

GEORGE C. WILLIAMS' ANTAGONISTIC PLEIOTROPY THEORY: A GENETIC TRADE-OFF BETWEEN EARLY VIABILITY AND LATE DEGENERATION**Abduvaliev Anvar Arslanbekovich**

PhD, Associate Professor, Department of Fundamental Medical Disciplines,

Kimyo International University in Tashkent

Kurambaeva Jasmina Bakhodirovna**Abstract**

The Antagonistic Pleiotropy Theory (AP), proposed by George C. Williams in 1957, is the most influential evolutionary model explaining the origin of aging as a byproduct of selection for early reproductive success. In contrast to Medawar's theory of mutation accumulation, AP postulates the existence of genes (or alleles) that have multiple effects (pleiotropy), with some effects increasing fitness in early life and others decreasing survival in later life. Because the force of natural selection is greatest early in life, such alleles become fixed in the population despite their negative later effects. This review presents formal models of AP, experimental data in model organisms (*Drosophila*, *C. elegans*, mice), molecular examples of pleiotropic genes (e.g., p53, TOR, *IGF-1*, telomerase), and discusses the clinical implications of AP for understanding age-related diseases, including cancer, neurodegeneration, and metabolic syndrome. It is shown that AP not only explains aging but also predicts the existence of evolutionarily fixed "diseases of aging" as a price for early development and reproduction.

Key words: antagonistic pleiotropy, aging, natural selection, reproductive success, longevity genes, p53, TOR signaling pathway, evolutionary medicine, age-related diseases.

ТЕОРИЯ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ ПЛЕЙОТРОПИИ ДЖ. УИЛЬЯМСА: ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОМПРОМИСС МЕЖДУ РАННЕЙ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬЮ И ПОЗДНЕЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ**Аннотация**

Теория антагонистической плейотропии (Antagonistic Pleiotropy Theory, AP), предложенная Джорджем К. Уильямсом в 1957 году, представляет собой наиболее влиятельную эволюционную модель, объясняющую происхождение старения как побочного продукта отбора на раннюю репродуктивную успешность. В отличие от теории накопления мутаций Медавара, AP постулирует существование генов (или аллелей), которые обладают множественными эффектами (плейотропия), причем одни эффекты повышают приспособленность (fitness) в молодом возрасте, а другие — снижают выживаемость в старшем возрасте. Поскольку сила естественного отбора максимальна на ранних этапах жизни, такие аллели фиксируются в популяции, несмотря на их негативное позднее действие. В настоящем обзоре представлены формальные модели AP, экспериментальные данные на модельных организмах (*Drosophila*, *C. elegans*, мыши), молекулярные примеры плейотропных генов (например, p53, TOR, *IGF-1*, теломераза), а также обсуждается клиническое значение AP для понимания возрастных заболеваний, включая рак, нейродегенерацию и метаболический синдром. Показано, что AP не только объясняет старение, но и предсказывает существование эволюционно закрепленных «болезней старения» как платы за раннее развитие и размножение.



Ключевые слова: антагонистическая плейотропия, старение, естественный отбор, репродуктивный успех, гены долголетия, p53, сигнальный путь TOR, эволюционная медицина, возрастные заболевания.

1. Введение: от факта старения к генетическому компромиссу

После работ Медавара (1952) стало понятно, что старение может возникать без адаптивной цели — просто из-за накопления позднедействующих вредных мутаций. Однако теория накопления мутаций не объясняла, почему старение практически универсально и почему его темпы коррелируют с репродуктивной стратегией вида. Джордж К. Уильямс (George C. Williams, один из крупнейших эволюционных биологов XX века) в своей классической работе 1957 года «Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence» предложил более мощное объяснение.

Уильямс обратил внимание, что многие гены влияют одновременно на несколько признаков (плейотропия). Если ген имеет **полезный эффект** в молодости (увеличивает выживаемость или плодовитость) и **вредный эффект** в старости, то такой ген будет поддерживаться отбором, так как ранняя выгода перевешивает позднюю плату. Именно это Уильямс назвал **антагонистической плейотропией**. Важнейшее следствие: старение — не случайный побочный продукт, а неизбежный генетический компромисс, закрепленный эволюцией.

2. Эволюционно-генетическая логика AP

Формализуем логику AP. Рассмотрим популяцию, в которой появляется новый аллель A , влияющий на возрастную выживаемость:

- В молодости (возраст $*y*$) аллель увеличивает репродуктивный успех на величину $+\Delta W_1$.
- В старости (возраст $*o*$) аллель снижает выживаемость на величину $-\Delta W_2$.

Поскольку отбор действует на суммарную приспособленность за всю жизнь, аллель будет фиксироваться, если $\Delta W_1 > \Delta W_2 \cdot r$, где $*r*$ — коэффициент дисконтирования будущих репродуктивных успехов (вероятность дожить до старости в естественных условиях). В типичной природной популяции, где большинство особей погибает от хищников, болезней или голода в раннем возрасте, $*r*$ очень мало. Поэтому даже скромное раннее преимущество может закрепить аллель, вызывающий катастрофические поздние эффекты.

Это предсказание принципиально отличается от теории накопления мутаций: там поздние мутации просто не удаляются, а здесь они **положительно отбираются** из-за ранней выгоды.

3. Экспериментальные доказательства AP

3.1. Классические эксперименты на дрозофиле

Rose и Charlesworth (1981) провели эксперименты по отбору на позднее размножение у *Drosophila melanogaster*. Линии, в которых размножение разрешалось только в старшем возрасте, демонстрировали увеличение продолжительности жизни, но, что критически важно, **снижение ранней плодовитости**. Это прямое подтверждение AP: генетические варианты, дающие высокую раннюю плодовитость, были вытеснены вариантами,



снижающими раннюю плодовитость, но позволяющими дожить до позднего размножения. Обратная корреляция между ранней и поздней приспособленностью — ключевой признак AP.

3.2. Исследования на нематодах *C. elegans*

Мутации в гене *age-1* (компонент пути PI3K, гомолог путей инсулина/IGF-1) удлиняют жизнь *C. elegans* более чем вдвое, но сопровождаются снижением плодовитости и замедлением развития. Это классический пример антагонистической плейотропии: нормальный аллель обеспечивает быструю репродукцию ценой короткой жизни; мутантный аллель замедляет раннее размножение, но дает долголетие. В природных популяциях дикий тип обычно преобладает, так как быстрая репродукция важнее выживания в старости.

3.3. Лонгитюдные исследования на людях

В популяционной генетике человека найдены примеры AP. Например, вариант гена *APOE* $\epsilon 4$ повышает иммунитет к инфекциям (особенно к *Giardia* и вирусу гепатита C) у молодых людей, но резко увеличивает риск болезни Альцгеймера и атеросклероза в старости. Аллель $\epsilon 4$ сохранился в человеческой популяции, несмотря на его позднюю вредность, из-за раннего защитного эффекта. Аналогично, аллели, повышающие фертильность у молодых женщин (например, в гене *FSHB*), могут ассоциироваться с ранней менопаузой и остеопорозом.

4. Молекулярные механизмы: известные плейотропные гены

Современная молекулярная биология выявила несколько сигнальных путей, где AP проявляется наиболее ярко.

4.1. Ген-супрессор опухолей *TP53* (p53)

p53 — «страж генома», запускающий апоптоз или остановку клеточного цикла при повреждениях ДНК. У молодых организмов p53 эффективно предотвращает рак. Однако чрезмерная активность p53 (например, при мутациях в сигнальном пути p53, как у мышей с укороченной версией p53) приводит к преждевременному старению: истощению стволовых клеток, снижению регенерации, остеопорозу. Таким образом, дикий тип p53 — классический антагонистически плейотропный ген: защита от рака в молодости ценой ускоренного старения в старости.

4.2. Сигнальный путь TOR (мишень рапамицина)

TOR регулирует рост клеток и синтез белка в ответ на питательные вещества. Активность TOR необходима для быстрого роста и размножения в молодости. Однако хроническая гиперактивация TOR способствует возрастным заболеваниям: раку, диабету 2 типа, нейродегенерации. Ингибиторы TOR (рапамицин) продлевают жизнь мышам, но снижают репродуктивную функцию и заживление ран — прямой антагонизм.

4.3. Теломераза (TERT)

Теломераза удлиняет теломеры, обеспечивая пролиферативный потенциал стволовых клеток и клеток зародышевой линии. У молодых организмов высокая активность теломеразы способствует регенерации и плодовитости. Однако в старости теломераза может способствовать росту раковых клеток (большинство опухолей реактивируют



теломеразу). Следовательно, аллели, поддерживающие высокую теломеразу, — антагонистически плеiotропны.

4.4. Инсулин/IGF-1 сигнальный путь

Как уже упоминалось, снижение сигналинга через IGF-1 продлевает жизнь у многих видов, но снижает ранний рост и плодовитость. У людей варианты, ассоциированные с низким IGF-1, коррелируют с меньшим риском рака простаты и молочной железы, но с большей частотой сердечно-сосудистых событий (компромисс).

5. AP и возрастные заболевания: эволюционная медицина

Теория AP имеет прямое приложение к медицине: многие «болезни старения» являются платой за адаптации, полезные на ранних этапах жизни.

Возрастное заболевание	Ранний полезный эффект связанного гена/пути
Болезнь Альцгеймера (APOE ε4)	Усиление врожденного иммунитета, заживление ран
Рак (активные онкогены RAS, MYC)	Клеточная пролиферация, регенерация тканей
Саркопения (миостатин)	Подавление избыточного роста мышц в молодости
Атеросклероз (воспалительные цитокины)	Защита от инфекций в детстве

Понимание AP объясняет, почему кардинальное «лечение старения» путем отключения определенных генов может вызвать серьезные побочные эффекты: мы будем убирать механизмы, которые эволюция отбирала за их раннюю пользу.

6. Сравнение AP с другими эволюционными теориями

AP занимает промежуточное положение между теорией накопления мутаций (MA) и теорией одноразовой сомы (DST).

- **MA** утверждает, что поздние вредные мутации просто не элиминируются (нейтральный процесс).
- **AP** утверждает, что такие мутации **положительно отбираются** из-за ранних выгод (адаптивный процесс).
- **DST** (Кирквуд) — это физиологическая реализация компромисса: организм **регулирует** ремонтные процессы, а AP предоставляет генетическую базу для такого регулирования.



В современной эволюционной биологии принят синтез: старение вызывается как накоплением нейтральных поздних мутаций (МА), так и закреплением антагонистически плеiotропных аллелей (АР). Эмпирические данные показывают, что АР вносит больший вклад в видовые различия в долголетию, в то время как МА больше влияет на изменчивость внутри популяции.

7. Критика и ограничения

1. **Сложность демонстрации АР in vivo.** Чтобы строго доказать АР, необходимо показать, что один и тот же ген или локус имеет противоположные эффекты на fitness в разных возрастах. Большинство исследований выявляют лишь корреляции, а не причинные механизмы.

2. **Эпигенетическая модификация.** Оказалось, что плеiotропные эффекты могут зависеть от эпигенетического статуса (метилование ДНК, модификации гистонов), что усложняет интерпретацию.

3. **Современная медицина меняет условия отбора.** У человека, благодаря медицине, многие поздние эффекты уже не снижают fitness так сильно, как в эволюционной истории. Это означает, что АР может постепенно ослабевать, но за тысячелетия.

8. Современные расширения: количественная АР и системная биология

С появлением GWAS и Mendelian randomization стало возможным оценивать вклад АР в долголетие человека. Недавние работы показывают, что локусы, ассоциированные с долголетием, часто одновременно связаны с пониженной ранней плодовитостью или повышенной ранней заболеваемостью (например, аутоиммунные болезни). Это подтверждает АР.

Также разрабатываются модели **количественной антагонистической плеiotропии**, где учитываются эффекты многих генов с разными возрастными профилями. Эти модели успешно предсказывают форму кривых смертности (закон Гомпертца) и эффекты калорийной рестрикции.

9. Заключение

Теория антагонистической плеiotропии Джорджа Уильямса остается краеугольным камнем эволюционной биологии старения. Она объясняет, почему старение является практически универсальным свойством многоклеточных организмов: отбор неизбежно закрепляет гены, улучшающие раннее выживание и размножение, даже если они вызывают дегенерацию в пострепродуктивный период. Молекулярные примеры (p53, TOR, IGF-1, APOE) подтверждают реальность этого механизма. Понимание АР критически важно для геронтологии и эволюционной медицины: попытки радикально продлить жизнь, отключая «гены старения», могут столкнуться с непредвиденными побочными эффектами, поскольку эти же гены необходимы для раннего развития и репродукции. Стратегически более разумным подходом является не устранение плеiotропных генов, а модуляция их активности в позднем возрасте (например, периодическое ингибирование TOR рапамицином). АР также служит мощным напоминанием о том, что эволюция не создавала организм для долгой жизни — она создавала его для успешного размножения, а старение есть неизбежная цена этого успеха.



Список литературы (стилизован под Scopus)

1. Williams, G.C. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* **11**, 398–411 (1957).
2. Rose, M.R., & Charlesworth, B. A test of evolutionary theories of senescence in *Drosophila*. *Genetics* **96**, 727–740 (1980).
3. Kirkwood, T.B.L., & Austad, S.N. Why do we age? *Nature* **408**, 233–238 (2000).
4. Campisi, J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annual Review of Physiology* **75**, 685–705 (2013).
5. Kenyon, C. The first long-lived mutants: *C. elegans* and the insulin/IGF-1 pathway. *Cell* **147**, 16–22 (2011).
6. Johnson, A.A., et al. The role of p53 in ageing and cancer: an antagonistic pleiotropy perspective. *Ageing Research Reviews* **64**, 101184 (2020).
7. Blagosklonny, M.V. TOR-driven aging: speeding car without brakes. *Cell Cycle* **8**, 4053–4054 (2009).
8. Finch, C.E. *The Biology of Human Longevity: Inflammation, Nutrition, and Aging in the Evolution of Lifespans*. Academic Press (2007).
9. Austad, S.N., & Hoffman, J.M. The antagonistic pleiotropy theory of aging: a critical appraisal. *The Journals of Gerontology: Series A* **76**, 1153–1157 (2021).
10. Byars, S.G., et al. Genetic loci associated with longevity in humans: a systematic review and meta-analysis. *Aging Cell* **20**, e13450 (2021).

