БИОХИМИЯ, 2019, том 84, вып. 12, с. 1832 – 1838

УДК 577.24

СРАВНЕНИЕ НЕОТЕНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ *Heterocephalus glaber* И *Homo sapiens*

Мини-обзор

© 2019 Н.А. Попов, В.П. Скулачев*

НИИ 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 24.09.2019
Принята к публикации 24.09.2019

Суммированы данные, указывающие на неотению (продление молодости) у голого землекопа и человека. В частности, у землекопа в настоящее время уже обнаружено 58 признаков неотении на уровне организма, органов, тканей, клеток и метаболизма. Среди них можно найти признаки, продлевающие жизнь млекопитающего. Такова, например, мягкая деполяризация митохондрий, предотвращающая генерацию этими органеллами активных форм кислорода – мощного стимулятора старения. Деполяризация исчезает с возрастом у короткоживущих млекопитающих (мыши, *Mus musculus*) гораздо быстрее, чем у долгоживущих млекопитающих (голого землекопа и летучей мыши). Развитию неотеничной физиологии голых землекопов послужило их социальное устройство. Они живут в подземных колониях, где к размножению допускается лишь царица и один или несколько самцов, защищенных многочисленными подчиненными от внешних угроз и регулярно снабжаемых питанием. Человек, в свою очередь, добился постепенного увеличения продолжительности жизни за счет неотении, а затем – технического прогресса, что прослеживается при сравнении кривых продолжительности жизни шимпанзе, охотников-собирателей – парагвайских аборигенов племени Ache и жителей Швеции от XVII в. до наших дней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, неотения, голый землекоп, человек, долгожительство, митохондрии.

DOI: 10.1134/S0320972519120078

В 2015 г. наша группа в Москве совместно с группой Т. Хильдебрандта в Берлине [1–3] и независимая объединенная группа Т. Парка в Чикаго, Стокгольме и Вене [4] обратили внимание на целый ряд признаков неотении (т.е. продления жизни за счет замедления онтогенетических программ) грызунов (голых землекопов *Heterocephalus glaber*, живущих, по крайней мере, в десять раз дольше мышей или крыс (см. также [5]). Особенно многочисленным оказался набор таких признаков в статье из Москвы и Берлина, опубликованной в *Physiol. Rev.* [3]. В ней был приведен список сорока трех явлений онтогенеза, которые у землекопа либо не наблюдаются, либо возникают при индивидуальном развитии во много раз позже, чем у мышей, а также других представителей семейства Bathyergidae, от которого более 30 млн лет назад отделился голый землекоп.

Отнесение неотении к причинам долголетия организма часто осложняется мозаичностью появления признаков в онтогенезе неотенического существа. Это связано с тем, что эволюция вида может определяться не только, например, замедлением онтогенеза, но и какими-то совсем другими факторами, требующими не замедления, а наоборот, ускорения индивидуального развития. Именно очевидная мозаичность [6] затруднила принятие гипотезы Л. Болка о неотении *H. sapiens* [7, 8].

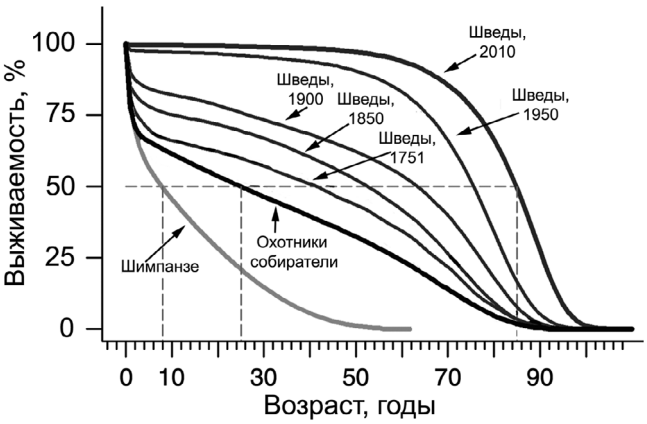
Для выяснения подобных обстоятельств существенными факторами являются: величина разнообразия неотенических признаков и возможная роль в контроле продолжительности жизни представителей данного вида. В настоящей статье дополнен список признаков неотении голого землекопа, описанных за последние два с половиной года, минувших после нашей публикации 2017 г. в *Physiol. Rev.* [3]. Теперь этот список вырос с 43 до 58 наименований и, что более важно, пополнился явлениями, определяющими продолжительность жизни.

В 2018–2019 гг. в нашей группе М.Ю. Высоких с сотр. был обнаружен феномен мягкой де-

* Адресат для корреспонденции.

поляризации митохондрий, присущий почти всем тканям млекопитающего. Этот регуляторный механизм служит основным в системе предотвращения генерации митохондриями активных форм кислорода (АФК). К концу жизни он исчезает у обычных видов млекопитающих типа мыши *Mus musculus*, но сохраняется десятилетиями у долгожителей – голого землекопа и летучей мыши [9]. Наши результаты подтверждают гипотезу о роли митохондриальных АФК как ядов, которые образуются самим организмом и постепенно отравляют его функционирование, что, собственно, и служит механизмом старения [10].

Большой интерес представляет сравнение роли неотении в долгожительстве голых землекопов с таковым у *H. sapiens*, который также относится к социальным организмам. По данным Burger et al. [11, 12], приведенным на рисунке, выживаемость современных цивилизованных людей близка к 100% вплоть до возраста ~ 60 лет, после чего наступает все ускоряющийся спад, достигающий у шведов 50% ежегодной смертности к 90 годам. Парагвайские дикари имеют 50% выживаемость в возрасте 28 лет, а шимпанзе – в возрасте 9 лет. Трехкратное уменьшение смертности дикарей по сравнению с шимпанзе, по-видимому, объясняется в основном коллективной деятельностью по защите племени, использованием простейших орудий труда, строительством укрытий и высоким, в сравнении с шимпанзе, развитием интеллекта. Что касается дальнейшего уменьшения смертности человека, оно обусловлено техническим прогрессом, темп которого несравнимо выше, чем скорость биологической эволюции.



Возрастная зависимость выживания шведов (в 1751, 1850, 1900, 1950 и 2010 гг.), а также шимпанзе и охотников-собирателей, парагвайских дикарей племени Ache [11, 12]

В таблице приведены списки признаков неотении у голого землекопа и человека. Эти признаки наиболее заметны на организменном уровне организации. Но не только они отличают голого землекопа и человека от других близких им видов, не использующих неотению (мышей и шимпанзе соответственно).

Неотеничные черты голого землекопа и человека на различных уровнях организации

Уровни организации	Голый землекоп	Человек	Общие признаки человека и голого землекопа
1	2	3	4
Организменный	гораздо меньшая масса тела по сравнению с 20 родственными видами – членами семейства Bathyergidae [3, 13]; отсутствие волос (уникально для взрослых грызунов) [3, 14, 26]; гораздо более длительный период беременности, чем ожидается от животных с сопоставимой массой тела [13, 15–17]; гораздо более длительный период роста и созревания новорожденных, по сравнению с другими грызунами [3, 17]; увеличение репродуктивной функции с возрастом (а не ее угнетение, наблюдаемое у других млекопитающих) [3, 18]; ограниченная способность поддерживать постоянную температуру тела, как у новорожденных животных [3, 19–21]; возрастные заболевания, такие как рак, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патологии	«плоское лицо», ортогнатия [8]; уменьшение или отсутствие волос на теле [8]; центральное положение затылочного отверстия (у большинства других приматов оно мигрирует назад во время онтогенеза) [8]; сохранение черепных структур до преклонного возраста [8]; структура рук и ног [8]; форма таза [8]; вентрально направленная позиция полового канала у женщин [8]; определенные вариации строения зубов и черепных швов [8]; отсутствие гребня черепа [8]; отсутствие гребня бровей [8];	отсутствие или уменьшение количества волос; длительный срок жизни; длительный период роста; длительный срок беременности; длительный период младенчества; длительный период полового созревания.

Продолжение таблицы

1	2	3	4
	головного мозга, печени и некоторые заболевания почек, а также многие инфекции очень редки или отсутствуют как причины смерти голых землекопов (как в случае с молодыми млекопитающими) [3, 22, 23]; задержка в развитии скелетной системы [3, 24]; высокая максимальная продолжительность жизни; по сравнению с другими грызунами очень низкий уровень смертности, который увеличивается незначительно, по крайней мере, в течение первых 24 лет [3, 19, 23]; отсутствие связанных с возрастом снижений когнитивных функций [3, 23].	тонкость костей черепа [8]; положение глазниц под черепной полостью [8]; брахицефалия [8]; мелкие зубы [8]; позднее прорезывание зубов [8]; невозможность полного вращения большого пальца [8]; длительный период инфантильной зависимости [8]; длительный период роста [8]; высокая продолжительность жизни [8]; короткие конечности по сравнению с размером тела [8]; ноги длиннее рук [3]; вертикальное положение тела [3]; более длительное время беременности по сравнению с шимпанзе [3].	
Тканевый	отсутствие у взрослых особей ушных раковин, как у новорожденных животных [3, 26]; отсутствие у взрослых особей мошонки, как у новорожденных [3, 16, 27]; распределение кальбиндина по неонатальному типу в области ca3 гиппокампа [3, 28]; низкая чувствительность к экзогенному аденозину в гиппокампе [3, 28, 29]; очень длительный период развития мозга по сравнению с другими грызунами [4]; недоразвитие многочисленных морфологических признаков в легких [3, 30, 31]; мозг новорожденных голых землекопов в два раза больше мозга новорожденных мышей. При рождении масса мозга мыши составляет ~ 17% массы мозга взрослой мыши, но уже через 2 недели жизни достигает 90% массы мозга взрослого животного, тогда как мозг голых землекопов составляет при рождении ~ 41% размера взрослого органа и достигает 90% массы только к 3-месячному возрасту [5]; голые землекопы рождаются с четко определенным молекулярным слоем зубчатой извилины в мозге и со значительно меньшим количеством клеток, имеющих фактор транскрипции Sox2, тогда как почти все клетки зубчатой извилины в мозге новорожденных мышей являются Sox2-положительными. Оба вида рождаются с сопоставимыми уровнями клеток, экспрессирующих Sox2 в желудочковой и субвентрикулярной зонах, но этот уровень резко падает у мышей в течение первой постнатальной недели, в то время как у голых землекопов он достоверно не изменяется до 3-х лет [5]; очень высокая устойчивость нейронов головного мозга к аноксии и последующему окислительному стрессу при реоксигенации (как у новорожденных животных) [3, 29, 32]; отсутствие релаксации синаптических парных импульсов в отличие от других взрослых млекопитающих [3, 28, 32]; поддержание способности к регенерации и удлинению нейронов в зрелом возрасте [3, 23, 28, 33];	форма наружного уха [8]; эпикантическая («монгольская») складка в углах глаз [8]; относительно большая масса мозга [8]; половые губы у женщин [8]; отсутствие бакулюма (кости пениса) [3]; небольшой нос [3]; люди сохраняют более примитивную форму скелета и мышц, тогда как у обезьян развивалась более сложная и специализированная анатомия этих органов [3]; мозг человека намного больше, чем у шимпанзе [3]; скорость роста человеческого мозга увеличивается до самого рождения, тогда как у шимпанзе данный параметр начинает уменьшаться задолго до этого [3]; нейроны у взрослых людей сохраняют определенные «несовершеннолетние» характеристики, такие как повышенная синаптическая активность и пластичность, а также неполная миелинизация в течение первых двух десятилетий жизни [48]; веретенообразные нейроны намного крупнее и многочисленнее у людей, чем у человекообразных обезьян [48].	очень недоразвитый вомероназальный орган, как у новорожденных [3, 23, 49]; повышенная синаптическая активность и пластичность; неполная миелинизация нейтральных волокон в течение нескольких лет после рождения; взрывное формирование синапсов («избыточный синаптогенез») на ранних стадиях развития головного мозга.

Продолжение таблицы

1	2	3	4
	легочные нейроэпителиальные тельца, число которых обычно уменьшается в течение первой постнатальной недели, представлены в больших количествах у голых землекопов в возрасте более двух недель [3, 34]; отсутствие снижения эластичности кровеносных сосудов с возрастом [3, 18, 25]; отсутствие снижения площади коры головного мозга с возрастом [3, 18]; отсутствие возрастного снижения минеральной плотности костей [3, 18, 25]; отсутствие какого-либо ухудшения состояния суставных хрящей с возрастом [3, 18]; чувствительность гладкой мускулатуры голых землекопов к NO не уменьшается с возрастом в отличие от изменений, наблюдаемых у других грызунов [3, 35, 36]; у мышей корковый слой 1 не становится четко определенным до 2-недельного возраста и теряет экспрессию DCX к 3 неделям. Голые землекопы рождаются с более организованным расположением коры и более развитой корой головного мозга, тем не менее период созревания их коры дольше, чем у мышей [5]; созревание нейронов в гиппокампе у мышей достигает своего максимального значения к 6 месяцам, тогда как у голых землекопов этот уровень медленно увеличивается в течение первого десятилетия жизни [3, 4].		
Клеточный и молекулярный	отсутствие перегрузки Ca^{2+} при длительном возбуждении нейронов [3, 32, 37]; сильная задержка развития единой митохондриальной системы в скелетных мышцах в постнатальном периоде [3, 30]; увеличение, а не уменьшение количества митохондрий и их активности с возрастом [2, 3, 23, 38]; отсутствие у землекопов, в отличие от мышей, возрастного снижения коэффициента дыхательного контроля митохондрий [9]; отсутствие возрастного общего снижения метаболизма [3, 18, 25]; отсутствие какого-либо увеличения индекса перекисного окисления липидов и их окислительного повреждения с возрастом, которое наблюдается у других млекопитающих при старении [3, 39]; нет увеличения продукции активных форм кислорода (АФК) с возрастом в отличие от других млекопитающих [3, 9, 23]; состав аксонов голых землекопов более сходен с человеческим, в результате чего голые землекопы сохраняют экспрессию 3R тау даже после завершения роста мозга, в то время как у мышей наблюдается резкое снижение 3R тау уже на 8 день после рождения [5]; выключение мягкой деполяризации митохондрий у голых землекопов не происходит вплоть до 30-летнего возраста, в то время как у мышей этот механизм защиты от митохондриальных АФК прекращает работать уже через 1 год после рождения [9]; исчезновение мягкой деполяризации митохондрий печени: у мышей - сразу после родов, у голых		оба вида имеют наибольшее среди млекопитающих количество мотивов PXXP в богатом пролином домене p53 (5 для человека и 4 для голых землекопов); у людей и голых землекопов уровень тирозингидроксилазы возрастает до 2-3-летнего возраста); стойкая экспрессия 3R тау-белка.

Окончание таблицы

1	2	3	4
	землекопов он сохраняется, по крайней мере до 10 лет [9]; инактивация гена, кодирующего FAS-активируемую серин/ треонин-киназу (FASTK), антиапоптотический и провоспалительный фермент [3, 15]; отсутствие снижения уровней супероксиддисмутаз (Sod) 1 и 2 и каталазы с возрастом [3, 9, 40, 41]; снижение уровня адениннуклеотидов в митохондриях взрослых голых землекопов и более высокий уровень дыхания после истощения добавленного ADP (как у эмбрионов крыс, мышей и у новорожденных) [3]; необычно высокая протеасомная активность у взрослых животных [3, 14, 23, 42, 43]; изменения в последовательности B-цепи инсулина, приводящие к снижению гормональной активности до эмбрионального уровня [3, 15, 44]; отсутствие снижения уровня IGF2 у взрослых голых землекопов [3, 15]; снижение экспрессии IGF-1, инсулин-индуцированного гена 2 (*INSIG2*) и увеличение экспрессии генов *IGF1R* и резистина (*RETN*) у взрослых голых землекопов [3, 15]; отсутствие способности ощущать боль, вызванную капсаицином или кислотой из-за недостатка компонента P [3, 21]; постоянное присутствие субъединицы CluN2D рецептора NMDA (глутамата) во взрослом возрасте, которое присуще другим млекопитающим только у новорожденных [9, 45]; отсутствие снижения толерантности к глюкозе у старых животных [3, 18, 20]; отсутствие повышения при старении уровня гликированного гемоглобина [3, 18, 46]; постоянное присутствие высокомолекулярного гиалуронана в межклеточных пространствах [3, 47]; у мышей уровень нейрофиламентов легкой цепи (NF-L) быстро увеличивается после рождения и достигает уровня взрослого в течение первой постнатальной недели, в то время как у голых землекопов увеличение NF-L на 33% происходит между рождением и 2–4 неделями, а к 4 месяцам NF-L на 168% больше, чем у новорожденных [5]; экспрессия DCX (ассоциированного с микротрубочками белка – двойного кортина) у мышей выше, чем у голых землекопов, но быстро снижается как в зубчатой извилине, так и в субвентикулярной зоне, тогда как у голых землекопов наблюдается постепенное снижение экспрессии [5]; уровень изоформы Map2D (белок, ассоциированный с микротрубочками) у голых землекопов остается стабильным до 6 месяца жизни, в то время как у крыс экспрессия этого белка полностью падает к 3 неделе жизни [5]; уровень синаптофизина у голых землекопов резко возрастает в период с 2–4 месяцев до 9 месяцев после рождения, в то время как у мышей эти события происходят в первые постнатальные дни 10–35 [5]; экспрессия тирозингидроксилазы в мозге голых землекопов прогрессирующе увеличивается между рождением и 3-летним возрастом, тогда как у крыс эти события происходят более быстро – за 4–5 недель развития [5]; голый землекоп, в отличие от мыши, экспрессирует связанный с миелином гликопротеин (MAG) при рождении [5]; появление количественного доминирования гексокиназы II над более активной гексокиназой I в митохондриях мышц: у мышей до 3 месяцев, у голых землекопов – через 11 лет [9].		

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии между ними конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. В данном обзоре отсутствуют эксперименты, где в качестве моделей использованы люди или животные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skulachev, V.P. (2015) *Moscow news: two more representatives of sodium motive force generators (Na^+-cbb_3 oxidase and Na^+-bacteriorhodopsin); natural delay of the aging program (neoteny) in mammals, namely in naked mole rat and «naked ape» (human)*. Conf. MIP 2015, Luční Bouda, Pec pod Snezkou, Czech Republic.
2. 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.
3. Skulachev, V.P., Holtze, S., Vyssokikh, 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.
4. 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.
5. Orr, M.E., Garbarino, V.R., Salinas, A., and Buffenstein, R. (2016) Extended postnatal brain development in the longest-lived rodent: prolonged maintenance of neotenous traits in the naked mole-rat brain, *Front Neurosci.*, **10**, 504, doi: 10.3389/fnins.2016.00504.
6. Bufill, E., Agusti, J., and Blesa, R. (2011) Human neoteny revisited: the case of synaptic plasticity, *Am. J. Hum. Biol.*, **23**, 729–739, doi: 10.1002/ajhb.21225.
7. Bolk, L. (1926) *The problem of human development*, Gustav Fischer, Jena.
8. Bolk, L. (1927) On the origin of human races, *Proc. Koninklijke Akadem Wetenschappen Te Amsterdam*, **30**, 320–328.
9. Vyssokikh, M.Y., Holtze, S., Averina, O.A., Lyamzaev, K.G., Severin, F.F., Skulachev, M.V., Hildebrandt, T.B., and Skulachev, V.P. (2019) Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane, crucial component of anti-aging program, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press.
10. Skulachev, V.P. (2012) What is «phenoptosis» and how to fight it? *Biochemistry (Mosc.) Phenoptosis*, **77**, 689–706, doi: 10.1134/S0006297912070012.
11. Burger, O., Baudisch, A., and Vaupel, J.W. (2012) Human mortality improvement in evolutionary context, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 18210–18214, doi: 10.1073/pnas.1215627109.
12. Burger, O. (2017) *Evolutionary demography of the human mortality profile* in *The Evolution of Senescence in the Tree of Life*, Cambridge Univ Press, Cambridge.
13. Mcnab, B.K. (1979) Influence of body size on the energetics and distribution of fossorial and burrowing mammals, *Ecology*, **60**, 1010–1021, doi: 10.2307/1936869.
14. Rodriguez, K.A., Edrey, Y.H., Osmulski, P., Gaczynska, M., and Buffenstein, R. (2012) Altered composition of liver proteasome assemblies contributes to enhanced proteasome activity in the exceptionally long-lived naked mole-rat, *PLoS One*, **7**, e35890, doi: 10.1371/journal.pone.0035890.
15. Fand, X., Seim, I., Huang, Z., Gerashchenko, M.V., Xiong, Z., Turanov, A.A., Zhu, Y., Lobanov, A.V., Fan, D., Yim, S.H., Yao, X., Ma, S., Yang, L., Lee, S.G., Kim, E.B., Bronson, R.T., Sumbera, R., Buffenstein, R., Zhou, X., Krogh, A., Park, T.J., Zhang, G., Wang, J., and Gladyshev, V.N. (2014) Adaptations to a subterranean environment and longevity revealed by the analysis of mole rat genomes, *Cell Rep.*, **8**, 1354–1364, doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.030.
16. Jarvis, J.U.M. (1991) *Reproduction of naked mole-rats*. in *The Biology of the Naked Mole-Rat: Monographs in Behavior and Ecology* (Sherman, P.W., Jarvis, J.U.M., and Alexander, R.D. eds.), Princeton Univ. Press, Oxford. pp. 384–425.
17. Sherman, P.W., Jarvis, J.U.M., and Alexander, R.D. (1991) *The Biology of the naked mole-rat*, Princeton University Press, Princeton, N.J.
18. Buffenstein, R. (2008) Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species, *J.Comp. Phys. B-Bioch. Syst. Environ. Phys.*, **178**, 439–445, doi: 10.1007/s00360-007-0237-5.
19. Buffenstein, R. (2005) The naked mole-rat? A new long-living model for human aging research, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **60**, 1369–1377.
20. Buffenstein, R., Kang, J., and Biney, A. (2007) Glucose tolerance and insulin sensitivity in an extremely long-living rodent, the naked mole-rat., *FASEB J.*, **21**, A1423–A1423.
21. Park, T.J., Comer, C., Carol, A., Lu, Y., Hong, H.S., and Rice, F.L. (2003) Somatosensory organization and behavior in naked mole-rats: II. Peripheral structures, innervation, and selective lack of neuropeptides associated with thermoregulation and pain, *J. Comp. Neurol.*, **465**, 104–120, doi: 10.1002/cne.10824.
22. Delaney, M.A., Nagy, L., Kinsel, M.J., and Treuting, P.M. (2013) Spontaneous histologic lesions of the adult naked mole rat (*Heterocephalus glaber*): a retrospective survey of lesions in a zoo population, *Vet. Pathol.*, **50**, 607–621, doi: 10.1177/0300985812471543.
23. Edrey, Y.H., Hanes, M., Pinto, M., Mele, J., and Buffenstein, R. (2011) Successful aging and sustained good health in the naked mole rat: a long-lived mammalian model for biogerontology and biomedical research, *ILAR J.*, **52**, 41–53.
24. Henry, E.C., Dengler-Crish, C.M., and Catania, K. C. (2007) Growing out of a caste – reproduction and the making of the queen mole-rat, *J. Exper.Biol.*, **210**, 261–268, doi: 10.1242/jeb.02631.
25. O'Connor, T.P., Lee, A., Jarvis, J.U.M., and Buffenstein, R. (2002) Prolonged longevity in naked mole-rats: age-related changes in metabolism, body composition and gastrointestinal function, *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, **133**, 835–842, doi: 10.1016/S1095-6433(02)00198-8.
26. Rüppell, E. (1845) *Heterocephalus glaber (Rüppell)*. in *Abliantllungren aus dem Gebiete der beschreibenden Naturgeschichte*, pp. 99–101.
27. Klonisch, T., Fowler, P.A., and Hombach-Klonisch, S. (2004) Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development, *Dev. Biol.*, **270**, 1–18, doi: 10.1016/j.ydbio.2004.02.018.
28. Amrein, I., Becker, A.S., Engler, S., Huang, S.H., Muller, J., Slomianka, L., and Oosthuizen, M.K. (2014) Adult neurogenesis and its anatomical context in the hippocampus of three mole-rat species, *Front. Neuroanat.*, **8**, 39, doi: 10.3389/fnana.2014.00039.
29. Larson, J., Drew, K.L., Folkow, L.P., Milton, S.L., and Park, T.J. (2014) No oxygen? No problem! Intrinsic brain tolerance to hypoxia in vertebrates, *J. Exp. Biol.*, **217**, 1024–1039, doi: 10.1242/Jeb.085381.
30. Maina, J.N., Gebreegziabher, Y., Woodley, R., and Buffenstein, R. (2001) Effects of change in environmental temperature and natural shifts in carbon dioxide and oxygen concentrations on the lungs of captive naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*): a morphological and morphometric study, *J. Zool.*, **253**, 371–382, doi: 10.1017/S0952836901000346.
31. Maina, J.N., Maloiy, G.M.O., and Makanya, A.N. (1992) Morphology and morphometry of the lungs of 2 East-African mole rats, tachyoryctes-splendens and Heterocephalus-Glaber (Mammalia, rodentia), *Zoomorphology*, **112**, 167–179, doi: 10.1007/Bf01633107.

32. Larson, J., and Park, T.J. (2009) Extreme hypoxia tolerance of naked mole-rat brain, *Neuroreport*, **20**, 1634–1637, doi: 10.1097/Wnr.0b013e32833370cf.
33. Park, K.K., Luo, X., Mooney, S.J., Yungher, B.J., Belin, S., Wang, C., Holmes, M.M., and He, Z. (2017) Retinal ganglion cell survival and axon regeneration after optic nerve injury in naked mole-rats, *J. Comp. Neurol.*, **525**, 380–388, doi: 10.1002/cne.24070.
34. Pan, J., Park, T.J., Cutz, E., and Yeger, H. (2014) Immunohistochemical characterization of the chemosensory pulmonary neuroepithelial bodies in the naked mole-rat reveals a unique adaptive phenotype, *PLoS One*, **9**, e112623, doi: 10.1371/journal.pone.0112623.
35. Csiszar, A., Ahmad, M., Smith, K.E., Labinskyy, N., Gao, O., Kaley, G., Edwards, J.G., Wolin, M.S., and Ungvari, Z. (2006) Bone morphogenetic protein-2 induces proinflammatory endothelial phenotype, *Amer.J. Pathol.*, **168**, 629–638, doi: 10.2353/ajpath.2006.050284.
36. Csiszar, A., Pacher, P., Kaley, G., and Ungvari, Z. (2005) Role of oxidative and nitrosative stress, longevity genes and poly(ADP-ribose) polymerase in cardiovascular dysfunction associated with aging, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **3**, 285–291.
37. Peterson, B.L., Park, T.J., and Larson, J. (2012) Adult naked mole-rat brain retains the NMDA receptor subunit GluN2D associated with hypoxia tolerance in neonatal mammals, *Neurosci. Lett.*, **506**, 342–345, doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.042.
38. Csiszar, A., Labinskyy, N., Orosz, Z., Zhao, X.M., Buffenstein, R., and Ungvari, Z. (2007) Vascular aging in the longest-living rodent, the naked mole rat, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 293, 919–927, doi: 10.1152/ajpheart.01287.2006.
39. Andziak, B., and Buffenstein, R. (2006) Disparate patterns of age-related changes in lipid peroxidation in long-lived naked mole-rats and shorter-lived mice, *Aging Cell*, **5**, 525–532, doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00246.x.
40. Andziak, B., O'Connor, T.P., and Buffenstein, R. (2005) Antioxidants do not explain the disparate longevity between mice and the longest-living rodent, the naked mole-rat, *Mech. Ageing Dev.*, **126**, 1206–1212, doi: 10.1016/j.mad.2005.06.009.
41. Hulbert, A.J., Faulks, S.C., and Buffenstein, R. (2006) Oxidation-resistant membrane phospholipids can explain longevity differences among the longest-living rodents and similarly-sized mice, *J. Gerontol. Series A Biol. Sci. Med. Sci.*, **61**, 1009–1018, doi: 10.1093/gerona/61.10.1009.
42. Rodriguez, K.A., Osmulski, P.A., Pierce, A., Weintraub, S.T., Gaczynska, M., and Buffenstein, R. (2014) A cytosolic protein factor from the naked mole-rat activates proteasomes of other species and protects these from inhibition, *Biochim. Biophys. Acta*, **1842**, 2060–2072, doi: 10.1016/j.bbadis.2014.07.005.
43. Triplett, J.C., Tramutola, A., Swomley, A., Kirk, J., Grimes, K., Lewis, K., Orr, M., Rodriguez, K., Cai, J., Klein, J.B., Perluigi, M., Buffenstein, R., and Butterfield, D.A. (2015) Age-related changes in the proteostasis network in the brain of the naked mole-rat: Implications promoting healthy longevity, *Biochim. Biophys. Acta*, **1852**, 2213–2224, doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.002.
44. Perez, V.I., Buffenstein, R., Masamsetti, V., Leonard, S., Salmon, A.B., Mele, J., Andziak, B., Yang, T., Edrey, Y., Friguet, B., Ward, W., Richardson, A., and Chaudhuri, A. (2009) Protein stability and resistance to oxidative stress are determinants of longevity in the longest-living rodent, the naked mole-rat, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 3059–3064, doi: 10.1073/pnas.0809620106.
45. Peterson, B.L., Larson, J., Buffenstein, R., Park, T.J., and Fall, C.P. (2012) Blunted neuronal calcium response to hypoxia in naked mole-rat hippocampus, *PLoS One*, **7**, e31568, doi: 10.1371/journal.pone.0031568.
46. Yang, T., Buffenstein, R., and O'Connor, T.P. (2002) Disparate age effects on gastrointestinal enzymes in naked mole rats, *Int. Comp. Biol.*, **42**, 1340–1341.
47. Tian, X., Azpurua, J., Hine, C., Vaidya, A., Myakishev-Rempel, M., Ablaeva, J., Mao, Z.Y., Nevo, E., Gorbunova, V., and Seluanov, A. (2013) High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat, *Nature*, **499**, 346–349, doi: 10.1038/Nature12234.
48. Buffenstein, R., and Yahav, S. (1991) Is the naked mole-rat *Heterocephalus-glaber* an endothermic yet poikilothermic mammal? *J. Therm. Biol.*, **16**, 227–232, doi: 10.1016/0306-4565(91)90030-6.
49. Smith, T.D., Bhatnagar, K.P., Dennis, J.C., Morrison, E.E., and Park, T.J. (2007) Growth-deficient vomeronasal organs in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*), *Brain Res.*, **1132**, 78–83, doi: 10.1016/j.brainres.2006.11.021.

NEOTENIC TRAITS OF *Heterocephalus glaber* AND *Homo sapiens*

Mini-review

N. A. Popov and 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 September 24, 2019
Accepted September 24, 2019

Some data indicating neoteny (prolongation of youth and retardation of aging) in naked mole rat (*Heterocephalus glaber*) and *Homo sapiens* are summarized. In the case of naked mole rat, 58 neotenic traits are described when organismal, tissue, cellular and metabolic aspects are considered. Among them, one may find mild depolarization of mitochondria, which prevents mitochondrial generation of reactive oxygen species, potent stimulators of aging. Effect of mild depolarization inhibits an aging program of naked mole rat and prolongs life of this rodent. Mild depolarization disappears with age in short-lived mammals (mouse *Mus musculus*) much sooner than in long-lived mammals (naked mole rat and bat). Development of neoteny in naked mole rats is stimulated by social organization of their colonies where sexual reproduction is monopolized by a queen and one or a few males who are protected and served by numerous subordinates. Humans also developed neoteny which now is substituted by technical progress. Quite different rates of neoteny and technical progress allow to discriminate between contributions of these two longevity mechanisms.

Keywords: aging, neoteny, naked mole rats, humans, longevity, mitochondria