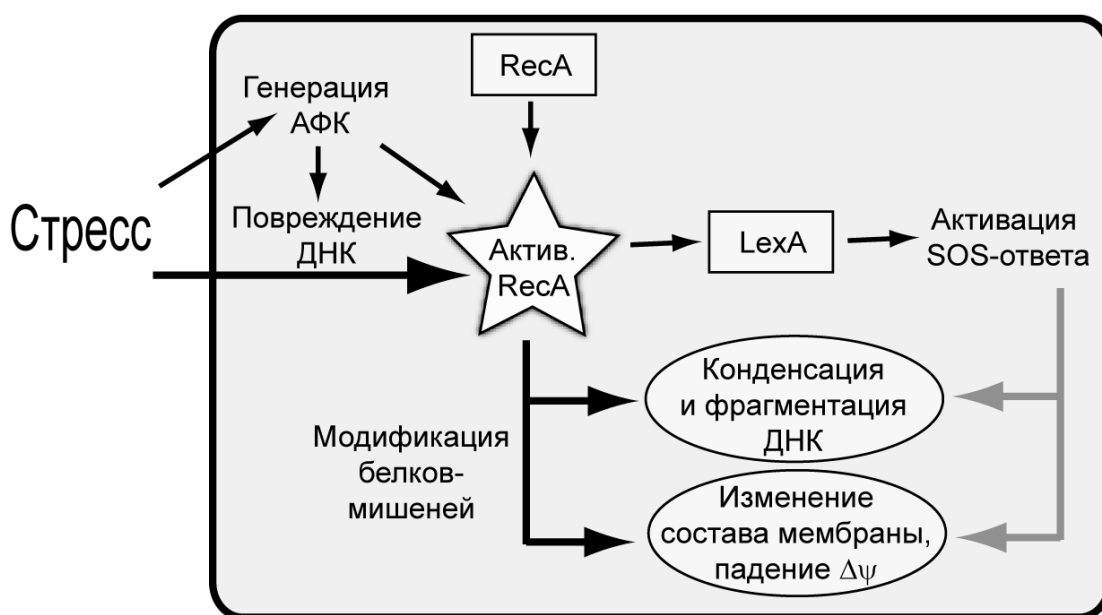


Рис. П-2.1 Схема механизма запрограммированной гибели клеток кишечной палочки в ответ на стресс (адаптировано из [81])

RecA-опосредованный сигнальный каскад – не единственная известная прокариотическая «система самоуничтожения». Помимо нее, у бактерий обнаружен целый набор механизмов самоубийства, функционирующих по принципу токсин-антитоксин (ТА-системы). Наиболее изученная из ТА-систем (обнаруженная в том числе и у кишечной палочки), способная убивать клетку при масштабных

повреждениях ДНК в ответ на добавку антибиотиков и некоторые другие виды стресса, называется mazEF [127]. Токсином является белок mazF, представляющий собой сайт-специфическую эндорибонуклеазу, активность которой подавляется нестабильным в клетке белком mazE [401]. Помимо разнообразных стресс-сигналов, триггером системы mazEF является выделяемый кишечной палочкой в окружающую среду пептид «чувства кворума» NNWNN, называемый также внеклеточным фактором смерти EDF (Extracellular Death Factor) [162]. То есть, помимо функции самоуничтожения в ответ на стресс, эта система обеспечивает контроль плотности популяции бактерий, приводя к гибели клеток в случае возникновения «проблемы перенаселения».

Примечательно, что индуцированная антибиотиками активация системы mazEF приводила к снижению уровня иРНК фактора RecA и к подавлению апоптозоподобной клеточной гибели, описанной выше [89]. Таким образом, «система самоуничтожения» в ответ на повреждения ДНК оказывается продублирована: RecA-опосредованный сигнальный каскад может являться «резервным» вариантом на случай отказа системы mazEF.

Работа описанных выше сигнальных каскадов приводит к гибели бактерии в ответ на повреждения ДНК еще до того, как эти повреждения сами по себе вызовут разбалансировку систем жизнеобеспечения клетки и смерть. Иными словами, клетка следует уже упоминавшемуся в этой книге самурайскому закону «лучше умереть, чем ошибиться». Эволюционный смысл этого явления, вероятно, заключается в элиминации организмов с серьезными повреждениями генома. Тем самым осуществляется «контроль качества» на уровне популяции. Близкой аналогией является феномен апоптоза (см. Приложение 1), одной из важнейших функций которого в организме является уничтожение потенциально опасных клеток, в первую очередь – с высоким уровнем повреждений ДНК (способных превратиться в раковые) или пораженных вирусом.

Не исключено, что антивирусная функция клеточной запрограммированной гибели играла важную роль в процессе эволюции

еще до появления многоклеточных организмов. У многих прокариот обнаружены механизмы самоуничтожения, активирующиеся в ответ на заражение бактериофагом. Так, у некоторых штаммов кишечной палочки в хромосоме присутствует ген *Lit*, продукт которого при взаимодействии с вирусным белком *gol* фага T4 приобретает токсичные свойства, блокирует фактор элонгации *Tu* и приводит к гибели клетки [3]. Примечательно, что сам ген *Lit* также является вирусным, т.к. принадлежит профагу ϕ 14, геном которого способен встраиваться в хромосому бактерии. Таким образом, клетка кишечной палочки становится, по образному выражению Кима Льюиса, «полем битвы между двумя видами паразитной ДНК» [185]. Так или иначе, но обусловленный геном *Lit* фенотип является благоприятным признаком, т.к. препятствует распространению вирусов в популяции бактерий.

Тот факт, что у современных прокариотических организмов существует целый спектр разнообразных, достаточно сложных «механизмов самоубийства» на разные случаи жизни, однозначно указывает, что эти механизмы были отобраны эволюцией и в долгосрочной перспективе представляют их носителям определенные преимущества.

В случае растущей популяции бактерий, геном которых идентичен, появление и закрепление альтруистических признаков не удивительно, т.к. с эволюционной точки зрения значение имеет лишь сохранение и увеличение общего числа геномов, а не судьба отдельных его копий. Этот принцип очевиден на уровне многоклеточных организмов: естественный отбор идет на уровне совокупности генетически идентичных клеток, и жертвование отдельными клетками ради этой совокупности оправданно.

Несмотря на интуитивную понятность и простоту этой концепции, прямые экспериментальные доказательства эволюционных преимуществ наличия систем самоуничтожения у прокариот были получены лишь в недавнее время. Ю и соавторы [352] создали в *E. coli* искусственную систему самоуничтожения, включавшуюся в ответ на добавку антибиотика 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), а также внедрили в бактерию индуцируемый ген цитоплазматической формы фермента бета-лактамазы, расщепляющего это токсичное для бактерии

соединение. 6-АПК находился снаружи клеток, а фермент синтезировался внутри и мог попасть наружу и нейтрализовать яд только в случае гибели и разрушения клеток. Таким образом, исследователи получили модель, в которой можно было независимо контролировать уровень запрограммированной клеточной гибели (варьируя концентрацию 6-АПК) и уровень «пользы для популяции» от гибели клетки (варьируя индукцию экспрессии бета-лактамазы).

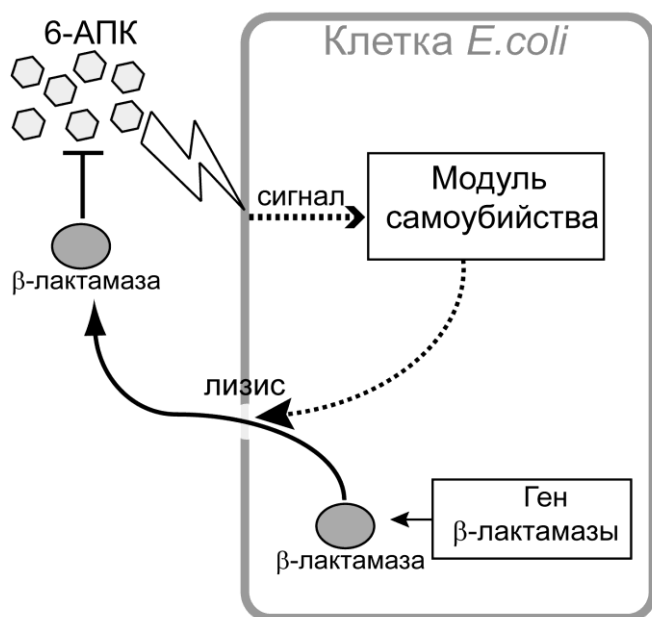


Рис. П-2.1 Схема искусственно созданного Ю и соавторами механизма альтруистической гибели клеток кишечной палочки в ответ на добавку 6-АПК (адаптировано из [352])

Дальнейшие эксперименты подтвердили, что при определенных концентрациях 6 АПК штаммы с искусственной программой смерти оказались более приспособленными и растут быстрее контрольных штаммов [352].

Наличие многочисленных примеров генетически запрограммированной клеточной смерти прокариот, сохранившихся в условиях жесткого естественного отбора, означает, что способность к феноптозу несет важные эволюционные преимущества. Для прокариот это способность контролировать численность популяции, сохранять ее «генетическую чистоту», элиминируя особей с поврежденным геномом,

успешно сопротивляться разнообразным видам стресса, предотвращать распространение вирусов в популяции и др. Открытие у бактерий апоптозоподобного механизма клеточной гибели дает основания предполагать, что явление апоптоза многоклеточных также является эволюционным развитием древних программ самоуничтожения, проблемных для индивидуального организма, но благоприятных для эволюции вида.

Приложение 3. Дыхательная цепь.

Термин «дыхательная цепь» означает последовательность реакций, ответственных за перенос атомов водорода или электронов от субстратов дыхания к молекулярному кислороду. Различают два типа дыхательных цепей: сопряженные с трансформацией энергии и не сопряженные с ней. Биологическое значение дыхания первого типа прояснилось благодаря работам В.А. Энгельгардта, открывшего в начале 1930-х гг. дыхательное фосфорилирование. Что касается дыхания второго типа, то первые указания на его активную роль были получены почти на 30 лет позже. Концепция, предполагающая, что несопряженное дыхание может быть биологически полезным, была сформулирована одним из авторов этой книги (В.П.С.) в 1960 г.

В клетках эукариот дыхание, сопряженное с трансформацией энергии, локализовано во внутренней мембране митохондрий. У дышащих бактерий тот же процесс обнаруживается в цитоплазматической мембране, мезосомах или тилакоидах.

Основным источником энергии для жизни на Земле является энергия солнечного света. Такие автотрофные организмы, как цианобактерии и растения, используют энергию квантов света для осуществления двух одновременно протекающих процессов, а именно — для запасаания энергии в виде трансмембранной разницы электрохимического протонного потенциала (с последующим ее преобразованием в АТФ) и для разложения воды и переноса полученных электронов на NADP^+ . В ходе последнего процесса также запасается значительное количество энергии, но уже в виде разности окислительно-восстановительных потенциалов, так как редокс-потенциал пары $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ ($E_0' = -320$ мВ) значительно более отрицателен по сравнению с парой $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ ($E_0' = +820$ мВ). Образованные в ходе фотосинтеза АТФ и NADPH используются для превращения углекислого газа в углеводы и далее для синтеза белков, жиров, нуклеиновых кислот,

т.е. всех компонентов, необходимых для построения клетки. Гетеротрофные организмы не способны напрямую использовать энергию света, и поэтому основным доступным для них источником является энергия, накопленная растениями прежде всего в виде углеводов. По существу они обращают реакции фотосинтеза. При этом сначала окисляются углеродные атомы углеводов, жирных кислот и аминокислот до CO_2 (гликолиз и цикл Кребса и β -окисление жирных кислот), а полученные таким образом электроны используются для образования NADH. Далее NADH окисляется молекулярным кислородом с образованием воды. NADH-оксидазная реакция сопровождается выделением очень большого количества свободной энергии (порядка 1,1 электрон-вольта при переносе одного электрона с NADH на кислород), которая может быть запасена дыхательной цепью в виде трансмембранной разности электрохимических потенциалов ионов H^+ . Величина протон-движущей силы на биологических мембранах обычно составляет около 200 мВ, так как при больших величинах электрического потенциала возможен пробой липидного бислоя и утрата запасенной энергии. Показано, что запасание энергии NADH-оксидазной реакции осуществляется путем переноса электрона с NADH на кислород, сопряженного с транслокацией пяти протонов через мембрану. При этом NADH-оксидазная реакция разбита на несколько этапов (в митохондриях животных и человека таких этапов три). Сначала два электрона с NADH переносятся на убихинон NADH-CoQ-редуктазой (комплексом I), затем полученный убихинол окисляется цитохромом с посредством CoQH_2 -цитохром с-редуктазы (комплекса bc₁, или комплекса III) и в завершение восстановленный цитохром с окисляется молекулярным кислородом под действием цитохромоксидазы (комплекса IV). Активность всех этих трех ферментных комплексов сопряжена с генерацией протонного потенциала.

Как показано на рис. П-3.1, последовательность реакций дыхательной цепи начинается окислением NADH. В процессе участвует несколько редокс-центров NADH-CoQ-редуктазного комплекса: FMN и группа [Fe-S] кластеров. NADH-CoQ-редуктаза восстанавливает CoQ. Полученный CoQH_2 окисляется системой Q-цикла, включающей [Fe-S]

кластер комплекса III (Fe–SIII Риске), цитохром с1 и два гема цитохрома b (высокопотенциальный b_H и низкопотенциальный b_L).

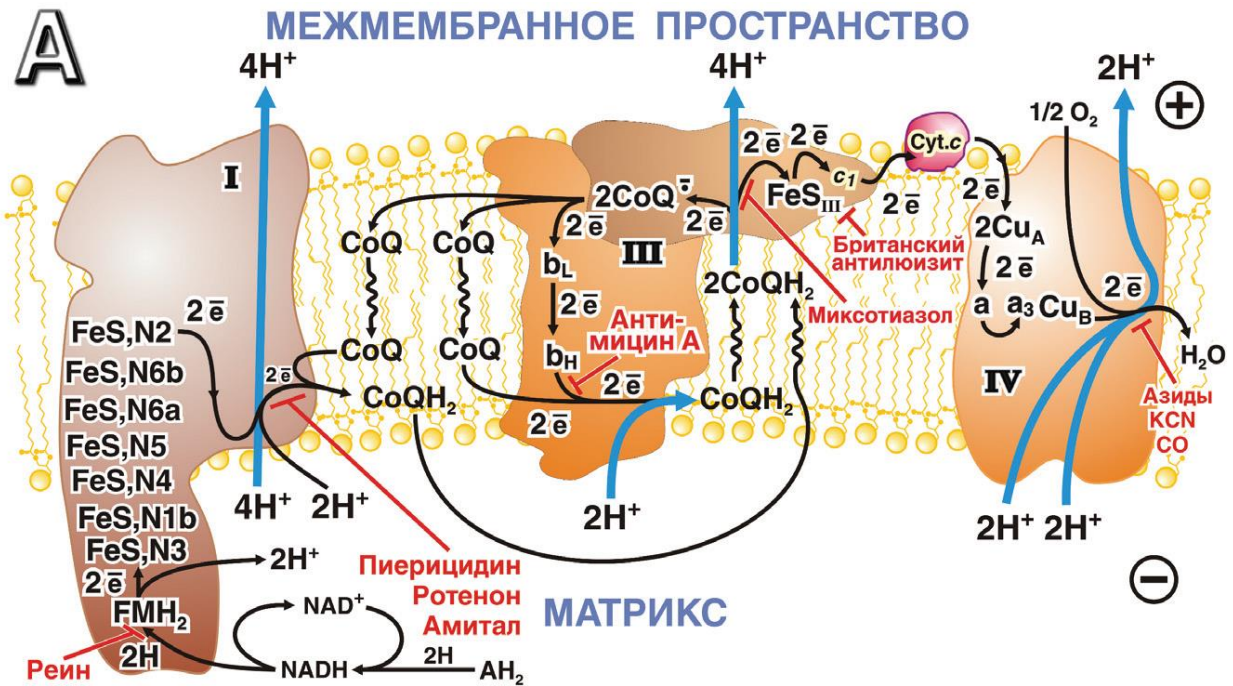


Рис. П-3.1. Схема дыхательной цепи митохондрий человека. Ингибиторы ферментов дыхательной цепи показаны красным цветом [444].

Непосредственным акцептором электронов для CoQH_2 служит Fe–SIII. От Fe–SIII электроны поступают на цитохром с1 и далее на цитохром с. Последний используется как восстановитель конечного фермента дыхательной цепи — цитохромоксидазы, имеющей в своем составе два гема (а и аз) и три атома меди. Цитохромоксидаза восстанавливает кислород до воды. Процесс окисления одной молекулы NADH кислородом сопряжен с переносом 10 протонов из митохондриального матрикса (у бактерий — из цитоплазмы) в межмембранное пространство митохондрий (у грамотрицательных бактерий — в периплазму, а у грамположительных — во внешнюю среду). Образованный мембранный потенциал далее расходуется на синтез АТФ при помощи так

называемого комплекса V (протонной АТФ-синтазы) либо на совершение некоторых других типов полезной работы.

Описанное выше многокомпонентное устройство дыхательной цепи, помимо обеспечения высокой стехиометрии H^+/O_2 , имеет еще ряд дополнительных преимуществ. Прежде всего, это придает ей известную гибкость в использовании субстратов с разными окислительно-восстановительными потенциалами. Восстановительные эквиваленты могут поступать в дыхательную цепь на различных ее уровнях в зависимости от редокс-потенциала окисляемого субстрата. Если этот потенциал оказывается меньше, равен или лишь немногим больше -320 мВ (редокс-потенциал пары $NADH/NAD^+$), то в окислении такого субстрата может участвовать вся дыхательная цепь. Именно так окисляется большинство субстратов дыхания. Если редокс-потенциал субстратов окисления намного отрицательней такового пары $NADH/NAD^+$, то в систему переноса электронов может быть включен специальный механизм накопления энергии еще до дыхательной цепи. Такого типа реакции относят к разряду процессов трансформации энергии на уровне субстрата, или субстратного фосфорилирования. Если редокс-потенциал субстрата значительно более положительный, чем у пары $NAD^+/NADH$, то восстановительные эквиваленты с такого субстрата переносятся на средний или конечный участок дыхательной цепи. Так окисляется один из субстратов цикла Кребса — сукцинат (редокс-потенциал $+30$ мВ), а также ацил-СоА — субстрат первой оксидоредукции в системе β -окисления жирных кислот. И сукцинат, и ацил-СоА-дегидрогеназы подают электроны в дыхательную цепь, минуя комплекс I, т.е. переносят электроны сразу на убихинон. В очень редких случаях редокс-потенциал окисляемого субстрата более положителен, чем даже у СоQ. Тогда восстановительные эквиваленты входят в цепь на уровне цитохрома c, так что только цитохромоксидазный генератор участвует в трансформации энергии. Примером может служить окисление аскорбиновой кислоты у животных или окисление метанола, ионов Fe^{2+} или нитрита у различных бактерий.

Приложение 4. Активные формы кислорода.

Природа АФК и пути их образования в клетке

Почти весь кислород, поглощаемый живыми организмами, превращается в воду. Это происходит в результате реакции молекулы O_2 с $4e^-$ и $4H^+$. Однако небольшая доля поглощенного O_2 , обычно не превышающая 1–2%, дает вместо воды анион супероксида (одноэлектронное восстановление O_2 до радикала $O_2^{\cdot-}$) или H_2O_2 (двухэлектронное восстановление O_2 до аниона пероксида O_2^{2-}). Этот, казалось бы, незначительный в общем балансе дыхания процесс играет важнейшую роль в регуляции физиологических функций организма и даже его судьбе. Дело в том, что анион супероксида и H_2O_2 могут превращаться в АФК, а именно в радикалы либо пергидроксила (HO_2^{\cdot}), либо гидроксила (OH^{\cdot}), а также в пероксинитрит ($ONOO^-$), способный давать радикал $\cdot ONOO$, синглетный кислород (1O_2) или все тот же OH^{\cdot} (рис. П-4.1).

ЧЕТЫРЕХЭЛЕКТРОННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КИСЛОРОДА ДО ВОДЫ

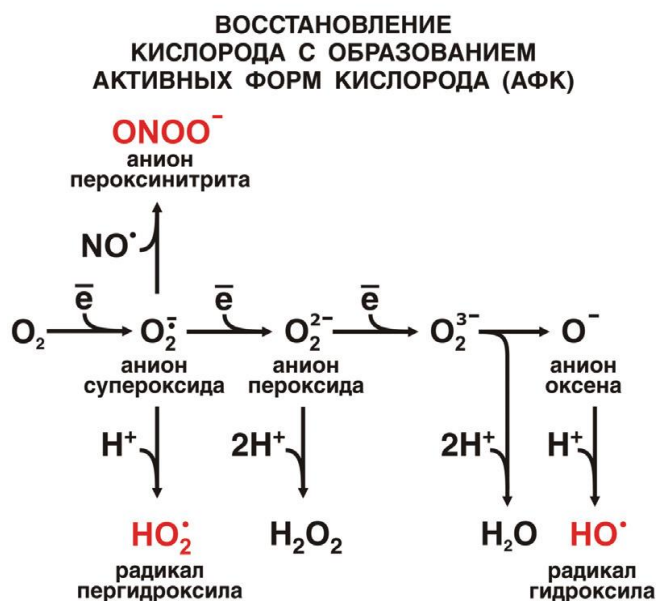


Рис. П-4.1 Образование активных форм кислорода.

В свою очередь, АФК атакуют самые различные компоненты клетки, включая ДНК, РНК, белки и липиды. Некоторые из АФК настолько агрессивны как окислители, что даже небольшой их доли в общем потреблении кислорода хватает для проявления вредоносного действия, последствия которого могут оказаться трагическими для митохондрии, клетки и даже для организма в целом. Ведь если 1% от тех 400 л O_2 , которые поглощает в день взрослый человек среднего веса, пойдут на образование не воды, а АФК, то это будет означать продукцию 4 л супероксида в день. Нетрудно представить себе последствия, если учесть, что такой продукт дальнейшего превращения супероксида как радикал гидроксила может соперничать по токсичности с «хлоркой», применяемой при дезинфекции. Первоначально считалось, что образование АФК — неизбежная «расплата» за аэробный образ жизни, поскольку мелкие, незаряженные и довольно гидрофобные молекулы O_2 , свободно проникающие через мембраны и даже накапливающиеся в них, чисто химически (неферментативно) могут окислять редокс-группы коферментов и белков, способные к одноэлектронному восстановлению кислорода. К таким группам относят полувосстановленные (семихинонные) формы убихинона, пластохинона, менахинона, флавинов, а также [Fe-S]-кластеры негемовых железопротеидов с редокс-потенциалами, близкими к таковому пары супероксид/кислород. Однако многочисленные публикации последних лет убедительно свидетельствуют о том, что если даже АФК и служат побочными продуктами метаболизма, то, тем не менее, их образование и уборка тщательно контролируются организмом. В результате концентрация АФК в организме может варьировать на порядки за счет работы специальных регулирующих систем.

В случае наиболее мощных генераторов АФК, таких как комплексы I и III дыхательной цепи (а также комплекса II, дегидрогеназы дигидролипоата и цитохрома P450), образование $O_2^{\cdot-}$ выглядит как «преждевременная утечка» электронов, которые вместо переноса по дыхательной цепи (или применительно к цитохрому P450 — участия в оксигенации субстрата) захватываются кислородом в процессе его одноэлектронного восстановления. Ввиду колоссальных объемов

кислорода, поглощаемых дыхательной цепью, даже очень небольшая их «утечка» должна привести к образованию таких количеств АФК, которые значительно больше тех, что генерируются ферментами, специализированными на восстановлении O_2 до $O_2^{\bullet-}$ или H_2O_2 , т.е. моноаминоксидазой внешней митохондриальной мембраны, NADPH-оксидазой плазмалеммы, оксидазами пероксисом, ксантиноксидазой и некоторыми другими ферментными системами (таблица П-4.1).

Фермент	Тип АФК	Чем является образование АФК?	Предполагаемый вклад в общую продукцию АФК организмом	Локализация
Комплекс I	$O_2^{\bullet-}$	Результатом утечки \bar{e} на O_2	Наибольший	Внутренняя часть внутренней мембраны митохондрий
Комплекс III	$O_2^{\bullet-}$	«	Довольно большой	Внешняя часть внутренней мембраны митохондрий
Комплекс II	$O_2^{\bullet-}$	«	малый	Внутренняя часть внутренней мембраны митохондрий
Дегидрогеназа дигидролипоата	$O_2^{\bullet-}$	«	«	Матрикс митохондрий
Цитохром P450	$O_2^{\bullet-}$	«	«	Эндоплазматический ретикулум печени, внутренняя мембрана митохондрий печени и коры надпочечника
NADPH-оксидаза	$O_2^{\bullet-}$	Одним из основных продуктов реакции	«	Внешняя мембрана клетки
Моноаминоксидаза	H_2O_2	«	«	Внешняя мембрана митохондрии
Оксидазы мочевой кислоты, D- и L-аминокислот	H_2O_2	«	«	Пероксисома
Ксантиноксидаза	$O_2^{\bullet-}$, H_2O_2	«	«	Молоко; цитозоль клетки

Таблица П-4.1. Генераторы АФК в живой клетке

Большему вкладу дыхательной цепи в общую генерацию АФК организмом соответствует и значительное количественное преобладание ферментов этой цепи над другими оксидазами и оксигеназами. Ферменты дыхательной цепи — один из основных компонентов

внутренней мембраны митохондрий, общая площадь которой в организме человека равна примерно 14 тыс. м². Прямые измерения распределения АФК в разных участках живой клетки показали, что, например, вспышка образования АФК при самоубийстве дрожжевой клетки первоначально происходит в ее митохондриях.

Как живые системы защищаются от АФК?

Традиционно в качестве защиты от АФК рассматривают прежде всего вещества-антиоксиданты, убирающие ядовитые формы кислорода. Результат взаимодействия АФК и антиоксидантов состоит в том, что АФК инактивируются, а антиоксиданты, как правило, выходят из строя, теряя свои защитные свойства. Антиоксидант гибнет, как бы прикрывая собой другие, более важные биомолекулы, такие, как ДНК, РНК, белки, фосфолипиды и т.п. Иногда возможна регенерация окисленного антиоксиданта в исходную активную форму. Антиоксиданты принято делить на водорастворимые, действующие в гидрофильных областях клетки (аскорбиновая кислота, SH-глутатион, цистеин и др.), и жирорастворимые, призванные защищать мембранные структуры (CoQ, пластохинон, витамины А, D, Е и К). Например, CoQH₂ может восстанавливать свободнорадикальные формы липидов, окисляясь в CoQ^{•-}. Полученный CoQ^{•-} регенерирует в исходный CoQH₂, восстанавливаясь дыхательной цепью.

В последнее время все больше внимания уделяется биологическим механизмам защиты от АФК, снижающим продукцию активных форм кислорода в клетке, а не убирающим уже образовавшиеся АФК. Все аэробные организмы располагают глубокоэшелонированной системой защиты от АФК путем предотвращения самой их генерации. Простейшим приемом служит снижение внутриклеточной концентрации кислорода. Дело в том, что цитохромоксидаза и другие терминальные оксидазы, восстанавливающие O₂ до H₂O, сохраняют максимальную активность вплоть до концентрации кислорода, составляющей всего несколько процентов от той, которая имеется в воде при нормальном атмосферном давлении. В то же время, скорость восстановления O₂ до O₂^{•-} в митохондриях линейно зависит от концентрации O₂. Вот почему

снижение в 10–20 раз уровня O_2 внутри клетки ведет к резкому торможению продукции $O_2^{\cdot-}$ без существенного торможения цитохромоксидазной реакции, а значит, и без уменьшения скорости дыхания и сопряженного с ним синтеза АТФ. И действительно, измерения концентрации O_2 в тканях животных показали, что эта величина примерно на порядок ниже, чем в воде, насыщенной воздухом, т.е. лежит в области В на рис. П-4.2.

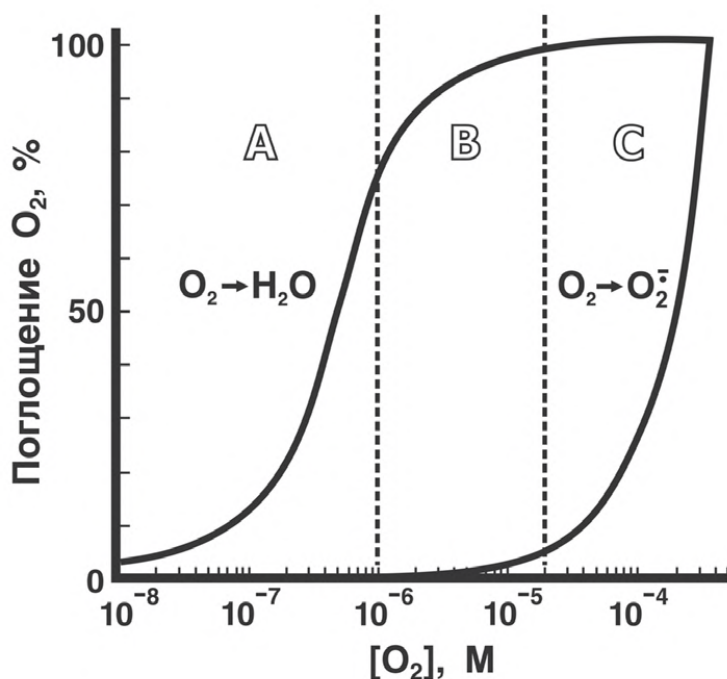


Рис. П-4.2. Ферментативное (четырёхэлектронное) и неферментативное (одноэлектронное) восстановление O_2 как функция от концентрации кислорода $[O_2]$. Концентрация O_2 , обеспечивающая полумаксимальную скорость ферментативного восстановления ($O_2 \rightarrow H_2O$), считается равной 3×10^{-7} М. Принято также, что скорость неферментативного восстановления ($O_2 \rightarrow O_2^{\cdot-}$) линейно повышается с ростом концентрации O_2 . Скорость поглощения O_2 при уровне O_2 , соответствующем атмосферному давлению кислорода (0,22 мМ), взята за 100%. При этом следует помнить, что абсолютная скорость поглощения O_2 , принятая за 100% для реакции $O_2 \rightarrow H_2O$, обычно по крайней мере на два порядка больше, чем для реакции $O_2 \rightarrow O_2^{\cdot-}$.

Эта область выгодно отличается как от области А (где $[O_2]$ слишком мала для поддержания высокой скорости цитохромоксидазной реакции),

так и от области С (где повышение $[O_2]$ приводит к развязыванию одноэлектронного восстановления кислорода без какого-либо выигрыша для цитохромоксидазы). В любой ткани, кроме легких, $[O_2]$ поддерживается на уровне существенно более низком, чем в равновесии с воздухом. Это происходит потому, что в покое скорость доставки O_2 от легких к другим органам специально удерживается в области значений, весьма далеких от максимально возможных. Скорость доставки O_2 резко возрастает при переходе от покоя к интенсивной работе. Улучшается вентиляция легких, усиливается работа сердца, растет скорость кровотока, расширяются кровеносные сосуды. Параллельно повышается потребление кислорода цитохромоксидазой из-за появления свободного АДФ. Но и в новых условиях соотношения скоростей потребления кислорода в тканях и его доставки оказываются отрегулированными таким образом, что $[O_2]$ в клетках не увеличивается выше 10% от насыщения на воздухе. При этом организм отслеживает концентрацию АФК в крови с помощью особых сенсоров, которые вызывают сужение сосудов в ответ на рост $[O_2^{\cdot-}]$.

Стратегия, описанная выше, невозможна для одноклеточных. Так, даже азотобактер, имеющий рекордную среди живых существ скорость дыхания, не в состоянии, как показал расчет, существенно понизить внутриклеточную $[O_2]$ из-за слишком короткой дистанции между цитозолем бактериальной клетки и внешней средой: поглощение O_2 цитохромоксидазой тотчас компенсируется потоком O_2 извне. Здесь на помощь приходит полисахаридная «шуба», окружающая клетку азотобактера. «Шуба» исключает конвекцию жидкости, омывающей непосредственно бактериальную стенку, что резко замедляет движение O_2 из среды к бактерии. Проблема защиты от кислорода стоит для азотобактера особенно остро в средах, не содержащих солей аммония. В этом случае азотобактеру, чтобы выжить, приходится восстанавливать молекулярный азот до аммиака, чем занимается специальный фермент — нитрогеназа. Последняя чрезвычайно чувствительна к O_2 , даже следы которого ее быстро инактивируют. Неудивительно, что именно в условиях фиксации N_2 азотобактер включает особую упрощенную дыхательную цепь, поглощающую кислород гораздо быстрее, чем делает

это «каноническая» цепь, составленная из комплексов I, III и IV. Простая цепь, получившая название цепи дыхательной защиты, состоит всего из двух ферментов: 1) несопряженной NADH-дегидрогеназы II с ее единственным редокс-центром (FAD), которая восстанавливает CoQ посредством NADH, и 2) bd-хинолоксидазы, окисляющей полученный CoQH₂ кислородом. Эта вторая реакция генерирует протонный потенциал с эффективностью $H^+/e^- = 1$, т.е. вдвое меньшей, чем у комплекса IV. В итоге цепь дыхательной защиты транспортирует всего 2H⁺ на каждую молекулу окисляемого NADH вместо 10H⁺ в случае «канонической» цепи. Следовательно, азотобактеру в условиях дыхательной защиты приходится окислять в 5 раз больше NADH, чтобы получить столько же АТФ, сколько синтезирует обычная дыхательная цепь.

Иной путь защиты от кислорода избрала кишечная палочка. Как было показано в нашей лаборатории Е.О. Будрене, эти бактерии в ответ на появление в среде H₂O₂ собираются в кластеры, каждый из которых состоит из тысяч отдельных клеток. Сигналом к движению бактерий навстречу друг другу служит градиент аттрактанта — аспарагиновой кислоты, которую они начинают выделять в среду при добавлении перекиси водорода. В результате на чашке с полужидким агаром образуется множество скоплений (кластеров) бактериальных клеток, каждый из которых состоит из большого количества отдельных бактерий. Кластеры могут образовывать правильные структуры различной формы, по-видимому, отражающие неравномерное распределение аспартата в агаре. Можно полагать, что внешние слои бактерий в кластере поглощают кислород, тем самым понижая его концентрацию в глубинных слоях кластера. В результате бактерии во внешних слоях жертвуют собой, прикрывая тех, кто оказался внутри кластера. В известном смысле аналогичная стратегия применяется в очень крупных мышечных клетках. Здесь митохондрии скапливаются непосредственно под внешней клеточной мембраной (сарколеммой). От этих скоплений вглубь клетки уходят длинные митохондриальные тяжи, связывающие субсарколеммальные митохондрии с межфибрилярными, локализованными внутри мышечного волокна, т.е. между пучками

актомиозиновых нитей. Предполагается, что кислород, поступающий в мышечную клетку, потребляется субсарколемальными митохондриями, дыхательная цепь которых образует протонный потенциал, который передается межфибрилярным митохондриям для синтеза АТФ.

Мягкое разобщение служит, по-видимому, одним из механизмов, снижающих продукцию АФК комплексами I и III. Как было показано в нашей лаборатории А. А. Старковым и соавторами, генерация перекиси водорода изолированными митохондриями сердца, окисляющими сукцинат, очень сильно зависит от величины разности электрических потенциалов ($\Delta\psi$) на митохондриальной мембране. В тех же опытах было установлено, что ингибитор комплекса I ротенон тормозит образование H_2O_2 на 80%, ингибитор комплекса III миксотиазол — на 15%, а разобщитель-протонофор — на 95%. Эти результаты позволили заключить, что 80% H_2O_2 образуется путем энергозависимого обратного переноса электронов комплексом I от сукцината (редокс-потенциал пары фумарат / сукцинат +0,03 В) к O_2 (редокс-потенциал пары $O_2 / O_2^{\cdot-}$ -0,3 В). Еще 15% от общего количества перекиси водорода возникает в Q-цикле при реакции семихиноновой формы убихинона ($CoQ^{\cdot-}$) с O_2 в условиях дыхательного контроля, когда высокая $\Delta\psi$ блокирует перенос электронов от гема b_L к гему b_H и тем самым предотвращает окисление $CoQ^{\cdot-}$ посредством гема b_L . Как тот, так и другой механизмы выключались, если несколько снижалась разобщителем, ингибитором сукцинатдегидрогеназы малонатом или включением процесса окислительного фосфорилирования добавкой АДФ. Есть основания полагать, что такого рода снижение $\Delta\psi$ *in vivo* может быть вызвано небольшим («мягким») разобщением дыхания и фосфорилирования жирными кислотами. Такое разобщение может опосредоваться АТР/АДФ- антипортером, аспартат/глутамат-антипортером а также некоторыми другими митохондриальными переносчиками анионов, транспортирующими не только анионы своих специфических субстратов (нуклеотидов, аминокислот и т.д.), но также и анионы жирных кислот.

Инактивация аконитазы супероксидом может быть следующей линией обороны митохондрий от АФК. Показано, что супероксид

вызывает окисление одного из четырех ионов негемового железа, имеющих в аконитазе — ферменте, катализирующем одну из первых реакций цикла Кребса. Такое окисление ведет к потере этого иона и обратимо инактивирует фермент. Неактивная аконитаза реактивируется, связывая ион Fe^{2+} . Выключение аконитазы супероксидом блокирует цикл Кребса в самом его начале. Поскольку именно цикл Кребса служит главным поставщиком электронов при дыхании, его блокада опустошает дыхательную цепь. Все ее электронные переносчики переходят в окисленную форму и уже не могут восстанавливать O_2 ни до H_2O , ни до $O_2^{\cdot-}$. В итоге тормозится генерация $O_2^{\cdot-}$, первичного предшественника митохондриальных АФК. Торможение аконитазы имеет еще одно следствие: в клетке накапливается цитрат — субстрат этого фермента. Цитрат — трехзарядный анион, образующий комплексы с Fe^{2+} и Fe^{3+} . Комплекс цитрат $^3-$ — Fe^{2+} способен к самоокислению посредством O_2 , превращаясь в еще более прочный комплекс цитрат $^3-$ — Fe^{3+} . Поэтому в аэробных условиях накопление цитрата должно способствовать уменьшению концентрации ионов Fe^{2+} , которые служат наилучшим донором электронов для восстановления иона пероксида (O_2^{2-}), завершающегося образованием радикала OH^{\cdot} — наиболее опасной формы АФК (см. выше, рис. П-4.1). Таким образом, выключив аконитазу, митохондрия достигает, во-первых, уменьшения образования $O_2^{\cdot-}$ и, стало быть, всех АФК, служащих производными супероксида, и, во-вторых, торможения генерации OH^{\cdot} .

Приложение 5. Предел Хейфлика, старение и теломеры.

Одним из признаков старения, играющим важную роль в падении работоспособности многих органов, является снижение клеточности, т.е. уменьшение с возрастом количества функционально активных, «профильных» клеток органа. Основной гипотезой, объясняющей этот феномен, является ограниченность пролиферативного потенциала дифференцированных клеток, или «предел Хейфлика», названный так в честь Леонарда Хейфлика, элегантно и однозначно показавшего в 1961 г на человеческих фибробластах, что число делений клеток в культурах ограничено и не превышает (для фибробластов) примерно 50 [126] (см. список литературы к приложению 5).

Природа «предела Хейфлика» оставалась загадкой до 1971 года, когда А.М. Оловников выдвинул теорию маргинотомии, согласно которой причиной остановки клеточного деления и старения в целом является следствием недорепликации последовательностей ДНК на концевых участках линейных хромосом [244]. Еще в конце 1930х годов Б. МкКлинток [220] и Г. Мёллером [230] было отмечено, что эти концевые участки, названные теломерами (от греческого *τελος* – «конец» и *μερος* – «часть»), играют важную роль в стабилизации хромосом. Дальнейшие исследования подтвердили, что длина теломер является важнейшим параметром, влияющим на жизнь и смерть клетки.

Теломеры.

В отличие от эубактерий и архей, хранящих генетическую информацию в виде кольцевых молекул ДНК, эукариотические организмы в процессе эволюции «предпочли» линейные хромосомы. Это породило сразу две серьезные проблемы: проблему защиты концов ДНК, которые в клетке воспринимаются как двуцепочечные разрывы, подлежащие репарации, и вышеупомянутую проблему укорочения ДНК в

процессе репликации, возникающей из-за неспособности ДНК-полимеразы синтезировать копию ДНК с самого начала и нуждающейся в праймере для инициации процесса синтеза. Для решения этих проблем эволюция изобрела теломеры – расположенные на концах хромосом многочисленные тандемные повторы короткой высококонсервативной последовательности нуклеотидов (TTAGGG у человека и других позвоночных), а также комплекс связанных с ними белков. При рождении длина теломерных повторов у человека составляет 10-15 тысяч пар оснований; у лабораторных мышей и крыс теломеры заметно длиннее – 20-150 тысяч пар оснований [251].

Механизм борьбы с недорепликацией был открыт в середине 1980х годов, когда обнаружилось, что в клетках одноклеточного организма тетрахимены присутствует фермент, способный наращивать теломерные участки ДНК [109]. Этот фермент, названный впоследствии теломеразой, представляет собой РНК-белковый комплекс, обладающей обратной транскриптазной активностью: для синтеза теломерной ДНК он использует в качестве матрицы связанную с ферментом молекулу РНК, последовательность которой соответствует таковой теломерных повторов [110]. Дальнейшие исследования показали, что ген теломеразы присутствует во всех изученных эукариотических организмах.

Практически в то же время появились и первые экспериментальные подтверждения гипотезы Оловникова об укорочении теломер в процессе старения. Оказалось, что длина теломер в сперматозоидах человека заметно превышает таковую в соматических клетках взрослого организма [61]. Ряд последовавших за этим открытием экспериментов подтвердил связанное с делением клеток уменьшение длины теломер в фибробластах, клетках крови, кишечника и ряда других тканей (см. обзор [9]). Эти результаты указывали на неспособность соматических клеток человека поддерживать в процессе деления длину теломер, в отличие от клеток зародышевой линии. Также подтвердил этот вывод и тот факт, что у человека экспрессия теломеразы и теломеразная активность наблюдается только в половых клетках, клетках эмбриональной ткани и стволовых клетках [7]. (Однако у некоторых

животных, в том числе у мышей, крыс [48,267,64,108], кур [369] и лягушек [24] некоторая теломеразная активность наблюдается и в соматических клетках).

Решающее значение для доказательства роли теломеразы в обеспечении неограниченного репликативного потенциала сыграли эксперименты, в которых ген этого фермента был активирован в культуре соматических клеток человека [20,368]. Оказалось, что теломеразная активность позволяла клеткам в культуре преодолеть предел Хейфлика и продолжать делиться. Скорость укорочения теломер зависит от многих факторов, и клеточное деление – лишь один из них. Здесь следует отметить, что теломеры и при делении клетки обычно укорачиваются значительно сильнее, чем можно было бы предполагать исходя только из феномена недорепликации: за одно деление соматических клеток человека теломеры уменьшаются на 20-200 нуклеотидных пар [132].

Оказалось, что важной причиной укорочения теломер является стресс, прежде всего окислительный. ДНК теломер особенно подвержена повреждениям, т.к. комплекс связанных с теломерами белков предположительно мешает доступу ферментов репарации [371,145]. Для человека показана достоверная отрицательная корреляция между уровнем стресса и длиной теломер [88]. Также было установлено, что у людей регулярная физическая нагрузка коррелирует с более медленным укорочением теломер [174,247].

Сокращение длины теломер ниже определенного предела приводит к остановке клеточного деления. Происходит это, однако, не из-за постепенного «съедания» кодирующей области ДНК вследствие недорепликации. Минимальная длина теломер в клетках человеческого организма составляет около 500 пар оснований [7]. Показано также, что длина теломер, начиная с которой дальнейшее укорочение приводит к нестабильности генома, слиянию хромосом и иным аномалиям, составляет примерно 13 теломерных повторов (около 100 пар оснований) [42].

Механизм остановки клеточного деления при достижении определенной, минимальной длины теломер до конца не ясен, и включает много факторов, среди которых важнейшую роль играет «страж генома» – белок p53, а также белки p21, p16INK4A и pRb (рис. П-5.1) [306]. Все они являются ключевыми регуляторами клеточного ответа на разные виды стресса (в том числе на повреждение ДНК) и в защите от трансформации клетки в раковую.

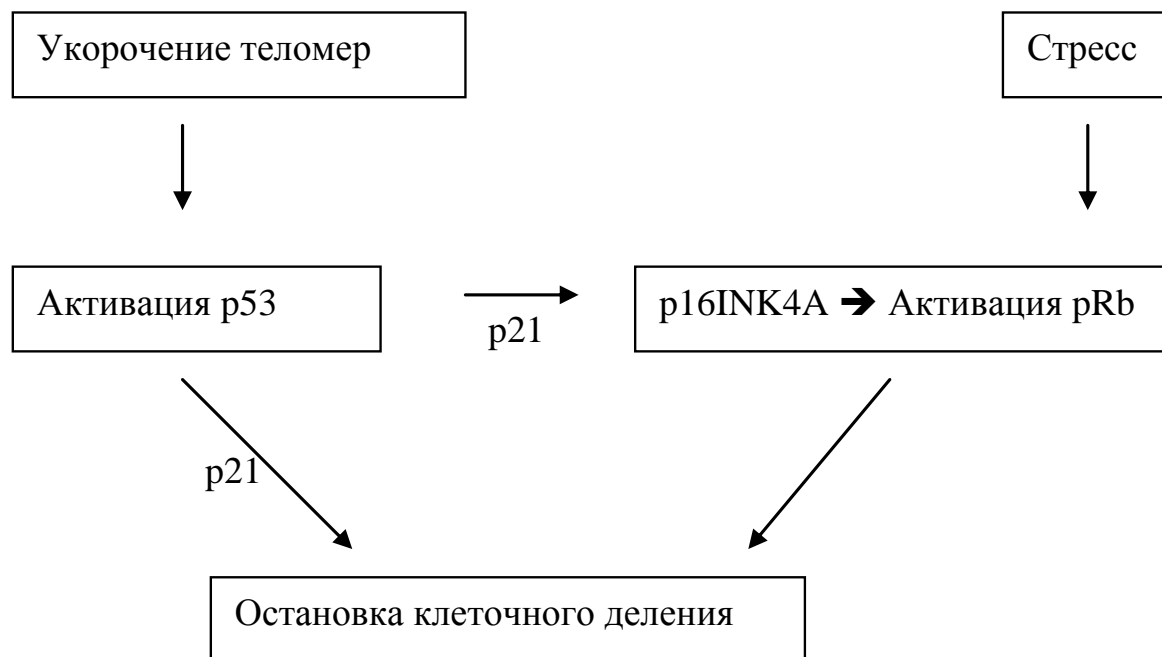


Рис. П-5.1. Гипотетическая схема механизма остановки клеточного деления в ответ на укорочение теломер (адаптировано из M. Shawi, C. Autexier [306]).

Ограничение клеточного деления, не допускающее бесконтрольную пролиферацию и рак, является, по-видимому, одной из основных функций сокращения теломер в соматических клетках *in vivo* [7]. На это указывает экспрессия теломеразы и присутствие теломеразной активности в клетках более чем 90% раковых опухолей (см. также обзор [307]). Эксперименты на мышах выявили, что потеря теломеразной активности (при условии нормального уровня активности белка p53) повышала устойчивость животных к раковым заболеваниям [216]. Существенно, что вероятность возникновения рака в пересчете на одну

клетку у мышей и крыс (экспрессирующих теломеразу в соматических клетках) на порядки выше, чем у человека.

Старение.

Вскоре после открытия предела Хейфлика появились теории «клеточного старения», объяснявшие феномен падения жизненных функций организма с возрастом снижением репликативного потенциала его клеток. Исследования теломер и теломеразы дали объяснение феномену предела Хейфлика, что вызвало рост интереса к этому ферменту со стороны медиков и геронтологов. Было выяснено, что у человека дефект даже в одном из аллелей генов теломеразы приводит к патологиям, из которых наиболее распространен врожденный дискератоз. Причиной этого вероятно является жесткая регуляция экспрессии теломеразы (как ее белкового, так и РНК-компонента) [7].

Кроме того, была выявлена корреляция между чрезмерно укороченными теломерами и частотой ряда возраст-зависимых заболеваний [7]. Одной из наиболее ярких работ по роли теломеразы в процессе старения стали эксперименты, в которых с помощью суперэкспрессии теломеразы была увеличена продолжительность жизни мышей, при условии одновременного усиления антираковой защиты [357]. Следует отметить, что наличие компромисса между защитой от рака и замедлением старения есть не только в случае теломеразы. Другим известным примером является белок p53, который с одной стороны является ключевым звеном антираковой защиты, а с другой – ускоряет старение [365].

Не менее удивительные результаты были получены в группе Марии Бласко: исследователям удалось замедлить старение и продлить жизнь у взрослых мышей с помощью повышения уровня экспрессии теломеразы [15]. Немаловажно, что в этой работе «теломеразная генная терапия», осуществлявшаяся с помощью обработки животных аденоассоциированным вирусом, оказалась эффективной не только для взрослых (1 год), но и для старых (2 года) мышей: медианная

продолжительность жизни после обработки вирусом возросла на 24% и на 13% соответственно. Примечательно, что при этом терапия не привела к увеличению частоты возникновения злокачественных образований [15].

Но, несмотря на всю привлекательность гипотезы о неуклонно сокращающихся теломерах как молекулярных часах клетки, многие ее аспекты остаются неясными, а ряд фактов вступает с ней в противоречие. Как уже было отмечено выше, у мышей и крыс теломеры почти на порядок длиннее, чем у человека, а теломераза активна и в соматических клетках. Однако стареют эти грызуны значительно быстрее людей. Эксперименты на мышах, у которых был удален ген теломеразы, показали, что животные жизнеспособны и плодовиты в течение 6 поколений [18]. Скорость укорочения теломер у мутантных животных составила 4.8 ± 2.4 тысячи пар оснований на поколение, что сравнимо со скоростью укорочения теломер у человека. В культуре клеток из мутантных животных в более поздних поколениях наблюдался рост частоты хромосомных aberrаций, однако влияния укорочения теломер на значение предела Хейфлика не было выявлено. Этот факт, а также ряд других наблюдений [7] указывают, что укорочение теломер является далеко не единственным механизмом ограничения пролиферации соматических клеток.

Следует также отметить, что экспериментальные доказательства роли феномена предела Хейфлика в старении многоклеточных организмов достаточно немногочисленны, и интерпретация данных, полученных на культурах, где клетки подвергаются ряду нефизиологических стрессовых факторов, требует осторожности [72]. В частности, показано, что снижение концентрации кислорода от обычного значения 20% до 1% приводило к замедлению репликативного старения фибробластов человека [293], а также что концентрация кислорода ограничивает пролиферацию в культуре мышинных фибробластов [256].

Однако теломеры могут играть важную роль в процессе старения и вне контекста ограничения пролиферативной активности. Как было

отмечено выше, теломерные участки ДНК хромосом более уязвимы для различных вредоносных стрессовых факторов, в том числе АФК. Таким образом, теломеры могут служить индикатором стресса в клетке, генерируя сигнал «повреждение ДНК!» при относительно низком уровне стресса, еще не слишком опасном для остальной хромосомной ДНК.

Заключение

Укорочение теломер является важным (но не единственным!) физиологическим механизмом, задействованным в ограничении пролиферации соматических клеток и предотвращении возникновения рака. Весьма вероятно, что этот феномен приводит также к сокращению с возрастом числа функциональных клеток в ряде органов, и – как следствие – к снижению жизнеспособности организма, т.е. к старению.

Интересным вопросом, связанным с эволюционным значением теломер, является причина перехода от кольцевой ДНК к линейной. Согласно гипотезе Боулза [25], этот переход – ни что иное, как возникновение первой «программы старения» у ранних, одноклеточных форм жизни: неуклонное укорачивание ДНК при каждом следующем делении приводит в итоге к падению жизнеспособности, и тем самым ускоряет смену поколений.

Однако универсальность данного механизма старения представляется маловероятной. Об этом свидетельствует отсутствие ускоренного старения у мышей, лишенных теломеразы. Еще один пример: у нематоды *Caenorhabditis elegans* вообще отсутствует деление соматических клеток во взрослом состоянии, что никак не мешает прогрессирующему старению этого хорошо изученного модельного организма.

К сожалению, наши знания о роли теломер в жизни и смерти клеток пока недостаточны для построения полной непротиворечивой картины. Поэтому исследование теломер остается одной из

интереснейших и многообещающих областей клеточной и молекулярной биологии.

Приложение 6. Физические упражнения, митохондрии и старение.

Старение, равно как и ряд нейродегенеративных заболеваний (в том числе, болезни Альцгеймера и Паркинсона), сопровождается хронической воспалительной реакцией, ростом уровня АФК в тканях и прогрессирующей дисфункцией митохондрий. Все это приводит к снижению уровня синтеза АТФ, повышению апоптозной активности и клеточной гибели. Одна из достаточно эффективных мер противодействия этим негативным явлениям – это регулярные физические тренировки на выносливость. Помимо очевидного благотворного влияния на физическую форму человека и здоровье в целом, такие тренировки снижают вероятность возникновения патологий сердца [32,6], болезни Альцгеймера [270,215] и целого ряда хронических заболеваний, в том числе и связанных с воспалительными реакциями [23,234]. В исследовании на небольшой выборке (28 человек) добровольцев было также показано, что у пожилых людей, регулярно выполнявших физические упражнения, ускоряется заживление ран [84]. Этот эффект был затем подтвержден в экспериментах на мышах: у пожилых (18 месяцев) животных, подвергавшихся физической нагрузке, раны заживали быстрее, а также наблюдалось снижение воспалительной реакции [151].

Прояснение молекулярного механизма, обуславливающего положительное влияние продолжительной физической нагрузки, является одной из активно развивающихся областей современной физиологии. Уже ясно, что центральную роль в этом механизме играет стимуляция биогенеза митохондрий [344] и митохондриальных функций

в целом, а также повышение эффективности контроля уровня АФК [6,215].

Показано, что у мышей, подвергавшихся регулярной тренировке на выносливость (бег 45 мин - 2 часа в день, 5 дней в неделю, в течение 8 недель начиная с 3х-месячного возраста), возрастают уровень митохондриальных транскрипционных факторов, количество митохондриальной ДНК и продукция АТФ митохондриями мышц; повышается устойчивость к глюкозе и увеличивается общий уровень физической активности [55]. Было также установлено, что у взрослых (20 мес.) и старых (30 мес.) крыс регулярные физические упражнения (8 недель) приводили к снижению уровня повреждения ДНК, активации систем репарации, повышению устойчивости к окислительному стрессу, и снижению возраст-зависимого роста уровня 8-окси-2'-деоксигуанозина (8-OHdG) в мышцах [271].

Примечательно, что физическая нагрузка также стимулирует биогенез митохондрий мозга: у молодых (2 мес.) мышей, в течение 8 недель подвергавшихся физической нагрузке (1 час в день, 6 дней в неделю), в тканях мозга заметно увеличивалось количество митохондриальной ДНК, а также иРНК ряда белков-маркеров митохондриального биогенеза [344]. Возможно, именно это явление обуславливает благоприятный эффект физической нагрузки при развитии возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний [215].

Исследования последних лет выявили ряд деталей молекулярного механизма вышеописанного положительного действия физической нагрузки [120]. При сокращении мышц происходит выход кальция из саркоплазматического ретикулула; это влияет на активность кальций-зависимых ферментов, в частности – кальций/кальмодулин-зависимых киназ. В результате изменяется профиль фосфорилирования ряда транскрипционных факторов и их ко-активаторов, в том числе – белка PGC-1 α , одного из основных регуляторов биогенеза и функций митохондрий [120].

Белок PGC-1 α был открыт в 1998 году как индуцируемый холодом ко-активатор ядерного рецептора PPAR- γ , контролирующего развитие и метаболизм жировой ткани и мышц [268]. Основной функцией PPAR- γ , как и любого ядерного рецептора, является регуляция транскрипции: связывая низкомолекулярные соединения, PPAR- γ изменяет своё сродство к определенным участкам геномной ДНК [181].

Дальнейшие исследования показали, что к факторам, стимулирующим образование PGC1- α , относится не только холод, но также физическая нагрузка и голодание [147], и что помимо контроля термогенеза, PGC1- α вовлечен в регуляцию экспрессии множества генов, в том числе – ответственных за образование митохондрий [147,9], за метаболизм жиров и глюкозы [194], и за контроль суточных ритмов (гены «биологических часов») [196]. Этот белок взаимодействует с разнообразными транскрипционными факторами и участвует в регуляции функций митохондрий [378]; его экспрессия повышается при регулярных упражнениях на выносливость. PGC-1 α , вероятно, регулирует как кратковременные, так и долговременные реакции организма на физическую нагрузку: его уровень достаточно быстро возрастает в работающих мышцах и падает при расслаблении, но регулярные упражнения на выносливость приводят к его устойчивому повышению [290].

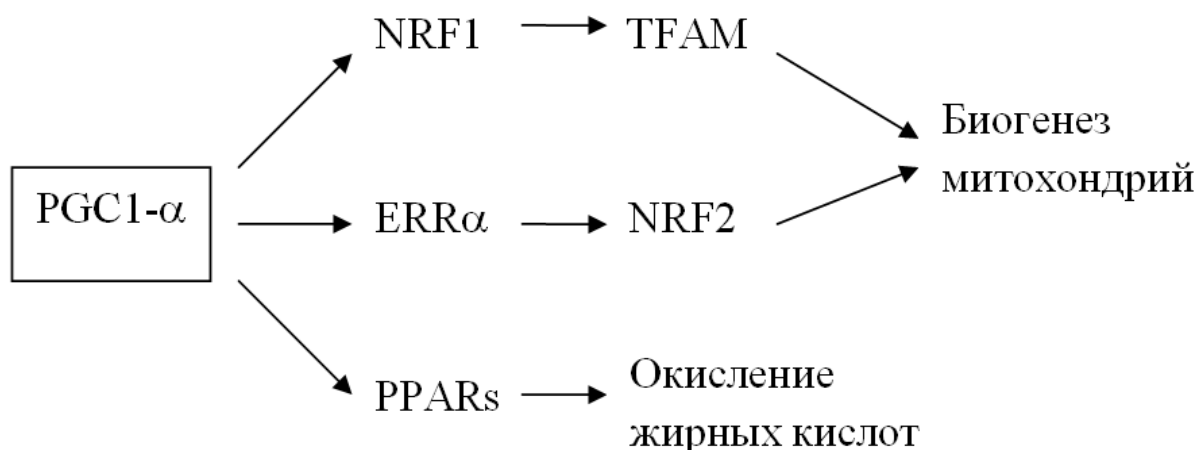


Рис. П-6.1. Регуляция биогенеза митохондрий через PGC-1 α (адаптировано из [379]). NRF – ядерный дыхательный фактор (Nuclear Respiratory Factor), ERR α – ядерный рецептор, родственник эстрогеновому рецептору альфа (Estrogen Related Receptor α), TFAM – митохондриальный фактор транскрипции А, PPARs – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)

Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают, что PGC-1 α является «узловым» регулятором биогенеза и функций митохондрий: несколько разнообразных сигналов индуцируют его экспрессию, а он, в свою очередь, способен активировать несколько регуляторных путей через взаимодействие с ядерными рецепторами (Рис. П-6.1) [379].

У мышей делеция гена PGC1- α не является летальной, но приводит к торможению постнатального развития сердца и медленных волокон скелетных мышц, а также снижению количества и функциональности митохондрий в них; выносливость животных при длительной физической нагрузке также была заметно снижена. С возрастом у мутантных мышей наблюдались ожирение и нарушение способности восстанавливать температуру тела после охлаждения [183]. Все это подтверждает важную роль PGC1- α в биогенезе и поддержке функциональности митохондрий.

Кроме того, при кратковременном голодании у таких мышей развивалась жировая инфильтрация печени (стеатоз). Примечательно,

что, несмотря на ожирение, развитие инсулинорезистентности в ответ на богатую жирами диету у мутантных мышей было менее выражено, чем у контрольных мышей дикого типа [183]. Сходные результаты были получены в экспериментах на мышах при избирательном отключении гена PGC-1 α в скелетных мышцах [397]; индукция синтеза PGC-1 α в мышцах предотвращала развитие таких возраст-зависимых изменений, как саркопения, падение митохондриальных функций, снижение чувствительности к инсулину, ухудшение нейро-мышечной передачи и др. [381].

PGC-1 α способен стимулировать биогенез митохондрий не только в ответ на физическую нагрузку. Так, эксперименты на тринадцатиполосном суслике *Ictidomys tridecemlineatus* показали, что PGC-1 α играет важную роль в сохранении мышечной функции во время зимней спячки этого животного при полном отсутствии мышечной нагрузки [390].

Следует, однако, отметить, что PGC-1 α -путь – не единственный сигнальный каскад, связывающий физическую нагрузку и стимуляцию митохондриальных функций. У мышей с нокаутированным в скелетных мышцах геном PGC-1 α наблюдалось, несмотря на отсутствие этого фактора, индукция биогенеза митохондрий посредством упражнений на выносливость [288].

Поскольку центральным элементом механизма действия физической нагрузки как способа предотвращения патологических возрастных изменений являются митохондрии, неудивительно, что этот метод оказывается наиболее эффективен для защиты таких энергоемких и зависимых от митохондрий органов, как сердце, мышцы и мозг. Но еще более выраженное благотворное действие физические упражнения оказывают при ряде митохондриальных патологий .

Так, в опытах на мышах с митохондриальной миопатией, вызванной дефектом в цитохромоксидазе, упражнения на выносливость приводили к повышению уровня АТФ в тканях, а также к замедлению развития патологии и к увеличению продолжительности жизни [380].

Еще более значительный положительный эффект упражнений на выносливость наблюдался на «мутаторных» мышах с дефектом в домене ДНК-полимеразы γ , отвечающем за коррекцию ошибок при синтезе митохондриальной ДНК [292]. У этих мышей резко повышалось количество мутаций в митохондриальной ДНК, что приводило к дисфункции митохондрий, ускоренному старению и сокращению продолжительности жизни: уже на 6-ой месяц жизни у них наблюдались такие признаки старения, как поседение и облысение, снижение подвижности, потеря веса и общий физический упадок. Однако «мутаторные» мыши, которых начиная с трехмесячного возраста подвергали вынужденной физической нагрузке (45 минут 3 раза в неделю в течение 5ти месяцев), в возрасте 8ми месяцев были фенотипически неотличимы от контрольных мышей дикого типа. Упражнения также предотвратили раннюю смертность у «мутаторных» мышей и привели к значительному снижению количества точечных мутаций в митохондриальной ДНК. Кроме того, упражнения предотвращали возраст-зависимое снижение общего количества митохондриальной ДНК [292].

У человека упражнения на выносливость также оказывают благотворный эффект при ряде митохондриальных патологий. В нескольких исследованиях было показано, что физическая нагрузка может применяться для терапии митохондриальной миопатии [138,137]. Было также установлено, что регулярная физическая нагрузка коррелирует с более медленным укорочением теломер [174,247].

Приложение 7. Самые свежие новости

П.7.1 Голый землекоп: разгадка жгучей тайны В. Горбуновой и А. Селуяновым?

Голый землекоп - уникальное млекопитающее (из отряда грызунов) размером с мышь. Имеет максимальную продолжительность жизни более 32 лет, что по крайней мере в 8 раз превышает таковую для мышей. У землекопов 1) не описано случаев заболеваний раком и 2) отсутствуют практически все известные науке старческие болезни. В 2013 г В. Горбунова, А. Селуянов и сотрудники обнаружили ту особенность голого землекопа, которая могла бы объяснить сразу оба упомянутые выше удивительные свойства, а с ними и необычайное долгожительство этого африканского зверька [356].

Оказалось, что *гиалуронан*, внеклеточный неразветвленный полисахарид, состоящий из димеров глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, а) имеет в пять раз большую молекулярную массу, чем у мыши, морской свинки и человека, б) быстрее образуется гиалуронанситазой-2 из-за измененной первичной структуры этого фермента, в) медленнее распадается благодаря сниженной активности ферментов, расщепляющих этот полисахарид, и г) прочнее связывается с сигнальными гиалуронановыми рецепторами на поверхности клеток. Также было выяснено, что сигнал, передаваемый высокомолекулярным гиалуронаном, связавшимся с рецептором, противоположен по знаку сигналу от низкомолекулярных гиалуронанов. Он тормозит митоз и препятствует воспалению, в то время как мелкие гиалуронаны стимулируют как митоз, так и воспаление. Крупные гиалуронаны – ключевой компонент раннего контактного торможения размножения клеток – явления, обнаруженного в той же группе и объясняющего природу устойчивости землекопов к раковым заболеваниям [299]. Поразительно, что те же вещества оказались ответственными за предотвращение также и других возрастных патологий, а значит и

отсутствие старения у этого животного, вероятность смерти которого не увеличивается с возрастом.

Параллельно была решена еще одна загадка жизни голого землекопа: его клетки не уходят в апоптоз при добавлении перекиси водорода к клеточной культуре. Как утверждает В. Горбунова (личное сообщение), достаточно регулярно отмывать клетки землекопа от гиалуронана, чтобы H_2O_2 вновь стала индуктором их апоптоза. Антиапоптозный эффект гиалуронана может объясняться как прямым антиоксидантным действием полисахарида, свойственным сахарам, так и нарушением апоптозного каскада под действием сигнала от АФК, посылаемого внутрь клетки рецептором, связавшим гиалуронан (вспомним упомянутое выше противовоспалительное влияние крупных гиалуронанов). Второе объяснение представляется нам более правдоподобным, т.к. дает ключ к пониманию еще одного парадокса голого землекопа: уровень митохондриальных активных форм кислорода (мАФК) и продуктов перекисного окисления у землекопа *выше*, чем у мыши, в результате чего он выпадает из правила «много АФК – мало живешь» (см. рис. П.6.5.2 на 164 странице нашей книги). Можно полагать, что у землекопа апоптозный каскад выключен где-то после АФК и продуктов окисления ими клеточных компонентов. Торможение апоптоза гиалуронаном препятствует уменьшению количества клеток в органах и тканях, тормозя, тем самым, реализацию программы старения (рис. П.7.1).

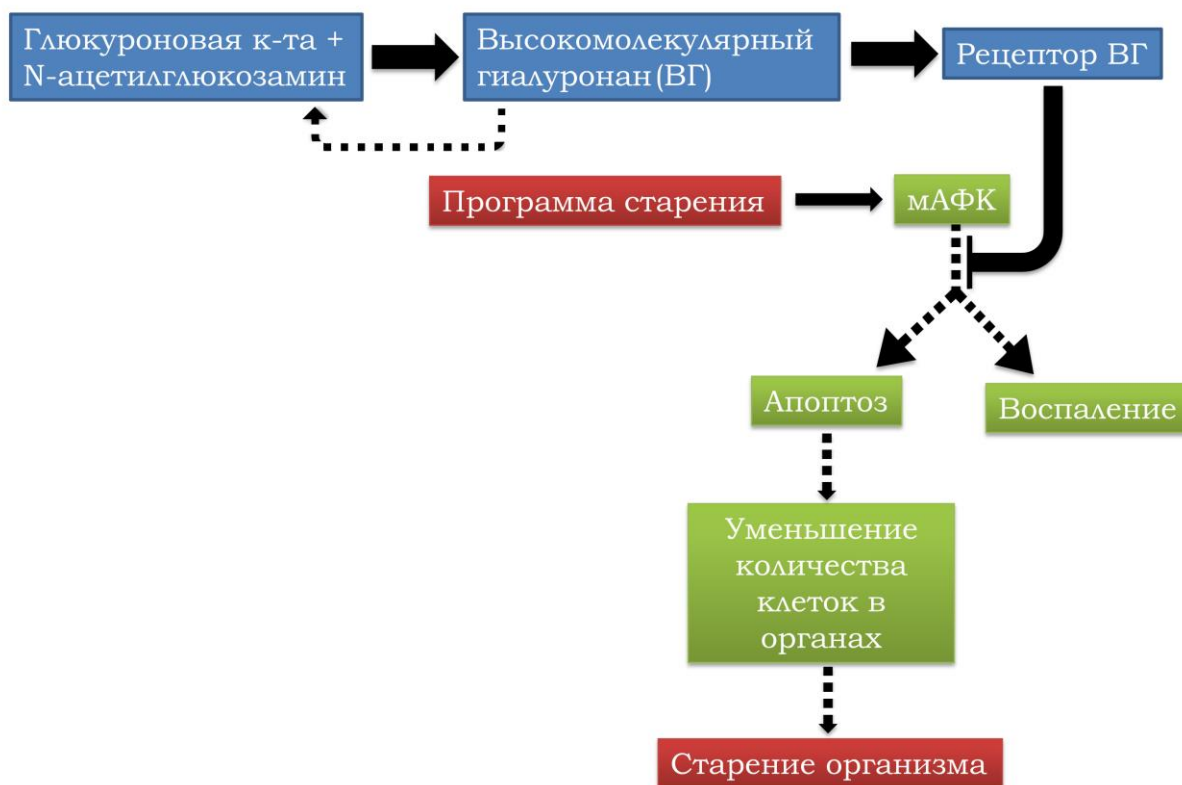


Рис. П.7.1. Предполагаемый механизм торможения старения у голого землекопа: роль гиалуронана и мАФК. Толстыми стрелками показаны процессы, стимулированные у голого землекопа, а пунктиром – заторможенные посредством ВГ.

В конце октября 2013 г. В. Горбунова, А. Селуянов и их сотрудники из Рочерстерского университета в США опубликовали еще одно сообщение [10], на этот раз об открытии необычных свойств структуры и функции рибосомы голого землекопа. Оказалось, что молекула РНК большой (28S) субчастицы этих рибосом разрезана на две части, одна из которых достроена в месте разрыва уникальной рибонуклеотидной последовательности длиной в 118 нуклеотидов. Измененная рибосома землекопа образует белок с той же скоростью, что и обычная, но при этом делает гораздо меньше ошибок в считывании информационной РНК. Подобная (но не идентичная) структура рибосомы была ранее обнаружена у южноафриканского крысосопоподобного грызуна туко-туко (*Ctenomys*), но пока не известно, как это сказывается на точности работы рибосом зверька. Туко-туко,

как с землекоп, живет большими колониями (до 200 особей), но каждая пара занимает отдельную нору, в которой она успешно размножается, т.е. репродуктивная способность, в отличие от землекопа, не монополизирована царицей. Продолжительность жизни туко-туко всего 3 года, что более чем на порядок короче, чем у землекопа. Принципиальное значение для интерпретации полученных данных будет иметь измерение точности работы рибосом туко-туко.

П.7.2 Никотинамидмононуклеотид (NMN) – новый геропротектор

В декабре 2013 г Синклер и коллеги из Гарвардского медицинского факультета в Бостоне описали [106] резкое снижение концентрации NAD^+ в клетках скелетных мышц мышей. Такое снижение предотвращалось ограничением питания или внутривенным введением старому животному высокой концентрации никотинамидмононуклеотида (NMN) – предшественника NAD^+ при его биосинтезе. Падение $[NAD^+]$ сопровождалось появлением в мышцах больших количеств транскрипционного фактора HIF-1 α , чему предшествовало снижение уровня SIRT1 – митохондриальной деацетилазы, активируемой посредством NAD^+ . Все эти изменения, инициированные снижением $[NAD^+]$, приводили к торможению синтеза субъединиц цитохромоксидазы, кодируемых митохондриальной ДНК. Длинный каскад ключевых регуляторов метаболизма, включающийся при старении в мышцах, не оставляет сомнений в том, что здесь речь идет о программе, не уступающей по сложности апоптозу.

П.7.3 «Ноев ковчег» профессора Оуэна Джонса

В Nature от 9 января 2014 г. [139] авторы сравнили возрастные кривые вероятности смерти и плодовитости для 46 различных видов эукариот: 11 млекопитающих, 12 других позвоночных, 10 беспозвоночных и 13 растений. Как и следовало ожидать, большинство наиболее исследованных видов, включая человека, шимпанзе, бабуинов, львов, дрозофил и нематод *C. elegans*, характеризуются ростом смертности и падением плодовитости по мере старения индивида. Однако выявлены также группы видов явно не подчиняющиеся этому правилу. Так, смертность и плодовитость практически не зависят от возраста у гидры (*Hydra magnipapillata*), рака-отшельника (*Pagurus longicarpus*), мухоловки-белошейки (*Ficedula albicollis*), рододендрона (*Rhododendron maximum*), красноногой лягушки (*Rana aurora*), морского ушка (*Haliotis rufescens*). Плодовитость растет на фоне увеличивающейся смертности у королевского оленя (*Capreolus capreolus*), сосны (*Pinus sylvestrum*), пальмы (*Genoma orbignyana*). Бывает, что смертность растет, а плодовитость не меняется. Таковы желтый бабуин (*Perio cynocephalus*), белобрюхий стриж (*Apus melba*), и человеческая вошь (*Pediculus humanus*). Описаны достоверные случаи, в которых смертность при старении остается постоянной, а плодовитость растет. Таковы желтобрюхий сурок (*Marmota flaviventris*), большая синица (*Parus major*), горная трава *Borderia*, зверобой (*Hypericum cumulicola*), лебеда (*Atriplex acanthocarpa*), полевка (*Microtus oeconomus*). Но наиболее поразительны случаи, когда с возрастом смертность падает, а плодовитость увеличивается (т. наз. «отрицательное» старение). Такие соотношения выявлены у пустынной черепахи (*Gopherus agassizii*), мексиканского дуба (*Quercus rugosa*), бурой водоросли ламинарии (*Laminaria digitata*), калины вильчатой (*Viburnum furcatum*) и красного коралла (*Paramuricea clavate*).

Примечательно, что вариабельность возрастных зависимостей практически не зависит от положения вида на эволюционном дереве:

она присуща представителям различных классов как позвоночных, так и беспозвоночных животных, а также растений. К сожалению, в «списке Джонса» отсутствует голый землекоп. По нему не опубликовано сведений по возрастной динамике плодовитости, а ордината в единственном графике смертности как функции от возраста откалибрована по мнению Джонса и его коллег [139], не совсем понятным способом. В то же время, нет сомнений, что этот мелкий грызун живет несравнимо дольше, чем мышь (более 32 лет), не болеет раком, сердечно-сосудистыми недугами, диабетом и другими патологиями, смертельными для обычных млекопитающих. Несомненное практическое преимущество голого землекопа по сравнению с нестареющими видами из «списка Джонса» в том, что это небольшое млекопитающее, легко переносящее жизнь в виварии.

Еще один важный результат, выявленный Джонсом и сотрудниками, - разнообразие списка нестареющих видов по сложности устройства их организмов и максимальной продолжительности жизни. При этом особенно важно, что среди нестареющих есть примеры существ, плодовитость которых заметно растет с возрастом, т.е. они живут не только долгой, но и в прямом смысле плодотворной жизнью.

В целом работа О. Джонса и др. – новый сильнейший довод в пользу мысли о необязательности старения для живых организмов. Она отлично согласуется с концепцией старения как факультативной биологической программы, используемой видами для ускорения их эволюции в тех условиях существования, которые требуют такого ускорения.

Предметный указатель.

- AGE, 173
рецепторы. См. RAGE
age-1. См. ген *age-1*
AIF, 281
Araf-1, 138, 282
Apus melba, 325
- Arabidopsis thaliana*, 19, 21, 124, 125, 126, 249
Arctica islandica, 33
Atriplex canthocarpa, 325
- Bacillus subtilis*, 119
Bax, 282
Bcl-2, 282
Bcl-XL, 282
bd-хинооксидаза, 303
Borderea pyrenaica, 155
C₁₂R1, 190, 226, 227, 236, 242
C₁₂TRP, 190, 194, 231
Capreolus capreolus, 325
- Caenorhabditis elegans*, 48, 115, 221
Cistus clusii, 155
Ctenomys, 323, 324
DAF-16, 222
DMMitoQ, 203
Echium, 127
EDF, 287
Ellobius talpinus, 241
FDA, 245
FOXO, 222
Ficedula albicollis, 325
FtsZ, 285
Genoma orbignyana, 325
Gophenus agassizii, 325
- Gracilinanus microtarsus*, 131
Haliotis rufescens, 325
- Heterocephalus glaber*, 34, 56, 143, 159, 164, 171, 321, 322, 323
Homo sapiens liberatus, 247
Hydra magnipapillata, 325
Hypericum cumulicola, 325
- Ictidomys tridecemlineatus*, 321
Laminaria digitata, 325
- LexA*, 285
Lit, 288
Marmota flaviventris, 325
- mazEF*, 287
Melanopsis spretus, 148
Microtus oeconomus, 325
- MitoQ*, 186, 187, 203, 205, 230
N-ацетилцистеин, 200, 201, 231
NADH, 181, 293, 294, 295, 303
NADH-CoQ-редуктаза, 293
NFκB, 175
Nigella sativa, 204
Nothobranchius, 133
Nothobranchius furzeri, 133
Nothobranchius kuhntae, 133
Nothobranchius rachovii, 133
NRF1, 320
N-ацетилцистеин, 200, 201, 231
Octopus hummelincki, 22
omi, 281
ONOO⁻, 297
OXYS. См. крысы линии *OXYS*
Pagurus longicarpus, 325
Pagurus longicarpus, 325
Paramuricea clavata, 325
Parus major, 325
- p16^{INK4A}*, 309
p21, 309
p53, 200, 231, 309, 310
p66shc, 167, 169
PGC-1α, 319, 320, 321, 322
Pediculus humanus, 325
Pepio cynocephalus, 325
- Pinus sylvestrum*, 325
Phodopus campbelli, 241
PPAR-γ, 320
pRb, 309
Puya reimodii, 129
Quercus rugosa, 325
Q-цикл, 293, 304
RAGE, 173
Rana aurora, 325
Ravenala madagascariensis, 127

RecA, 285
Rhododendron maximum, 325
Rhizobium, 119
S. cerevisiae. См. *Saccharomyces cerevisiae*
Staphylococcus pneumoniae, 119
Saccharomyces cerevisiae, 117, 120
Sebastes aleutianus, 33
SIRT3, 165
SkBQ, 205
SkQ1, 67
 влияние на иммунитет, 196, 239, 241
 возвращение зрения ослепшим животным, 75
 геропротекторные свойства, 197, 200, 235, 249
 действие на зрение крыс OXYS, 74, 205, 208
 действие на мышей с ускоренным старением, 83
 действие на продолжительность жизни, 82, 195, 239
 действие на скорость заживления ран, 214
 доклинические исследования, 75
 и ограничение калорийности питания, 213
 и рак, 230, 231, 233
 как защитное средство после кризиса, 225
 как потенциальное лекарство от септического шока, 87
 коэффициент распределения, 190, 201
 накопление в митохондриях, 192, 201
 основные эффекты, 73, 194, 195, 197, 198
 подавление апоптоза, 170, 195
 предотвращение перекисного окисления липидов, 202
 предотвращение смерти после кризиса, 226
 применение в виде глазных капель, 74, 75, 79, 182, 235
 про- и антиоксидантные свойства, 187, 203
 противоопухолевая активность, 231, 232
 разобщающие свойства, 194, 227
 растворимость в воде, 190
 регенерация восстановленной формы, 201
 стабильность, 68
 физико-химические свойства, 68
 формула, 67
SkQ3, 203, 205, 236
SkQBerb, 204
SkQR1, 194, 226, 227-229, 236, 242
 и болезнь Альцгеймера, 229
 предотвращение смерти после кризиса, 226
SkTQ, 205, 242
smac, 281
Sonchus, 127
SulA, 285
Tachigalia versicolor, 129
TRPA-1, 222

α-токоферол, 205, 238
β-амилоид, 174, 228
β-окисление жирных кислот, 293
Δψ, 168, 177, 178, 201, 229, 237, 304
 роль в фенотопе, 177
Viburnum furcatum, 325

абсцизовая кислота, 124, 137, 139, 158
австралийская сумчатая мышь, 24, 131
аденозинтрифосфат, 52, 135, 161, 166, 292, 294, 301, 304, 318, 319, 322
адrenalин, 131
азотобактер, 302
аконитаза, 305
активные формы кислорода, 50, 53, 151, 297
 биологические механизмы защиты от, 300
 влияние мембранного потенциала на генерацию, 304
 генерация в митохондриях, 53, 161, 163, 164, 170
 генерация при гипоксии-реоксигенации, 227
 зависимость скорости генерации от $\Delta\psi$, 177, 304
 источники в живой клетке, 299
 как главный яд старения, 152
 механизм образования в митохондриях, 162, 297
 необходимость для жизни, 65
 окисление липидов, 53
 повреждения ДНК, 53, 54, 152
 роль аконитазы в подавлении генерации, 305

роль в апоптозе, 170, 281
 роль в канцерогенезе, 232
 роль в разрушительных процессах в
 организме, 157
 роль при инфаркте, 228
 ускорение старения, 167
 физиологические функции, 57, 160, 232
актомиозин, 155
акула, 141
альбатрос, 141, 148
альдегиды, 151
Альцгеймера болезнь, 174, 228, 229, 318
6-аминопенициллановая кислота, 289
*6-АПК. См. 6-аминопенициллановая
 кислота*
амиодарон, 178
антибиотики, 285
антимидин А, 193
антиоксиданты, 63, 65, 200, 231, 300
 объем мирового производства, 63
 передозировка, 65
 применение при инфаркте, 66
апоптоз, 12, 13, 14, 18, 115, 116, 156, 159,
 160, 170, 174, 176, 178, 220, 231, 281
 активация с помощью АФК, 283
 влияние SkQ1, 194
 значение для организма, 14
 история возникновения термина, 115
 пути индукции, 282
 роль АФК, 282
апоптосома, 282
арабидопсис. См. Arabidopsis thaliana
АТР/АДФ- антипортер, 304
АТФ. См. аденозинтрифосфат
АТФ-синтаза, 294
аутофагия, 283
АФК. См. активные формы кислорода
N-ацетилцистеин, 200, 201, 231
ацил-СоА, 295
ацил-СоА-дегидрогеназа, 295
БАД. См. биологически активные добавки
бактерии, 14, 16, 27, 118, 119, 129, 135, 141,
 285
 белки SOS-ответа, 285
 программируемая гибель, 16, 285
 саморазрушение при вирусном
 заражении, 27, 119, 134
 саморазрушение при повреждениях ДНК,
 119
 системы токсин-антитоксин, 16, 118, 286
бамбук, 127
белки SOS-ответа, 285
бензпирен, 232
берберин, 204
биогеиз митохондрий, 321
биологически активные добавки, 71
бифункциональные белки, 138
БЛМ, 191
болезнь Альцгеймера, 174, 228, 229, 318
болезнь Паркинсона, 318
большие биологические часы, 171
 предполагаемая роль AGE, 174
буйволы, 148
Визомитин, 75, 184, 197
 действие на животных, 76
 клинические исследования, 78, 184
 отсутствие побочных эффектов, 79
 показания к применению, 79
 содержание SkQ1, 78, 197
витамин С, 63
витамин Е, 238
витамин Е, 63
вителлогенин, 170
возрастной коэффициент смертности, 93
ворон, 141
врожденный дискератоз, 310
ген
 "старения", 48
 age-1, 48
 Lit, 288
 p66shc, 167
 soc1 и full, 125
 TRPA-1, 221
 апоптоза, 13
 клеточной гибели, 13
 старения, 62
генераторы АФК, 299
генетические модификации, 62
геном, 86, 89, 126, 225, 246
гены смерти, 12
гиалуронан, 321, 322
гигантская черепаха, 141
гидроксил-радикал, 53, 297, 298
гипоксия, 227
гипоталамус, 131, 171, 175
гипофиз, 175
гиппокамп, 131, 229
глазные капли на основе SkQ1, 74

глаукома, 79, 197, 235
 гликирование белков, 173
 гликолиз, 151, 293
 глутатион, 165, 300
 головастики, 160
 голый землекоп. См. *Heterocephalus glaber*
 гонадотропин, 175
 гонадотропин-рилизинг гормон, 175
 горбуша, 132
 гормезис, 221
 ГРГ, 175, См. гонадотропин-рилизинг
 гормон
 гренландский кит, 34, 144
 ДДТ, 237
 дезамидирование белков, 172
 дезметилпластохинон, 203
 децилпродамин-19, 227
 диабет, 143, 212, 220, 228
 динитрофенол, 227
 дискератоз. См. врожденный дискератоз
 дистрофия сетчатки, 74, 79
 длительная потенция, 229
 ДНК-полимераза, 152, 166, 169, 219, 223,
 306, 322
 доказательная медицина, 61
 доклинические исследования, 73
 дрожжи, 14, 15, 19, 117, 131, 178
 программируемая гибель, 15
 репликативное старение, 120
 феноптоз, индуцированный феромоном,
 15, 117
 дрозофилы, 209, 238
 дыхание, 50, 292
 дыхательная цепь, 292
 ингибиторы, 294
 роль в генерации АФК, 298
 дыхательные ферменты, 52, 161, 293
 жаба, 141, 144
 жемчужница, 141, 144
 жирные кислоты, 168, 169, 177, 186, 194,
 227, 236, 304, 320
 заживление ран, 197, 214, 318
 зубастый карпик, 133, 195
 изомеризация аминокислот, L→D, 172
 инбредные животные, 239
 инволюция тимуса, 196, 238
 инфаркт миокарда, 66, 228
 инфаркт почки, 225
 Ионы Скулачева, 68
 антиоксидантная активность, 202
 история термина, 67
 накопление в митохондриях, 201
 исследовательский рефлекс, 199
 кайра, 141
 Кальман, Жанна, 106
 кальций, 319
 камбала, 141
 капсаицин, 181
 карбоксиметиллизин, 173
 карбоксиэтиллизин, 173
 карбонилирования белков, 166
 кардиолипин, 167, 168, 169, 170, 178, 191,
 200, 208, 227
 карликовые мыши, 49
 карпик зубастый, 133, 195
 каспазы, 139, 166, 231, 282
 кастрирование, 131
 каталаза, 166, 223, 235
 адресная доставка в митохондрии, 235
 катаракта, 74, 79, 197, 205, 235, 238
 катехоламин, 165
 кератоувеит, 181
 кетоны, 151
 киты, 27, 144, 172
 кишечная палочка, 119, 285, 303
 колицины, 119
 кондоры, 148
 конъюнктивит, 197
 кортикостероиды, 131
 Котелько, Ольга, 217
 крабы, 141
 кристаллин, 141, 145, 172
 крокодил, 142
 кролики, 114
 крысы, 73, 199
 влияние SkQ1 на поведение, 199
 линии OXYS, 73, 195, 207, 238
 синдром сухого глаза, 180
 теломеразная активность в соматических
 клетках, 307
 кумин, 204
 лебеди, 114
 лемминги, 26
 летучая мышь, 141, 145, 164
 лизиноксидаза, 118
 липиды
 кардиолипин, 167, 168, 169, 170, 178, 191,
 200, 208, 227

перекисное окисление, 53, 168, 178, 202
липополисахариды, 28, 135, 136
липосомы, 191
лосось, 23, 132
ЛПС, 28, См. *липополисахариды*
львы, 148
мадагаскарская пальма, 127
макаки, 212
макулодистрофия, 235, 242
малоновый диальдегид, 192
мелатонин, 171, 174, 176, 237
 суточные колебания концентрации, 171
менопауза, 45, 46, 120
менструация, 140, 172
метионин, 210, 211
механизмы защиты от АФК, 300
миксотиазол, 304
митовитан, 88, 235
митоптоз, 168
митохондриальная ДНК, 55, 83, 152, 166,
 167, 170, 210, 219, 319, 322, 323
митохондриальная теория старения, 54,
 163, 166, 167
митохондриально адресованные
 антиоксиданты, 67
митохондриальные патологии, 322, 323
митохондрии, 51, 65, 161
 биогенез, 318, 320, 321
 генерация АФК, 54, 162, 170, 300, 304
 ДНК-полимераза, 169
 мутации в ДНК, 167
 пора во внутренней мембране, 153, 157,
 282
 роль в апоптозе, 281
 фрагментация, 195
 электронная микрофотография, 162
молекулы-электропроводы, 67
моноаминоксидаза А, 165
морской еж, 141
морской окунь. См. *Sebastes aleutianus*
мутаторные мыши, 153, 166, 322
мыши, 201, 241
 129/sv, 239
 безтимусные, 231
 линии DBA/2, 240
 линии HER-2, 232
 линии C57BL/6, 239
 мутаторные, 153, 166
 теломеразная активность в соматических
 клетках, 307
 мягкое разобщение, 194, 227, 236, 304
 некроз, 156, 157, 159, 283
 некроптоз, 283
 Нернста, уравнение, 200
 нестареющие организмы, 33, 38, 43, 141
 голый землекоп, 35, 143
 гренландский кит, 34, 144
 моллюски, 33
 морской окунь, 33
 сосна остистая межгорная, 33
 эволюционные недостатки, 42
 нигелла, 204
 норадреналин, 131
 обезьяны, 213
 обратный перенос электронов, 228, 304
 ограничение калорийности питания, 39, 40,
 81, 82, 97, 208, 210, 211, 213, 214, 215,
 216, 235, 240
 однократно размножающиеся существа,
 18, 23, 24
 β -окисление жирных кислот, 293
 окислительный стресс, 86, 155, 157, 169,
 181, 186, 187, 205, 228, 319
 органоптоз, 157
 орнитинтранскарбамилаза, 166
 осётр, 141
 остеопороз, 132-133, 175
 остеосаркома, 231, 233
 осьминог, 22
Паркинсона болезнь, 318
патология
 зрения, 73
 митохондриальная, 322
 мозга, 87, 236
 почечная, 87, 226, 236
 сердца, 87, 318
пентозидин, 173
пергидроксил, 297
перекисное окисление липидов, 53, 168, 178,
 191, 202
перекись водорода, 118, 151, 153, 157, 165,
 166, 170, 202, 228, 303, 304
пероксинитрит, 297
пероксисомы, 166
пингвины, 148
Пластомитин, 80, 92, 93

пластохинон, 67, 80, 187, 190, 194, 204, 208, 230, 236, 242, 300
 сравнение с убихиноном, 187
плейотропные гены, 62
поденки, 22
подоспора, 195
порин, 282
предел Хейфлика, 306
приподнятый крестообразный лабиринт, 199
программируемая клеточная гибель, 285
 бактерий, 285
 как противовирусная защита, 14, 118, 119, 134, 287, 288
 прокариот, 290
продолжительность жизни
 голого землекопа, 159
 действие SkQ1, 239
продолжительность жизни
 действие антиоксидантов, 56
 действие гонадотропин-рилизинг гормона, 175
 действие перекисного окисления липидов, 169
 действие рода деятельности, 99
 действие физической нагрузки, 219
 действие холода, 221
 зависимость от уровня АФК, 56, 163
 летучей мыши, 164
 мышей, 83, 240
 мыши, 310
 пчел, 158
 рекорд для людей, 106
 рекорд для млекопитающих, 34
 роль гена *p66shc*, 167
 роль повреждений митохондриальной ДНК, 83
 увеличение при ограничении питания, 39, 209, 210, 211, 213, 240
 увеличение с помощью динитрофенола, 227
 эволюция, 31
прокаспазы, 282
проникающие ионы, 66
протеинкиназа JNK, 282
пчелы, 158, 169
рабдомиосаркома, 231, 233
разработка лекарств, 72
рак, 14, 54, 136, 197, 213, 230, 232
реакция Фентона, 151
резушка, 195, См. *Arabidopsis thaliana*
реоксигенация, 227
ресвератрол, 63
ретинопатия, 197, 205, 238, 247
РОСНАНО, 189
ростовые факторы. См. *факторы роста клеток*
ротенон, 165, 181, 304
саранча, 148
саркома легких, 233
саркопения, 132, 154, 175, 197, 212, 219, 321
сепсис. См. *септический шок*
септический шок, 28, 85, 135
серотонин, 165
синглетный кислород, 297
синдром сухого глаза, 78, 79, 180, 182, 197, 235
 влияние ограничения калорийности питания, 182
 лечение с помощью SkQ1, 76, 77, 78, 79, 180, 182, 197
системы контроля качества, 156
слеза натуральная, 182
слезная железа, 180, 182
 старение, 181
 электронная микроскопия, 182
слепушонка, 195, 241
смертность, 42, 94, 213, 241
 влияние SkQ1, 213, 226, 232, 241
 мышей от рака, 197
 рост с возрастом, 94
соболь, 114
сосна остистая межгорная, 33
соя, 122
старение
 в дикой природе, 114
 влияние длины теломер, 310
 гипотеза Хармэна, 152, 209
 действие обычных антиоксидантов, 64
 зубастых карпиков, 133
 и ослабление иммунитета, 103
 как медленный феноптоз, 145, 151, 178
 отключение программы, 62, 159, 184
 регуляция, 97
 рекомендации по замедлению для людей, 100
 роль активных форм кислорода, 152, 157, 158, 184

роль апоптоза, 159, 170, 179
 роль уменьшения клеточности органов,
 54, 152, 154, 156, 157, 159, 170, 179,
 306
 рост вероятности смерти с возрастом, 95
 слезной железы, 180, 181
 социо-психологические аспекты, 100, 104
 способы замедления у млекопитающих,
 222
 эволюционные преимущества, 41, 146,
 147, 149
 эффект физической нагрузки, 221
стехиометрия H^+/O_2 , 295
стресс, 48, 95, 98, 101, 102, 103, 131, 221,
 285
супероксид, 57, 162, 181, 203, 282, 297, 298,
 305
супероксиддисмутаза, 165, 222
супрахиазматическое ядро, 171, 175
суточный ритм, 171
ТА-системы, 157, 286
теломераза, 307, 308
 активность в соматических клетках, 307
 регуляция экспрессии, 310
 роль в процессе старения, 310
теломерные повторы, 307
теломеры, 306, 307
 скорость укорочения, 311
 укорочение при делении клетки, 308
теории старения, 10, 54, 110, 141, 310
термиты, 22, 129
тимохинон, 203, 204, 205
тимус, 238
 α -токоферол, 205, 238
толухинон, 203
тролокс, 231
туберкулез, 198
Тука-тука, см. *Crepotus*
убиквитины, 156
убихинон, 151, 168, 186, 187, 203, 293, 295,
 298, 304
увейт, 78, 79, 197, 235, 242
увеличение продолжительности жизни, 55
 млекопитающих, 39
 нематод, 48
 при ограничении калорийности питания,
 208
 при физической нагрузке, 322
 с помощью SkQ1, 195, 208, 241
 сои, 124
угарный газ, 151
уменьшение клеточности, 54, 152, 154, 156,
 159, 170, 179, 306
уравнение Нернста, 200
фактор некроза опухолей, 175
факторы роста клеток, 13
фенолоксидаза, 130
феноптоз, 18, 21, 24, 121, 130, 145, 224,
 225, 227, 228, 234, 285
Arabidopsis thaliana, 20, 126
 бактерий, 118
 бактерий, 290
 бамбука, 127
 феноптоз
 беспозвоночных, 130
 беспозвоночных, 130
 биохимический, 134
 вызванный феромоном, 15, 131
 дрожжей, 15
 и септический шок, 86
 лосося, 132
 млекопитающих, 24
 многолетних растений, 127
 насекомых, 22
 опоссумов, 38
 определение, 121
 осьминогов, 22
 позвоночных, 131
 растений, 122
 рыб, 23
 сои, 122
 термитов, 23
Фентона, реакция, 151
феромон, 15, 117, 131
фибробласты, 133, 138, 170, 231, 306, 307,
 311
фибросаркома, 231, 233
физическая нагрузка, 217, 219, 318
ФНО. См. *фактор некроза опухолей*
фрагментация митохондрий, 195
bd-хинолоксидаза, 303
хомячки, 195, 241
целлюлаза, 129
цериодафния, 195
цикады, 130, 148
цикл Кребса, 293, 305
циклоспорин А, 153
циркадный ритм, 175

цистеин, 300
цитохром b, 167, 168, 294
цитохром P450, 230, 238, 299
цитохром c, 138, 169, 178, 281, 294, 295
 мутантная форма, не вызывающая
 апоптоз, 138
 роль в апоптозе, 281
цитохромоксидаза, 294, 302
цитрат, 305
чайки, 134
щука, 141

эволюционируемость, 43, 132, 146
эластин, 172
электроретинограмма, 207
эндонуклеаза G, 281
эндотоксин, 135
эпифиз, 171, 174
ювенильный гормон, 170, 174, 175, 176, 237
ядерные рецепторы, 321
Δψ, 168, 177, 178, 201, 229, 237, 304
 роль в фенотозе, 177

Авторский указатель

- Aasum E., 220
Abakumova I., 157, 165
Abrams S.R., 124
Acuna-Castroviejo D., 176
Ahlfors R., 158
Akhtar M., 219, 220
Allison D.B., 211, 214
Alves T.C., 166, 167
Amaya E., 160
Amendola R., 139
Amitai S., 118
Amoscato A.A., 169
Anderson R.M., 211, 214
Antonio M., 176
Araki T., 173
Austad S.N., 24, 38, 132, 163, 171
Ayala V., 210, 211
Bada J., 141, 172
Baliga N.S., 159
Barbosa L.F., 227
Barja G., 163, 169, 210, 211
Barnes L.L., 39, 208, 214
Barozzi S., 167
Basile G., 139
Basta G., 173, 174
Bazhin A.V., 242
Beasley T.M., 211, 214
Beeckman T., 20, 124, 125, 126
Belikova N.A., 169
Bellmunt M.J., 169
Bernardi P., 167
Besse B., 139
Bhardwaj R.S., 29, 135
Bidard J.N., 139
Birkenfeld A.L., 166, 167
Blasco, M. A., 310
Blagosklonny, M.V., 157
Blumberg J.B., 233
Boczkowski J., 151
Boehrer S., 139
Bohle U.R., 127
Bohlooly Y.M., 152, 167
Boirie Y., 165
Bonduriansky R., 114
Borisenko G.G., 169
Boulton M.E., 158
Bourgeois J.M., 219, 220
Bourguignon T., 23, 129
Bowles J.T., 313
Boysen H.M., 163
Bradley A.J., 24
Braggins P.E., 151
Bramall A.N., 207
Brand M.D., 159, 163
Brassil C.E., 114
Brayda-Bruno M., 172, 173
Brenner S., 48, 116
Bronson R., 214
Brown K., 165
Brown S.E., 141, 172
Bruder C.E., 152, 167
Brunet-Rossinni A.K., 163
Brunk U.T., 163
Bruzzone S., 139
Buckingham J.A., 163
Buehner G., 210, 211
Buffenstein R., 35, 143, 157, 159, 163, 171
Bulard C., 139
Bulian D., 237
Burns R.J., 186
Busuttill R.A., 210
Butler C.G., 158
Butler R.N., 245
Butt M.S., 204
Cabreiro F., 157, 165
Cai D., 175
Caldeira da Silva C.C., 227
Cambray G., 158
Campisi J., 245
Cannon B., 75, 83, 167
Capel F., 165
Carlquist S.J., 127
Caro P., 210, 211
Carr C.J., 209, 215
Carre J.E., 157, 165
Carroll K., 214
Carr-Saunders A.M., 148
Casanova G., 167
Cassia R., 139
Castedo M., 139
Catalucci D., 220
Cecconi F., 139
Ceci M., 220
Cellerino A., 133
Cerqueira F.M., 227
Chan D.A., 242
Chang S.W., 152
Chang Y., 210, 211
Chen D., 165
Chen M., 193
Chen T., 166
Chen Y., 160
Chetyrkin S.V., 228
Cho D., 124
Choi C.S., 166, 167
Chu X., 209
Cicalese A., 167
Ciechanover A., 156
Cocheme H.M., 157, 165, 186
Coleman M.C., 165
Colman R.J., 211, 214
Gomes A.P., 324
Comfort A., 110, 111, 171
Condorelli G., 220
Condorelli M., 167, 173
Contursi C., 167
Corona M., 158, 170

Coskun P.E., 166, 167
 Coudriet G.M., 173, 174
 Coulter C.V., 186
 Crawford D.J., 127
 Crowell M.F., 39, 208
 Crowell M.F., 214
 Crum L., 173, 174
 Cruzen C., 211, 214
 Csiszar A., 159
 Currie A.R., 115
 Cutler S.R., 124
 Cvacka J., 23, 129
 Dai D.F., 166, 219
 D'Amelio M., 139
 Dawkins R., 121, 146, 246
 De Flora A., 139
 de Grey A.D., 245
 de Nigris F., 167, 173
 De Rosa G., 167, 173
 Delaney M.A., 143
 Demianova Z., 129
 Denu J.M., 165
 Deyl Z., 209
 Di P., 169
 Diaz V., 240
 Dikalov S.I., 186
 Diot A., 165
 Dobzhansky T., 246, 247
 Dogru M., 181
 Dong Y.M., 221
 Dorey K., 160
 Doughan A.K., 186
 Edgar R.S., 159
 Edman U., 210
 Edrey Y.H., 157, 159
 Emond M., 166, 167
 Emond M.J., 166
 Engelberg-Kulka H., 16, 118, 157
 Enghild J.J., 173, 174
 Englert J.M., 173, 174
 Erjavec N., 157
 Escames G., 176
 Falkenberg M., 152, 167
 Fearnhead H.O., 139
 Fearnley I.M., 157, 165
 Feeney K.A., 159
 Fenner A.M., 186, 242
 Fenton M.J., 29, 135
 Ferguson M., 163, 240
 Fernandes G., 214
 Festa-Blanchet, M., 114
 Filburn C.R., 170
 Finch C.E., 245
 Fink B.D., 186, 242
 Finkelstein R.R., 124
 Fiskum G., 177
 Flynn C.R., 165
 Foltynova P., 23, 129
 Forster M.J., 163, 240, 241
 Fraifeld V.E., 161
 Francisco Ortega J., 127
 Franceschi, C., 103, 312
 Freeman J.C., 152
 Fresia C., 139
 Fujii Y., 169
 Gaillard, J-M., 114
 Gallop J.L., 160
 Galluzzi L., 139
 Gane A.M., 186
 Garand C., 242
 Garcia A.M., 210
 Garcia J.A., 176
 Garcia R., 210, 211
 Gardner E.M., 214
 Gefter J., 173, 174
 Gems D., 157, 165
 Gennen J., 20, 124, 125, 126
 George J.C., 141, 172
 Gerhart J., 146
 Giaccia A.J., 242
 Giacomo C.G., 176
 Gidlof S., 152, 167
 Gilpin M.E., 148
 Giorgio M., 167, 173
 Gius D., 165
 Gogvadze V., 178
 Goldsmith T.C., 247
 Golenbock D.T., 29, 135
 Gomez A., 210
 Gomez J., 210, 211
 Gong J.K., 221
 Gough M., 245
 Goymer P., 209
 Green D.E., 67
 Green E.W., 159
 Grierson B., 219
 Grimes K., 159
 Groover A.T., 127
 Grozio A., 139
 Gu L.Q., 193
 Guiamet J.J., 122, 124
 Guida L., 139
 Hachey D.L., 228
 Haddad L.S., 170
 Halbleib M., 214
 Hallows W.C., 165
 Ham A.J., 228
 Hamilton W.D., 246
 Hanada H., 157, 160
 Handler P., 151
 Hanus R., 23, 129
 Harman D., 152, 209, 223
 Harper J.M., 210, 211
 Hart R.W., 240
 Hartley R.C., 157, 165
 Hass B.S., 240
 Hastings M.H., 159
 Hayes McDonald W., 165
 Hazan R., 16, 118
 Heinz A., 172, 173
 Hempenstall S., 240
 Hengartner M., 139

Herlein J.A., 186, 242
 Herrero A., 163
 Hettinga B.P., 219, 220
 Higashi T., 173
 Higuchi A., 181
 Hilger H.H., 127
 Hill S., 165
 Hiona A., 152
 Hirschey M.D., 165
 Hoeffler C.A., 229
 Hofer T., 152
 Hopkin K., 215
 Horiuchi S., 173
 Howley B.A., 139
 Hoydal M.A., 220
 Huang J.P., 177
 Hudson B.G., 228
 Hughes G., 186
 Hughes K.A., 158, 169, 170
 Hulbert A.J., 170
 Hyman A.A., 15, 117, 157, 177
 Iadecola C., 229
 Ikeda K., 173
 Inaba T., 181
 Inoue M., 157, 160
 Inouye M., 16, 118
 Ishibashi S., 160
 Ishisaka R., 157, 160
 Jacobs H.T., 152, 167
 James A.M., 157, 165, 186
 Janick J., 122
 Jasaitis A.A., 186
 Jauslin M.L., 186
 Jeon B.W., 124
 Jiang H., 165
 Jiang J., 169
 Jinnouchi Y., 173
 Jobling W.A., 152
 John I., 122, 124
 Johnson C.H., 159
 Johnson S.C., 211, 214
 Johnson T.E., 240
 Jorgenson, J.T., 114
 Jornayvaz F.R., 166, 167
 Jove M., 210
 Jullien, J-M., 114
 Jurczak M.J., 166, 167
 Juricova-Horakova M., 209
 Kagan V.E., 169
 Kangasjarvi J., 158
 Kanno T., 157, 160
 Kapahi P., 158, 210
 Kappas A., 151
 Kapralov A.A., 169
 Karakhanova S., 242
 Karasek M., 174
 Kashiwagi A., 157, 160
 Kastman E.K., 211, 214
 Kawakita T., 180, 181
 Kawashima M., 180, 181
 Kelbert L., 170
 Kelly K.M., 233
 Kelso G.F., 186
 Kemi O.J., 220
 Kemnitz J.W., 211, 214
 Kerns R.J., 186, 242
 Kerr J.F., 115
 Kim H.S., 165
 Kim S.C., 127
 King J.T., 209, 215
 Kini V., 169
 Kinsel M.J., 143
 Kirkwood T.B., 123, 125, 157
 Kirschner M., 146
 Klann E., 229
 Klosterhalfen B., 29, 135
 Klotz L.O., 170
 Knoblauch S.E., 166
 Koh Y., 160
 Kolodkin-Gal I., 16, 118, 157
 Kowald A., 157
 Kowaltowski A.J., 227
 Krasulova J., 23, 129
 Kritsiligkou P., 160
 Kroemer G., 139, 281
 Kruk J., 187
 Kruk Jemiola-Rzeminska M., 187
 Ku H.H., 163
 Kujoth G.C., 152, 219, 220
 Kumar A.P., 204
 Kunz T.H., 163
 Kurnikov I.V., 169
 Kutty R.K., 151
 Kwak J.M., 124
 Kyriacou C.P., 159
 Labbe A., 242
 Labinsky N., 159
 Ladas E.J., 233
 Ladiges W., 166, 167
 Laflamme M., 166
 Lafleur V.N., 242
 Lamalice L., 242
 Lamattina L., 139
 Lambert A.J., 159, 163
 Lane N., 118
 Lanfrancone L., 167
 Larsen T., 220
 Larsson N.G., 152, 167
 Lawenda B.D., 233
 Lawrence R.A., 214
 Lazary A., 172, 173
 Lazdunski M., 139
 Le Page-Degivry M.T., 139
 Lea R., 160
 Lebel M., 242
 Ledgerwood E.C., 186
 Lee A.K., 24
 Lee H.Y., 166, 167
 Leeuwenburgh C., 152, 165
 Lehmann G., 161
 Lens F., 20, 124, 125, 126
 Leopold A.C., 122

Leutzinger Y., 210, 211
 Lewis K., 16, 118, 119
 Lewis K.N., 159
 Lewis S., 240
 Li B., 175
 Li J., 175
 Li X.D., 241
 Liao C.Y., 240
 Libert S., 209
 Libertini G., 121, 124
 Lindoo S.J., 122
 Lindsey M.L., 159
 Linford N.J., 166, 167
 Lioger D., 165
 Lipman R., 214
 Lipman R.D., 240
 Little J.P., 219, 220
 Liu B.L., 193
 Liu G., 175
 Liu J.F., 221
 Liu S.S., 177
 Liu Y., 165
 Logan A., 157, 165
 Loison A., 114
 Longo V.D., 121, 157, 216
 Lopez A., 176
 Lopez L.C., 176
 Lopez-Torres M., 210
 Love N.R., 160
 Lundell M., 210
 Ma T., 229
 Maccarana M., 167
 MacCay C.M., 39, 208, 209, 214
 Magnone M., 139
 Maines M.D., 151
 Mair W., 209
 Malloy V., 210, 211
 Manni M.L., 173, 174
 Mannino E., 139
 Mansueto G., 167, 173
 Marcaccio A., 167
 Marcinek D.J., 166
 Mares M., 23, 129
 Maroudas A., 172, 173
 Marston R., 208, 209, 214
 Martin G.M., 166, 167, 245
 Martin W.F., 127
 Martin-Padura I., 167, 173
 Marver H.S., 151
 Massaad C.A., 229
 Matera M., 167
 Mathis M.E., 228
 Maynard L.A., 39, 208, 214
 Maywood E.S., 159
 Mcdonald I.R., 24
 McInnes R.R., 207
 McLendon G.L., 138
 McMahan J.M., 139
 McQuaker S.J., 157, 165
 Medawar P.B., 114
 Medeiros M.H., 227
 Meier T., 186
 Mele J., 157
 Mele S., 167
 Melov S., 123, 125, 219, 220
 Melzer S., 20, 124, 125, 126
 Merkher Y., 172, 173
 Merrow M., 159
 Migliaccio E., 167
 Mikolajczak P., 152
 Milewski L.A.K., 136
 Milia E., 167
 Millar A.J., 159
 Miller R.A., 210, 211
 Milutinovic P.S., 173, 174
 Minucci S., 167
 Mirand P.P., 165
 Mitchell S.E., 240
 Mitteldorf J., 114, 121, 129, 130, 131, 147, 148, 216, 221
 Mocellin N.J., 219, 220
 Mohr A., 139
 Mohrin M., 165
 Moran-Lauter A., 158, 170
 Morio B., 165
 Moroni M., 167
 Morrow J.D., 152
 Morton J.F., 166
 Mosoni L., 165
 Mott J.L., 152
 Motterlini R., 151
 Mouhamad S., 139
 Munne-Bosch S., 155
 Muradian K.K., 161
 Murat D., 180
 Murphy M.P., 157, 165, 186, 207, 229
 Murray B.J., 122
 Murray T.V., 139
 Muthukumar A.R., 214
 Nagai R., 173
 Nagy L., 143
 Nakamura S., 180, 181
 Nakashima H., 180
 Napoli C., 167, 173
 Narendra D.P., 238
 Naudi A., 210
 Nelson J.F., 240
 Neumann P.M., 123
 Ngo C.P., 166
 Niedergangkamien E., 122
 Nooden L.D., 122, 124
 Nystrom T., 157
 Obin M., 214
 Ogawa Y., 180, 181
 Ogborn D.I., 219, 220
 Ogburn C.E., 166, 167
 O'Hara T., 141, 172
 Okada N., 180
 Oldfors A., 152, 167
 Olivier A.K., 165
 Olmedo M., 159
 O'Neill J.S., 159

Orentreich N., 210, 211
 Orentreich N., Zimmerman J.A., 211
 Orosz Z., 159
 Orrenius S., 178
 Orsini F., 167
 Ortiz F., 176
 Osiewacz H.D., 157
 Osipov A.N., 169
 Ott M., 178
 Oury T.D., 173, 174
 Ozden O., 165
 Padura I.M., 167
 Palmer A.K., 221
 Pamplona R., 169, 210, 211
 Pan M., 159
 Pandolfi P.P., 167
 Panzer K., 152
 Paolucci D., 167
 Paolucci F., 167
 Paradies G., 167
 Paradies V., 167
 Park J.H., 16, 118
 Park S.H., 165
 Parthasarathy S., 210, 211
 Partridge L., 157, 165, 209
 Patel J.V., 157, 165
 Patten D.A., 242
 Pauleau A.L., 139
 Pautler R.G., 229
 Pelicci G., 167
 Pelicci P.G., 167, 173
 Pennington J.D., 165
 Pepper, J.W., 129
 Perez I., 210
 Perez V.I., 159
 Perrott K.M., 245
 Petersen K.F., 166, 167
 Petronilli V., 167
 Petrosillo G., 167
 Philippov P.P., 242
 Picchio L., 240
 Pichersky E., 122, 124
 Pierpaoli W., 237
 Piganelli J., 173, 174
 Pletcher S.D., 209
 Poderoso J.J., 151
 Podlutzky A., 163
 Porteous C.M., 157, 165, 186
 Porteous W.K., 186
 Portero-Otin M., 169, 210, 211
 Potapovich A.I., 169
 Powers D.W., 141
 Prat J., 169
 Preisler J., 23, 129
 Prime T.A., 157, 165
 Prolla T.A., 152, 165, 166, 219, 220
 Pugh T.D., 152
 Purkayastha S., 175
 Purring-Koch C., 138
 Pytelkova J., 23, 129
 Qin X., 159
 Qiu X., 165
 Quin C., 157, 165
 Rabinovitch P.S., 166, 167, 219
 Rae M.J., 245
 Raker V.A., 167
 Rassel B., 137, 245
 Rattan S., 245
 Ramsgaard L., 173, 174
 Ravussin E., 216, 244
 Reboldi P., 167
 Rebrin I., 241
 Reddy A.B., 159
 Redman L.M., 216, 244
 Remolina S., 158, 170
 Remolina S.C., 158, 169
 Reynolds I.J., 177
 Riba D., 169
 Richard D.E., 242
 Richie J.P., 210, 211
 Richie J.P., Jr., 211
 Ricklefs R.E., 114
 Rimbart V., 165
 Ritter T., 139
 Rivera A., 159
 Robertson T.B., 208, 209, 214
 Robinson A.B., 173
 Robinson G.E., 158, 170
 Robinson N.E., 173
 Robitaille G.A., 242
 Rockstein M., 216
 Rodriguez K.A., 159
 Rodriguez P.L., 124
 Roe F.J.C., 221
 Rohde A., 20, 124, 125, 126, Cm.
 Roisin Y., 23, 129
 Rolim N., 220
 Roman G., 209
 Rosenzweig W.D., 141
 Rosselli F., 139
 Rousset P., 165
 Rouvier E., 139
 Rovio A.T., 152, 167
 Ruggiero F.M., 167
 Ruiz C., 169
 Saeed S., 157, 165
 Safdar A., 219, 220
 Sagar S.M., 233
 Salis A., 139
 Samuel V.T., 166, 167
 Sanchez C., 210
 Sanchez-Roman I., 210
 Sano H., 173
 Santos Guerra A., 127
 Santos J.H., 166, 167
 Sanz A., 210, 211
 Saretzki G., 186
 Sasaki J., 157, 160
 Scadden D.T., 165
 Schmelzer C.E., 172, 173
 Schmid R., 151
 Schriener S.E., 166, 167

Scott L., 141, 172
 Sedivy J.M., 152
 Segal E., 161
 Selman C., 240
 Seo A.Y., 152
 Sethi G., 204
 Shadel G.S., 166, 167
 Shahri W., 122
 Shimmura S., 180
 Shin D.J., 124
 Shin J., 165
 Shinmura K., 180, 181
 Shu X., 207
 Shulman G.I., 166, 167
 Sica G., 167, 173
 Sigler R., 210, 211
 Simmons H.A., 211, 214
 Sinclair D.A., 324
 Singer M., 157, 165
 Sivan S.S., 172, 173
 Sivitz W.I., 186, 242
 Smets E., 20, 124, 125
 Smith E.L., 151
 Smith G.L., 220
 Smith K., 159
 Smith R.A., 157, 165, 186
 Smith-Wheelock M., 210, 211
 Sobotnik J., 23, 129
 Sohal B.H., 163, 240
 Sohal R.S., 163, 240, 241
 Sollott S.J., 170
 Soltek S., 242
 Someya S., 152, 165
 Somma P., 167, 173
 Sommer S.S., 136
 Sorensen D., 210
 Soria J.C., 139
 Speakman J.R., 240
 Spelbrink J.N., 152, 167
 Spitz D.R., 165
 Stanley A., 139
 Stergiou L., 139
 Stolen T.O., 220
 Street A.E., 221
 Strzalka K.J., 187
 Stuchlikova E., 209
 Stunkard A.J., 216
 Sturla L., 139
 Suarez H., 210
 Sullivan R., 152
 Sultan M.T., 204
 Sun D.X., 214
 Suydam R., 141, 172
 Svistunenko D.A., 169
 Szilard L., 153, 154
 Tan K.H., 204
 Tang Y., 175
 Tanokura M., 152, 165
 Tao R., 165
 Tarnopolsky M.A., 219, 220
 Taylor A., 214
 Taylor R.W., 207
 Tenhunen R., 151
 Terzibasi E., 133
 Thompson J.E., 219, 220
 Tobolewski J., 173, 174
 Topaly V.P., 186
 Tornell J., 152, 167
 Tossi V., 139
 Trakshel G.M., 151
 Treuting P., 166, 167
 Treuting P.M., 143, 166
 Tian X., 321
 Trifunovic A., 152, 167
 Trinei M., 167
 Tsofina L.M., 186
 Tsubota K., 180, 181
 Tucker A.T., 123
 Tulloch B., 207
 Turnbull D.M., 207
 Turturro A., 240
 Tyurin V.A., 169
 Tyurina Y.Y., 169
 Ungvari Z., 159
 Utsumi K., 157, 160
 Valekunja U.K., 159
 Valenzano D.R., 133
 Vallejo E.A., 216
 Van El B., 172, 173
 van Ooijen G., 159
 Van Remmen H., 152, 166, 167
 Van Veen T., 207
 Vanabbe N.J., 221
 Vann J.M., 165
 Vanneste S., 20, 124, 125, 126
 Vanvoorhies W., 209
 Varga P.P., 172, 173
 Velarde R.A., 158, 170
 Venegas C., 176
 Ventura A., 167
 Verdin E., 165
 Vickers A., 233
 Vigliarolo T., 139
 Vijg J., 210, 245
 Visscher B., 209, 215
 Vlachantoni D., 207
 Vlasova, II., 169
 Vodovotz Y., 173, 174
 von Zglinicki T., 186
 Votyakova T.V., 177
 Voziyan P.A., 228
 Vreeland R.H., 141
 Wachtel E., 172, 173
 Wallace D.C., 166, 167
 Walters J.W., 208, 209, 214
 Wanagat J., 166, 219
 Wang X., 138
 Wang Y., 158, 170
 Weaver D.B., 170
 Wei Y., 138
 Weindruch R., 152, 211, 214
 Weismann A., 112, 122, 129

Werner J., 242
 White A., 151
 Wibom R., 152, 167
 Will L.C., 209
 Williams G.C., 140
 Wisloff U., 220
 Witt W.W., 240
 Wohlgemuth S.E., 152
 Wolf N., 166, 167
 Wong H., 229
 Woo C.C., 204
 Woo D.K., 166, 167
 Worden A.N., 221
 Wredenberg A., 152
 Wredenberg A., 167
 Wright A.F., 207
 Wyllie A.H., 115
 Wywial E., 159
 Xiao R., 221
 Xie S., 165
 Xu J., 165
 Xu T., 221
 Xu X.Z.S., 221
 Xu Y., 159
 Yabuki M., 157, 160
 Yamaguchi Y., 16, 118
 Yamasoba T., 152
 Yang T., 157, 163
 Yang Y., 242
 Yelin I., 157
 Yin Y., 175
 Yorek M.A., 186, 242
 Youle R.J., 238
 Yu B.P., 220
 Yu C.A., 193
 Yu L., 193
 Yu T., 138
 Yu W., 165
 Zahavi A., 147
 Zamora R., 173, 174
 Zassenhaus H.P., 152
 Zeh J., 141, 172
 Zermati Y., 139
 Zhang B., 221
 Zhang D., 152, 165, 166, 167
 Zhang G., 175
 Zhang H., 175
 Zhao Q., 169
 Zhao Y., 159
 Zhivotovsky B., 178
 Zhou P., 229
 Zhu Q.S., 193
 Zimmerman J.A., 210, 211
 Zocchi E., 139
 Zou M., 169
 Zuurmond A.M., 172, 173
 Zwacka R., 139
 Zweier J.L., 170
 Zwiener J., 209
 Аветисян А.В., 186, 187, 190, 192, 203, 236
 Агапова Л.С., 200, 231
 Агол В.И., 131
 Андреев-Андриевский А.А., 228
 Аникин И.В., 232
 Анисимов В.Н., 82, 106, 170, 174, 187, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 207, 214, 215, 216, 226, 227, 230, 231, 232, 238, 239, 242
 Ант А.С., 198
 Антоненко Ю.Н., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231, 236
 Арсенъев А.С., 138
 Архипова М.М., 197, 198, 207, 228, 230, 238
 Астапова М.В., 138
 Бакеева Л.Е., 182
 Бакеева Л.Е., 170, 186, 187, 190, 192, 197, 198, 200, 203, 205, 207, 214, 215, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 238
 Барсукова Т., 187
 Богачев А.В., 138, 151, 152
 Бондурянский Р., 114
 Бочарова О.В., 138
 Бранд М., 163
 Бреннер С., 116
 Буданов А.В., 200
 Бударене Е.О., 303
 Валлехо Э.А., 216
 Васильев Ю.М., 186, 187, 190, 192, 200, 203, 231
 Васильева Т.В., 214
 Вейсман А., 112, 122, 129, 246
 Веснушкин Г.М., 174
 Виноградова И.А., 174
 Волина В.В., 242
 Выгодин В.А., 82, 195, 214, 216, 230, 239, 242
 Высоких М.Ю., 138, 168, 169, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 205, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231, 232, 238
 Гаврилов Л.А., 140
 Гаврилова Н.С., 140
 Гален, К., 115
 Галкина С.И., 226, 227
 Гаспаров М.А., 121
 Геодакян В.А., 147
 Гилпин М.Е., 148
 Гладышев В.Н., 171
 Гольдштейн Н.И., 57
 Горбунова В., 324, 322
 Григорян Е.Н., 197, 198, 207, 228, 230, 238
 Грин Д., 67, 186
 Гришанова А.Ю., 197, 198, 207, 228, 230, 238
 Дарвин Ч., 90, 112, 246
 Дедухова В.И., 138
 Демьяненко И.А., 214

Дзюбинская Е.В., 195, 197
Дильман В.М., 171
Добжанский Т., 246
Докинз Р., 121, 146, 246
Долгих Д.А., 138
Домнина Л.В., 186, 187, 190, 192, 200, 203, 205, 214, 231
Дризе Н.И., 197
Дугина В.Б., 200, 205, 214, 231
Егормин П.А., 197, 230, 232, 238
Егоров М.В., 82, 194, 195, 197, 201, 205, 214, 216, 227, 230, 239, 242
Еричев В.П., 170, 187, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
Ефименко А.Ю., 200, 231
Ефремов Е.С., 190
Животовский Б.Д., 178
Забезинский М.А., 174, 195, 197, 230, 232, 238
Замятнин А.А., 186, 187, 190, 192, 194, 195, 197, 201, 203, 205, 227, 230
Зассенхауз Г., 152
Звягильская Р.А., 168, 170, 186, 191, 194, 203, 205, 231
Зиновкин Р.А., 197, 198, 205, 207, 228, 230, 238
Зоров Д.Б., 170, 174, 187, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 205, 207, 214, 215, 225, 226, 227, 229, 230, 231
Зоров С.Д., 226
Зорова Л.Д., 226, 227
Иванова О.Ю., 186, 187, 190, 192, 200, 203, 214, 231
Иващенко Ж.Н., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Изюмов Д.С., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
Ильинская Г.В., 200
Ильинская О.П., 214
Ильясова Т.М., 186, 205, 231
Иомдина Е.Н., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Ионенко И.Ф., 195, 197
Исаев Н.К., 205, 226, 227, 228, 229
Исакова Е.Ф., 197, 230, 232, 238
Калинина Н.И., 170, 187, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
Камписи Дж., 245
Капай Н.А., 229
Капелько В.И., 170, 187, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
Каспаринский Ф.О., 138, 151, 152
Катаргина Л.А., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Килина О.В., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Кирквуд Т.Б., 123, 125, 157
Кирпичников М.П., 138
Киришнер М., 146
Киселевский Д.Б., 195, 197
Клишин С.С., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 203
Кнорре Д.А., 15, 117, 157, 177, 236
Ковалева Н.А., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Колосова Н.Г., 73, 170, 187, 194, 195, 197, 198, 200, 201, 203, 205, 207, 214, 215, 226, 227, 228, 230, 231, 238, 239
Комфорт А., 110, 111, 171
Копенкин Е.П., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Копнин Б.П., 170, 187, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
Копнин П.Б., 200, 231
Коротецкая М.В., 200, 231
Коршунов С.С., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Коршунова Г.А., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 205, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231, 236
Кравченко Ю.Е., 200
Красильщикова М.С., 195
Кременцова А.В., 177
Круглов А.А., 138
Ксиао Р., 221
Купраш Д.В., 138
Куртиер Б., 245
Кэй Д., 175
Либберт А., 129
Либерман Е.А., 67, 185, 186
Либертини Г., 121, 124
Лихтенштейн А.В., 136
Личинистер М.Р., 170, 187, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
Личиницер М.Р., 200, 231
Лошадкин Д., 187
Лукашев А.Л., 200, 231
Лямзаев К.Г., 82, 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 201, 203, 205, 214, 216, 227, 230, 231, 239, 242
МакКей К.М., 208, 209, 211, 214
Манских В.Н., 82, 136, 195, 197, 205, 214, 216, 226, 227, 230, 239, 242
Марков А.В., 134
Маркова О.В., 15, 117, 157, 177, 194, 227, 236
Маслов С.П., 240
Медавар П.Б., 114
Мёллер Г., 306
Мелов С., 123, 125
Мельцер С., 126
Мерфи М., 157, 165, 186, 207, 228, 229, 230
Мечников И.И., 76, 242, 244
Михельсон В.М., 197, 230, 232, 238
Моросанова М.А., 226, 227
Мохова Е.Н., 194, 195, 197, 227
Мошкин М.П., 195, 205
Мунтян М.С., 186, 187, 190, 192, 203
Муфазалов И.А., 138

Недоспасов С.А., 138
 Непряхина О.К., 186, 187, 190, 192, 203
 Нероев В.В., 197, 198, 207, 228, 230, 238
 Несис К.Н., 22
 Новиков Е.А., 195
 Новикова Ю.П., 197, 198, 207, 228, 230, 238
 Нуден А.Д., 122
 Ньюмейер Д.Д., 281
 Обухова А.А., 170, 187, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231, 238
 Ожован С.М., 236
 Оловников, А.М., 306, 307
 Пантелеева А.А., 197, 230, 232, 238
 Падалко В.И., 227
 Пасюкова Е.Г., 170, 177, 187, 197, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231, 232, 238
 Пашковская А.А., 186, 187, 190, 192, 203
 Певзнер И.Б., 174, 226, 227
 Пеличчи П.Дж., 167, 173
 Пеньков Д.Н., 138
 Перевощикова И.В., 236
 Петренко А.Ю., 242
 Петрова Т.В., 197
 Пилипенко Д.И., 197, 198, 207, 228, 230, 232, 238
 Писаренко О.И., 170, 187, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
 Пискунова Т.С., 197, 230, 232, 238
 Плетюшкина О.Ю., 138, 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 200, 203, 214, 231
 Плотников Е.Ю., 174, 194, 195, 197, 201, 205, 226, 227, 230
 Позняковский А.И., 15, 117, 157, 177
 Попов В.Н., 228
 Попова Е.Н., 200, 214, 231
 Попова О.В., 229
 Попович И.Г., 174, 195, 197, 230, 232, 238
 Пулькова Н.В., 226, 227
 Пустовидко А.В., 186, 187, 190, 192, 194, 195, 197, 203, 227, 236
 Рабинович П., 166
 Робустова О.В., 197, 198, 207, 228, 230, 238
 Рогинский В.А., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231
 Рогов А.Г., 186, 205, 231
 Роговин К.А., 195, 205
 Рокицкая Т.И., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 203, 226, 227, 236
 Рощина Н.В., 177, 197, 230, 232, 238
 Рууге Е.К., 170, 186, 187, 190, 192, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
 Рыбина О.Ю., 177, 197, 230, 232, 238
 Саблина А.А., 200
 Савченко А.Ю., 194, 195, 197, 201, 205, 227, 230
 Садовничий В.А., 188, 205, 231
 Самойлова Т.А., 197, 230, 232, 238
 Самуилов В.Д., 195, 197
 Сапурнова В.Б., 182186, 187, 190, 192, 197, 198, 203, 207, 228, 230, 232, 238
 Сахаров И.Ю., 214
 Свинаярева Д.А., 197
 Свириева И.В., 186, 187, 190, 192, 203
 Северин С.Е., 67, 186
 Северин Ф.Ф., 15, 117, 157, 168, 170, 174, 177, 179, 191, 194, 195, 197, 201, 203, 205, 227, 228, 230, 231, 236
 Северина И.И., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 205, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231, 236
 Селуянов А., 321
 Семенченко А.В., 197, 230, 232, 238
 Семенченко О.А., 242
 Сенин И.И., 170, 187, 197, 198, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 228, 230, 231, 238
 Сиван С.С., 173
 Силачев Д.П., 174, 226, 227
 Симоненко А.В., 177
 Симонян Р.А., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 203, 205, 231, 236
 Скребницкий В.Г., 228, 229
 Скулачев И.В., 186, 187, 190, 192, 203, 248
 Скулачев М.В., 82, 170, 187, 191, 194, 195, 197, 198, 200, 201, 203, 205, 207, 209, 214, 215, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 238
 Смирнова Е.А., 236
 Собко А.А., 236
 Сосимчик И.А., 242
 Сотникова Л.Ф., 75, 197, 198, 207, 228, 230, 238
 Спивак И.М., 170, 187, 197, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231, 232, 238
 Старков А.А., 177, 304
 Стельмашук Е.В., 229
 Степанова Е.В., 200, 231
 Стефанова Н.А., 195, 197, 198, 207, 228, 230, 238, 239
 Стульчикова Е., 209
 Сумбатьян Н.В., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 203, 205, 227, 231, 236
 Суханова Е.И., 186, 191
 Сухова Е.И., 168, 170, 191, 194, 203
 Тарнопольский, 219
 Ташлицкий В.Н., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231
 Титова Е.В., 200, 231
 Титова Т.В., 195

Тихомирова Н.К., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Ткачук В.А., 170, 187, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
Тренделева Т.А., 168, 170, 186, 191, 194, 203, 205, 231
Туртурро А., 240
Тындык М.А., 197, 230, 232, 238
Умов Н.А., 171
Федоров А.В., 214
Феофанов А.В., 138
Фетисова Е.К., 200, 205, 231
Филенко О.Ф., 170, 187, 197, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231, 232, 238
Филиппов П.П., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Финч К.Е., 245
Фредриксон Б., 103
Фурсова А.Ж., 195, 197, 198, 207, 228, 230, 238, 239
Хайлова Л.С., 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 203
Халявкин А.В., 145
Хорошилова-Маслова И.П., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Хохлов А.Н., 140
Хромова Н.В., 200, 231
Цапенко И.В., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Цыбулько Е.А., 177, 197, 230, 232, 238
Черепанов Д.А., 168, 170, 186, 191, 194, 195, 197, 201, 203, 227, 230, 236
Черкашина Д.В., 242
Черняк Б.В., 138, 168, 170, 186, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 200, 201, 203, 205, 207, 214, 215, 226, 227, 230, 231
Чертков В.А., 186, 187, 190, 192, 203
Чистяков В.А., 194, 195, 197, 201, 227, 230
Чумаков П.М., 200
Чупыркина А.А., 174, 226, 227
Шабалина И.Г., 195
Шагиева Г.С., 200, 231
Шаронов Г.В., 138
Шерман М., 77, 180
Шидловский К.М., 194, 195, 197, 201, 227, 230
Шипунова И.Н., 197
Шкурат К.Г., 194, 195, 197, 201, 227, 230
Шопенгауэр А., 112
Штункард А.Дж., 216
Щипанова А.И., 197, 198, 207, 228, 230, 238
Эммануэль Н.М., 152
Энгельгардт В.А., 292
Юрова М.Н., 195, 197, 230, 232, 238
Ягужинский Л.С., 67, 170, 186, 187, 190, 192, 194, 200, 203, 207, 214, 215, 226, 227, 231
Янкаускас С.С., 174, 226, 227

Список сокращений

AGE	Advanced glycation end products, конечные продукты глубокого гликирования
CoQ-	Семихионная форма кофермента Q
C ₁₂ TPP	Децилтрифенилфосфоний
Δψ	Трансмембранная разность электрических потенциалов
FAD	Флавинадениндинуклеотид
FDA	Food and Drug Administration, американское государственное Агентство по продуктам питания и лекарствам
MitoQ	10-(6'-убиквинонил)децилтрифенилфосфоний
NAD ⁺	Никотинамидадениндинуклеотид окисленный
NADH	Никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
NADP ⁺	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат окисленный
NADPH	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
PGC-1α	PPAR-Gamma Coactivator 1 α, ко-активатор рецептора PPAR-γ типа 1 α
PQ	Пластохинон
RAGE	Receptor for Advanced glycation end products, рецептор конечных продуктов глубокого гликирования
ROS	Reactive oxygen species, активные формы кислорода
SkQ1	10-(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфоний
SkQ3	10-(6'-метилпластохинонил) децилтрифенилфосфоний
SkBQ	10-(n-бензохинонил-6)-децилтрифенилфосфоний
SkTQ	10-(6'-толухинонил) децилтрифенилфосфоний
SkQR1	пластохинонилдецилродамиин 19
SkQVerb	13-[9- (6'- пластохинонил) нонилоксикарбонилметил] берберин
TRPA-1	Белок кальциевого канала, активируемого холодом
АТФ	Аденозинтрифосфат
АФК	Активные формы кислорода
БЛМ	Бислойные липидные мембраны
ГРГ	Гонадотропин-рилизинг гормон
ДДТ	Дихлордифенилтрихлорметилметан
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
мДНК	Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛПС	Липополисахарид
МДА	Малоновый диальдегид
РНК	Рибонуклеиновая кислота
ТА-системы	Системы токсин-антитоксин
ФНО	Фактор некроза опухолей