

несомненный интерес для молекулярных биологов, биохимиков и генетиков.

Старение клеток сопровождается также постепенным снижением репликативной активности вплоть до полной ее утраты. Большой интерес в этом плане представляет раскрытие роли для нормального осуществления процессов репликации эукариотической ДНК фермента теломеразы, осуществляющего наращивание концов молекул ДНК. При репликации ДНК эукариот происходит некоторое ее укорочение в силу удаления праймеров (РНК-затравок, необходимых для начала репликации). Достройку утраченных участков и осуществляет фермент теломераза. Считается, что нормальная работа этого фермента является одним из механизмов, предотвращающих старение клетки, а постепенная утрата активности этого фермента приводит к ее старению. Изучение механизма работы теломеразы, несомненно, должно присутствовать в курсе молекулярной биологии.

Одной из причин старения и гибели клеток могут быть нарушения процессов репарации ДНК, ведущие в возникновению и накоплению мутаций. Сущность и значение таких процессов можно характеризовать как в курсе молекулярной биологии, так и генетики, так как речь идет о спонтанных мутациях.

Возрастные изменения отражаются и в составе образуемых клеточных белков, о котором судят по содержанию различных ферментов. В стареющих клетках снижается активность ферментов, ответственных за окисление. При старении клеток происходит снижение потока энергии, которое заключается в уменьшении количества митохондрий, а также падении эффективности их функционирования. О подобных изменениях можно говорить при изучении биохимии и физиологии, так как они затрагивают метаболические

процессы, а также цитологии, так как связаны с работой клеточных органелл.

Процессы старения затрагивают практически все органеллы, а также связаны с накоплением в различных частях клетки особого пигмента липидной природы липофусцина. В стареющих клетках уменьшается количество мембранных органелл, сокращается объем шероховатого эндоплазматического ретикулула.

Использование клетками кислорода ведет к образованию свободных радикалов, которые в силу своей чрезвычайной реакционной способности могут вызвать разрушения биологических структур. Такому неблагоприятному воздействию в клетках противостоят ферменты, разрушающие пероксиды (каталаза, пероксидаза и др.). Со временем эффект таких защитных механизмов падает, что делает свободные радикалы универсальным фактором старения на молекулярном и субклеточном уровнях во всех видах клеток. Описанные механизмы можно использовать при изучении цитологии, биохимии, физиологии.

У соматических клеток имеется запрограммированный предел возможности деления. При старении клетки утрачивают способность к репликации ДНК и задерживаются в пресинтетическом периоде, переходя в период репродуктивного покоя. В отличие от нормального поколения клеток на них не действуют митогены.

Существует также мнение, что старение и смерть – это своеобразная плата за явление клеточной дифференцировки. Выход в дифференцировку для многих клеток означает старение и гибель в связи с утратой возможности возвращения в клеточный цикл.

Весьма интересным для цитологов, генетиков и молекулярных биологов может быть изучение процесса апоптоза – запрограммированной и генетически контролируемой гибели клетки, предотвращающей распространение возникших в ней мутаций.

УДК 512.67

ФАКТОРЫ И ПРИЧИНЫ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМОВ

© В.А. Мартынов

Martynov V.A. The factors and reasons of aging the organisms. The factors, which provide the development of an organism, continue to work after the end of the genetic program of its growth, that cause the further increase of capacity of homeostatic systems, the growth of craters' release of fibers which an organism needs by the expense of replacement of synthetic processes, providing formation and maintenance of craters' structures and division of craters. The weakening of craters' functions, decrease of frequency of their division negatively influences on organism and conducts to its aging.

В настоящее время разработано около 300 гипотез старения организмов. Эта цифра свидетельствует о сложности проблемы, многообразии изменений в организмах, вызванных старением. Очевидно, что продвижение вперед, в понимании механизма старения, прямо связано с успехами в медицине и биологии, других смежных науках, с накоплением достаточного объема фактического материала. Особенность старения как

явления состоит в том, что причина его одна, а следствий, проявлений чрезвычайно много. В таких условиях выявить первопричину невероятно сложно. Поэтому неудивительно, что подавляющее большинство гипотез основано на ошибочном представлении следствий старения как его причины. Причины старения в этих гипотезах условно можно разделить на следующие: во-первых, вызванные внешними и, во-вторых, внутрен-

ними факторами. К первым относятся самые различные воздействия на организм из внешней среды, которые вызывают в нем изменения, ведущие к старению. Ко вторым относятся причины, связанные с нарушениями в жизнедеятельности самого организма: затухание синтезов, ослабление регуляции генов, отравление продуктами обмена, мутации и другое [3, 4]. У большинства гипотез, основывающихся на вышеназванных факторах старения, есть существенный недостаток. Следуя им, нужно признавать, что только в момент рождения организм свободен от вредных изменений и потому является наиболее устойчивым в сравнении с другими этапами последующей жизни. Однако практика показывает, что это далеко не так. Наиболее устойчивой системой организм человека становится к 20-ти годам жизни, когда он наиболее успешно начинает справляться со всеми внутренними и внешними отрицательными факторами, действующими на него, и примерно столько же лет он остается в этом состоянии. Далее устойчивость равномерно снижается. Следовательно, факторы, ведущие к старению, начинают действовать после 20 лет, что противоречит всем гипотезам, связанным с относительно равномерным накоплением и усилением воздействия как внешних, так и внутренних вредных факторов по мере жизнедеятельности организма. При этом мы далеки от того, чтобы совсем игнорировать эти факторы, безусловно способствующие развитию различных болезней, ведущих в реальности к сокращению продолжительности жизни, но нельзя и не признать их вторичную роль в непосредственном механизме старения. Если бы не было главной причины, то эти факторы только лишь способствовали бы развитию болезней, которые могли бы приводить к смерти организма, но не по причине его старения.

Несколько отдельно стоят гипотезы о генетически запрограммированном старении, будто бы изначально присущим всем организмам. Природа распорядилась так, чтобы не препятствовать естественному отбору и эволюции живого [33], [36]. Однако у всех биологических организмов период развития и роста примерно в 2–3 раза меньше периода старения. С точки зрения эволюции, это не совсем оправдано. Кроме того, старели и умирали и самые первые одноклеточные, у которых еще не было генов. В то же время, отрицая генетическую запрограммированность старения в виде наличия специального гена старения (хотя в печати и появляются периодические сообщения об его открытии [5]), мы признаем возможное существование генов, либо заменителей таких генов у простейших организмов, ответственных за рост организмов, и осуществляющих постоянное стимулирование ускорения этого роста в течение всей жизни организмов, что, как будет показано ниже, и приводит к развитию старения.

Биологические системы объединяет главное – постоянная их внутренняя, имманентно им присущая, потребность в обеспечении расширенного воспроизводства веществ, энергии и информации, которая определяет их сущность, и без которой невозможно само их существование [21, 44]. Действительно, влияние среды, естественного отбора, развертывание генетической программы развития и роста организма обеспечивают необходимость расширенного воспроизводства,

иначе говоря, нарастающего во времени потока вещества, энергии и информации (далее – ВЭИ) между средой и организмом, организмом и органами, органами и клетками, управляемого благодаря центральной нервной системе организма. Этот процесс сопровождается увеличением мощности гомеостатических систем, что вынуждает различные клетки организма постоянно перестраивать свою работу, включать адаптивные механизмы для удовлетворения все более возрастающих потребностей организма. Вместе с тем, при наличии постоянно возрастающих потребностей организма, вырабатываемых клетками веществ, на определенном этапе зрелости и по мере старения организма фактическое потребление им будет снижаться.

Возможно ли вообще в ближайшее время сформулировать хотя бы в общих чертах теорию старения? На этот вопрос можно дать утвердительный ответ. По нашему мнению, уровень наших знаний о развитии жизнедеятельности и старении организмов, в т. ч. человека, достаточен для формулирования причины старения. Оптимизм основан также на разработке В.М. Дильманом [8 и 9] онтогенетической модели старения, что явилось значительным шагом вперед в понимании процессов старения. Она отвергает представление об организмах как о механических системах, подверженных в процессе жизни естественному износу, а исходит из того, что в каждый данный момент развития и роста многоклеточного организма должен соблюдаться закон постоянства внутренней среды, охраняемый системами гомеостаза. В то же время сами гомеостатические системы должны увеличивать свою мощность по мере развития для того, чтобы их деятельность могла обеспечивать потребности роста организма. Иными словами, развитие и рост организма были бы неосуществимы, если бы одновременно не увеличивалась и мощность гомеостатических систем. Если жизнь возможна только при соблюдении стабильности внутренней среды, то развитие и рост не могут осуществляться без нарушения закона стабильности. Таким образом, наряду с механизмом, который направлен на поддержание равновесия и постоянства гомеостаза, в каждый данный момент существует механизм, обеспечивающий нарушение гомеостаза во времени и тем самым осуществляющий выполнение программы развития организма. И, если стабильность внутренней среды организма – закон существования организма, то запрограммированное нарушение гомеостаза – закон развития организма. Поэтому с законом постоянства внутренней среды сосуществует закон отклонения гомеостаза. Когда завершается выполнение программы развития организма, закон отклонения гомеостаза не отменяется, а, напротив, продолжает выполняться с той же последовательностью, что и раньше. Поэтому, если отклонение гомеостаза вначале служит развитию и росту, то затем оно превращается лишь в силу, нарушающую закон постоянства внутренней среды, в результате чего постепенно начинают формироваться черты, свойственные нормальному старению и болезням старения. Таким образом, у высших организмов, включая человека, старение непосредственно связано с механизмом развития, а именно: те же самые факторы, которые обеспечивают развитие организма, продолжают действовать и после его завершения, являясь одновременно

и причиной, приводящей к старению. Увеличение мощности главных гомеостатов в процессе старения означает, что старение и связанные с ним болезни формируются не за счет снижения, угасания, а напротив, усиления, перенапряжения деятельности систем, регулирующих энергетические процессы, адаптацию и размножение. Не нарушение закона постоянства внутренней среды, а точное выполнение закона отклонения гомеостаза определяет развитие старения. Нет специальной программы, обуславливающей возникновение старения, – начиная с определенного возраста, программа развития организма трансформируется в механизм старения и связанных с ним болезней. Вместе с тем момент окончания роста организма следует признать завершением этапа экстенсивного развития организма, обусловленного выполнением генетической программы роста. С окончанием роста все системы организма приходят в оптимальное состояние. После этого организм не может увеличивать мощность гомеостатических систем экстенсивным путем, т. е. увеличивать количество клеток. По-видимому, это связано с тем, что мозг влияет на снижение выпуска клетками белков – «факторов роста» или снижает чувствительность клеток к этим белкам, что стабилизирует количество клеток. Следующий этап жизни есть этап перехода на интенсивный путь развития организма. При этом экстенсивные факторы (обновление клеток и др.) снижаются, а интенсивные (увеличение репродуктивной функции клеток, возрастание доли вырабатываемых ею белков на нужды организма) непрерывно возрастают. Наконец, последняя стадия – затухание биосинтетических процессов в клетках, а затем и в организме.

Поддерживая в целом онтогенетическую модель старения, мы ставим цель расширить границы этой модели на клеточный и субклеточный уровень.

Рассмотрим причину снижения частоты деления клеток после окончания роста организма. На первом этапе старения (20–40 лет) клетки еще способны (хорошо в начале этого этапа и хуже к концу) обеспечивать за счет своих резервов одновременно повышение мощности гомеостатических систем организма и процессы синтеза для собственных нужд. Количество клеток при этом остается практически неизменным. К концу первого этапа, по мере увеличения мощности гомеостатов, клетки уже не способны обеспечивать организм белками и частоту своего деления одновременно. В связи с этим, чтобы обеспечить жизнедеятельность организма, в клетках постепенно подавляется синтез белков для своих нужд. Это замедляет накопление белков, необходимых для деления, и в результате снижается частота деления. После 40 лет частота клеточных делений неуклонно падает, и в организме возрастает количество старых гипертрофированных, массивных клеток. На изменения в балансе производства между функциональными белками и белками, обеспечивающими деление клеток, также неоднократно указывали такие исследователи, как А.В. Нагорный, В.Н. Никитин, В.В. Фролькис, Ю.С. Ченцов и другие. Они показали, что отгеснение функциональными белками соединений, обеспечивающих биосинтез клетки, и, в частности, уменьшение цитоплазматических и увеличение метаплазматических белков, ведет к деградации и старению клеток. В то же время они отме-

чали, что дифференцировавшиеся клетки неспособны одновременно обеспечивать биосинтез собственных клеточных структур и функциональных белков целого организма. Однако этими авторами не было показано приоритетное значение этих процессов в развитии старения и не установлена их причина.

В клетках синтетические процессы идут или на мембранах гранулярного эндоплазматического ретикулума (ЭР), или в виде редких разрозненных мембран, или же в виде локальных скоплений таких мембран (эргастоплазмы). Первый тип гранулярного ЭР характерен для недифференцированных клеток или клеток с низкой метаболической активностью. Эргастоплазма характерна для клеток, синтезирующих секреторные белки. Гранулярный ЭР играет важную роль в жизни клетки и словно индикатор показывает интенсивность и направленность синтетических процессов. Количество рибосом на ЭР четко связано с его синтетической активностью. Так, на мембранах ЭР в клетке несекретирующей молочной железой связывается до 25 % клеточных рибосом, после стимуляции лактации их количество возрастает до 70 %. Например, при частичном удалении печени у грызунов резко стимулируется деление клеток в оставшейся части. Это сопровождается редукцией гранулярного ЭР и обеднением его рибосомами: число свободных рибосом, не связанных с мембранами, достигает 40 %. Как оказалось, с элементами гранулярного ЭР связан не весь синтез белка в клетке, а только его часть. Так, для эмбриональных, недифференцированных клеток, клеток опухолей или клеток регенерирующих тканей, для которых характерно размножение клеток, рибосомы в цитоплазме в основном не связаны с мембранами ЭР. Они в виде полисом заполняют гиалоплазму и лишь в незначительной степени связаны с мембранами. Многие активные в отношении белкового синтеза специализированные, переставшие делиться клетки (например, клетки поджелудочной, молочной желез, нервные клетки, плазмодиты и многие другие), содержат очень мало свободных полисом в гиалоплазме, большая часть их рибосом связана с мембранами гранулярного ЭР. Из этих наблюдений был сделан вывод, что рибосомы в составе полисом гиалоплазмы синтезируют белки, необходимые для собственно клеточных нужд, для поддержания и обеспечения жизнедеятельности данной клетки. Рибосомы же, связанные с мембранами ЭР, участвуют в синтезе белков, выводимых из данной клетки, «экспортируемых» белков. Многочисленные исследования гранулярного ЭР и продуктов его активности – белков – показали, что в большинстве случаев в этой мембранной структуре на рибосомах синтезируются белки, не участвующие в обменных процессах данной клетки, белки, «ненужные» ей или в ряде случаев даже вредные для клетки [38].

Клетки классифицируются на следующие типы: неделяющиеся, делящиеся ограниченное число раз и делящиеся неограниченное число раз. Снижение частоты делений и остановка делений в процессе старения характерны для клеток, делящихся ограниченное число раз. Мы нашли, что это связано с уменьшением выпуска белков клеткой в ущерб себе на нужды организма. Для клеток неделяющихся (например, нервные клетки) характерно то, что белков, вырабатываемых ими для

своих нужд, изначально недостаточно для осуществления деления. С другой стороны, вероятно, в самом мозге вырабатываются команды, запрещающие их деление ввиду их особой роли. Клетки с ограниченным числом делений организм при неблагоприятных условиях стимулирует на выпуск веществ, необходимых ему для усиления мощности гомеостатических систем.

Клетки, делящиеся неограниченное число раз, не участвуют в поддержании уровня и увеличении мощности гомеостатических систем. Их функциональные свойства не носят двойственного характера по отношению к организму и потому взаимоотношения таких клеток с организмом основаны на количественных связях. Организм регулирует количество этих клеток в меньшую или большую сторону, за исключением раковых клеток. Эта особенность связана с тем, что эти клетки в организме выполняют защитную роль. Для них характерно резкое увеличение числа клеток при неблагоприятных условиях. Неограниченно делящиеся клетки не производят веществ, необходимых организму, они сами в целостном виде необходимы ему. Вот почему интересы организма и интересы таких клеток, как правило, не противоречат друг другу, а даже, напротив, в неблагоприятные периоды жизни организм сам стимулирует их деление. Исключение из этого правила составляют раковые клетки, которые в небольших количествах образуются и имеются даже у самых здоровых людей. Почти все исследователи и специалисты в этой области сходятся во мнении, что они появляются в результате перерождения здоровых клеток под влиянием канцерогенов, отдельных вирусов, мутаций, регуляторных нарушениях и других воздействий. Утверждается, что эти воздействия нарушают работу организма и его клеток, что приводит к их перерождению [7], [15]. Вместе с тем, по нашему мнению, нельзя признать эти воздействия как первопричину перерождения клеток, они всего лишь дают толчок для этих изменений. Причиной же перерождения, как это ни парадоксально, являются сами клетки, точнее проявление их адаптивных реакций в ответ на длительное воздействие. В результате адаптивной реакции, чтобы сохранить свою целостность, клетки снижают свою восприимчивость к регулированию со стороны организма. Это позволяет им поначалу избежать тех последствий, которые влечет за собой ослабление внутриклеточных синтезов у здоровых клеток, усилить аутосинтетические процессы, т.е. сосредоточиться прежде всего на поддержании воспроизводства своих внутриклеточных структур, постепенно снижая выработку функциональных белков. Однако, по мере их перерождения, они полностью выходят из под контроля организма, что является для них благом, а для организма представляет серьезную угрозу. Через несколько поколений они уже полностью трансформируются в злокачественные раковые клетки, когда в них происходит полное вытеснение производства функциональных белков для нужд организма и протекают только одни аутосинтетические процессы, что вызывает их дальнейшее бурное деление и разрастание в опухоль. Как и старение, развитие рака также чаще всего ведет к смерти как организма, так и самой опухоли. Плохо, когда есть несвобода клеток в организме, их «рабское» существование, но вот что происходит, когда

появляется возможность стать полностью свободным [7].

Для прохождения клеточного цикла необходим определенный объем клеточной массы, что показывают эксперименты на амебах. Амеба растет до тех пор, пока ее масса не увеличится примерно вдвое, после этого клетка может приступить к делению. Если же в период роста обрезать от амебы часть ее цитоплазмы, то можно задержать деление, которое начнется только после того, как клетка дорастет до определенного размера. Скорее всего, такая задержка связана с тем, что в цитоплазме клетки не достигается необходимого количества специальных белков, определяющих вступление клетки в очередной период митотического цикла [39], [31]. С возрастом задержка между делениями клеток становится все более длительной, пока, наконец, деление останавливается совсем. Этот механизм действует всегда и без исключений, приводя все организмы к старению и смерти.

В то же время в клетке идут активные приспособительные процессы, направленные на компенсацию вредных изменений (вредных для клетки, но не для организма, который их не воспринимает напрямую и не способен регулировать эти изменения, не причиняя вреда клеткам). Увеличения количества вырабатываемых организмом белков и других веществ можно достичь двумя путями: увеличением количества клеток при росте организма либо повышением интенсивности их функционирования в зрелом и пожилом возрасте. Первое наблюдается во время роста организма. Второй путь имеет небольшие возможности, вследствие ограниченности соответствующих резервов и потенциала у клеток. Речь идет о процессах эндорепродукции, которые наблюдаются в клетках, неспособных более делиться. В целом ряде случаев процессы эндорепродукции используются организмом как для построения тканей, так и для их функционирования. Так, соматическая полиплоидизация характерна для специализированных, дифференцированных клеток и не встречается при генеративных процессах, таких как эмбриогенез и образование половых клеток, нет полиплоидии и среди стволовых клеток, так как гигантские полиплоидные клетки в деление не вступают. Полиплоидные ядра могут делиться амитотически. Многоядерные и полиплоидные клетки у млекопитающих встречаются главным образом у стареющих организмов. По-видимому, главным результатом соматической полиплоидии является увеличение размера клеток и тем самым увеличение их продуктивности. Одинакового увеличения продуктивности можно достичь за счет увеличения числа работающих клеток или за счет увеличения синтетической активности отдельных клеток. При развитии организмов все большее число клеток снижает свои способности к размножению, к пролиферации и становится специализированными, дифференцированными. Окончательно дифференцировавшаяся клетка, по-видимому, не может полноценно обеспечить одновременное протекание синтезов, направленных на свое размножение (аутосинтетические процессы) и на тканеспецифические синтезы (гетеросинтетические процессы). Эндорепродукция позволяет без перерыва в функционировании нарастить клеточную массу и тем самым увеличить объем работы, выполняемый одной

клеткой. Однако процессы эндорепродукции не могут все же остановить старение, т. к. отношение между количеством белка для нужд клеток и для нужд организма остается неизменным.

Таким образом, ряд примеров подтверждает, что организм, стимулируя постоянное количество клеток на увеличение выработки веществ ему необходимых (увеличивается количество рибосом на ЭР) для усиления мощности гомеостатов, одновременно вызывает уменьшение свободных рибосом, которые синтезируют белки, необходимые клетке для жизнедеятельности и деления, что замедляет накопление белков и уменьшает частоту ее деления. Поэтому снижение клетками производства белков и других веществ, необходимых для функционирования организма как целостной системы, а также снижение производства белков и других веществ, необходимых самим клеткам для воспроизводства клеточных структур, при старении не является причиной самого старения (как это иногда понимается), а есть процесс вторичный. Ему предшествует стимулирование гипоталамо-гипофизарной системой организма процесса постоянного увеличения производства белков и других веществ, начиная с рождения организма. Этот процесс не прекращается и после выполнения в организме генетической программы его роста и развития. Организм постоянно стимулирует клетки наращивать производство белков и других веществ для обеспечения дальнейшего его «ложного» развития. При повышении потребностей организма в функциональных белках, более того объема, который клетки способны обеспечить, и стимулировании соответствующих гетеросинтетических процессов, обеспечивающих формирование и функционирование внутриклеточных структур, замедляются в первую очередь, так как клетки вынужденно изменяют свои приоритеты и переключают свою работу на осуществление в первоочередном порядке биосинтетических процессов, необходимых организму в целом, в ущерб своим собственным. Только после этого замедления аутосинтетических процессов в клетках, развивающаяся деструкция внутриклеточных структур начинает негативно влиять на гетеросинтетические процессы, замедляя производство клетками функциональных белков и других веществ для организма в целом. Происходит разбалансировка биосинтетических процессов на различных уровнях организма. Эти процессы неизбежно происходят в организме по мере его старения, точнее говоря, именно эти процессы разбалансировки и есть причина старения организмов. Деление клеток замедляется, появляются и все более усиливаются различные патологические процессы, что затем, естественно, негативно отражается на организме в целом: отмечается рассогласование в выработке и падение производства многих белков. После достижения некоторого критического уровня наступает смерть вследствие старения или болезней, в той или иной мере, с ним связанных.

Разбалансировка этих процессов обусловлена постоянным увеличением объемов переработки ВЭИ и мощности гомеостатических систем. Это объективный закон развития таких систем, так как иное противоречило бы ходу филогенеза, привело к торможению и остановке непрерывного повышения организованности

биосистем и прогрессивного хода эволюции. В организме ярко проявляется диалектический принцип: целое не тождественно сумме своих частей, а развитие приходит к своему отрицанию в соответствии с законом отрицания отрицания. Между организмом, с одной стороны, и клетками, с другой, существует своеобразный антагонизм, имеются прямо противоположные «интересы». Начиная с рождения, в организме происходит непримиримая борьба между ним и его самоорганизованными структурами – клетками. В этой борьбе почти всегда побеждает организм, хотя это и заканчивается для него всегда плохо – он стареет и умирает. Для эволюции живого было необходимо, чтобы биосинтетические процессы в организме развивались по жесткой, неизменной, необычайно совершенной генетической программе. Однако именно самое жесткое и централизованно совершенное развитие неизбежно ведет к появлению наибольших внутренних противоречий.

Помимо противоречивой взаимосвязи: организм – клетки, также и сама клетка является системой, в которой существуют противоречия.

Изучение одноклеточных организмов и клеток с неограниченным числом делений показывает, что они между фазами делений также проходят стадии роста и старения. С чем это связано? Почему все-таки стареют все клетки и делящиеся, и переставшие делиться? Ответ видится в двойственной природе клетки любого типа. То есть, противоречива не только система отношений клетка-организм, но и сама клетка находится в противоречии со своими структурами. Конкретно, это противоречие: клетка-митохондрии. Исследования митохондрий показали, что эти органеллы в значительной мере автономны и обладают собственной ДНК, аппаратом репликации, транскрипции и трансляции. Белковый синтез на рибосомах цитоплазмы отличен от белкового синтеза митохондриях. Полипептиды, синтезирующиеся на митохондриальных рибосомах, обладают крайне низкой растворимостью. Группа полипептидов, синтезирующихся на митохондриальных рибосомах, составляет примерно 10 % от общего белка митохондрий. Эти полипептиды играют принципиально важную роль в построении структуры и функционировании митохондрий. Как видим, часть белков вырабатывается митохондрией путем собственного синтеза, и роль этих белков чрезвычайно велика. Субъединицы, синтезирующиеся на митохондриальных рибосомах, обладающая четко выраженными гидрофобными свойствами, локализованы, как правило, внутри молекулы фермента и выполняют формообразующую роль при сборке полного ферментного комплекса. Основная масса митохондриальных белков кодируется ядерными генами, синтезируется на цитоплазматических рибосомах и затем переносится в митохондрии [12]. К этой группе относятся большинство белков внутренней мембраны митохондрий, все белки матрикса, межмембранного пространства, наружной мембраны, а также белки, функционирующие в процессах репликации, транскрипции в митохондриях. Белки митохондриальных рибосом также синтезируются в цитоплазме. В связи с изменениями в стареющей клетке изменяется положение, роль и связи митохондрий. Отмечено, что значительная часть митохондрий окружена мембранами ЭР.

Это явилось основой для предположения об участии контактов митохондрий с рибосомами, сидящими на мембранах ЭР, в транспорте белков из цитоплазмы в митохондрии. Было показано, что на участках ЭР, контактирующих с митохондриями, количество рибосом в 3 раза больше по сравнению с другими участками мембраны ретикулума. Контакты митохондрий с гранулярным ЭР необходимы, вероятно, для более эффективного транспорта белков из цитоплазмы в митохондрии и, следовательно, для их более быстрого роста. Так как белки, произведенные на рибосомах ЭР, выводятся из клетки и не нужны для синтеза митохондрий, то можно предположить, что здесь решается другая задача: улучшение снабжения энергией рибосом ЭР, увеличение их количества и работоспособности. И, следовательно, увеличение выпуска белков, необходимых организму во все больших количествах. В этом случае рибосома ЭР не оказывает влияния на митохондриальный синтез и можно предположить, что перенос белков из цитоплазмы в митохондрии наиболее эффективно осуществляется в присутствии работающих (синтезирующих) цитоплазматических рибосом. Это дает основание предполагать, что перенос белков из цитоплазмы в митохондрии и стимуляция митохондриальной трансляции перешедшим из цитоплазмы подпептидами осуществляется непосредственно во время контакта митохондрий с цитоплазматическими рибосомами. Уровень стимуляции митохондриального белкового синтеза увеличивается по мере возрастания относительного содержания белка митохондрий. Полипептиды, проникающие из цитоплазмы, каким-то образом ускоряют процесс снятия полипептидов с митохондриальных рибосом. Основным же принцип синтеза митохондриальных белков основан на том, что рибосомные РНК митохондрий, так же как и транспортные РНК, синтезируются на митохондриальной ДНК, тогда как митохондриальные белки синтезируются на цитоплазматических рибосомах и затем переносятся в митохондрии, где и осуществляется сборка рибосом [39]. Это подчеркивает зависимость митохондрий от условий жизнедеятельности клетки, от того, какие процессы преобладают в ней: производство белков для нужд организма, или производство белков для собственного роста и деления клеток. Рост митохондрий и их воспроизведение – тесно связанные процессы. Митохондрии образуются путем роста предшествующей органеллы и последующего ее деления. На протяжении клеточных делений количество митохондрий поддерживается на постоянном уровне. Очевидно, что между делениями должен осуществляться их рост, так как в противном случае размеры митохондрий в течение нескольких циклов деления стали бы крайне малыми. Постоянство количества митохондрий поддерживается в клетках взрослых тканей, пребывающих в стабилизированном состоянии, а изменение числа митохондрий наблюдается в основном в растущих клетках и тканях, например при злокачественном росте, генерации тканей и органов, при экспериментальных воздействиях на организм. Содержание митохондриального белка в расчете на зародыш, а также активность цитохромоксидазы во время зародышевого развития рыб практически не меняются. Эти данные можно трактовать как доказательство постоянства массы митохонд-

рий в период зародышевого развития и роста митохондрий на более поздних этапах. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что в одноклеточных организмах старение происходит из-за дефицита энергии, который вызван смещением производства белков между белками, идущими на рост и деление митохондрий и белками, необходимыми для деления клетки в сторону последнего. Концентрация митохондриального белка значительно увеличивается на ранних стадиях, достигая максимального значения к началу большого роста, и снижается на более поздних стадиях оогенеза [26]. На это же указывает А.В. Нагорный [24]. Он отмечает, что при снижении уровня энергетических процессов в старости, в худшем положении оказываются процессы биосинтеза белка для собственно клеточных нужд, так как энергия будет перераспределяться на выполнение клеткой специализированных функций, потребных всему организму. Таким образом, противоречия возникают из-за разных «интересов», которые преследует клетка, как целостная система, и митохондрии, как структуры клетки. Они возникли в глубоком прошлом, когда образовался симбиоз двух видов одноклеточных организмов, в который митохондрии вошли с определенной степенью автономии. Оно обусловило проявления как зависимости, так и автономности митохондрий от клеток.

Следовательно, перенапряжение в деятельности систем биосинтеза и функции клетки, характерные для зрелого и пожилого возраста организма, и связанные с ними изменения баланса между аутосинтетическими и гетеросинтетическими процессами вызывают изменения в производстве и перераспределении энергии между клеточными и митохондриальными синтезами в сторону приоритета первых. В результате этот медленно нарастающий процесс в течение жизни организма все более ослабляет синтетические процессы в митохондриях, уменьшает скорость их роста и воспроизведения, что затем негативно отражается на деятельности каждой клетки в отдельности, а потом и организма в целом. Возможно, этим можно объяснить процесс старения одноклеточных организмов между их делениями, так как интенсивное накопление необходимых для деления клетки белков в фазе G1 отрицательно сказывается на других процессах, и, в частности, на росте и воспроизводстве митохондрий.

Таким образом, в организме имеется двухуровневая система противоречий, вызывающая старение организма в целом: (организм (системы гомеостаза) – клетки), (клетки – митохондрии). Поэтому организм – это хорошо организованная, но крайне противоречивая система, в которой общие «интересы» целого организма сложно переплетены с «интересами» и «эгоизмом» его структур.

Если возрастание потоков ВЭИ и их переработки, рост систем гомеостаза в течение жизни организма – суть необходимые условия эволюции живого и повышения организованности всех сложных биосистем, то возникает вопрос: насколько необходимым для организма человека может быть сохранение в течение его жизни этих нарастающих с фатальной неизбежностью и ведущих к старению и смерти процессов, если Homo Sapiens, как биологический вид, прекратил свое развитие, и в настоящее время является элементом и дви-

жущей силой развития социальной формы материи? Ответить на этот вопрос можно со всей определенностью: увеличение потока и объемов переработки ВЭИ, роста потребности в функциональных белках после окончания роста организма более не является движущей силой биологического развития человека как вида [43]. Поэтому старение для человека эволюционно бессмысленный процесс – с ним возможно и нужно бороться. Задача состоит в том, чтобы определить пусковой механизм тех команд и процессов, которые вызывают возрастание потребления организмом потоков ВЭИ и их переработки, безостановочного роста потребности в функциональных белках.

Каким же образом в организме закрепляется процесс увеличения мощности гомеостатических систем и процесс перераспределения выпуска белков клетками. Вероятно, это осуществляется посредством безусловных рефлексов через гипоталамус на уровне организма в целом, а также путем регуляции генетической активности на уровне клеток. Согласно гипотезе регуляции генов, роль веществ-репрессоров, подавляющих генетическую активность, играют специальные основные белки гистоны. Места связи ДНК с гистонами, по-видимому, не функционируют как матрица для синтеза РНК. Это предположение подтверждается результатами опытов, в которых доказано, что нарастание содержания гистонов в комплексе с ДНК, упрочение связей ДНК с гистонами ведет к снижению синтеза РНК и белка. Существенную роль в регуляции функции генетического аппарата играют и негистоновые белки, являющиеся индукторами генетической активности. В местах высокой активности ДНК содержится относительно большее количество негистоновых белков. При этом количество негистоновых белков в хроматине в старости прогрессивно снижается, а гистоновых – растет. В старости изменяется не только содержание, но и растет прочность связей гистонов с ДНК, падает содержание РНК в структуре хроматина. В силу этих причин происходит подавление тех участков ДНК, которые ответственны за синтез белков, идущих на нужды клетки.

Замедление старения теоретически возможно как путем устранения причин, вызывающих усиление мощности гомеостатических систем, так и путем увеличения количества белков, необходимых для роста и воспроизведения клеток и митохондрий. Однако полностью стабилизировать мощность гомеостатических систем невозможно, так как невозможно остановить само развитие организма. Можно только затормозить увеличение мощности гомеостатических систем: например, это достигается голоданием. Однако голодание помимо этого снижает синтез всех белков: в результате чего уменьшается частота делений клеток, митохондрий и их рост. Это увеличивает деградацию клеток. В то же время положительный эффект от торможения увеличивающейся мощности гомеостатических систем превосходит эффект, получаемый от снижения роста и воспроизведения митохондрий, и опыты показывают, что голодание увеличивает в среднем продолжительность жизни животных на 30 %. Также можно отметить, что физические нагрузки вызывают повышение мощности гомеостатических систем и усиление роста и концентрации митохондрий. Усиление

роста митохондрий при тренировках связано с усилением метаболизма клеток при повышенных функциональных нагрузках. Кислород способен служить индуктором увеличения концентрации и митохондрий. Одновременное повышение мощности гомеостатических систем и усиление роста и делений митохондрий компенсируют друг друга. Продолжительность жизни при этом существенно не изменяется, но организм становится более устойчивым в течение всей жизни. В связи с этим становится понятно, почему при введении половых гормонов наступает только кратковременное «возвращение молодости», а затем старость проявляется с новой силой. Это связано с тем, что гормоны улучшают не все состояние клеток, а главным образом их работу на нужды организма. В конце концов резкое усиление работы старых клеток на нужды организма подрывает синтетические процессы, направленные на обеспечение роста и деления самой клетки и митохондрий. В результате клетки становятся неспособными не только повысить, но и обеспечить прежний уровень.

Может возникнуть предположение о тождественности представленной гипотезы старения гипотезе Рубнера [39], согласно которой продолжительность жизни зависит от интенсивности обмена веществ и энергии в организмах. У Рубнера показатель интенсивности различается для каждого вида организмов, но остается неизменным у них в течение жизни. Мы же, соглашаясь с важностью видового отличия интенсивности обмена вещества и энергии, в первую очередь связываем с причиной старения изменение этой самой интенсивности, или, иначе говоря, изменение темпа потоков ВЭИ в течение жизни организмов. Например, кролик и заяц имеют от рождения равные интенсивности обмена вещества и энергии, но темп роста интенсивности обмена вещества и энергии у кролика в течение жизни оказывается выше, чем у зайца, что и обеспечивает отличие у них максимальной продолжительности жизни при равных условиях. С точки зрения Рубнера не находит объяснение одинаковая продолжительность жизни у организмов, резко отличающихся по массе тела, и имеющих разную интенсивность обмена вещества и энергии. Между тем различие темпов роста интенсивности обмена вещества и энергии или потоков ВЭИ у каждого из организмов в течение их жизни выравнивает их возможности по продолжительности жизни.

В связи с этим можно дать определение развития и старения организма.

Развитие организма – процесс его совершенствования, связанный не только с нарастанием получаемых организмом веществ, энергии к информации из внешней среды, но и с последовательным улучшением восприятия и переработки их самим организмом путем повышения мощности гомеостатических систем.

Старение – есть следствие несоответствия между неограниченными возможностями целого организма развиваться путем повышения мощности гомеостатических систем и возможностями клеток обеспечивать это развитие.

Таким образом, старение зависит, на наш взгляд, от двух факторов: резерва роста продуктивности клеток и изменения темпов роста потоков ВЭИ, возрастающих в течение жизни организма. Резерв роста про-

дуктивности клеток всех организмов в некоторой степени зависит от развития мозга, определяемого индексом цефализации конкретного организма, но влияние мозга при этом не столь велико. Изменение темпа роста потоков ВЭИ имеет значительно большее влияние и видовое отличие, т. е. сильно варьируется в зависимости от того или иного вида организмов. У насекомых, продолжительность жизни которых составляет несколько недель, он значительно выше, чем у млекопитающих и у человека. Вероятно, он закрепился как видовой признак в ходе эволюции живого. Отсюда, максимальная продолжительность жизни обратно пропорциональна темпу роста потока и объемов переработки ВЭИ, в том числе росту потребности в функциональных белках и других веществах, и прямо пропорциональна периоду роста организмов. Темп роста потока и объемов переработки ВЭИ, в том числе постоянно усиливающаяся потребность в функциональных белках и других веществах, коррелирует с ростом мощности гипоталамо-гипофизарной системы. Следовательно, наиболее реальный путь остановки старения и восстановления молодости организма, на наш взгляд, состоит в блокаде роста мощности этой системы и восстановлении ее параметров на момент окончания роста организма человека, т. е. в период возраста 20–25 лет. Другой путь – это целенаправленные воздействия на биосинтетические и энергетические процессы в клетках для достижения их параметров функционирования, свойственных молодому организму. Однако эти воздействия будут увеличивать пролиферативную активность клеток и мутации, что чревато усилением их раковой трансформации. Это может стать трудноразрешимой проблемой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллен Дж., Нельсон М. Космические биосферы: Пер. с англ. / Под ред. В.С. Городинской. М., 1991. 128 с.
2. Ванюшин Б.Ф., Бердышев Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы старения. М.: Медицина, 1977.
3. Виленчик М.М. Биологические проблемы старения и долголетия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Знание, 1987. 224 с.
4. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. 2-е изд. М.: Наука, 1991. 279 с.
5. Ген старости или элекси́р жизни // Помогите себе сам. 2000. Ноябрь (№ 11). С. 5.
6. Голубовская И.Н. Как гены контролируют деление клеток // Биология: Приложение к газете «Первое сентября». 2000. (№ 39). С. 14-15.
7. Грунтенко Е.В. Что нам стоит многоклеточность. Новосибирск: Наука, 1986.
8. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987. 288 с.
9. Дильман В.М. Большие биологические часы. Введение интегральную медицину. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Знание, 1986. 256 с.
10. Евгеньева Т.П. Как клетки общаются друг с другом. М.: Знание, 1974. 64 с.
11. Ерохин А.С. Химическая эволюция как результат саморазвития открытых фотокалитических систем // Рос. хим. журн. 1994. Т. 38. № 6. С. 79-92.
12. Игамбердиев А.У. Уникальная генетическая система митохондрий // Соросов. образоват. журн. 2000. Т. 6. № 1. С. 32-36.
13. Иваницкий Г.Р. Мир глазами биофизика. М.: Педагогика, 1985. 128 с.
14. Исследования по генетике / Отв. ред. С.Г. Инге-Вечтомов. С.-Пб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 1994. 116 с.
15. Кобляков В.А. Биология опухолевой клетки // Биология. 1997. Июль (№ 21). С. 4-5.
16. Козлов В.И. XIII Международный конгресс по геронтологии [Биол. мед. и соц. исслед.: Нью-Йорк, июль 1985] // Вестн. АН СССР. 1986. № 2. С. 119-122.
17. Кроне М.И. Коммуникация клеток в теле. Рец.: Сокулер З.А. // РЖ. Социол. и гуманитар. науки / Отеч. и зарубеж. лит. Сер. 3. Философия. 1996. № 2. С. 277-280.
18. Курцмен Дж., Гордон Ф. Да сгинет смерть! (2-е изд., стереотип.): Пер. с англ. / Под ред. и с предисл. Б.Ф. Ванюшина. М.: Мир, 1987. 223 с.
19. Левич А.П. Теоретическая биология: поиск уравнений обобщенного движения // Изв. Рос. АН. Сер. Биол. 1993. № 2. С. 320-323.
20. Лэмб Э. Биология старения. Пер. с англ. М.: Мир, 1980.
21. Моисеев Н.Н. Алгоритмы развития. М.: Наука, 1987.
22. Моргун Д. Современные аспекты проблемы вида в биологии // Вестн. Москов. ун-та. Сер. Философия. 2001. № 1. С. 99-101.
23. Морфологический анализ динамики роста клеточных ассоциатов / К.Б. Асланиди, Д.М. Вацадзе, А.А. Замятнин (мл.) и др. // Докл. РАН. 1995. Т. 341. № 2. С. 277-280.
24. Нагорный А.В., Никитин В.Н., Буланкин И.Н. Проблемы старения и долголетия. М.: Медгиз, 1963.
25. Ноздрачев А.Д., Марьянович А.Т. Системная или интегративная физиология. Возращение великой традиции // Вестн. РАН. 1998. Т. 68. № 7. С. 638-642.
26. Озернюк Н.Д. Рост и воспроизведение митохондрий. М.: Наука, 1978.
27. Опритов В.А. Энтропия биосистем // Соросов. образоват. журн. 1999. № 6. С. 33-38.
28. Повреждение нагруженных ионами кальция митохондрий жирными кислотами и защитное действие карнитина / В.И. Дедуков, Е.И. Мохова, А.А. Старков и др. // Биохимия. 1993. Т. 58. Вып. 3. С. 480-484.
29. Фролькис В.В. Регулирование, приспособление и старение. Л.: Наука, Ленингр. отд., 1970. Л. 1-432.
30. Рубин А.Б. Термодинамика биологических процессов // Соросов. образоват. журн. 1998. № 10. С. 77-83.
31. Самойлова О.П., Ципин А.И., Бломфельд Л.А. Изменение некоторых физических характеристик клеток на разных стадиях клеточного цикла // Биофизика. 1995. Т. 40. Вып. 2. С. 383-388.
32. Самуилов В.Д. Биохимия программируемой клеточной смерти (апопоза) у животных // Соросов. образоват. журн. 2001. Т. 7. № 10. С. 18-25.
33. Самуилов В.Д. Программируемая клеточная смерть (апопоз) у растений // Соросов. образоват. журн. 2001. Т. 7. № 10. С. 12-17.
34. Симонов П.В. Достижения отечественной физиологии (Докл. на заседании Президиума РАН. М., февр. 1994) // Вестн. РАН. 1994. Т. 64. № 10. С. 881-888.
35. Скулачев В.П. Старение организма – частный случай феноптоза // Соросов. образоват. журн. 2001. Т. 7. № 10. С. 7-11.
36. Скулачев В.П. Явление запрограммированной смерти. Организм // Соросов. образоват. журн. 2001. Т. 7. № 10. С. 2-6.
37. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988. 239 с.
38. Фролькис В.В. Физиологические механизмы старения // Физиологические механизмы старения / Под ред. Д.Ф. Чеботарева. Л., 1982. С. 187-197.
39. Фролькис В.В. Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975.
40. Хансон К.П. Апоптоз: современное состояние проблемы // Изв. РАН. Сер. Биология. 1998. № 2. С. 134-141.
41. Хмельницкий О.К., Ступина А.С. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. Л.: Медицина, 1989. 248 с.
42. Ченцов Ю.С. Общая цитология. М.: Изд-во МГУ, 1984. 189 с.
43. Шмальгаузен И.И. Избранные труды. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. М.: Наука, 1982.
44. Яковлев Н.Н. Живое и среда: Молекулярные и функциональные основы приспособления организма к условиям среды. Л.: Наука, 1986. 175 с.