

УДК 577.24

**ФЕНОПТОЗ КАК ЯВЛЕНИЕ, ШИРОКО РАСПРОСТРАНЕННОЕ
СРЕДИ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ,
ВКЛЮЧАЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ**
(комментарий к статье Е.Р. Галимова, Дж.Н. Лор, Д. Джемса,
Биохимия, 84, вып. 12, с. 1771–1776)

© 2019 В.П. Скулачев

*Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991 Москва, Россия; электронная почта: skulach@belozersky.msu.ru*

Поступила в редакцию 31.07.2019

После доработки 31.07.2019

Принята к публикации 24.08.2019

Автор поздравляет Д. Джемса с соавт. с блестящим открытием — прямым доказательством острого феноптоза у нематоды, но полагает, что авторы недооценили значение своей работы, утверждая, что феноптоз — чрезвычайно редкое явление природы, не присущее млекопитающим.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феноптоз, острый феноптоз, нематода, млекопитающие, старение.

DOI: 10.1134/S0320972519120029

Любовь приводит к одному, —
Вы, любящие, верьте! —
Сквозь скорбь и радость, свет и тьму
К блаженно-страшной смерти!

В. Брюсов

Прежде всего, я хотел бы выразить свою искреннюю признательность авторам предшествующей статьи в этом номере журнала «Биохимия» за обширное цитирование моих работ по феноптозу и заключение, что этот феномен может иметь место в живой природе. Правда, понимая, по-видимому, опасность такого вывода, противоречащего общепринятой точке зрения на механизм биологической эволюции, профессор Джемс и его коллеги специально отмечают, что феноптоз «может происходить только в особых условиях, не применимых для большинства групп животных (включая млекопитающих)» [1].

Термин «феноптоз» был предложен крупнейшим российским филологом М.Л. Гаспаровым в ответ на мою просьбу как-то назвать запрограммированную смерть организма, исходя из того, что уже есть термин «апоптоз», обозначающий запрограммированную смерть клетки [2, 3]. Предполагается, что программы феноптоза закодированы в геноме индивида либо (реже) в геноме его близкого родственника или партнера по экосистеме.

Безусловно, альтруистическое самопожертвование организма должно рассматриваться как

феноптоз. Дарвин писал: «Не подлежит сомнению, что сообщество организмов, включающее много членов, всегда готовых прийти на помощь друг другу и пожертвовать собой ради общего дела, одержит победу над большинством других сообществ, и это будет естественным отбором» [4]. На сегодня зоологами описаны многочисленные случаи эффектов такого рода среди самых разнообразных представителей мира животных, включая млекопитающих.

Показателен пример борьбы млекопитающих с инфекциями. Эта борьба включает эшелонированную защиту от микробов, начиная от их атаки лимфоцитами в крови и межклеточных пространствах тканей и заканчивая активацией феноптоза, если антимикробная защита не справляется со своей задачей. При этом организм до такой степени активизирует свои воспалительные системы, что они его убивают. С организмом гибнут и бактерии, что предотвращает развитие эпидемии [5, 6]. Специально подчеркнем, что данный сценарий заложен в геном макроорганизма и реализуется независимо от наличия или отсутствия членов семьи или коло-

нии животных данного вида. Поэтому не следует обязательно связывать феноптоз с защитой семьи или колонии либо постулировать объединение организмов в какой-то суперорганизм. Конечно, любой альтруизм со смертельным исходом для индивида легче было бы объяснить его прямой выгодой для членов семьи, колонии или суперорганизма. В то же время нельзя исключить, что миллиарды лет естественного отбора привели к появлению механизмов ускорения эволюции (повышение «эволюционируемости») живых существ, даже если эти механизмы контрпродуктивны для индивида. Мы еще не поняли, почему контрпродуктивные программы такого типа не были выбракованы естественным отбором. Ясно лишь, что повышение эволюционируемости нельзя отрицать только потому, что скорости появления благоприятных мутаций или изменений среды обитания слишком низки, чтобы уверенно обеспечить благоприятный конечный эффект [1, 7, 8]. Это наше заключение легко объясняется грандиозными временами, которые имеет в своем распоряжении естественный отбор. В дискуссии по данному поводу следует учесть несомненность существования контрпродуктивных программ у множества видов организмов. Таково, например, половое размножение — явление, затеянное эволюцией, безусловно, ради потомка, даже если оно контрпродуктивно для родителя.

По нашему мнению, старение большинства организмов есть результат осуществления специальных краткосрочных (острый феноптоз) или долгосрочных (хронический феноптоз) программ, закодированных в геноме [2, 3, 6, 9–11]. Совсем недавно было прямо доказано, что программы острого феноптоза служат механизмами старения *Caenorabditis elegans*, нематоды, живущей всего 15 дней (работы групп Р. Моримото, 2017 г. [12, 13] и Д. Джемса, 2018–2019 гг. [14, 15]). В нашей группе в Москве совместно с лабораторией Т. Хильдебрандта в Берлине [16–19] и независимо в группе авторов из Чикаго, Стокгольма и Вены (О.К. Пенц с соавт. [20]) было установлено, что необычайное долгожительство африканского грызуна голого землекопа (*Heterocephalus glaber*) обусловлено неотенией — замедлением онтогенеза, вызывающим продление молодости и сдвиг старения в область больших возрастов. Оказалось, что онтогенетическое развитие 57 различных морфологических признаков у *H. glaber* резко замедлено по сравнению с мышами либо другими представителями семейства Bathyergidae. По существу, старение землекопов является 58-м признаком онтогенеза, замедление которого служит причиной резкого увеличения продолжительности

жизни. Есть многочисленные основания полагать, что человек, как и голый землекоп, — неотеническое существо, долголетие которого обусловлено не только техническим прогрессом, но и замедлением включения программ старения [18, 19, 21, 22]. По-видимому, старение, ослабляя различные жизненные функции, усиливает давление естественного отбора, т.е. способствует эволюционируемости организма. Как голый землекоп, так и человек более не используют естественный отбор в качестве главного механизма дальнейшей эволюции (землекоп — из-за «аристократического» образа жизни, когда размножаются только «царица» и ее «муж», а их жизнь в обширных подземных лабиринтах надежно защищена многочисленными подчиненными; современного человека защищает от невзгод технический прогресс [18]).

Одним из способов повышения эволюционируемости служит увеличение генетического разнообразия потомства, которое может достигаться, если родителем удастся стать всего один раз в жизни. При выполнении такого условия новое поколение всегда будет иметь иных родителей, чем предшествующее. По-видимому, данное обстоятельство объясняет гибель самца тотчас после оплодотворения самки, а также гибель самки после кладки яиц или рождения детенышей [6]. Самка некоторых видов богомола отгрызает голову самца в конце полового акта, что необходимо самцу для семяизвержения. Как самцы, так и самки тихоокеанского лосося превращаются в горбуш, не способных к поглощению пищи, и умирают, достигнув места нереста в верховьях реки, что имеет еще одно альтруистическое следствие: трупы родителей поедаются речными беспозвоночными, личинки которых служат кормом для мальков. Ошибочным является распространенное мнение, что превращение в горбушу — следствие непомерной физической нагрузки лосося, плывущего против течения из океана в верховье реки длиной иногда в тысячу километров. На острове Сахалин лососи нерестятся в пресном озере, связанном с океаном короткой, всего несколько сот метров, протокой; тем не менее они превращаются в горбуш и погибают точно так же, как и их родители, нерестящиеся в верховьях Амура. Гибель не наступает, если животному удалить надпочечники [6]. У осьминога *Octopus hummelincki* самка, подобно горбуше, теряет способность поглощать ртом пищу, когда детеныши вылупляются из яиц, кладку которых мать ревностно охраняла. Удаление так называемой «оптической железы» предотвращает развитие острого феноптоза и многократно удлиняет жизнь самки, делая возможным ее повторное материнство [23].

Еще очень мало известно о природе смертоносных генетических программ убийства индивида его ближайшим родственником или партнером по экосистеме. Собаководам известны случаи, когда сучка в первую же ночь после родов наваливается на своего новорожденного трехлапного щенка, чтобы «заспать» его и тем самым пресечь возможность распространения очевидного уродства (стабилизирующий естественный отбор, постулированный Шмальгаузенем).

Интересные наблюдения сделаны на крупных хищных млекопитающих. На рисунке, *а* показано стадо буйволов, пришедших на водопой. К скоплению этих мощных животных тянется цепочка из четырех львиц, первая из которых находится всего в нескольких метрах от ближайшего копытного. При этом буйволы сохраняют нейтралитет, а могли бы затоптать или хотя бы отогнать хищниц, но этого не происходит. А что же львицы? Они ждут, пока стадо отправится в поход за сочной травой. В конце стада возникнет арьергард из старых или больных буйволов. Вот они-то и станут объектом львиной атаки.

На рисунке, *б* – стадо антилоп, а в центре его – леопард. Когда я впервые увидел эту замечательную фотографию, я не сразу обратил внимание на одну особенность картины: антилопы и хищница двигаются в противоположных направлениях! Вероятно, леопард стремится познакомиться с арьергардом, чтобы атаковать самую слабую особь, гибель которой ускорит движение стада, и, если это было больное животное, стадо будет избавлено от распространения инфекции. Как в известном анекдоте: волк – лучший в лесу хирург, «золотые зубы»!

В заключение я хотел бы еще раз поздравить профессора Джемса с открытием острого феноптоза у *C. elegans*, но не согласиться с мнением Джемса и соавт., что ими открыто экзотическое, редкое явление, которого у млекопитающих просто не может быть.



а – Четыре львицы преследуют стадо буйволов в Африке. Фотография Б. Жубер, опубликованная на сайте журнала «National Geographic»: <https://nat-geo.ru/nature/uzy-vrazhdy/#gallery61401-3>; *б* – леопард в центре стада антилоп [24]

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galimov, E.R., Lohr, J.N., and Gems, D. (2019) When and how can death be an adaptation? *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1771–1776, doi: 10.1134/S0320972519120017.
- Skulachev, V.P. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191–1195.
- Skulachev, V.P. (2012) What is «phenoptosis» and how to fight it? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 689–706, doi: 10.1134/S0006297912070012.
- Darwin, C. (1871) *The descent of man, and selection in relation to sex*, J. Murray, London.
- Skulachev, V.P. (2002) Programmed death phenomena: from organelle to organism, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **959**, 214–237, doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02095.x.
- Skulachev, V.P. (2003) Aging and the programmed death phenomena, in *Topics Curr. Genet.* (Nystrom, T., and Osiewacz, H.D., eds) vol. 3, *Model systems in aging*, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, pp. 192–237.
- Kowald, A., and Kirkwood, T.B.L. (2016) Can aging be programmed? A critical literature review, *Aging Cell*, **15**, 986–998, doi: 10.1111/ace.12510.
- Kirkwood, T.B., and Melov, S. (2011) On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history, *Curr. Biol.*, **21**, R701–R707, doi: 10.1016/j.cub.2011.07.020.

9. Mitteldorf, J. (2006) Chaotic population dynamics and the evolution of ageing, *Evol. Ecol. Res.*, **8**, 561–574.
10. Goldsmith, T.C. (2008) Aging, evolvability, and the individual benefit requirement; medical implications of aging theory controversies, *J. Theor. Biol.*, **252**, 764–768, doi: 10.1016/j.jtbi.2008.02.035.
11. Libertini, G. (2012) Classification of phenoptotic phenomena, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 707–715, doi: 10.1134/S0006297912070024.
12. Li, J., Labbadia, J., and Morimoto, R.I. (2017) Rethinking HSF1 in stress, development, and organismal health, *Trends Cell Biol.*, **27**, 895–905, doi: 10.1016/j.tcb.2017.08.002.
13. Labbadia, J., Briellmann, R.M., Neto, M.F., Lin, Y.F., Haynes, C.M., and Morimoto, R.I. (2017) Mitochondrial stress restores the heat shock response and prevents proteostasis collapse during aging, *Cell Rep.*, **21**, 1481–1494, doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.038.
14. Lohr, J.N., Galimov, E.R., and Gems, D. (2019) Does senescence promote fitness in *Caenorhabditis elegans* by causing death? *Ageing Res. Rev.*, **50**, 58–71, doi: 10.1016/j.arr.2019.01.008.
15. Ezcurra, M., Benedetto, A., Sornda, T., Gilliat, A.F., Au, C., Zhang, Q.F., van Schelt, S., Petrache, A.L., Wang, H.Y., de la Guardia, Y., Bar-Nun, S., Tyler, E., Wakelam, M.J., and Gems, D. (2018) *C. elegans* eats its own intestine to make yolk leading to multiple senescent pathologies, *Curr. Biol.*, **28**, 3352–3352, doi: 10.1016/j.cub.2018.10.003.
16. Skulachev, V.P. (2015) *Moscow news: two more representatives of sodium motive force generators (Na^+ -*cbb3* oxidase and Na^+ -bacteriorhodopsin); natural delay of the aging program (neoteny) in mammals, namely in naked mole rat and «naked ape» (human)*, 11th Conference on Mitochondrial Physiology, Lucni Bouda, Czech Republic, pp. 63–65.
17. Holtze, S., Eldarov, C.M., Vays, V.B., Vangeli, I.M., Vysokikh, M.Y., Bakeeva, L.E., Skulachev, V.P., and Hildebrandt, T.B. (2016) Study of age-dependent structural and functional changes of mitochondria in skeletal muscles and heart of naked mole rats (*Heterocephalus glaber*), *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1429–1437, doi: 10.1134/S000629791612004X.
18. Skulachev, V.P., Holtze, S., Vysokikh, M.Y., Bakeeva, L.E., Skulachev, M.V., Markov, A.V., Hildebrandt, T.B., and Sadovnichii, V.A. (2017) Neoteny, prolongation of youth: from naked mole rats to «naked apes» (humans), *Physiol. Rev.*, **97**, 699–720, doi: 10.1152/physrev.00040.2015.
19. Попов Н.А., Скулачев В.П. (2019) Сравнение неотенических признаков *Heterocephalus glaber* и *Homo sapiens*, *Биохимия*, **84**, 1832–1838, doi: 10.1134/S0320972519120078.
20. Penz, O.K., Fuzik, J., Kurek, A.B., Romanov, R., Larson, J., Park, T.J., Harkany, T., and Keimpema, E. (2015) Protracted brain development in a rodent model of extreme longevity, *Sci. Rep.*, **5**, 11592, doi: 10.1038/srep11592.
21. Bolk, L. (1926) *The problem of human development*, Gustav Fischer, Jena.
22. Bolk, L. (1927) On the origin of human races, *Proc. Koninklijke Akademi Wetenschappen Te Amsterdam*, **30**, 320–328.
23. Wodinsky, J. (1977) Hormonal inhibition of feeding and death in octopus – control by optic gland secretion, *Science*, **198**, 948–951.
24. Северцов А., Шубкина А. (2014) Хищник как универсальный селекционер, *Наука в России*, **5**, 11–17.

PHENOPTOSIS AS A PHENOMENON TAKING PLACE AMONG MANY GROUPS OF LIVING ORGANISMS, INCLUDING MAMMALS
(commentary to the paper by E. R. Galimov, J. N. Lohr, and D. Gems published in *Biochemistry (Moscow)*, vol. 84, no. 12, pp. 1771–1776)

V. P. Skulachev

*Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University,
 119991 Moscow, Russia; E-mail: skulach@belozersky.msu.ru*

Received July 31, 2019

Revised July 31, 2019

Accepted August 24, 2019

I congratulate the authors with brilliant discovery, i.e., direct proof of acute phenoptosis in nematode, but it seems to me they underestimate their work, assuming that the discovered phenomenon is a very rare trait which is not inherent in mammals.

Keywords: phenoptosis, acute phenoptosis, nematode, mammals, aging