

Московское общество испытателей природы
Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

ДОКЛАДЫ МОИП



Том 50

Секция Геронтологии

Москва, МОИП, 2012

ВАРИАЦИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЫШЕЙ В ПРОЦЕССЕ ИХ РОСТА И СТАРЕНИЯ

А.Г. Малыгин

Наблюдение за продолжительностью жизни (ПЖ) мышей, полученных от скрещивания самцов с мутацией задержки роста и нормальных самок в нескольких поколениях показало, что жизнеспособность мышей варьирует в процессе роста и старения таким образом, что их смертность в сменяющиеся друг друга периоды времени различается на порядок. Соответствующие этим периодам перегибы на кривых, выражающих зависимость ПЖ мышей от их порядкового номера в ряду увеличения ПЖ, у самцов и самок мутантов совпадают. У нормальных самцов и самок, отсутствует первый перегиб, характерный для мышей-мутантов на стадии отставания в росте. Остальные перегибы, наблюдаемые после завершения стадии роста и характеризующие старение, явно выражены только для самцов и очень слабо – для самок. Неизменность интервалов времени, отделяющих вариации ПЖ мышей-мутантов от даты рождения и друг от друга в смешанных и в разнополых группах мутантов, а также их близость к соответствующим интервалам, разделяющим вариации ПЖ у самцов нормальных мышей, можно объяснить запрограммированностью в онтогенезе периодического изменения чувствительности мышей к воздействиям среды.

ВВЕДЕНИЕ

Существуют две точки зрения на причины старения и смерти организма. Согласно одной из них сопровождающие старение и приводящие к смерти процессы заложены в программе развития организма [5]. Согласно другой – причины старения и смерти состоят в накоплении нарушений в организме, вызываемых случайными (стохастическими) воздействиями внешней среды [2]. Сторонники каждой из этих позиций приводят убедительные аргументы.

Теоретическое обоснование первой позиции сводится к тому, что старение и смерть являются такими же запрограммированными во

времени фазами развития, как рост, половое созревание, вынашивание плода, и др. В качестве примеров приводятся: запрограммированная гибель некоторых видов растений после цветения и плодоношения, бабочек однодневок после кладки яиц, лососей после метания икры, и т.д. Убедительным обоснованием другой позиции является зависимость старения и смерти от случайно приобретенных болезней или систематического воздействия неблагоприятных условий среды обитания. Плохая предсказуемость индивидуальной продолжительности жизни (ПЖ) и практика статистического описания ПЖ особей в популяции гладкими аналитическими функциями, монотонно изменяющимися во времени, хорошо согласуется с моделями стохастических механизмов старения.

Цель настоящей работы состоит в том, чтобы проследить вариации ПЖ мышей с мутацией задержки роста и нормально развивающихся мышей из тех же пометов в нескольких поколениях и на полученном материале попытаться согласовать эти позиции.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на мышах, полученных от скрещивания нормальной самки гетерогенной лабораторной популяции с примесью линии Swiss Webster филиала "Андреевка" питомника ГУНЦБМТ РАМН и случайно обнаруженного в этой популяции самца-мутанта с задержкой роста.

В пометах от первого и последующих скрещиваний находили как отстающих в росте мышей-мутантов, так и нормальных мышей обоего пола (рисунок 1).

При этом часть мышей-мутантов погибала в возрастном интервале от 25 до 35 дней с момента рождения, а выжившие особи в течение двух месяцев догоняли в весе нормальных сородичей и внешне были неотличимы от них. Однако, не смотря на сходство с нормальными мышами, взрослые самки-мутанты были либо бесплодны, либо приносили потомство, погибавшее в течение первых суток после рождения. Поэтому для получения потомства самцов-мутантов скрещивали с нормально развивавшимися самками.

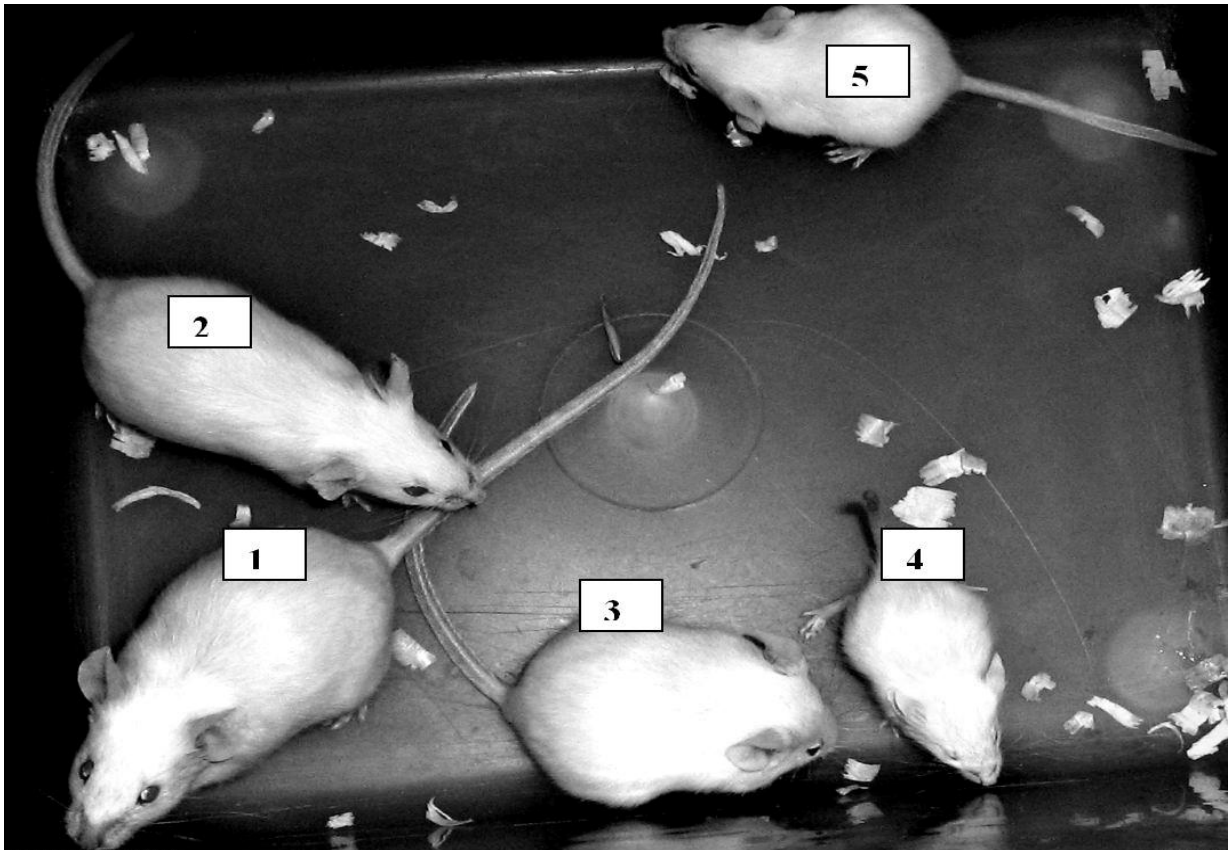


Рисунок 1. Нормально развивавшаяся самка с 40-суточным приплодом, полученным скрещиванием с мутантом. Самка мать (1); нормально развивавшиеся особи (2,3); отстающие в росте мутанты (4;5).

Экспериментальные данные на графиках выражали в координатах рангового распределения мышей по ПЖ. Для этого порядковый номер мышей в ряду возрастания ПЖ откладывали по оси абсцисс, а ПЖ жизни в сутках – по оси ординат. Теоретические кривые строили с использованием формулы, полученной интегрированием уравнения Гомперца-Мейкема [3;4;1 с.110]:

$$l_m = l_0 \{1 - \exp[R/\alpha(1 - \exp(\alpha x)) - Ax]\} \quad \text{где:}$$

$l_m(x)$ – функция смертности - число особей, умерших к данному возрасту

x – возраст особей

l_0 - суммарное число исследуемых особей

R, α – константы уравнения Гомперца

A – фоновая константа Мейкема

Константы находили по четырем экспериментальным точкам согласно методике, приводимой в книге Гаврилова Л.А и Гавриловой Н.С. [1 с.68].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение формы теоретических и экспериментальных кривых рангового распределения для нормальных мышей и мышей-мутантов представлено на рисунке 2.

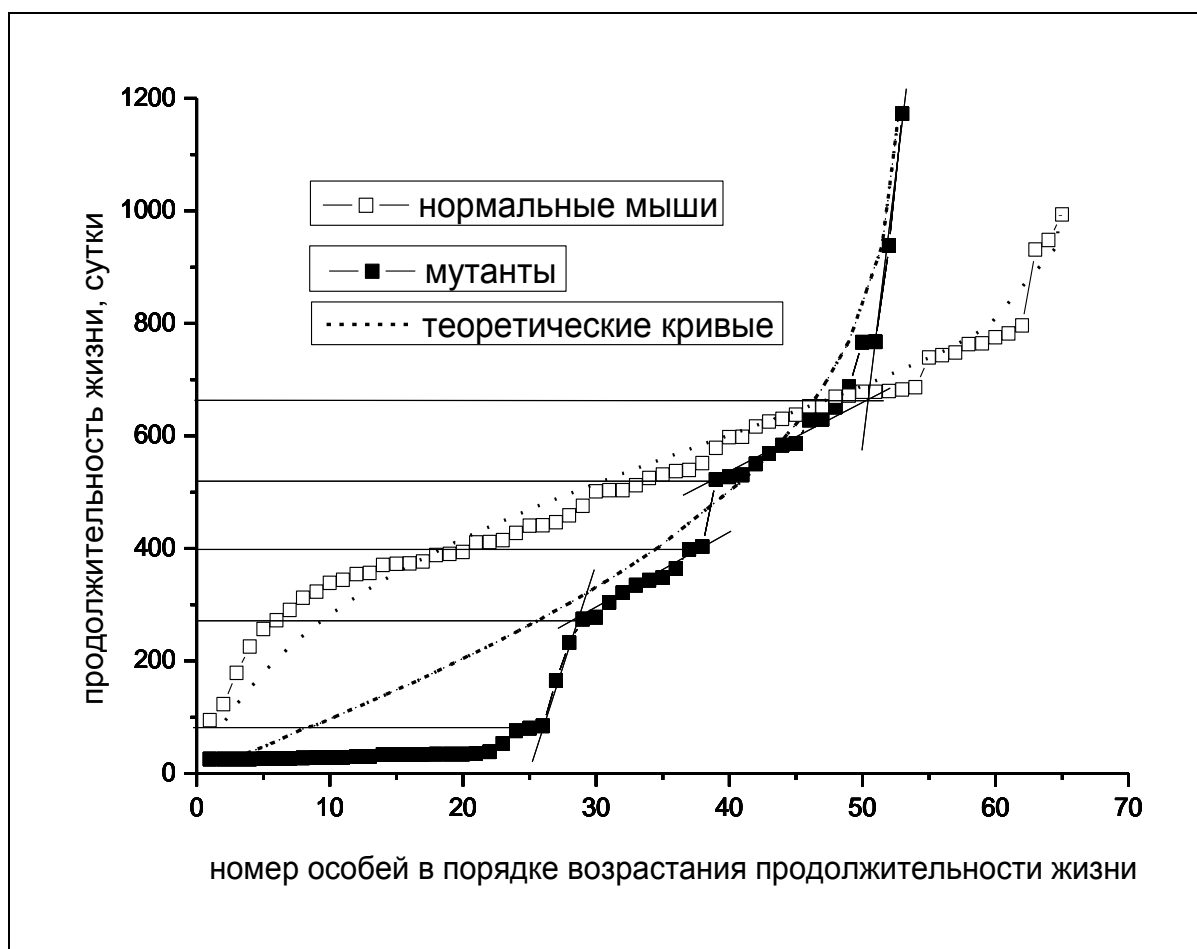


Рисунок 2. Графики рангового распределения по продолжительности жизни: темные квадраты – мутанты; светлые квадраты – нормальные мыши. Теоретические кривые вычислены при значениях констант уравнения Гомперца-Мейкема: для мутантов - $A = -1,3 \cdot 10^{-3}$; $R = 2,07 \cdot 10^{-3}$; $\alpha = 1,18 \cdot 10^{-3}$; для нормальных мышей - $A = 9,413 \cdot 10^{-5}$; $R = 2,849 \cdot 10^{-4}$; $\alpha = 4,68 \cdot 10^{-3}$.

Из рисунка видно, что экспериментальная кривая для нормальных мышей практически не имеет перегибов и поэтому удовле-

творительно совпадает с теоретической кривой. В то же время, экспериментальная кривая мышей-мутантов содержит явно выраженные перегибы, которые исключают ее сходство с теоретической кривой. Перегибы отражают вариации жизнеспособности мышей в онтогенезе. Первый перегиб соответствовал высокой смертности в интервале 25-35 суток. Затем интенсивность смертности уменьшалась почти на порядок и вновь достигала высокого значения в интервале 270-400 суток, соответствуя второму перегибу кривой. После этого интенсивность смертности опять уменьшалась и снова возрастала в интервале 520-670 суток, соответствуя третьему перегибу кривой. Затем смертность падала окончательно, и последняя мышь умерла в возрасте 3 года и 2 месяца. Значения ПЖ отсчитывались от дат рождения до смерти мышей в пометах на протяжении всех 4-х лет опыта.

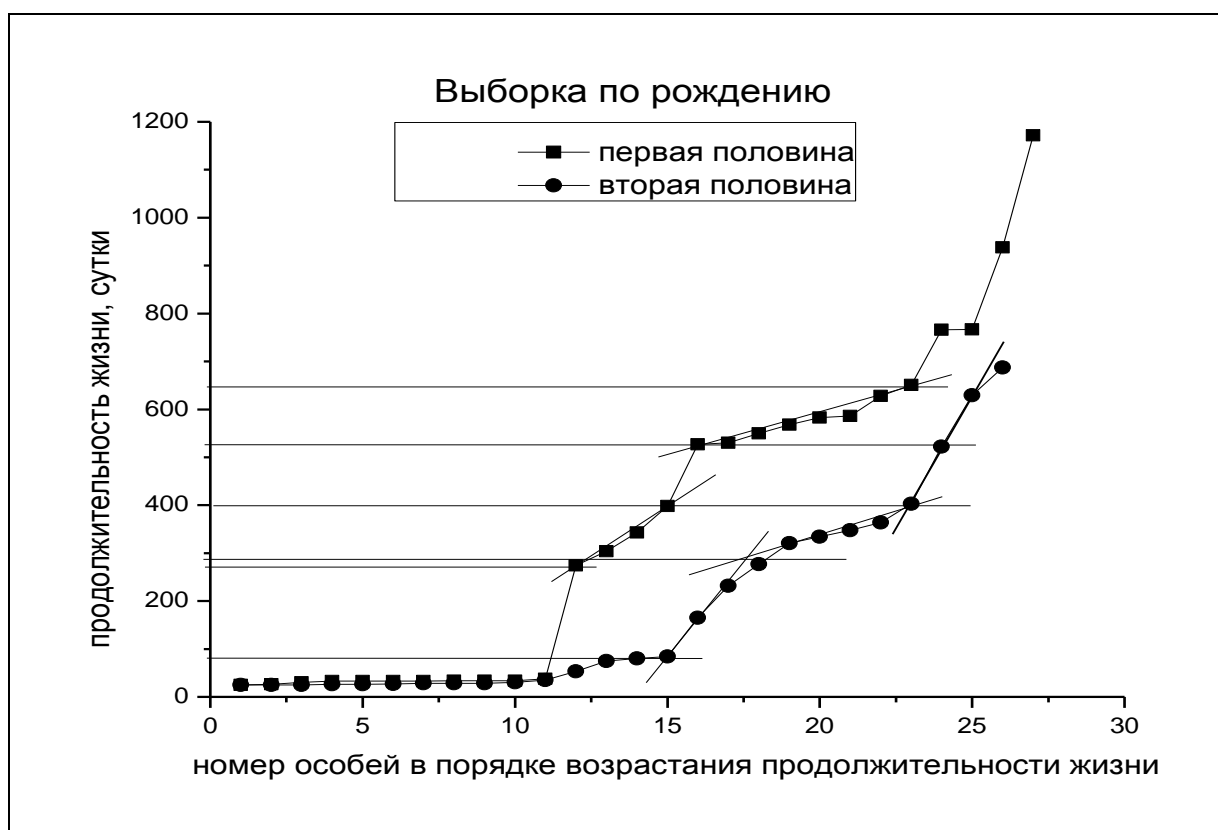


Рисунок 3. Графики рангового распределения продолжительности жизни мутантов, разделенных на 2 группы по времени рождения. Темные квадраты – первая половина, темные кружки – вторая.

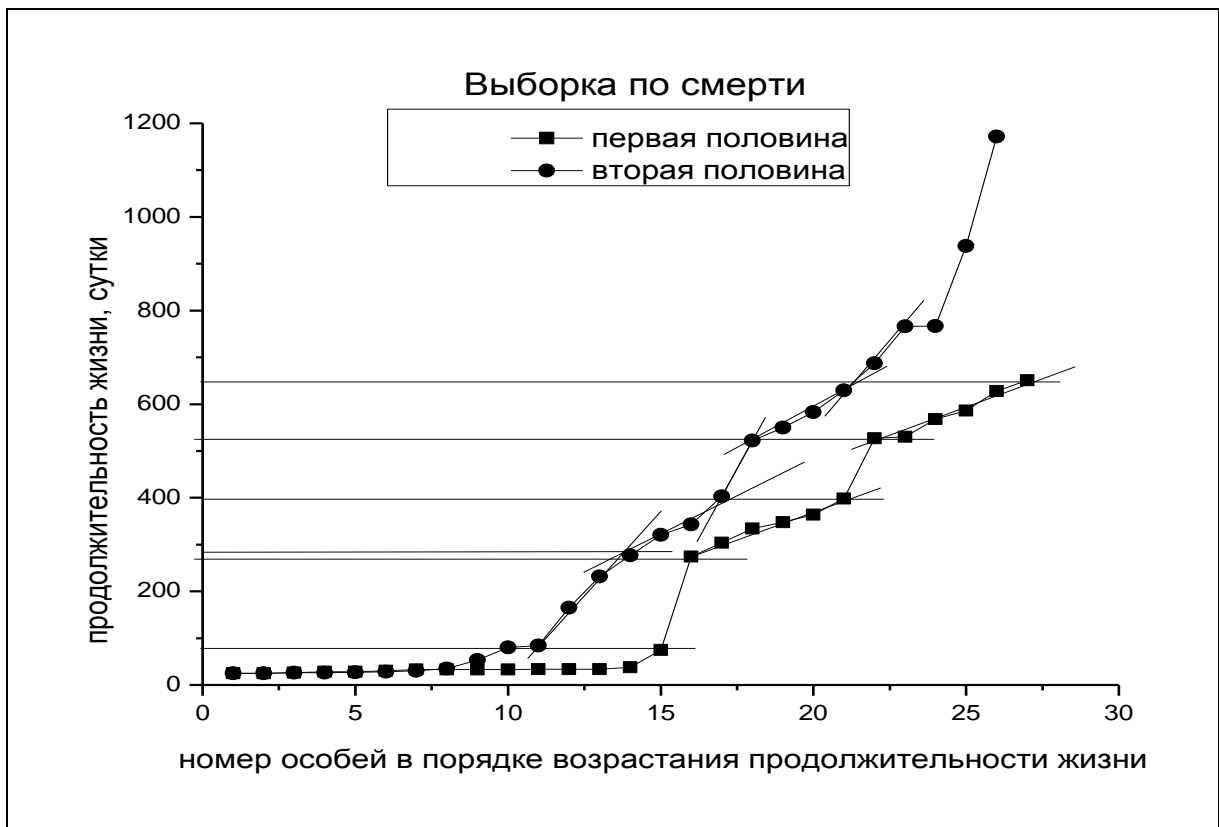


Рисунок 4. Графики рангового распределения продолжительности жизни мутантов, разделенных на 2 группы по времени смерти. Темные квадраты – первая половина, темные кружки – вторая.

Выявление перегибов в значительной степени обязано тому, что исходные данные не были подвергнуты усреднению, к которому обычно прибегают при описании статистических данных о ПЖ гладкими аналитическими функциями. В связи с этим возникает вопрос о случайности и закономерности этих перегибов. Доказательством того, что перегибы не случайны, а выражают закономерные вариации смертности во времени, может служить их повторяемость в независимых друг от друга опытах.

Это доказательство было получено следующим способом. Мутантные мыши, размещенные в ряду по порядку в соответствии со сроками их рождения, были разделены на 2 равные группы. Одна состояла из мышей, родившихся раньше срока, разделявшего эти группы, другая – из мышей, родившихся позже этого срока. Затем для каждой группы построили кривые рангового распределения по ПЖ,

представленные на рисунке 3. Аналогичные кривые были построены для групп мутантов, полученных разделением пополам общего ряда мутантов, составленного мышами в соответствии со сроками их естественной смерти (рисунок 4). Поскольку кривые для разных групп можно толковать как результат независимых опытов, то близость уровней перегибов на всех четырех кривых и соответствующих перегибов на кривой суммарной группы мышей-мутантов (рисунок 2) свидетельствует о том, что перегибы имеют закономерный характер.

Чтобы получить дополнительное подтверждение не случайности наблюдаемых перегибов, проведено другое исследование. Мутантные и нормальные особи были разделены по половому признаку.

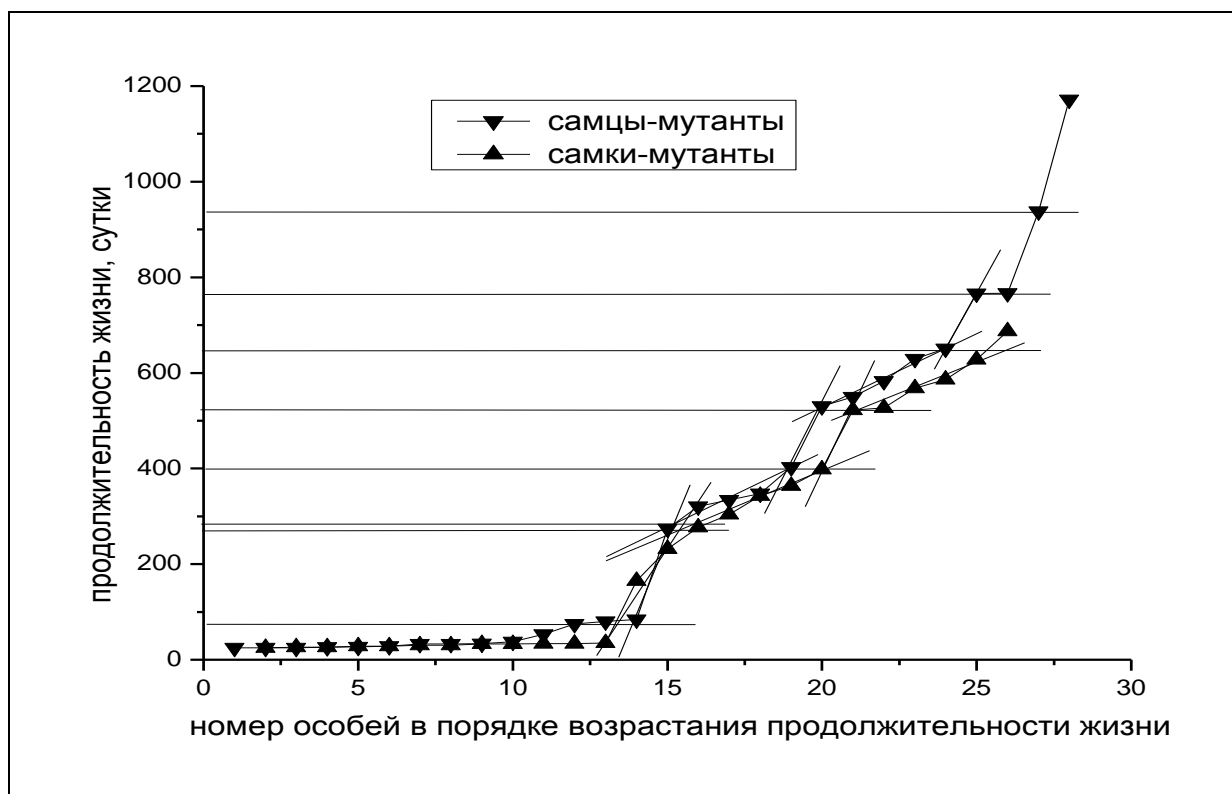


Рисунок 5. Графики рангового распределения по продолжительности жизни мутантов: треугольники с вершинами вниз – самцы; треугольники с вершинами вверх – самки.

Соответствующие полученным группам кривые представлены на рисунках 5 и 6. На рисунке 5 видно, что кривые рангового распре-

ления для мутантных самцов и самок практически совпали. При этом перегибы не только сохранили свое положение, но даже приобрели более четкие очертания. В то же время, разделение по половому признаку нормальных мышей (рисунок 6) привело к тому, что на кривой рангового распределения нормальных самцов обнаружилось четкие перегибы, аналогичные перегибам на кривых рангового распределения мутантных мышей. От перегибов мутантных мышей они отличаются лишь некоторой приподнятостью по оси ординат и отсутствием, перегиба на стадии роста.

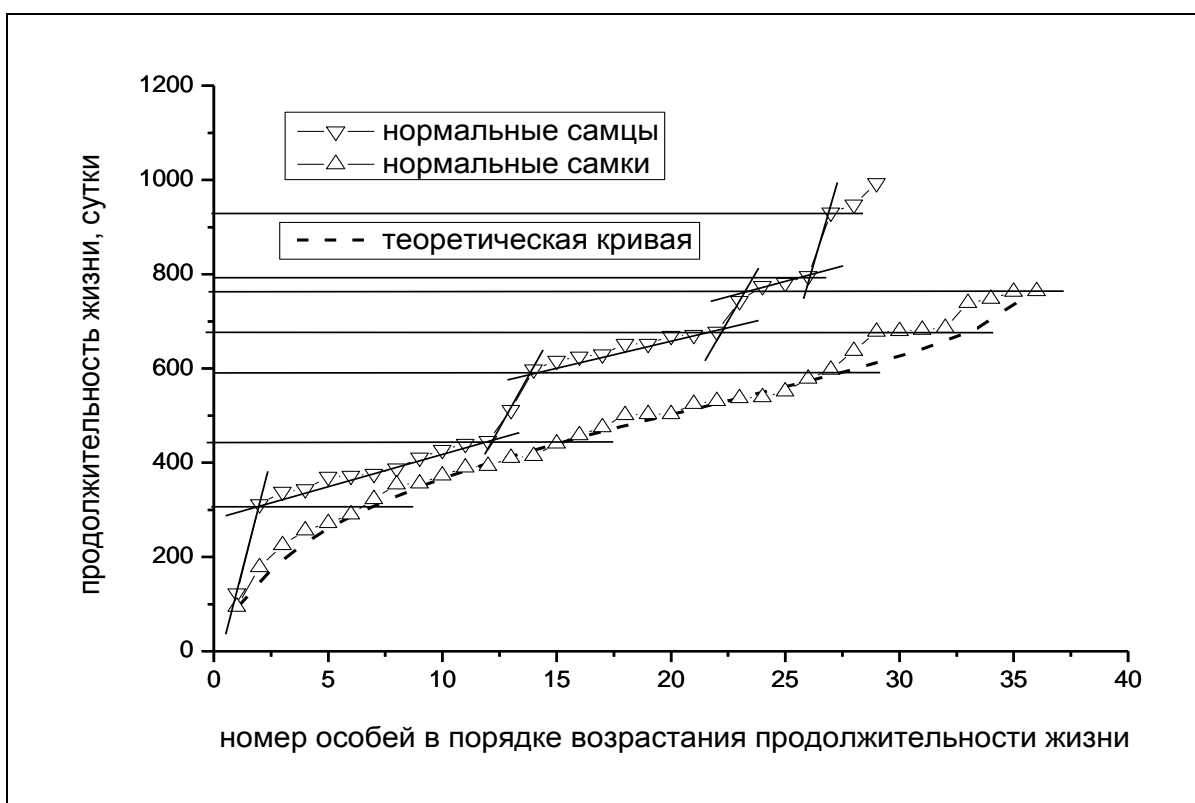


Рисунок 6. Графики рангового распределения по продолжительности жизни нормальных мышей: треугольники с вершинами вниз – самцы; треугольники с вершинами вверх – самки. Теоретическая кривая для самок вычислена при следующих значениях констант уравнения Гомперца-Мейкема: $A=2,201 \cdot 10^{-4}$; $R= 2,295 \cdot 4$; $\alpha= 6,25 \cdot 10^{-3}$.

На кривой нормальных самок перегибы выражены очень слабо и поэтому она удовлетворительно описывается теоретической кривой рангового распределения. Совпадение экспериментальных кривых рангового распределения у мутантных самцов и самок и их различие у

нормальных самцов и самок можно объяснить тем, что у мутантных самок нарушены репродуктивные функции и поэтому их кривые смертности оказались сходными с кривыми смертности самцов. В то же время, реализация комплекса репродуктивных функций нормальных самок, вероятно, нарушает синхронность изменений жизнеспособности между отдельными особями и тем самым приводит к сглаживанию у них кривых рангового распределения.

ВЫВОДЫ

Близость уровней перегибов на кривых рангового распределения у мышей-мутантов и у нормальных самцов после завершения роста свидетельствует о том, что вариации жизнеспособности это устойчивые характеристики развития мышей в онтогенезе, не подверженные влиянию мутации задержки роста.

Выявление одинаковых перегибов на экспериментальных кривых ПЖ жизни мышей от их номера в ранговом распределении по ПЖ свидетельствует о закономерной природе перегибов. Из того, что на построенных с использованием модели Гомперца-Мейкема теоретических кривых такие перегибы отсутствуют, следует, что эта модель не подходит для описания смертности мышей.

Зависимость от возраста придает вариациям ПЖ сходство с запрограммированными во времени физиологическими процессами, такими как наступление половой зрелости, вынашивание плода, наступление менопаузы и др. Однако при этом необходимо учитывать, что запрограммированной является не сама смерть, а соответствующие вариациям смертности изменения чувствительности организма к разрушающим воздействиям внешней среды. Это позволяет преодолеть противоречие между односторонними взглядами на старение и смерть – либо как на процессы, запрограммированные в самом организме, либо как на стохастические процессы, вызываемые совокупностью случайных воздействий среды.

Владея информацией о возрастах, когда запрограммированная вероятность смерти повышена, можно путем создания условий, уменьшающих риск смерти от внешних воздействий, обеспечить переход к очередной стадии устойчивого развития.

Обнаружение запрограммированных вариаций жизнеспособности в онтогенезе людей открыло бы перспективу для решения проблемы продления жизни до видового максимума (около 105 лет) у всех ныне живущих индивидов.

Автор благодарит Л.А.Денисову за всестороннюю помощь в осуществлении технической части эксперимента. Работа поддержана грантом РФФИ № 11-04-01615 а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов Л.А, Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. 1991, Москва: «Наука», 280 с.
2. Халявкин А.В. Взаимодействие «организм-среда» и причины старения. // Успехи геронтологии. 1998. Т.2. С.43-48.
3. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining the value of life contingencies. // Philos.Trans.Roy..Soc.London A.1825. V.115. P.513-583.
4. Makeham W.M. On the law of mortality and the construction of annuity tables. // J. Inst. Actuaries. 1860. V. 8. P. 301-310.
5. Skulachev V.P., Longo V.D. Aging as a mitochondria-mediated atavistic program. Can aging be switched off? // Ann.N.Y.Acad.Sci. 2005. Vol. 1054. P. 145-164.