

УДК 577.24

## СТАРЕНИЕ СПАСАЕТ ПОПУЛЯЦИИ ОТ ВЫМИРАНИЯ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА РЕСУРСОВ: ЭКСПЕРИМЕНТЫ *in silico*

© 2015 В.А. Чистяков\*, Ю.В. Денисенко

Южный федеральный университет, Институт биологии,  
Академия биологии и биотехнологии, 344090 Ростов-на-Дону,  
просп. Стачки, 194/1; электронная почта: vladimirchi@sfedu.ru

Поступила в редакцию 22.12.14  
После доработки 16.01.15

Принятие концепции запрограммированного старения (феноптоза) неизбежно порождает вопрос о том, какие преимущества дает эта программа сообществам, включающим старых, закономерно ослабленных особей. Мы считаем, что широчайшая распространенность феномена старения объясняется в частности тем, что в определенных ситуациях присутствие старых особей становится залогом не только эволюции, но и самого существования популяций. Задачей нашей работы было создание математической модели, позволяющей проиллюстрировать, что могут иметь место ситуации, когда присутствие старых особей обуславливает выживание популяции, в то время как нестареющая популяция в данных условиях полностью гибнет. Логическая основа модели состоит в следующем: 1) природные популяции живут в условиях неодинаковой степени возобновления ресурсов; 2) при высоком уровне возобновления ресурса, когда его потребление быстро компенсируется воспроизводством, популяция стремится достичь максимальной численности, ограничиваемой не доступностью ресурса, а специальными биологическими механизмами; 3) падение скорости поступления ресурса до нуля может происходить очень быстро (например, в случае засухи); 4) в этих условиях принципиальной для выживания популяции становится способность хотя бы части особей пережить период дефицита ресурса; 5) быстрое вымирание более слабых старых особей экономит ресурсы для выживания молодых и сильных. Математическая основа модели – использование принципа мультиагентного моделирования (<http://www.winmobile.biz>). Эксперименты *in silico* подтвердили отсутствие фатальных противоречий в наших логических построениях. Присутствие старых особей при включении программы старения в 25–30 лет дает 24–26%-ную прибавку к продолжительности существования популяции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** старение, феноптоз, мультиагентное моделирование, вымирание, дефицит ресурсов.

Предположение о том, что старение животных – это медленный феноптоз, процесс снижения жизнеспособности, управляемый специальной генетической программой, – оказалось весьма продуктивным в первую очередь для практической геронтологии [1]. Поиски «выключателей» программы старения привели к появлению группы перспективных препаратов, наиболее эффективный из которых пригоден для лечения широкого спектра возрастных патологий, в т.ч. старческих нарушений зрения. Однако принятие гипотезы запрограммированного старения неизбежно порождает вопрос о том, какие преимущества дает эта программа сообществам, состоящим из стареющих особей. Ясно, что в случае от-

сутствия таких преимуществ любая достаточно сложная программа была бы элиминирована случайными мутациями, которые в этой ситуации были бы адаптивными. Ряд авторов рассматривает старение как ускоритель эволюции [1, 2]. При этом предполагается, что ускоряется именно прогрессивная эволюция, результатом которой являются крупные системные изменения, называемые в русскоязычной литературе ароморфозами. Подавляющее большинство работ по математическому моделированию стареющих популяций также посвящено анализу эволюционных процессов. В фундаментальной работе Партридж и Бартона [3] показано, что присутствие в популяции старых особей оптимизирует  $r$  – параметр, характеризующий скорость роста популяции, что сопровождается оптимизацией параметров изменчивости. Подход, разработанный Партриджем и Бартоном, успешно применялся в дальнейшем для решения частных задач [4, 5].

Однако вполне разумное предположение о способности старения ускорять эволюцию нуж-

Принятые сокращения: ET – время вымирания (extinction time) – время, за которое численность популяции снижается на заданную процентную долю от исходного размера; ET<sub>97</sub>, ET<sub>95</sub>, ET<sub>90</sub> – время, за которое популяция потеряет 97, 95 и 90% численности соответственно.

\* Адресат для корреспонденции.

дается на наш взгляд в определенном дополнении. Для большинства как современных, так и описанных палеонтологами видов характерно измеряемое миллионами лет состояние стазиса — отсутствия значительных изменений [6, 7]. Существуют формы, сохранившие общие черты строения, принципы регуляции активности генов и метаболические пути в течение сотен миллионов лет и, тем не менее, стареющие. К таким организмам можно отнести ряд нематод, членистоногих, сумчатых (американского опоссума). Возникает естественный вопрос: если программа старения действует только как ускоритель эволюции, почему она не элиминируется в периоды стазиса? Кроме того, современная эволюционная теория отнюдь не представляет собой законченной логической конструкции. Ее наиболее разработанный вариант — синтетическая теория эволюции (СТЭ) — не в состоянии объяснить причины сохранения среди живых форм не только старения, но и пола, генетического разнообразия и т.д. [2].

Мы считаем, что широчайшая распространенность феномена старения объясняется тем, что в определенных ситуациях присутствие старых особей становится залогом не только эволюции, но и самого существования популяций. В философском смысле создаваемое программой старения разнообразие элементов повышает устойчивость системы в целом за счет ослабления части элементов. Задачей работы было создание математической модели, позволяющей проиллюстрировать, что в принципе могут существовать ситуации, когда присутствие старых особей обуславливает выживание популяции, в то время как нестареющая популяция в данных условиях полностью гибнет. Созданная нами модель является иллюстрацией вышеизложенного тезиса и, естественно, не описывает всего многообразия процессов, протекающих в популяциях животных. Ее логическая основа состоит в следующем:

- 1) природные популяции живут в условиях неравномерной скорости возобновления ресурсов;
- 2) при высокой скорости возобновления ресурса популяция стремится достичь максимальной численности;
- 3) падение скорости поступления ресурса до нуля может происходить очень быстро (например, в случае засухи);
- 4) в этих условиях принципиальной для выживания популяции становится способность хотя бы части особей пережить период невозобновления ресурса;
- 5) быстрое вымирание более слабых старых особей экономит ресурсы для выживания молодых.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение поведения популяции проводилось с использованием мультиагентного подхода к имитационному моделированию. Мультиагентное моделирование может применяться при изучении децентрализованных систем и позволяет выявлять глобальные закономерности функционирования модели, анализируя поведение ансамбля агентов, обладающих известными законами поведения и взаимодействия с модельной средой и между собой.

Для проведения количественного анализа нами была разработана многоагентная имитационная модель популяции. Модель реализована с применением технологии Java, использована версия Java 7, среда разработки — NetBeans 8.

При запуске модели агенты (особи) генерируются независимо друг от друга как объекты, обладающие запасом ресурса, распределенным случайным образом и находящиеся в случайных точках в пределах квадратной области распространения, в которой и происходят все модификации агентов. Эту область можно назвать ареалом модели. Возраст агентов подчиняется распределению, взятому из работы Либертини [8]. Распределение относится к людям, принадлежащим к племени Аче — аборигенному народу, проживающему в Парагвае. Вследствие достаточно изолированного существования возрастные характеристики популяции Аче не слишком подвержены влиянию цивилизационных воздействий (войн, миграции и пр.), что и обусловило выбор.

Скорость и направление движения задаются случайным образом. Между собой агенты не взаимодействуют.

В ареале модели в случайных точках располагаются источники ресурса, при потреблении которого агенты увеличивают собственный запас. Ресурс может быть как возобновляемым, так и невозобновляемым в зависимости от условий численного эксперимента. Когда запас ресурса агента становится равен нулю, агент начинает голодать. Через некоторое заданное время, если запас пополнить не удалось, агент погибает. В модели гибель агента от голода является единственным источником изменения численности популяции.

Размер популяции, возраст наступления старости агента, количество ресурса, его возобновляемость и время наступления голодной смерти агента задаются экспериментатором.

У агента, достигшего 80%-ного возраста наступления старости, скорость движения снижается до 25% от начальной. У агента, достигшего возраста наступления старости, скорость движения снижается до 10% от начальной. При про-

чих равных условиях преимущество в потреблении ресурса имеют молодые особи. Особи, достигшие 80%-ного возраста наступления старости, потребляют ресурс на общих основаниях.

В нашей модели старение имеет пороговый характер, т.е. особи, проходя порог старения, теряют «жизненные силы» скачкообразно и далее не стареют. Это допущение мы сочли возможным, т.к. увеличение стадий старения до пяти не меняет принципиально результатов моделирования.

В ходе проведения эксперимента *in silico* выясняется время вымирания (Extinction Time, ET), за которое численность популяции снижается на заданную процентную долю от исходного размера (которая указывается в виде подстрочного индекса). Таким образом,  $ET_{95}$  — это время, за которое популяция потеряет 95% численности и т.д.

Задавая время наступления старости, можно изменять долю старых особей в популяции. Популяция, полностью состоящая из молодых особей, формируется при задании возраста наступления старости, равного 77 годам, что обусловлено используемым в модели распределением агентов по возрастам.

Популяция, полностью состоящая из старых особей, формируется при задании возраста наступления старости, меньшего или равного 10 годам, поскольку при формировании популяции возраст агентов искусственно лимитирован снизу 10 годами. Такой выбор продиктован формой распределения по возрастам и соответствует точке перехода от высокой детской смертности к значениям смертности, актуальным в течение большей части жизненного цикла. Можно сказать, что по условиям модели в ситуации ограниченности ресурсов этой категории агентов питание не достается, и они вымирают, не внося какого-либо вклада в расчетные параметры популяции. Технически в процессе генерации набора агентов особи возрастом менее 10 лет исключаются из рассмотрения.

Для облегчения проведения экспериментов было также разработано приложение, в котором имеется возможность запуска заданного количества независимых моделей с одинаковыми начальными условиями, за исключением возраста наступления старости, и статистического анализа полученных результатов.

Приложение обладает интуитивно понятным дружественным интерфейсом (рис. 1) и не требует от экспериментатора каких-либо специальных навыков владения компьютером.

Полнофункциональную версию модели можно скачать на сайте <http://winmobile.biz>. Для ее запуска на компьютере пользователя должен быть установлен JRE версии 7 или старше.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты моделирования представлены на рис. 2 и 3. Были использованы следующие параметры: возраст наступления старости менялся от 10 лет (все особи старые) до 80 (все особи молодые) с шагом 5 лет, исходный размер популяции составлял 500 особей, исходное количество ресурса — 500 единиц. Определялись  $ET_{97}$ ,  $ET_{95}$  и  $ET_{90}$ . Всякий раз численный эксперимент проводился в 100 повторностях.

Если ресурсы ограничены, но возобновляемы (рис. 2), особи гибнут достаточно редко, лишь в случаях, когда совпадают минимальный уровень запаса ресурса и максимальная удаленность от его источника. При таких условиях ET монотонно растет при увеличении времени наступления старости от 10 до 80 лет (уменьшении процента старых особей в популяции) и составляет 104–2318 дней соответственно. При отключении возобновления ресурсов наблюдается другая картина (рис. 3). Ясно, что в данном случае ET значительно меньше, и его величина связана с долей старых особей в популяции. Особенно ярко это проявляется для  $ET_{97}$ . Его величина достигает пика при включении программы старения в 30 лет, при этом доля старых особей в популяции составляет 79%. Дальнейшее повышение порога начала старения ведет к практически линейному снижению  $ET_{97}$ . Для  $ET_{90}$  характерны те же закономерности, хотя они более слабо выражены. Если для  $ET_{97}$  при использованных параметрах модели удается добиться 24–26%-ного увеличения, то для  $ET_{90}$  — не более 7–8%-ного.

Возможности математического моделирования живых систем в значительной мере ограничены сложностью последних. Это заставляет разработчиков моделей концентрироваться лишь на части процессов, выбирая достаточно субъективно наиболее актуальные для поставленной задачи. Наша модель позволяет имитировать лишь достаточно узкий круг процессов, связанных с оценкой влияния присутствия закономерно ослабленных, старых особей на выживание популяции в условиях временного дефицита ресурсов. В природе, безусловно, существует целый ряд других механизмов, облегчающих переживание сообществами животных периодов засух, неурожая и т.д. Вполне вероятно, что один из таких механизмов связан с замедлением старения при ограничении питания. С другой стороны, можно предположить, что присутствие старых особей способствует повышению «выживаемости сообществ» и в других ситуациях, например, связанных со вспышками заболеваний. Математическое моделирование,

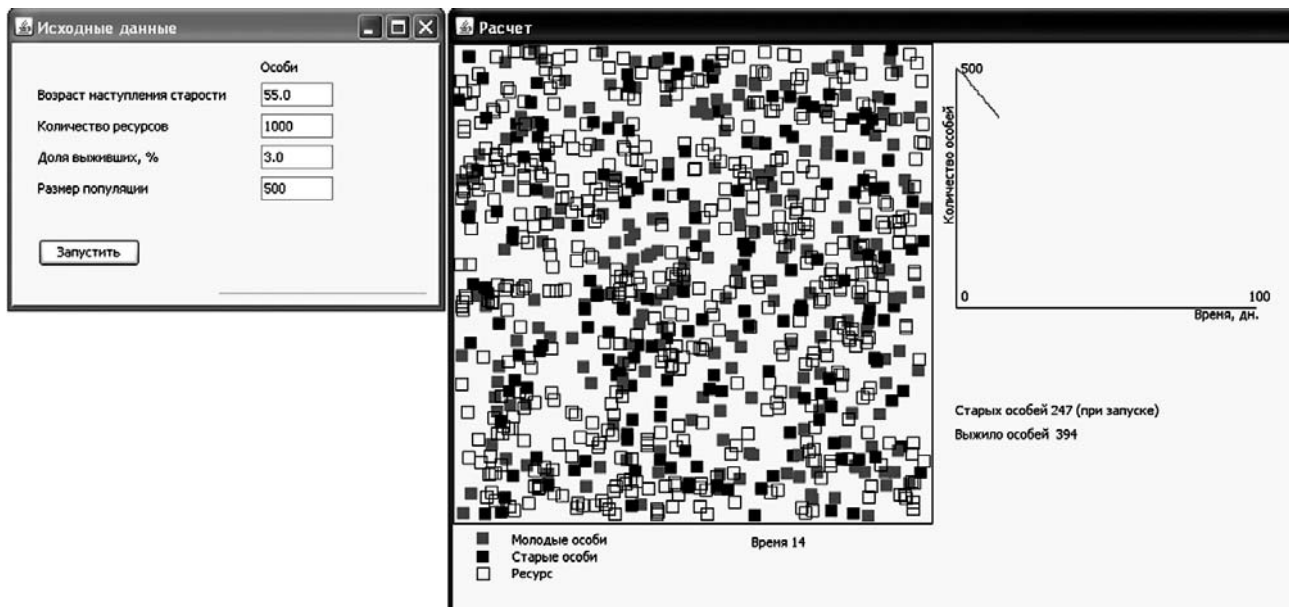


Рис. 1. Интерфейс программы моделирования

безусловно, не заменяет исследования природы. Но как подчеркнули Нессе и Уильямс [9], «интуитивные идеи о приспособленности, даже идеи профессиональных биологов, не всегда могут быть адекватными. Для получения логических ответов, которые можно проверить путем исследования реальных организмов, необходимы серьезные теоретические построения, часто математические».

В нашем случае, несмотря на все сделанные упрощения, поставленные в рамках предложенной модели, эксперименты *in silico* подтвердили

отсутствие в логических построениях фатальных противоречий. В достаточной степени простая модель позволяет видеть, что присутствие слабых особей, первыми вымирающих в условиях, когда ресурс становится дефицитным, может заметно увеличить шансы на выживание популяции, продляя жизнь небольшой группе последних выживших особей. Мы полагаем, что в данной работе нет необходимости подробно анализировать распространенность ситуаций, когда популяции животных сильно теряют численность при дефиците воды и/или пищи. Ин-

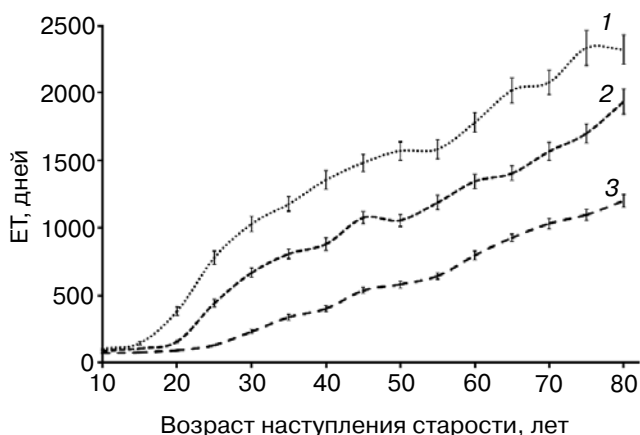


Рис. 2. Время вымирания в зависимости от возраста наступления старости (возобновляемый ресурс): 1 – ET<sub>97</sub>, 2 – ET<sub>95</sub>, 3 – ET<sub>90</sub>

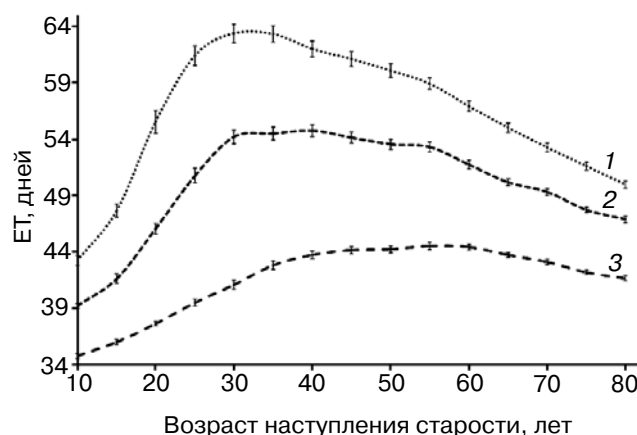


Рис. 3. Время вымирания в зависимости от возраста наступления старости (невозобновляемый ресурс): 1 – ET<sub>97</sub>, 2 – ET<sub>95</sub>, 3 – ET<sub>90</sub>

туитивно понятно, что тяжелые времена случались в естественной истории большинства видов, включая человека.

Мультиагентное моделирование применялось нами ранее для моделирования механизмов старения [10–12]. Результаты данного исследования показывают, что оно может быть использовано и для задач популяционной биологии старения. Поставленные в работе задачи в принципе могли бы быть решены аналитически, но многоагентная имитационная модель позволяет при необходимости нарастить сложность постановки задачи без концептуального изменения модели. Например, изменение характера поведения агентов во времени практически не усложнит многоагентную модель, в то время как нестационарные аналитические модели, как правило, с трудом поддаются решению. Другое преимущество такого подхода в том, что не предполагается априорных знаний о закономер-

ностях поведения системы. Определяя индивидуальное поведение агента (особи), исследователь может выявить глобальные закономерности поведения системы (популяции) как единого целого, которые формируются как результат взаимодействия агентов со средой и между собой. Очевидно, возможно создание более чем одного типа агентов. В будущем мы планируем расширить применение данного подхода для моделирования влияния старения на приспособленность популяций животных к более широкому спектру изменений окружающей среды.

Работа выполнена при финансовой поддержке НИИ митоинженерии МГУ и Минобрнауки России (проект 1878).

Публикация подготовлена в рамках выполнения работы «Обеспечение проведения научных исследований».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скулачев В.П. (2012) Что такое «феноптоз» и как с ним бороться, *Биохимия*, **77**, 827–846.
2. Миттельдорф Дж.Дж. (2012) Адаптивное старение в контексте эволюционной теории, *Биохимия*, **77**, 858–870.
3. Partridge, L., and Barton, N.H. (1993) Optimality, mutation and the evolution of ageing, *Nature*, **362**, 305–311.
4. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А. (2012) Моделирование истории жизни и баланса ресурсов, в сб. *Геронтология in silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты* (под ред. Марчука Г.И., Анисимова В.Н., Романюхи А.А., Яшина А.И.), БИНОМ, Лаборатория знаний, Москва, 148–175.
5. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. (2012). Популяционные модели старения, в сб. *Геронтология in silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты* (под ред. Марчука Г.И., Анисимова В.Н., Романюхи А.А., Яшина А.И.), Москва, БИНОМ, Лаборатория знаний, с. 175–194.
6. Simpson, G.G. (1983) *Tempo and mode in evolution*, Columbia University Press, N.Y., p. 237.
7. Кунин Е.В. (2014) *Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции*, Центр-полиграф, Москва, с. 527.
8. Либертини Г. (2013) Свидетельства в пользу теорий старения на основе исследований племен охотников-собирателей (индейцы Аче из Парагвая), *Биохимия*, **78**, 1023–1032.
9. Nesse, R.M., and Williams, G.C. (1995) Evolution by natural selection. *Evolution and healing* (Nesse, R.M., and Williams, G.C., eds), Weidenfeld and Nicolson, London, p. 13–25.
10. Чистяков В.А., Денисенко Ю.В. (2009) Возрастная потеря клеточности: исследование *in silico*, *Рос. хим. журн.*, **53**, 105–110.
11. Чистяков В.А., Денисенко Ю.В. (2010) Имитационное моделирование старения дрозофилы *in silico*, *Успехи геронтологии*, **23**, 557–563.
12. Чистяков В.А., Денисенко Ю.В. (2012) Потеря клеточности и проблема Дильмана: исследование *in silico*, *Биохимия*, **77**, 936–951.

**AGING SAVES POPULATIONS FROM EXTINCTION  
UNDER LACK OF RESOURCES: *in silico*  
EXPERIMENTS****V. A. Chistyakov\*, Y. V. Denisenko***Southern Federal University, Academy of Biology  
and Biotechnology, Rostov-on-Don 344090,  
Russia; E-mail: Vladimirci@sfedu.ru*

Received December 22, 2014

Revision received January 16, 2015

Acceptance of the concept of programmed aging (phenoptosis) inevitably causes question regarding advantages such a program brings to communities consisting of old (logically weakened) individuals. We believe that the aging phenomenon being widespread can be explained as follows: in certain situations, the presence of aged individuals becomes a prerequisite for not only evolution, but also for the very survival of populations. The problem we are dealing with in the present work is development of a model that would allow illustration of the existence of situations when aged individuals' presence governs population survival, while an unaging population would die in such circumstances. The logical basis of the model is the following: 1) natural populations exist under conditions of uneven level of resource renewal; 2) a population tends to achieve a peak of size when the rate of resource renewal is high. Peak value is not limited to the availability of resources, but to special biological mechanisms; 3) decrease in the rate of resource renewal to zero can happen very rapidly, for instance in the case of drought; 4) in the above-described cases, the ability of at least part of the population to survive a period of the lack of resources becomes crucial; 5) rapid extinction of weaker individuals helps save resources for survival of younger and stronger individuals. The mathematical framework of the model is based on the principle of multi-agent modeling (<http://www.winmobile.biz>). Experiments *in silico* confirmed the absence of fatal contradiction in our logical constructions. The presence of the aged individuals once the program of aging has been turned at the age of 25–30 years results in 24–26% addition to the lifetime of the population

*Key words:* aging, phenoptosis, multi-agent modeling, extinction, lack of resources