

Применение эволюционной теории пола к проблемам длительности жизни. У мужчин есть своя хромосома. А у женщин?

Александр Викторович ХАЛЯВКИН

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

antisensesc@mail.ru khalyavkin@sky.chph.ras.ru

<https://www.researchgate.net/profile/Alexander-Khalyavkin>

К 100-летию со дня рождения В.А. Геодакяна, АРБ, 19 апреля 2025 г.

БСД		половая	
Подсистемы		мужская	женская
Генотипы (управляющие)		отец	мать
Хромосомы		$Y \quad cX$ родители $cX \quad iX$	
Связи: ипси, контра			
Хромосомы		$Y \quad cX$ дети $cX \quad iX$	
Фенотипы (управляемые)		пол сын $\leftarrow extr \quad \quad \quad opt \rightarrow$ дочь	
Доля (%)	в opt среде	падает	растет
	в extr среде	растет	падает

Я пришел к Вигену Артаваздовичу Геодакяну в 1972 году показать придуманную летом 1964 г. схему траекторий триплета половых хромосом (взамен канонического дуплета – X и Y). Он очень удивился. Вынул из ящика письменного стола «Блокнот недоношенных идей» и показал схожую схему. Различия были в обозначениях. У меня обе X-хромосомы (предположительно не гомологи) обозначались как X и X_Y. А у него в блокноте они значились как X_♀ и X_♂. Различия были и в дизайне схемы. Моя - как в середине правой колонки, но дополненная внуками. У него в виде знака бесконечности ∞. В петли были вставлены круги, по которым циркулировали X_♀ и Y, не выходя за пределы своего пола. Траекторией для X_♂ был знак ∞. Поэтому эта, общая для обоих полов, хромосома все время меняет пол носителя.

К 1973 г. была написана статья о трехгоносомной **схеме определения пола** (Геодакян от соавторства любезно отказался), основанной на формальных соображениях симметрии и совместимой с известными фактами, включая факты, не получившие внятного объяснения в рамках классической генетики пола. Статья была апробирована на семинаре специалиста по хромосомам чл.-корр. АН СССР А.А. Прокофьевой-Бельговской, Институт молекулярной биологии АН СССР. Фрагменты ее были опубликованы в 1976 и 2018 гг.

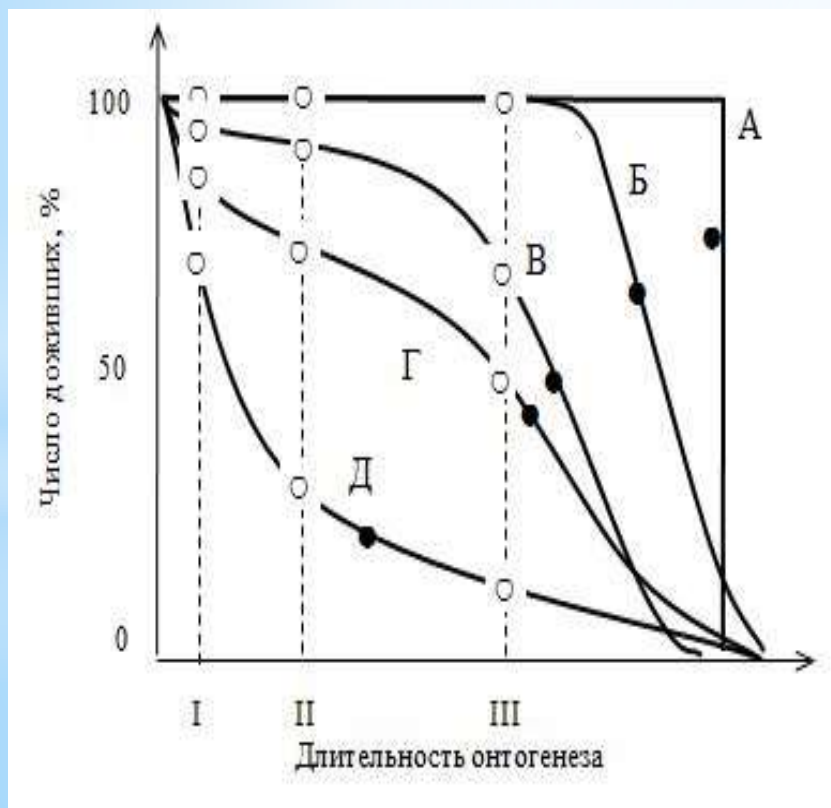
В.А. Геодакян же продолжал развивать данную **схему в эволюционном аспекте**. Считая, что она, как «линия задержки», защищает женский пол от генов, которые ещё не прошли проверку. Старая же генетическая информация, гены, которые уже утрачены мужским полом, но ещё сохраняются у женского, должна оставаться в женском геноме. Это привело его к идее **ипси-Х-хромосомы**, которая передается только по женской линии от матери к дочери. А Х-хромосома гетерогаметного пола (**контра-Х-хромосома**) переносит новую информацию от одного пола к другому в каждом поколении.

«Проблемы биологии старения». М.: «Наука», 1983. По одноименной конференции 1982
Геодакян В.А. Половой диморфизм в картине старения и смертности человека. С. 103-110.

Халявкин А.В. Об одном подходе к контролю продолжительности жизни. С. 49-55.

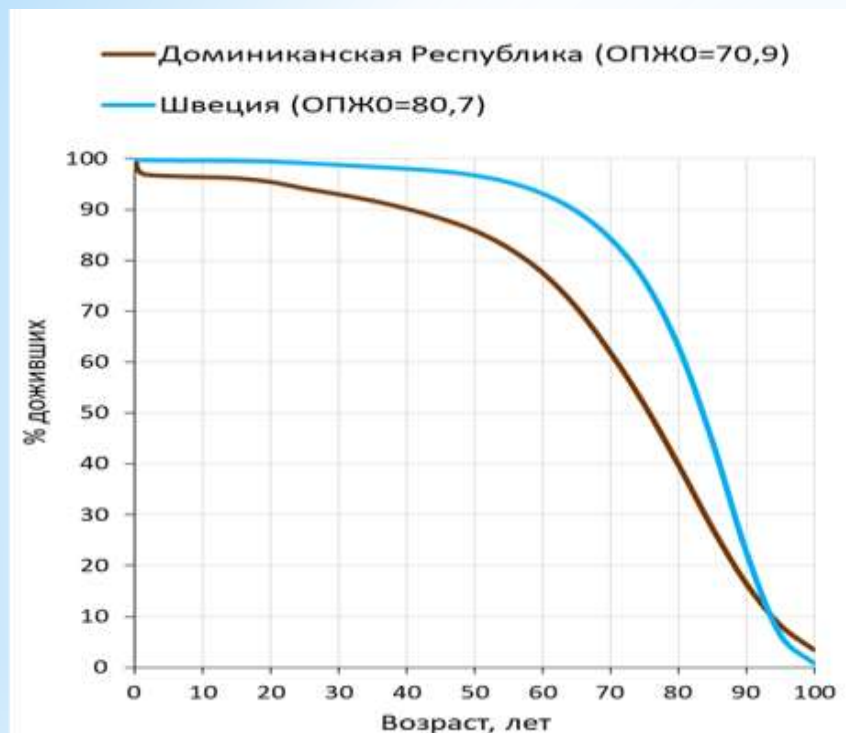
«У человека максимальные среди млекопитающих по длительности периоды роста и репродукции и максимальная среди млекопитающих сравнимой массы длительность утробной жизни. Это дает основание думать, что продолжительность онтогенеза в целом и его стадий эволюционно удлинялись»

стр. 104



Первые три стадии онтогенеза – утробная, роста и репродуктивная – подтверждают этот вывод теории. Их продолжительность действительно больше у мужского пола.

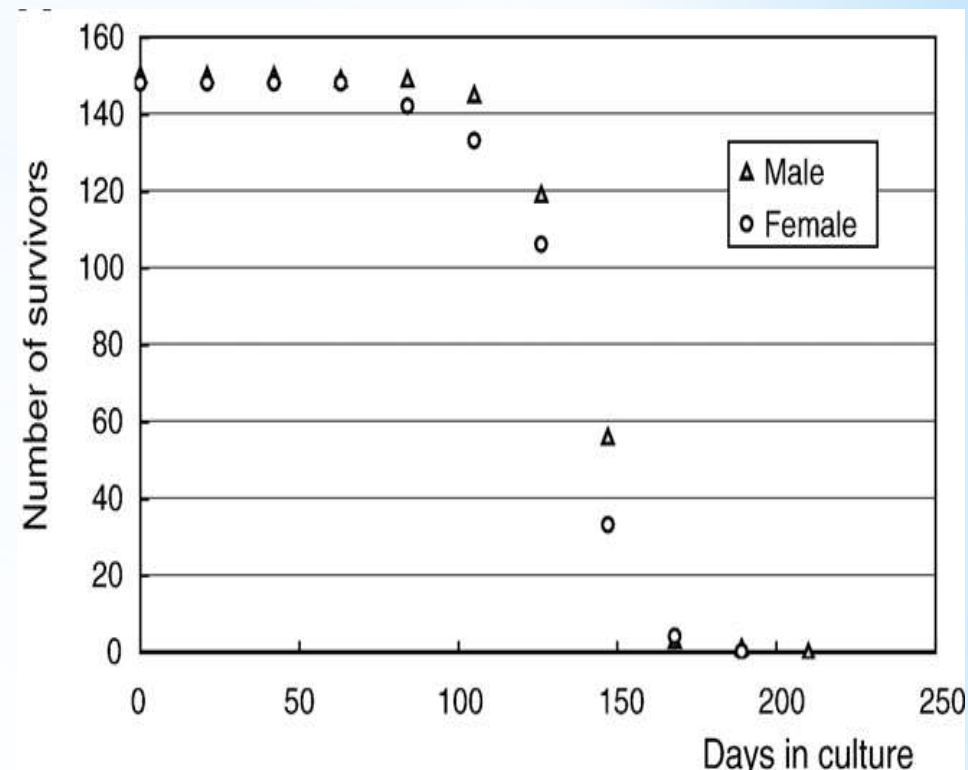
Последняя стадия онтогенеза – пострепродуктивная и средняя продолжительность жизни (ПЖ), согласно правилу полового диморфизма, также должны быть длиннее у мужского пола. Однако эти периоды длиннее, как правило, у женского пола. Почему? По мере «эмансипации» популяции от среды картина ее выживания будут приближаться к прямоугольному типу А и удаляться от экспоненциального типа Д. Поэтому, чем оптимальнее среда, тем выживание ближе к типу А, а чем экстремальнее, тем ближе к типу Д. Средняя ПЖ – площадь под кривыми выживания. Кривые для женщин ближе к типу А и их СрПЖ больше, чем у мужчин, которые ближе к типу Д. Но этот тип распределения обладает большей дисперсией, **что увеличивает возможность сверх-долголетия.**



Кривые дожития в двух странах

Данные ВОЗ по 2015 г.

Кривые дожития аппроксимируются функцией Гомперца (экспонента в степени экспоненты). Это сходство и целый ряд других данных (напр., отсутствие предела числа делений у тканевых стволовых клеток) позволил считать, что **старение, это реакция организма на выход из состояния устойчивости**. Чем дальше от границ зоны устойчивости, тем выше темп старения.



Кривые дожития нестареющих гидр в старящих условиях (Yoshida et al., Gene 2006)

И для этого есть все основания так думать

Вот мнения только двух выдающихся геронтологов XX века - Бернарда Стрелера и Владимира Фролькиса

В самих клетках и многоклеточных организмах не заключено ничего такого, что препятствовало бы их превращению в вечно функционирующие нестареющие системы (B.L. Strehler, 1977)

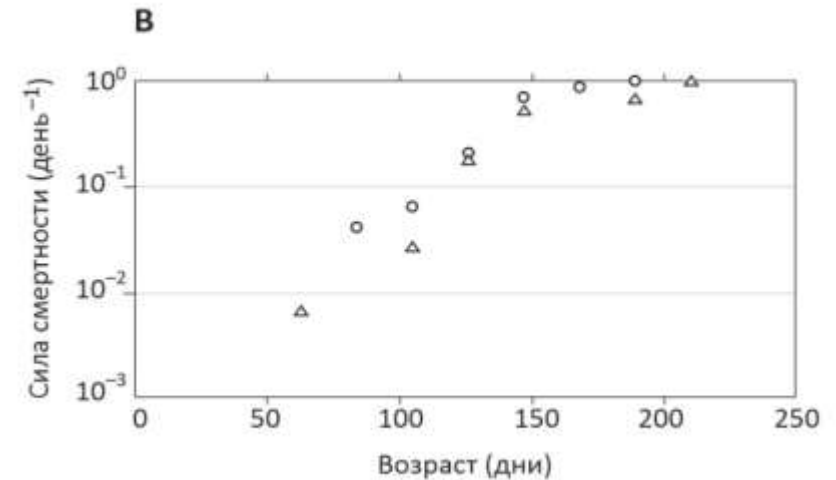
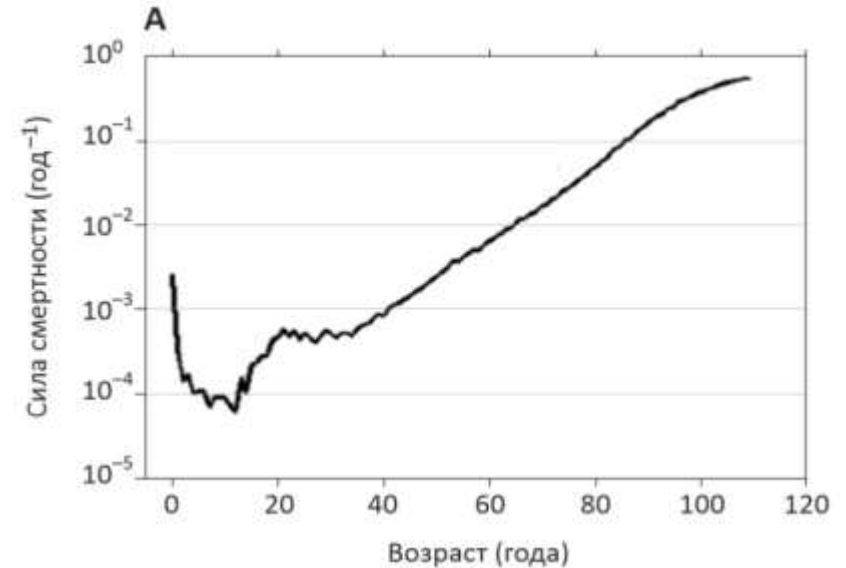
Задача геронтологов-эволюционистов понять почему стареют организмы, состоящие из потенциально нестареющих клеточных линий (В.В. Фролькис, 1991)

Тем более, что законы статистики смертности и людей и нестареющих гидр идентичны

Изменения риска смерти с
возрастом населения
Швеции (ВОЗ 2015) $\rightarrow$ нигде не равен нулю

Линейные участки в полупологарифмическом
масштабе приближаются законом Гомперца
(экспоненциальным нарастанием риска)

Изменения риска смерти с
возрастом в популяции гидр $\rightarrow$
(Yoshida et al., Gene 2006)

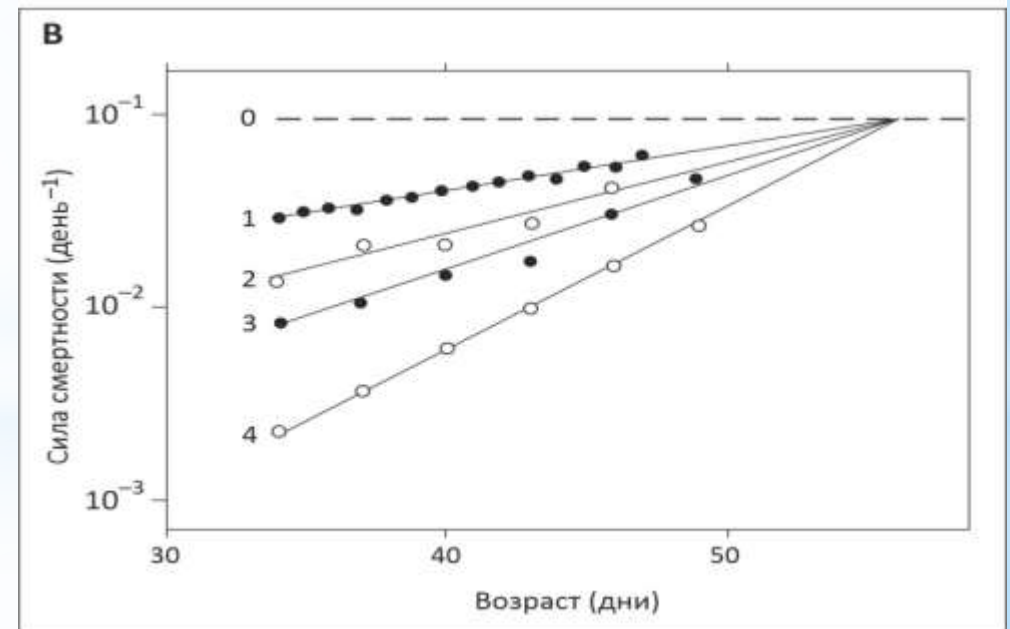
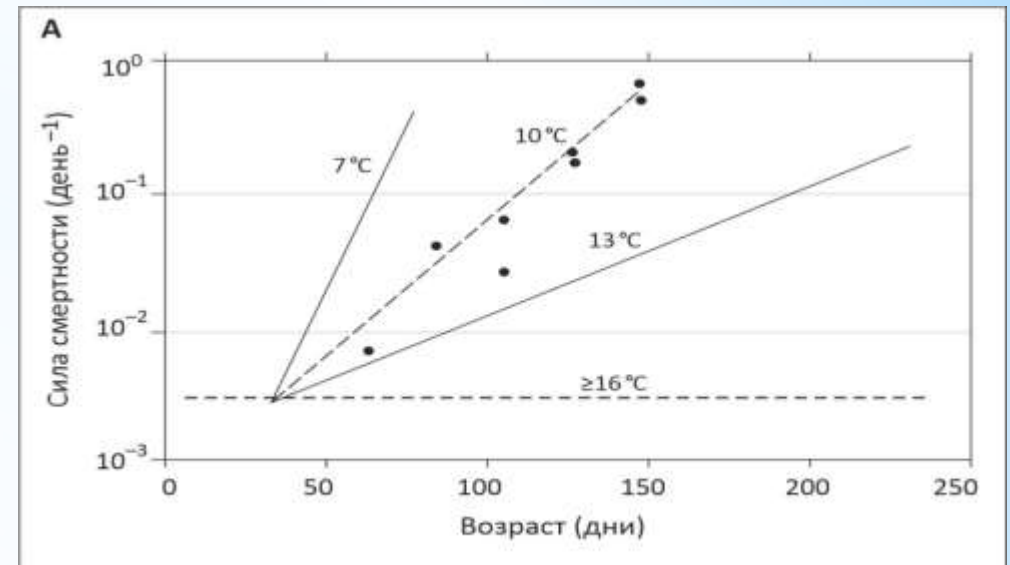


Изменения темпа старения **a** гидр в зависимости от т-ры воды →
(Martinez, 1998; Yoshida et al., 2006)

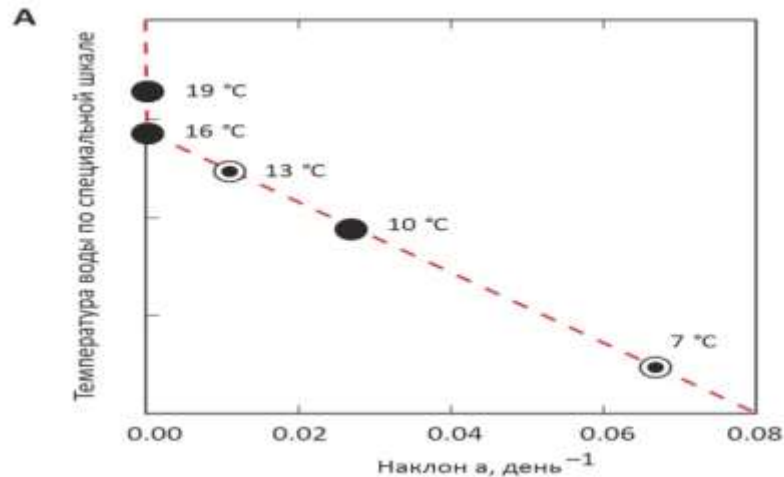
Зависимость кинетического параметра **a** закона Гомперца (темпа старения, представленного в виде наклона) от внешних условий – чем больше стартовая смертность мух или температура воды в аквариуме с гидрами, тем меньше темп старения

Запомним – чем больше, тем меньше

Различия темпа старения **a** мух разных линий *D. melanogaster* в зависимости от стартовой силы смертности **Mo** (Гавриловы, 1986) →



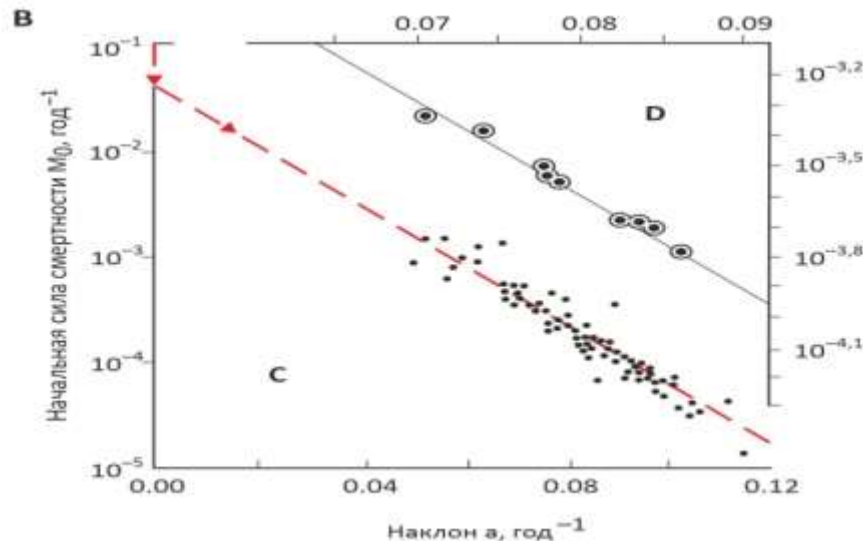
Тот же закон -- **чем больше** один параметр, **тем меньше** другой



Итак, мы видели, что параметры M_0 и a закона Гомперца зависели от условий, в которых протекает жизнедеятельность

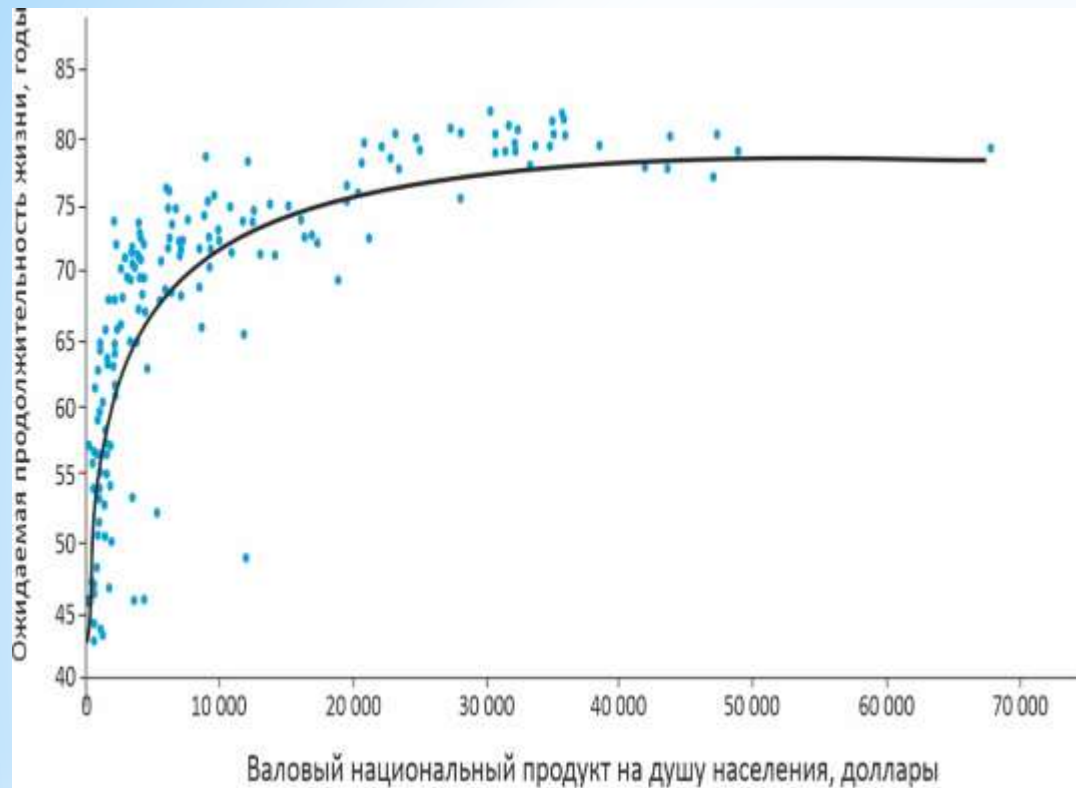
← Связь темпа старения гидр с температурой

Темп старения пропорционален наклону



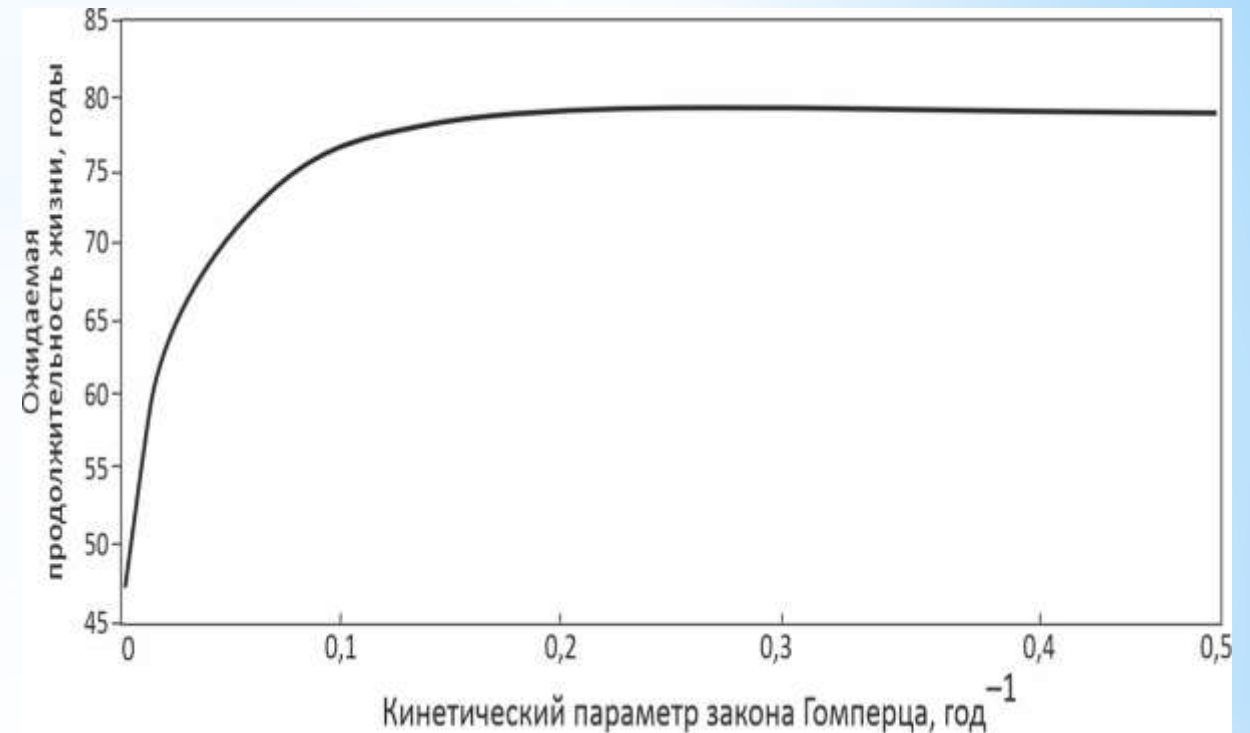
← Связь темпа старения людей от стартовой M_0

При этом оказалось, что между различными параметрами закона Гомперца в пределах вида тоже существует экспоненциальная зависимость. Экспонента была убывающей, вида $M(a) = M_0 e^{-aT}$. Где M и T параметры этой второй зависимости, тоже определяемой статистически (Strehler & Mildvan, 1960)



Зависимость ожидаемой продолжительности жизни стран от удельного ВВП в 2005 г.

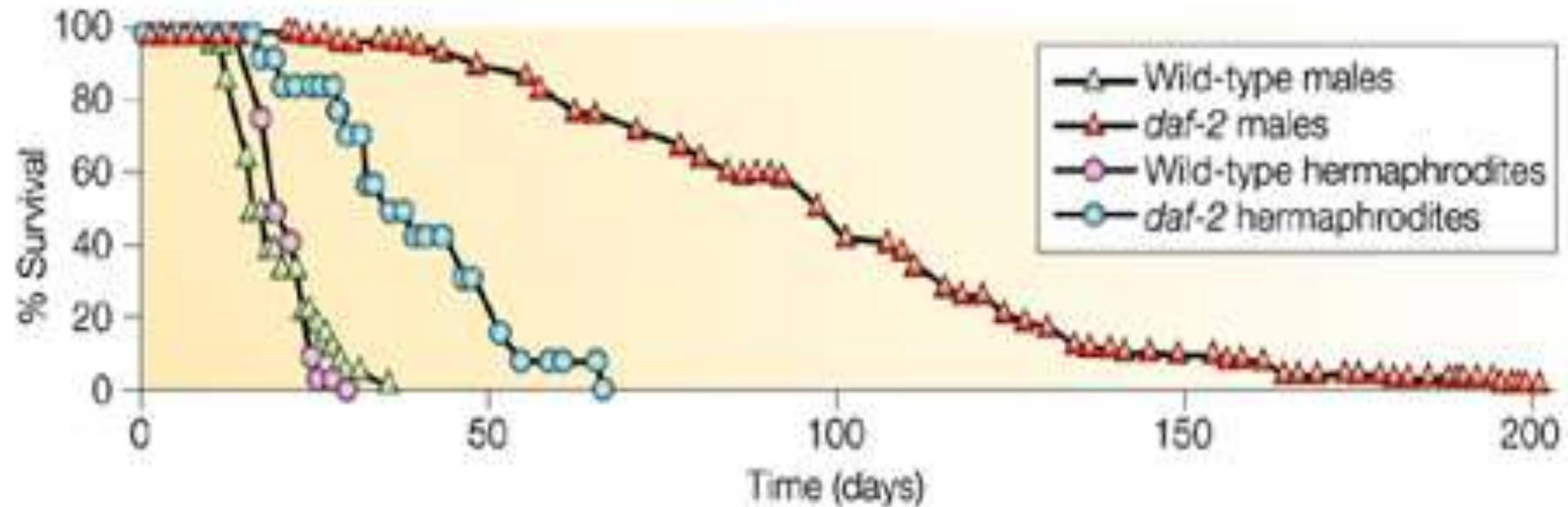
Кривая Престона
Опубликована в 1975 г.



Зависимость ожидаемой продолжительности жизни от кинетического параметра закона Гомперца для разных стран

Следствие корреляции Стрелера-Милдвана
Опубликована в 1960 г.

Рост сроков жизни нематод с мутацией гена *daf-2* в 2 и 6 раз (Partridge & Gems, 2002)



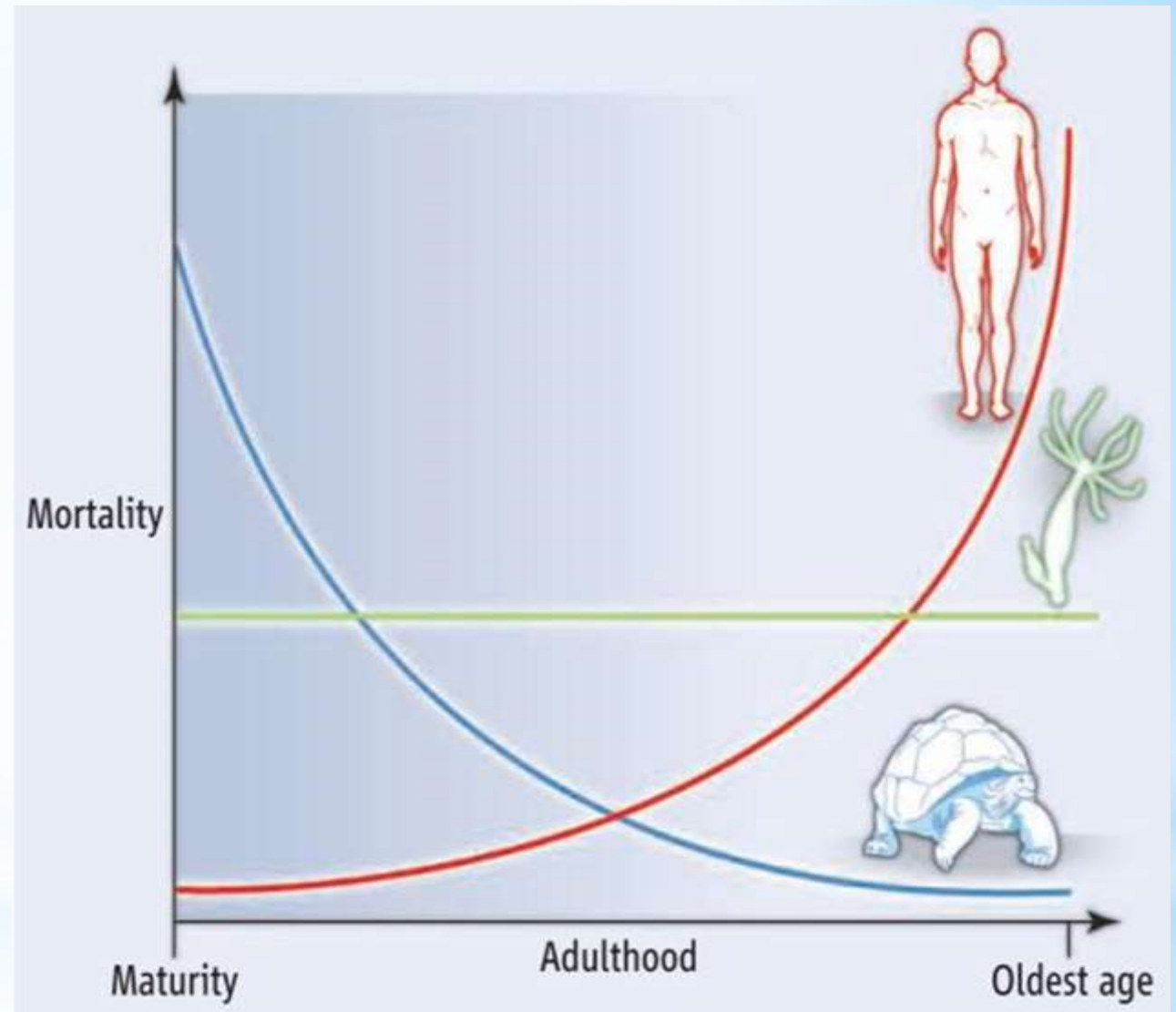
Три типа возрастной силы смертности - **растущая**, **постоянная** и **падающая**

Fig. from Baudisch, Vaupel. *Science* 2012

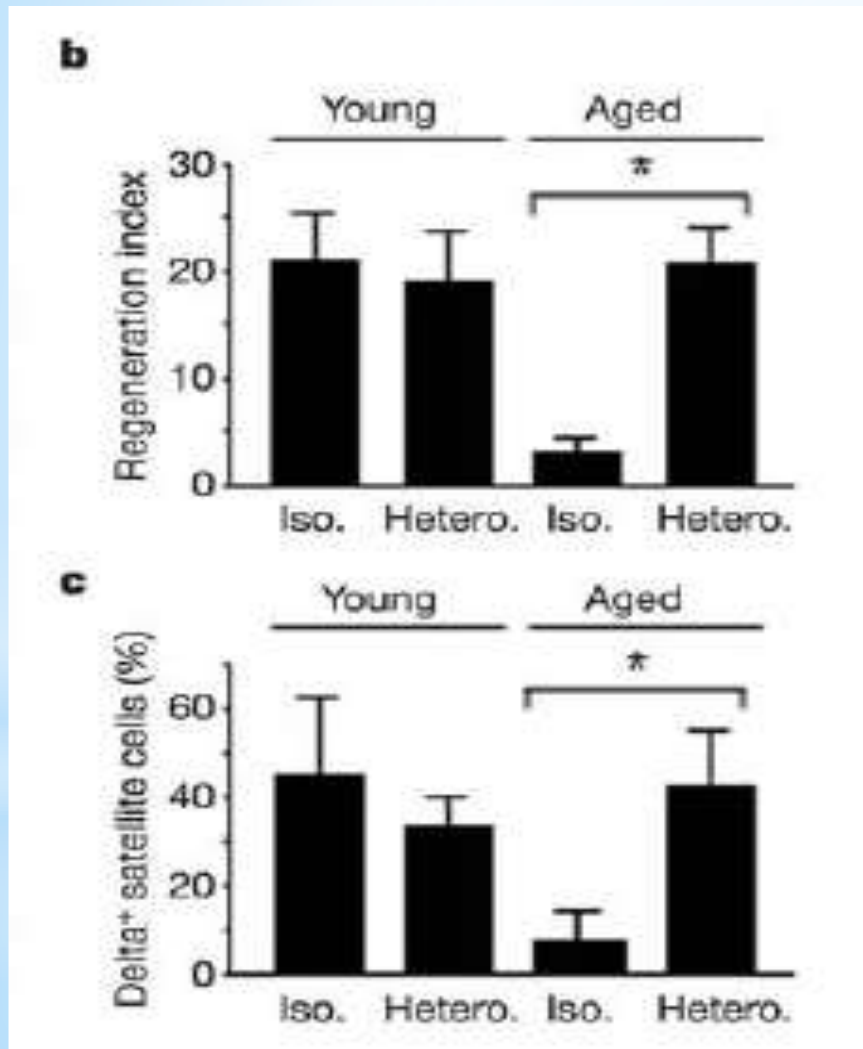
Красная линия: обычное **старение** - люди и почти всё живое

Зелёная линия: **нестарение** - гидры, планарии и др.

Голубая линия: **противо-старение** - некоторые черепахи и рыбы ...



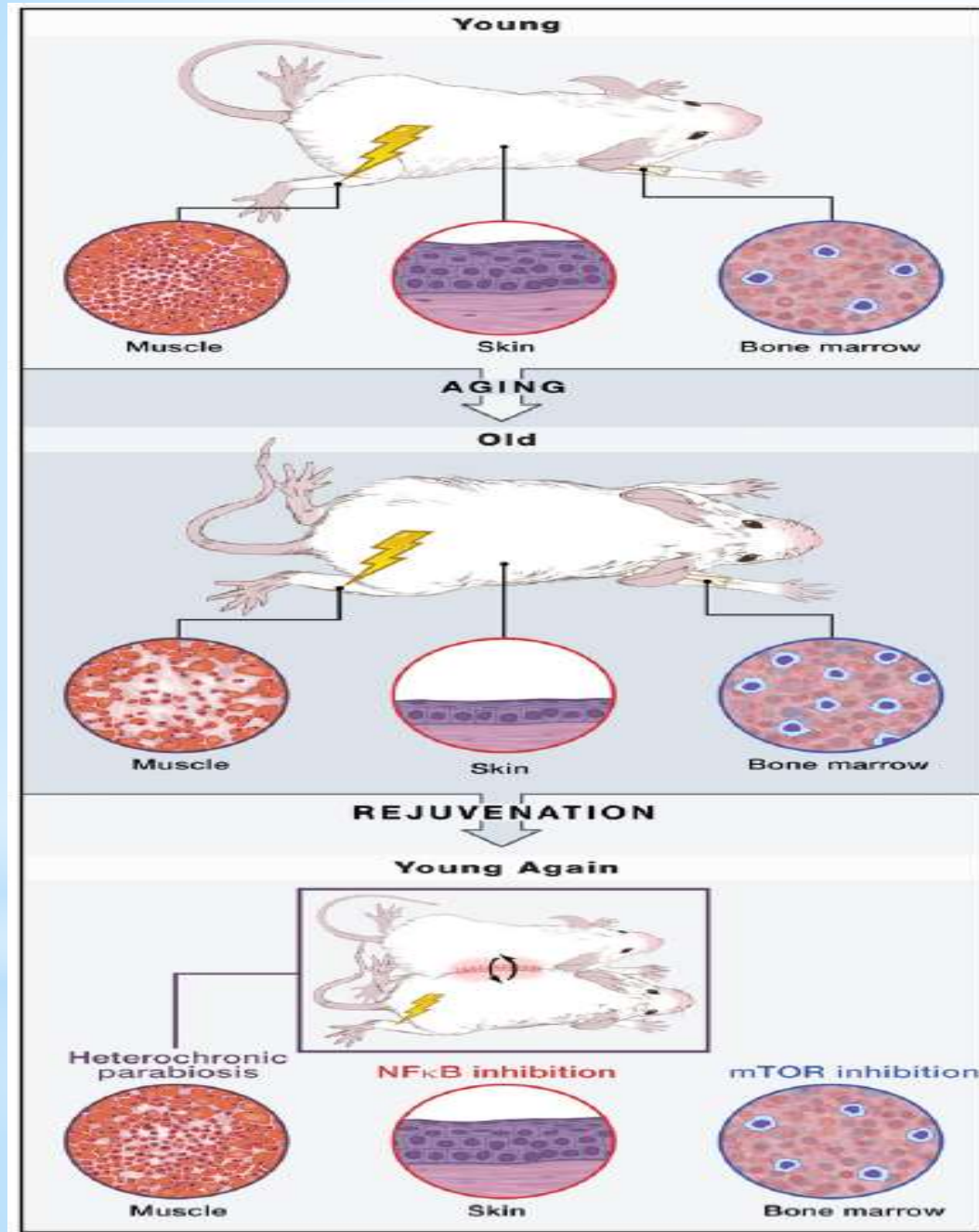
Обратимость клеточного старения при изменении условий



Это ответ на вопрос - **почему стволовые клетки взрослых особей не способны эффективно обновлять органы и ткани**, и приводят их к старению? Ведь все эти **стволовые клетки не имеют лимита на количество клеточных делений** (лимита Хейфлика), и обратимы в своих свойствах.

Дело во внешнем управлении ими.

(Conboy et al., *Nature* 2005)



СТАРЕНИЕ ОКАЗАЛОСЬ ОБРАТИМЫМ !

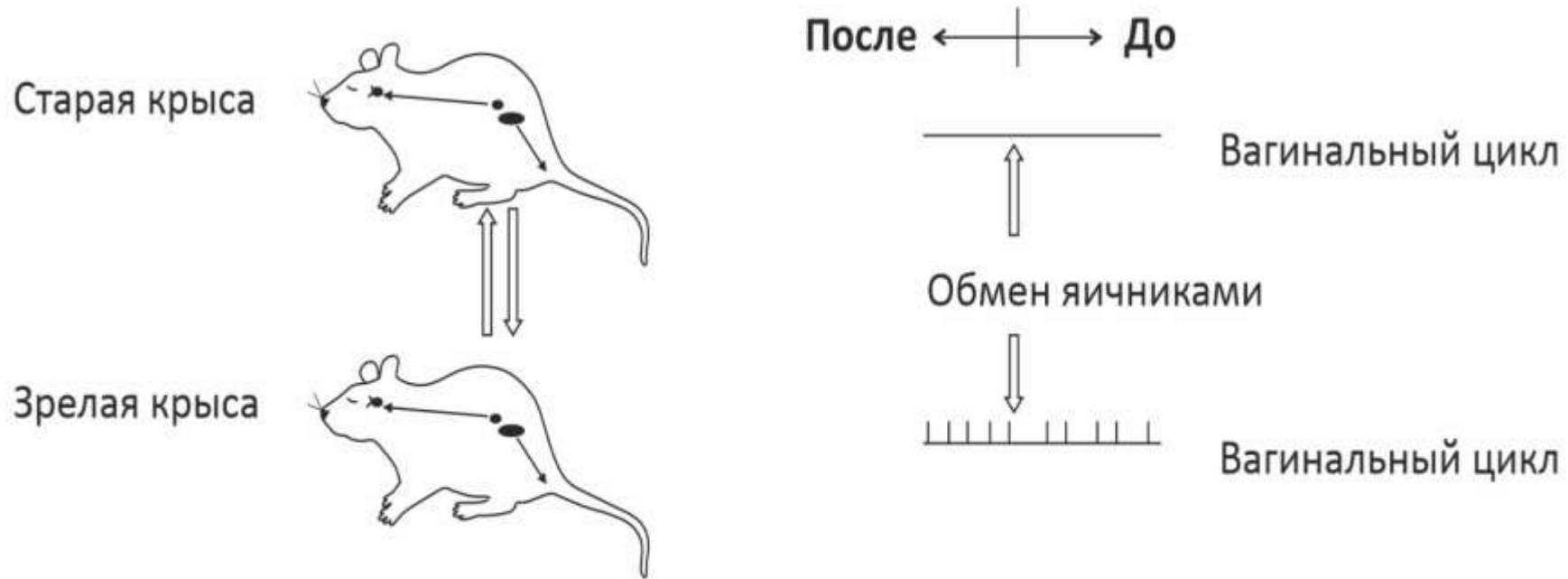
Rando T. & Chang H. *Cell* 2012 v 148, P. 46-57.

Aging, Rejuvenation, and
Epigenetic Reprogramming:
Resetting the Aging Clock

Старение, **омоложение** и
эпигенетическое
перепрограммирование:
перезапуск часов старения.

Мышцы (парабиоз), костный мозг
(mTOR), кожа (NF-κB), тимус (IL-7)

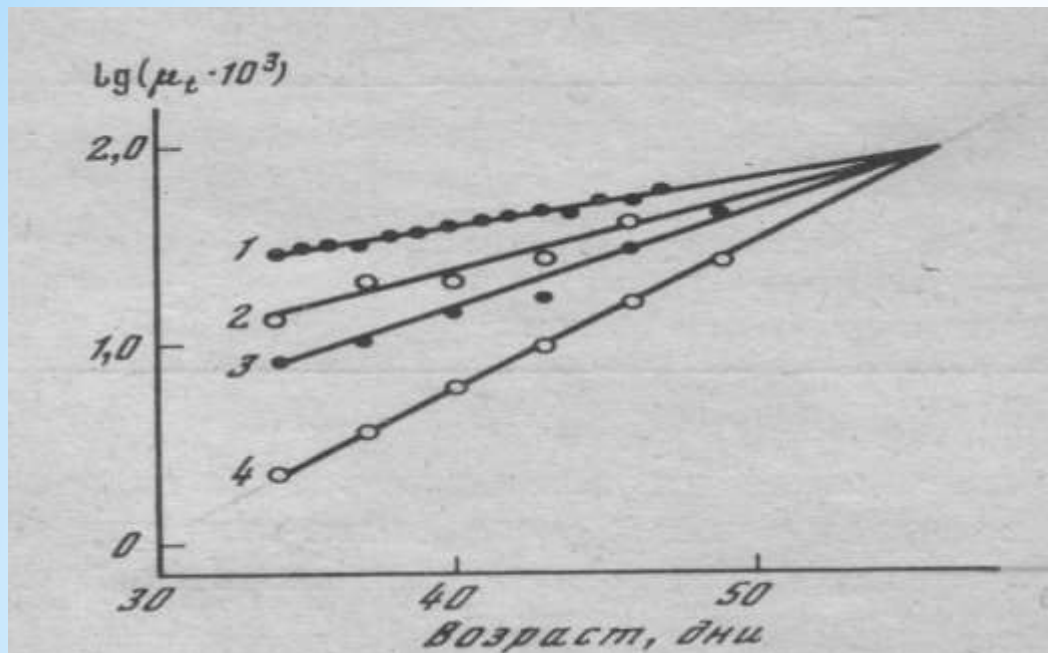
...



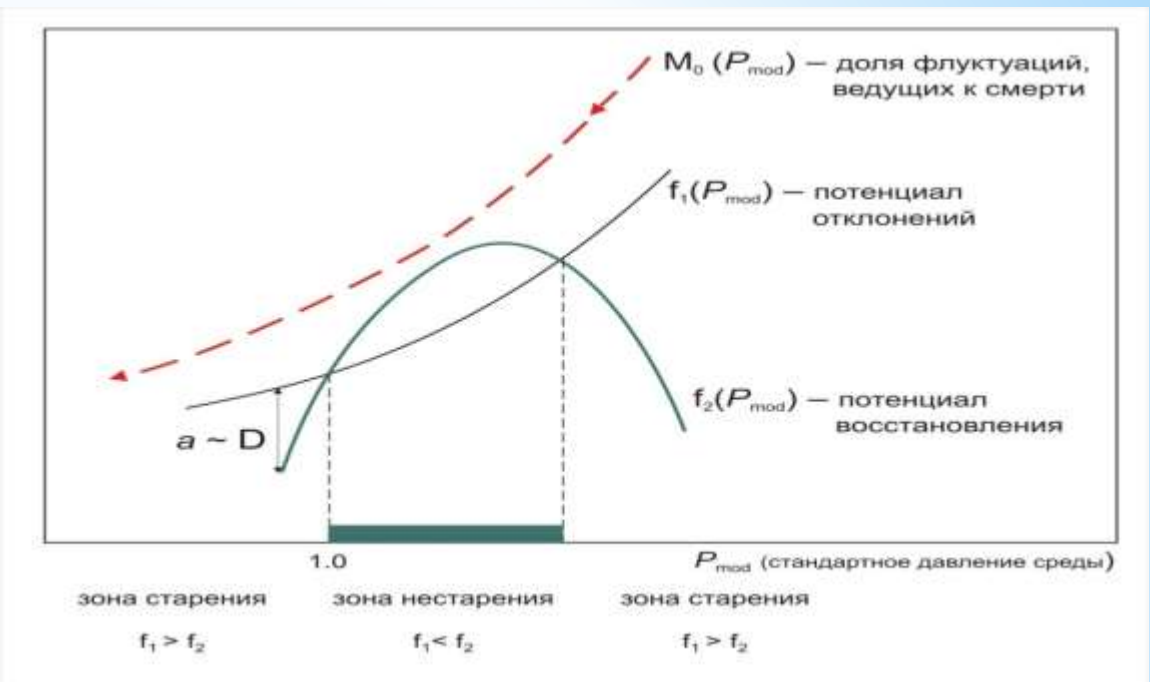
Вагинальный цикл зрелых и состарившихся крыс после взаимной пересадки яичников
Kushima et al. Tohoku J Exper Med 1961 74:112-129.

Обратимость возрастной дисфункции яичников

Kushima et al., 1961



Дрозофилы (Гавриловы, 1986)



Модель нестарения (Халявкин, 1983-2018)

Схожесть реальной и модельной картины старения говорит о том, что все виды с повторными циклами размножения могут быть потенциально нестареющими (Ст.кл. без лимита Хейфлика). Но они обязаны стареть в неадекватных условиях, как гидры. **ЭТО ЖЕ может быть СПРАВЕДЛИВО И ДЛЯ ЛЮДЕЙ**

Концепция, о которой шла речь в докладе, в свое время легла в основу курса лекций «Введение в биогеронтологию», прочитанных в 1991-2000 годах студентам МФТИ [<https://www.researchgate.net/publication/330452559>] и развивалась в ряде публикаций. Она отличается от известных и **широко обсуждаемых теорий запрограммированного и стохастического старения**. Эти теории не только противоположны друг другу по смыслу, но и зачастую входят в противоречия с накопленными данными. Предлагаемая концепция высокой пластичности темпа старения, которая находит все больше подтверждений, дает возможность делать осмысленные демографические прогнозы при планировании различных сценариев развития общества. Этим подобные прогнозы отличаются от банальных экстраполяций существующих тенденций.

Обоснования реальности контроля над старением существуют. Но готовы ли общественные институты в полной мере к их реализации – большой вопрос.

* ОСНОВНОЙ ВЫВОД

- * **УПРАВЛЕНИЕ СТАРЕНИЕМ:** НЕ СЛОЖНАЯ ЗАДАЧА НА БУДУЩЕЕ, А **РЕШЕННАЯ**, НО ЕЩЕ НЕ РАЗРЕШЕННАЯ **ПРОБЛЕМА** ...
- * ПОТОМУ ЧТО **ПОКА НЕТ ПРИЕМЛЕМОГО СЦЕНАРИЯ ОБЩЕСТВА БУДУЩЕГО**
- * ЭТА ЗАДАЧА ДЛЯ СОЦИОЛОГОВ, ПОЛИТИКОВ, ЮРИСТОВ, ЭКОНОМИСТОВ, ФИЛОСОФОВ, ПСИХОЛОГОВ, ЭКОЛОГОВ и пр.

Глава 4. Старение: роль управляющих сигналов

<https://www.researchgate.net/publication/303609557>



Геронтология *in silico*:
Становление новой
дисциплины (ред. акад.
Г.И. Марчук и др.)

Тираж 400 + 600 экз.

Москва, БИНОМ Лаборатория
знаний, 2007. С.114-147 (2е
и 3е эл. изд. 2012, 2015)

https://www.researchgate.net/profile/Alexander_Khalyavkin



Системный подход

Закон Арчимбольдо-Гейзенберга

(уточняя детали, упускаем целое - и наоборот)



По результатам исследований
одного английского
университета, не имеет
значения, в каком порядке
расположены буквы в слове.
Главное, чтобы первая и
последняя буквы были на месте.
Остальные буквы могут
располагаться в любом беспорядке,
все равно текст читается без
проблем. Психологи это
являют тем, что мы не читаем
каждую букву по отдельности, а
все слово целиком.