

## ЭВОЛЮЦИЯ ДОЛГОЛЕТИЯ КАК ВИДОВОГО ПРИЗНАКА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2022 Г.А. Шиловский<sup>1,2\*</sup>, Т.С. Путятин<sup>1</sup>, А.В. Марков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119991 Москва, Россия; электронная почта: gregory\_sh@list.ru; grgerontol@gmail.com*

<sup>2</sup> *Институт проблем передачи информации РАН, 127051 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 10.10.2022

После доработки 17.11.2022

Принята к публикации 21.11.2022

С эволюционной точки зрения первоочередными для особи являются проблемы не долголетия, а адаптации к окружающей среде, связанные с нуждами выживания, обеспечения пищей и размножения. В эволюции продолжительности жизни (ПЖ) у млекопитающих мы видим два основных вектора. Один заключается в короткой ПЖ и многочисленном потомстве (г-стратегия). Другой состоит в разработке ценных умений, благодаря которым легче выиграть конкуренцию (К-стратегия). У видов с К-стратегией должны развиваться и совершенствоваться системы (программы антистарения), направленные на повышение устойчивости и защищённости организма, и, в конечном счёте, увеличивающие ПЖ. Среди них особенно важную роль играют сигнальные генные каскады, направленные на поддержание репарационной и антиоксидантной систем клетки. Долгоживущие виды характеризуются различным уровнем проявления благоприятных для долголетия факторов (таких как размер тела, развитие мозга, социальность, уровень активности репарационных систем организма и систем антиоксидантной защиты, устойчивость к ксенобиотикам и опухолеобразованию, наличие неотенических признаков). Чтобы не перечислять их каждый раз, набор таких признаков у определённого вида мы будем называть геронтологическим успехом. Долголетие не тождественно репродуктивному или эволюционному успеху. Наивысшего расцвета эта рассогласованность достигает у млекопитающих в связи с развитием теплокровности и коры головного мозга (цефализацией). Это приводит к возросшему уровню продукции окислительных радикалов митохондриями (что способствует ускоренному старению) и увеличению доли неделящихся дифференцированных клеток, накоплению в них возрастных повреждений и развитию нейродегенеративных заболеваний. В статье рассматриваются также математические показатели, применяемые для оценки предрасположенности к долголетию у разных видов. Эти показатели включают в себя как стандартные (уровень смертности и базальный уровень метаболизма), так и производные от них. Рассматриваются также особенности их изменения в ходе эволюции млекопитающих (включая различия между современными млекопитающими и их предковыми формами).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эволюция, феноптоз, продолжительность жизни, программы старения и антистарения, окислительный стресс, возрастные нарушения, Nrf2, героуспех, коэффициент долголетия.

**DOI:** 10.31857/S0320972522120132, **EDN:** NHFNPD

### ВВЕДЕНИЕ

Тенденция к усложнению организации не является общим правилом в биологической эволюции, однако она отчётливо проявляется в некоторых кладах, играющих важную роль в биосфере, таких как позвоночные. В эволюции животных наиболее известными примерами усложнения организации являются появление животной многоклеточности (у первых

Metazoa), двух, а затем и трёх зародышевых листков, целома, двусторонней симметрии, появление всё большего разнообразия тканей, в том числе нервной, усложнение нервной системы, включая формирование ортогона и цефализацию, появление комплекса адаптаций, связанных с выходом на сушу, теплокровность, а также приобретение некоторыми таксонами (птицами, некоторыми млекопитающими среди позвоночных и насекомыми среди бесполо-

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; мтАФК – митохондриальные АФК; НТ – нестандартный тафацин; ПЖ – продолжительность жизни; LQ – коэффициент долголетия (longevity quotient).

\* Адресат для корреспонденции.

звоночных) способности к полёту. Не все виды и не все крупные таксоны одинаково успешны биологически, о чём можно судить по численности и ареалу того или иного вида, а также по видовому разнообразию таксона. Некоторые виды оказываются менее устойчивы к смене условий существования, что приводит к их замещению другими, более успешными видами (из примеров можно назвать вытеснение протозверей и сумчатых плацентарными на большей части суши). Молекулярная основа изменчивости отражена в пластичности генных регуляторных сетей, которые управляют развитием, ростом и адаптацией многоклеточных организмов. Эта пластичность делает животных отзывчивыми к запросам естественного и искусственного отбора и даёт материал для эффективного усложнения биологических структур. В связи с этим важной задачей биоинформатики является изучение сопряжённости изменения морфологических и поведенческих признаков, с одной стороны, и нуклеотидной последовательности ответственных за это генов и аминокислотной последовательности кодируемых ими белков – с другой.

В настоящем году исполняется 25 лет с момента публикации основополагающей статьи и введения в науку термина «феноптоз» [1]. Согласно этой концепции, существует быстрая запрограммированная смерть организма (острый феноптоз) и гибель, вызываемая включением генетической программы самоликвидации особи (хронический феноптоз), и, соответственно, старение организма можно рассматривать как медленный (хронический) феноптоз [2]. Austad [3, 4] предположил, что острый феноптоз (например, гибель лососёвых рыб, самцов сумчатых мышей или осьминогов после размножения) и медленное старение высших позвоночных имеют разную природу: ускоренное старение – адаптация, непосредственно поддерживаемая отбором, т.е. существует генетическая «программа» ускоренного старения, и эта программа развилась в ходе эволюции специально для того, чтобы обеспечить ускоренное старение. Медленное же старение – это не адаптация, созданная отбором, а пассивный результат накопления случайных ошибок, для своевременного устранения которых естественный отбор по той или иной причине не смог создать достаточно эффективных средств. Ещё со времён Hargan [5] митохондрии считаются машиной, вызывающей клеточную гибель и (за счёт регуляции скорости дыхания и потребления кислорода) определяющей продолжительность жизни (ПЖ) и скорость старения организма. Поскольку как

расход энергии, так и производство активных форм кислорода (АФК) имеют прямое отношение к митохондриям, эта органелла стала центром исследований старения [6]. Согласно теории темпа жизни, фактором, вызывающим старение и определяющим его скорость, является уровень потребления энергии, т.е. уровень метаболизма и последующих биохимических процессов. При этом общий расход энергии в течение жизни, приведённый на единицу веса тела, будет сходен у разных млекопитающих [3, 4]. Митохондриальная гипотеза старения (являющаяся производной теории темпа жизни) утверждает, что скорость старения в значительной степени определяется скоростью расхода энергии.

Однако этому объяснению противоречит явная общность многих признаков двух типов старения, выделяемых в работах В.П. Скулачева (быстрого и медленного феноптоза). Под «запрограммированностью» старения понимается набор поэтапных команд (каскадов), записанных в геноме. Эти каскады могли развиваться под действием отбора, поддерживавшего генетические варианты, *которые обеспечивают оптимальные (с точки зрения приспособленности) темпы снижения жизнеспособности с возрастом* (табл. 1 и 2).

Величина ПЖ является такой же устойчивой видовой характеристикой, как размеры тела, плодовитость и длительность жизни (т.е. средний либо максимальный возраст наступления гибели), а также механизмы, определяющие характерную для данного вида ПЖ, должны быть хотя бы частично запрограммированы в геноме [7, 8]. Достижение долголетия само по себе не является первоочередной задачей в природе. Поэтому чётко направленного отбора на высокую ПЖ на всём эволюционном древе не отмечено, хотя его и можно видеть в отдельных таксонах (например, в отряде приматов).

С эволюционной точки зрения, «первоочередной задачей» живых организмов является максимизация приспособленности, которую можно определить как величину генетического вклада организма в последующие поколения. Для достижения этой цели *при прочих равных условиях* долгая жизнь всегда предпочтительнее короткой. Однако в реальности «прочие условия» в разных ситуациях не будут равными. На приспособленность влияет, помимо ПЖ, множество других факторов, таких, например, как плодовитость, распределение репродуктивного усилия по возрастам, степень защищённости потомства, величина родительского вклада и т.д. Следует отметить, что «репродуктивный успех» правильнее трактовать как успешность

передачи своих генов в следующие поколения (= дарвиновская приспособленность), а не просто как число произведённых потомков (плодовитость). Если у животного родилось 10 слабозащищённых детёнышей, из которых 9 сразу погибли, то это низкий репродуктивный успех. А если родилось 3, но все выжили, дожили до репродуктивного состояния и сами обзавелись потомством – высокий.

В ходе эволюции часто возникают «компромиссы» (trade-offs) между разными компонентами приспособленности. Например, отбор может поддержать аллель, повышающий раннюю плодовитость ценой ускоренного снижения жизнеспособности с возрастом, или, наоборот, аллель, продляющий жизнь ценой уменьшения числа потомков, производимых в единицу времени. Для этого нужно лишь, чтобы интегральное влияние аллеля на приспособленность было положительным. Понятно, что в разных ситуациях оптимальными, с эволюционной точки зрения, будут разные значения ПЖ: иногда высокие, а иногда низкие. Поэтому мы не наблюдаем единой глобальной тенденции к росту ПЖ в ходе эволюции живых организмов – точно так же, как мы не наблюдаем глобальной тенденции, скажем, к росту плодовитости или родительского вклада в потомство (хотя и высокая плодовитость, и большой родительский вклад в потомство *при прочих равных условиях* являются полезными признаками, т.е. повышают приспособленность). Поэтому виды с высокими и низкими значениями ПЖ сложным образом распределены по филогенетическому дереву животных. Анализируя это распределение, можно попытаться выявить и понять основные факторы эволюции долголетия.

В работе рассматриваются механизмы формирования ПЖ как видового признака и эволюция долголетия на примере млекопитающих, а также вводится понятие геронтологического успеха как особого типа биологического успеха. Все используемые в работе величины видовой ПЖ и коэффициентов долголетия (longevity quotient, LQ) взяты из крупнейшей базы данных AnAge [9] (если не указано иное). Для построения дерева распределения ПЖ использовали классификацию позвоночных из базы данных Ensembl [10] и данные по ПЖ из базы AnAge.

### ПОНЯТИЕ ДОЛГОЛЕТИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГРЕССА

Долголетие – это социально-биологическое явление, характеризующееся доживаемостью особи до высоких возрастных рубежей;

предметом научного интереса, соответственно, являются механизмы и способы дожития до большого возраста. ПЖ, как длительность существования особи, в нашей работе характеризует максимальный возраст, известный для обсуждаемого вида.

**Общие принципы, стратегии и признаки долголетия.** Различными стратегиями, способствующими долголетию у позвоночных, являются сохранение способности к росту и регенерации во взрослом состоянии (рыбы) [11], медленный метаболизм (рептилии) [12], сохранение ювенильных признаков у взрослых животных, неотения (амфибии) [13, 14] и устойчивость к побочным продуктам высокого уровня метаболизма (птицы) [15]. Так, например, у пойклотермных позвоночных, включая рыб, рептилий и амфибий, скорость метаболизма меньше по сравнению с гомеотермными (птицами и млекопитающими) и, соответственно, ниже скорость образования окислительных радикалов митохондриями. Это может способствовать эволюции высокой ПЖ и замедленного старения у отдельных видов, в том числе появлению экстремально долгоживущих (некоторые акулы) [11], а также видов с пренебрежимым старением (некоторые представители семейства карповых) [16].

В царстве Metazoa, несмотря на явное отсутствие единой тенденции в целом (и у Mammalia, в частности), можно говорить о наличии тенденций более локальных. Первая в том, что для примитивных Metazoa характерно такое явление, как нестарение, или старение пренебрежимо медленное (negligible senescence). Большое количество таких примеров известно для примитивных животных таких, как губки (Porifera) и стрекающие (Cnidaria). Известны методические трудности, связанные с определением ПЖ у колониальных животных, например, у кораллов (Cnidaria, Anthozoa) [17]. Тем не менее Jones et al. [18] определяют коралл *Paramuricea clavata* как нестареющий вид (вероятность смерти практически не растёт с возрастом, а ПЖ составляет сотни лет) [17, 19]. Медуза *Turritopsis dohrnii* (классифицированная ранее как *Turritopsis nutricula*; Cnidaria, Hydrozoa, Anthoathecata) обладает способностью закольцовывать свой жизненный цикл (переходя от стадии медузы обратно к полипу), также достигая потенциального бессмертия. Ещё один нестареющий вид – *Hydra magnipapillata* (Cnidaria, Anthoathecata), несмотря на малые размеры и не колониальную, а одиночную (хотя и прикреплённую) форму существования, считается практически бессмертным из-за близкой к нулю (и не растущей с возрастом) смертности

в лабораторных условиях. В природе же, согласно Comfort [20], ПЖ гидры составляет не более трёх лет. Обычно осенью при понижении температуры гидра погибает. ПЖ гидры в лаборатории в самом долгом эксперименте составила 46 лет [21]. У Jones et al. [18] ПЖ<sub>95</sub> (время, за которое при данном уровне смертности умрёт 95% популяции) для *Hydra magnipapillata* составляет 1400 лет (срок непредставимо большой для животных). Эта способность гидры, видимо, обусловлена её неограниченным пролиферативным потенциалом. Хотя её размеры и невелики, идёт постоянное обновление клеток, не позволяющее накапливаться в организме сенесцентным клеткам. Выдающаяся способность к регенерации сохраняется и у более близких родственников позвоночных – иглокожих [22, 23]. Труднее объяснить закономерности изменения ПЖ у костистых рыб. ПЖ у них не растёт в ходе эволюции. Однако периодически появляются долгоживущие виды, например, у морского окуня и у некоторых карпов наблюдается ПЖ более 200 лет (самый долгоживущий из млекопитающих, кит, живёт 211 лет, т.е. приблизительно столько же) [16]. У птиц появляются много новых способностей, связанных с полётом, но самые эволюционно продвинутые птицы (воробьинообразные) малы по размеру (отсутствует увеличение размера и ПЖ в ходе эволюции новонёбных птиц). Долгоживущими же могут быть как попугаи, так и, например (не относящиеся к Neornithes) лебеди, доживающие до 30 лет в природе и до 70 лет – в неволе [24, 25]. В то же время среди попугаев самыми долгоживущими являются самые крупные (более локальный эволюционный тренд), долголетие которых тесно связано с развитием когнитивных способностей [26].

**Характеристики эволюционного успеха.** Эволюционный успех в развитии таксономической группы определяется её биологическим прогрессом. Как известно, критериями биологического прогресса являются: увеличение численности особей, расширение ареала и прогрессивная дифференциация – увеличение числа систематических групп, составляющих данный таксон. Само по себе длительное присутствие той или иной группы в истории по отношению к быстрому вымиранию таксона также рассматривается как эволюционный успех. Высокую численность особей в популяции можно удерживать за счёт большого числа потомков (рождённых одновременно или за N поколений) и небольшой ПЖ (стратегия 1) или за счёт малого числа потомков (рождённых одновременно или за N поколений) и большой ПЖ (стратегия 2).

Сочетание высокой плодовитости и долгой ПЖ (стратегия 3) встречается относительно редко и, как правило, сопряжено с высокой ранней смертностью (черепахи, рыбы). В то же время среди насекомых достаточно много видов, способных долго жить и при этом хорошо плодиться, поражая своей биомассой (например, муравьи). Также ожереловые попугаи (*Psittacula krameri*) благодаря высокому числу потомков (яиц в гнезде) и долголетию (более 20 лет) в местах инвазии успешно вытесняют другие виды птиц [27]. Виды, которые обладают и небольшой ПЖ и небольшим числом потомков (стратегия 4), как правило, не могут удерживать высокую численность и вымирают.

Сама по себе высокая численность – не гарантия эволюционного успеха. Небольшая продолжительность жизни и небольшое число потомков характеризуют очень многих современных млекопитающих и людей предыдущих поколений. Для людей, живших до начала промышленной революции (XVIII век) и раньше, кривая выживания не характеризовалась ректангуляризацией, идя почти параллельно оси абсцисс, а затем резко обрываясь вниз, образуя как бы прямоугольник. Поэтому для получения дополнительной информации об особенностях распределения ПЖ используются (в том числе и нами) дополнительные показатели, включая, например, коэффициент вариации ПЖ или отношение смертности в возрасте, в котором в живых остаётся лишь 5% популяции, к средней смертности за весь период (табл. 1). Также применяется такой методический приём, как изучение параметров распределения ПЖ не целой когорты, но лишь начиная от возраста полового созревания (для человека и животных) [18].

Видовое разнообразие также различно в эволюционно успешных таксонах. Так, например, в современном мире насчитывается 834 вида мышинных и всего один вид людей [28]. Прогрессивная дифференциация рода *Homo* может вызывать сомнения, ведь человек (рекордсмен по ПЖ среди сухопутных млекопитающих) – единственный современный представитель своего рода. Ареал обитания человека охватывает всю планету, повсеместно же распространёнными видами среди млекопитающих можно, кроме человека, считать сопровождающие его виды (собак, кошек, крыс и мышей). Однако это уже следствие культурного и технического прогресса, а не только лишь накопления соответствующих биологических изменений. Численность *Homo sapiens* растёт. Наряду с явным биологическим прогрессом человек характеризуется высокой видовой ПЖ.

В случае возникновения затруднений с определением эволюционного успеха какого-либо вида можно соотнести его биологический успех с успехом таксона более высокого ранга. Из надотрядов млекопитающих афротерии (по сравнению с более успешными надотрядами Euarchontoglires и Laurasiatheria) – это небольшая группа очень разных (до развития методов биоинформатики не считавшихся родственниками) млекопитающих (то же касается протозверей и сумчатых Австралии). Также сложно представить афротериев, замыкающих пищевые цепочки или распространяющихся по глобусу (захватывая Европу и Америку). Исключением являются хоботные (Proboscidea), которые долго, вплоть до совсем недавнего времени (до конца плейстоцена), оставались системообразующими животными в Северной Евразии и Северной Америке. Однако в настоящее время семейство второго по ПЖ сухопутного млекопитающего (Elephantidae) представлено всего тремя видами. Приспособленность и разнообразие водных видов афротериев (отряд сирен) также выражена гораздо хуже, чем у лавразиатериев (китообразные, ластоногие).

Аналогично и сумчатые за пределами Австралии проиграли схватку лавразиатериям (с точностью до одного вида опоссумов) в Северной Америке и, во многом, и в Южной. В Австралии, Новой Зеландии и на островах Океании они распространились из-за ранней изоляции этих территорий. Таким образом, мы делаем вывод, что в эволюционном плане лавразиатерии успешнее сумчатых.

В сообществах морских организмов существуют таксоны с быстрым изменением родового состава в ходе эволюции («быстрые» группы), которые обычно являются экологически гомогенными, и «медленные» экологически разнообразные группы. «Быстрые» группы иногда достигают очень высокого уровня таксономического разнообразия. Их слабость в том, что они плохо переносят сильные изменения среды. Поэтому во время массовых вымираний, когда происходят резкие скачки температуры, концентрации кислорода и рН морской воды, их таксономическое разнообразие сокращается очень резко, иногда вплоть до полного вымирания группы [29]. «Медленные» группы наращивают своё таксономическое разнообразие неторопливо, зато они спокойнее относятся к переменам условий. Это особенно ярко проявляется во время массовых вымираний. Например, в палеозое доминирующими группами в донной фауне были трилобиты, брахиоподы, морские лилии и другие прикрепленные иглокожие – типичные «быстрые» группы. Во время

массового вымирания на рубеже перми и триаса эти группы пострадали очень сильно, и поэтому в мезозое баланс сместился в сторону преобладания «медленных» групп. После мел-палеогенового массового вымирания «медленные» группы, такие как брюхоногие и двустворчатые моллюски, игравшие в палеозойских сообществах второстепенную роль, окончательно заняли господствующее положение в донных сообществах [29]. Примером эволюционно успешной группы являются китообразные, предки которых были прибрежно-сухопутными и освоили моря и океаны *de novo*. Несмотря на огромную фору во времени, они успешно вытеснили виды, занимавшие до этого данную эконишу. Также можно отметить эволюционный успех, достигнутый хордовыми в целом по сравнению с Cephalopoda [29].

Обычно интеллект способствует долголетию, как и сложные формы поведения обычно связаны с увеличением ПЖ [30]. Однако, как ни парадоксально, Cephalopoda, будучи интеллектуально продвинутыми [31] не только среди моллюсков, но и среди Metazoa в целом (а интеллект является эволюционно и физиологически дорогим продуктом), тем не менее не характеризуются долгой ПЖ, но подвергаются запрограммированной гибели (сначала самцы, а потом и самки) вскоре после размножения [32]. В качестве возможных объяснений этого упоминалось повышенное давление хищников вследствие утраты раковины и различные формы антисоциального поведения, включая каннибализм [30].

**Механизмы долголетия.** В ходе эволюции появление долгоживущих видов – событие (относительно) редкое. Особенно редко оно наблюдается у эволюционно продвинутых и при этом некрупных животных. Долгоживущие виды обладают различным сочетанием благоприятствующих долголетию факторов, например размер тела, уровень развития (коры) головного мозга, социальность, уровень активности репарационных систем. Набор и степень развития таких признаков у определённого вида мы будем называть уровнем его геронтологического успеха. *Под героуспехом вида мы понимаем совокупность признаков, способствующих долгой ПЖ.* Эти признаки могут включать в себя также повышенную активность систем антиоксидантной защиты и репарации, устойчивость к ксенобиотикам и опухолеобразованию, устойчивость к гипоксии, наличие неотенических признаков и т.д. Как видно из вышеописанного, геронтологический успех не тождественен эволюционному успеху, в том числе репродуктивному. Факторы, определяющие

видовую ПЖ и выраженность процессов старения, весьма разнообразны. Так, у примитивных организмов зачастую не выражено старение, ни физиологическое (одряхление), ни демографическое (увеличение вероятности смерти с возрастом), а ПЖ велика. Например, у стрекающих она может достигать нескольких сотен лет [18]. В ходе эволюции происходит усложнение организмов, появление новых типов клеток и тканей, поведенческих реакций. На практике это будет означать, что с каждым витком эволюции будут появляться новые виды дегенеративных расстройств и поломок, определяющих как максимальную ПЖ, так и структуру смертности в целом. С усложнением (и увеличением размеров) организмов увеличивается количество клеток, их составляющих. В то же время различие в размерах клеток одного типа у разных видов гораздо меньше, чем различие в размерах самих организмов.

Чем примитивнее вид, тем легче ему сохранить некоторые признаки, способствовавшие долголетию у предшествующих ему на эволюционном древе таксонов. Это, например, сохранение способности к росту и регенерации, а также медленный метаболизм и низкая температура тела, которые способствуют более медленному производству в организме окислительных радикалов, что считается одним из основных механизмов старения у животных. Высокая температура тела и интенсивный метаболизм способствуют более быстрому производству окислительных радикалов. Но они же способствуют и более активной работе защитных, репарационных систем. Почему по умолчанию считается, что рост температуры и метаболизма при прочих равных должен ускорять старение, а не замедлять? Таковы признаки упомянутых далее животных — чемпионов по абсолютной ПЖ (двустворчатый моллюск и очень медленная акула).

Ещё одним важным аспектом предрасположенности к долгой жизни является устойчивость крупных животных к онкогенезу (парадокс Пето) [33]. Как уже говорилось, количество клеток в организме крупных животных гораздо выше, а для формирования опухоли теоретически достаточно одной трансформирующейся клетки. Этот парадокс более связан непосредственно с массой (как показателем количества клеток), нежели с ПЖ. Так, крайне онкоустойчивый африканский слон имеет 20 копий гена опухолевого супрессора TP53, включая частично активные 19 ретрогенов, тогда как у сходного с ним по ПЖ человека наличествует только одна копия TP53 и более высокий, чем у слона, уровень смертности от опухолей [34], что, ви-

димо, говорит о сильном отборе на онкоустойчивость у слонов.

Для нас интересны признаки, способствующие большой видовой ПЖ. Некоторые из них часто встречаются вместе (положительная ковариация). Одним из наиболее известных примеров является связь большой ПЖ с К-стратегией и/или наличием развитого мозга. В нестабильной или непредсказуемой окружающей среде преобладает г-стратегия, так как в этом случае ключевую роль играет способность быстрого размножения, а адаптационные механизмы, позволяющие конкурировать с другими организмами, ввиду быстро изменяющихся условий не столь важны [35, 36]. Характерными чертами г-стратегии являются высокая плодовитость, небольшие размеры, относительно короткое время жизни и способность быстрого и широкого распространения [37]. Так, насекомые являются абсолютными чемпионами и по видовому разнообразию, и по численности, и по местообитанию (это означает, что будут многочисленными и те, кто их ест, и соответственно те, кто ест насекомоядных). Они невелики по размерам (стать крупнее им не позволяют особенности дыхания и физико-химические свойства хитина). Относительно долгоживущие виды редки; в основном это эусоциальные насекомые [38]. Наиболее продвинутые муравьи живут столько же, сколько и землекопы (15–20 лет), избранные виды — столько же, сколько голые землекопы (свыше 30 лет) (см. обзор Shilovsky et al. [39]). Среди организмов, в ходе эволюции пришедших к г-стратегии, встречаются насекомые и травянистые растения, а также головоногие моллюски и некоторые млекопитающие (особенно небольшие грызуны). Если окружающая среда более или менее постоянная, то в ней преобладают организмы с К-стратегией, так как в этом случае на первое место выходит способность успешно конкурировать с другими организмами в условиях ограниченных ресурсов. Популяция К-стратегов, как правило, постоянна и близка к максимально возможной в данных условиях. Характерными чертами К-стратегов являются большие размеры, относительно долгий промежуток жизни и малое количество потомков, на воспитание которых отводится значительная часть времени [37, 40]. Типичными К-стратегиями являются крупные млекопитающие (слоны, бегемоты, киты), а также и животные с длительной родительской опекой (зубатые киты, человекообразные обезьяны и человек). Учитывая вышеупомянутую уязвимость сложных систем, у видов с К-стратегией должны развиваться и совершенствоваться

системы (программы), направленные на повышение надёжности и адаптивности, в том числе и обуславливающие увеличение ПЖ.

Способность организма обезвреживать обнаруживаемые АФК может являться важным фактором, определяющим индивидуальную и видовую ПЖ [41–43]. Известно, что у долгоживущих видов системы защиты от таких повреждений действуют гораздо более эффективно, чем у родственных видов с меньшей ПЖ. Ответственные за это программы, называемые также программами антистарения [44, 45], представляют собой сигнальные генные каскады, направленные на поддержание репарационной и антиоксидантной систем клетки [44, 46–50]. Таким образом, животные с большей ПЖ должны, при прочих равных условиях, обладать лучшей способностью реагировать на АФК и вызываемые ими повреждения ДНК. Это подтверждается, в частности, наличием положительной корреляции между активностью систем, вовлечённых в репарацию ДНК, и максимальной ПЖ млекопитающих [51, 52]. Представителем одной из наиболее явных клеточных программ антистарения является также система, связанная с транскрипционным фактором Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), управляющим экспрессией генов антиоксидантных и детоксифицирующих ферментов, которые в совокупности представляют собой мощную защитную систему клетки [44, 53, 54]. Так, например, у голого землекопа *Heterocephalus glaber* значительно снижен уровень Kelch-подобного ESN-ассоциированного белка 1 (Keap1) и белка, содержащего  $\beta$ -трансдуциновые повторы ( $\beta$ -TrCP). Поскольку они подавляют активность транскрипционного фактора Nrf2, ответственного за экспрессию многих антиоксидантных и детоксифицирующих ферментов, это обуславливает более высокий уровень антиоксидантной защиты и более медленное накопление повреждений (а значит, и замедление старения) у голого землекопа [53].

Также для многих долгоживущих видов часто характерна групповая организация социума, характеризующаяся сложными формами поведения и социального взаимодействия (социальный интеллект). Сложное поведение требует развитого мозга. Среди млекопитающих высокий коэффициент энцефализации наблюдается у человекообразных, китообразных и хоботных [55, 56]. Более того, у человека и слонов наблюдается наибольшее относительное увеличение массы мозга во взрослом состоянии [57], что служит одним из оснований предположить неотению у человека [8, 44]. Наоборот, у шимпанзе относительное увеличение

массы головного мозга в постнатальный период значительно меньше, чем у человека [58, 59]. Мозг *H. sapiens* растёт примерно в течение 15 лет после рождения, достигает 95% размера взрослого человека между 7 и 11 годами и только затем завершает последние 5% роста. Объём мозга шимпанзе достигает объёма мозга взрослого животного к 5 годам [57–59]. Для сравнения, у большинства млекопитающих масса мозга при рождении составляет около 90% массы у взрослого.

Некоторые гены, связанные с первичной микроцефалией у человека, находятся под давлением положительного отбора у человекообразных обезьян [60] и китообразных, эти виды имеют высокие коэффициенты энцефализации [61]. У *Microchiroptera* в ходе эволюции стали меньше размеры по сравнению с крыланами (*Megachiroptera*), наряду с появлением специализированных умений (экология) [62], а также совершенствованием способности к полёту. Такая повышенная метаболическая нагрузка сопровождается положительным отбором генов пути окислительного фосфорилирования (OXPHOS) [63]. При этом в отличие от других таксонов, несмотря на уменьшение массы, ПЖ *Microchiroptera* не только не снижается, но, наоборот, растёт. В результате при сходстве величины максимальной ПЖ в таксонах (44 и 41 год у *Mega-* и *Microchiroptera* соответственно) различие в размерах (массе) у видов с этой ПЖ (*Pteropus giganteus* и *Myotis brandtii* соответственно) колоссальны (в 100 раз). Видимо, *Microchiroptera* разработали собственные пути достижения долголетия не только по сравнению с представителями других отрядов, но и относительно *Megachiroptera*. Один из возможных механизмов предложен *Vysokikh et al.* [43]. Предполагается, что митохондрии, как органеллы, которые производят наибольшее количество АТФ и митохондриальных АФК (мтАФК) в живых клетках, оснащены универсальным механизмом, который может полностью предотвратить производство мтАФК [43]. Этот механизм заключается в мягкой деполяризации внутренней митохондриальной мембраны с целью снижения мембранного потенциала до уровня, достаточного для образования АТФ, но недостаточного для генерации мтАФК. У короткоживущих животных (например, мышей) старение сопровождается инактивацией механизма мягкой деполяризации, что приводит к хроническому отравлению организма мтАФК. Однако у долгоживущих голого землекопа (ПЖ 32 года) и летучих мышей *Carollia perspicillata* (ПЖ 17 лет) умеренная деполяризация сохраняется ещё много лет [43].

То есть технически любое животное может выработать в ходе эволюции эффективную защиту от производства мТАФК. Но делают это только те виды, для которых выбор между двумя механизмами деполяризации стал критичен, на которые действует особенно сильный отбор на продление жизни. А действует он на защищённых животных, таких как летучие мыши (способность к полёту – великолепная защита от хищников) и голые землекопы (репродуктивные особи превосходно защищены социальностью и подземным образом жизни).

### МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ДОЛГОЛЕТИЮ

Для оценки успешности долголетия вида в относительных величинах используют различные математические показатели. За основу берут используемые повсеместно кривые выживания (*pace and shape of aging*) [18], хотя для многих животных они отсутствуют, например для гренландского кита (ПЖ около 210 лет). Кривая выживания представляет собой последовательность числовых значений ПЖ. Согласно Jones et al. [18], приводящим данные выживания 45 видов животных и растений, информативными показателями, полученными на основе анализа кривых, являются предрасположенность к долголетию и устойчивость к старению.

На первый взгляд, демографические траектории у животных варьируют в широких пределах. Однако их можно разделить на 4 группы по степени «накопления смертности», определяемой как отношение смертности в терминальном возрасте к средней ( $\Delta C_{95}$ ) [64]. Так, для человека, относящегося к группе IV, данное отношение максимально, составляя 23 – для японок, 13,5 – для шведок и 7,5 – для индейцев аче (см. табл. 1). Столь выраженный рост относительной смертности у человека с возрастом появился в значительной степени за последнее столетие в связи с ростом величины ПЖ<sub>95</sub>. Также высоким показателем (8 и 7,5 соответственно) характеризовались содержащиеся в неволе гуппи (рыбы) и находившийся на грани вымирания (и соответственно содержащийся в зоопарках под усиленным уходом) баллийский скворец. Следующая группа III также очень гетерогенна и включает в себя козатку, льва, копытных, бабуина, шимпанзе и насекомых. Группа II характеризуется невысоким отношением смертности в терминальном возрасте к средней (от 2,5 – у домашней овцы до

1,3 – у ястреба). Наконец, самая многочисленная группа I не характеризуется сколь-нибудь значительным изменением смертности с возрастом (от 1,1 – у крокодила до 0,5 – у черепахи), фактически представляя собой нестареющие виды. Из анализа графиков Jones et al. [18] представляется очевидным, что многие животные подпадают под 95%-ную отсечку задолго до достижения максимальной ПЖ. Это не снижает достоверность анализа, если перед этим уже произошло значительное повышение смертности (как, например, в группах III и IV) (табл. 1). Для повышения адекватности анализа мы рекомендовали дополнительно применять показатель относительного разброса ПЖ – коэффициент вариации ПЖ [44, 65]. Сильное его повышение у одних видов по сравнению с другими может свидетельствовать о том, что, помимо непрерывного воздействия растущей с возрастом компоненты смертности (медленного фенотипа), на распределение смертности с сопоставимой силой влияет какой-либо другой неблагоприятный фактор (болезни, давление хищников, неблагоприятные условия существования). Примечательно, что коэффициент вариации ПЖ для современных людей из развитых стран, рассчитанный нами [65] с использованием исходных данных [18], соответствует таковому, рассчитанному для современных людей из развитых стран ранее в работе группы Gavrilova et al. [66].

**Коэффициент долголетия.** Способность противостоять возрастным деструктивным процессам у млекопитающих хорошо исследована и определяется коэффициентом долголетия (видовая ПЖ с учётом массы тела). LQ представляет собой отношение наблюдаемой максимальной ПЖ к прогнозируемой (т.е. полученной в результате линейной регрессии зависимости величины продолжительности жизни в годах от логарифма массы в килограммах) [3, 4, 67]. Прогнозируемая ПЖ может быть рассчитана с помощью аллометрического уравнения Austad и Fischer [3] для нелетающих плацентарных млекопитающих ( $y = 10,67 * m_{(кг)}^{0,189}$ ) или уравнения Prothero и Jurgens [68] для всех млекопитающих ( $y = 5,3 * m_{(кг)}^{0,174}$ ).

Собственно, LQ является одной из первых попыток выражения успешности долголетия (насколько эффективно были использованы способствующие большой ПЖ признаки) в относительных величинах (через массу). Но этот показатель не очень применим к рукокрылым. Летучие мыши, занявшие ту же нишу, что и птицы (эволюционно наиболее молодая группа позвоночных), являются чемпионами по LQ среди млекопитающих. Однако их LQ сверхвысок

Таблица 1. Характеристики кривой выживания и распределения продолжительности жизни у позвоночных

Вид	Класс	ПЖ <sub>95</sub>	ПЖ <sub>95</sub> / ПЖ <sub>макс</sub>	LQ, %	КВ <sub>ПЖ</sub> , %	ΔC <sub>95</sub>	Группа
<i>Gopherus agassizii</i>	Ре	64	0,80	–	<b>160,0</b>	0,6	I
<i>Lacerta vivipara</i>	Ре	6	0,55	–	<b>69,3</b>	1,1	I
<i>Crocodylus johnsoni</i>	Ре	40	0,80	–	<b>194,5</b>	1,5	II
<i>Poecilia reticulata</i> *	Р	3,17	0,63	–	<b>26,5</b>	8	IV
<i>Parus major</i>	П	4	0,26	–	<b>54,4</b>	1,0	I
<i>Ficedula albicollis</i>	П	5	0,51	–	<b>40,1</b>	1,1	I
<i>Accipiter nisus</i>	П	8	0,40	–	<b>69,9</b>	1,3	II
<i>Cygnus olor</i>	П	16	0,23	–	<b>76,5</b>	2,2	II
<i>Apus melba</i>	П	16	0,62	–	<b>53,2</b>	2,4	II
<i>Fulmarus glacialisoides</i>	П	33	0,73	–	<b>29,6</b>	7	IV
<i>Leucopsar rothschildi</i> *	П	18	0,72	–	<b>66,1</b>	7,5	IV
<i>Marmota flaviventris</i>	М	11	0,52	124	<b>87,0</b>	1,4	II
<i>Microtus oeconomus</i> *	М	0,92	0,51	61	<b>62,4</b>	2,0	II
<i>Ovis aries</i> *	М	12	0,53	82	<b>53,5</b>	2,5	II
<i>Rupicapra rupicapra</i>	М	9	0,51	71	<b>72,3</b>	3,5	III
<i>Pan troglodytes</i>	М	49	0,82	271	<b>97,62</b>	3,5	III
<i>Cervus elaphus</i>	М	17	0,63	108	<b>68,2</b>	4	III
<i>Capreolus capreolus</i>	М	13	0,74	77	<b>72,1</b>	4,6	III
<i>Papio cynocephalus</i>	М	24	0,60	135	<b>77,2</b>	4,8	III
<i>Panthera leo</i>	М	17	0,63	90	<b>76,2</b>	5,5	III
<i>Orcinus orca</i>	М	59	0,66	176	<b>53,7</b>	5,5	III
<i>Homo sapiens</i> ; охотники-собиратели	М	81	0,66	526	<b>101,2</b>	7,5	IV
<i>Homo sapiens</i> ; 1881 г.р.	М	89	0,73	526	<b>57,9</b>	13,5	IV
<i>Homo sapiens</i> ; 2009 г.р.	М	89	0,73	526	<b>15,5</b>	23	IV

Примечание. Данные сгруппированы по классам позвоночных и затем по уменьшению смертности ΔC<sub>95</sub> (и, соответственно, по уменьшению порядкового номера в таблице Jones et al. [18]) в пределах каждого класса. LQ – коэффициент долголетия, выраженный в %. Виды разделены на 4 большие группы по степени «накопления смертности» (определяемой как отношение смертности в терминальном возрасте к средней): рост смертности отрицательный или отсутствует (I); слабо выраженное увеличение (II); выраженное увеличение (III); сильное увеличение с возрастом (IV). Условные обозначения: М – млекопитающие, П – птицы, Р – рыбы, Ре – рептилии, ПЖ<sub>макс</sub> – максимальная ПЖ, КВ<sub>ПЖ</sub> – коэффициент вариации ПЖ (выделено полужирным), ПЖ<sub>95</sub> – терминальный возраст, когда лишь 5% когорты остаются в живых, ΔC<sub>95</sub> – отношение смертности в терминальном возрасте (ПЖ<sub>95</sub>) к средней.

\* Вид наблюдали в неволе.

потому, что для получения способности к полёту неизбежны перестройки анатомии, ведущие к сильной потере веса, а также потому, что полёт повышает защищённость (как и у птиц) и этим способствует эволюции долгой жизни. Это характерно и для птиц. Коэффициент долголетия никак не учитывает продолжительность периода фертильности и физическую силу (как показатель поддержания здоровья в поздних возрастах [продолжительности здоровой жизни]). А ведь, например, у гренландского кита они могут сохраняться в течение двух столетий. Таким образом, LQ является донельзя упрощённой моделью героуспеха, учитывающей только видовую ПЖ и массу тела.

**Базальный уровень метаболизма и некоторые его модификации.** Ещё одним показателем, связанным с долголетием, является скорость потребления кислорода, величина, положительно коррелирующая с массой тела (и ПЖ). При этом относительный уровень метаболизма (потребление кислорода на единицу массы тела), рассчитываемый по уравнению Kleiber [69], отрицательно коррелирует с ПЖ.

**Коэффициенты, рассчитываемые на основании соотношения аминокислот в митохондриальных белках.** Kitazoe et al. [70], проводя филогенетический анализ особенностей белкового состава митохондрий у млекопитающих, сильно различающихся по максимальной ПЖ, предложили уточнение связи базального уровня метаболизма с ПЖ. Авторы ввели таксон-специфический параметр  $\alpha$ , который входит в формулу «метаболической мощности» митохондрии:  $mtMR = A * M^{(B-1)/\alpha}$  (где  $A$  — коэффициент пропорциональности). Параметр  $\alpha$  характеризует стабильность белков внутренней мембраны митохондрий. Удобна и другая характеристика метаболической мощности митохондрии, которая определяется, как потребление кислорода на единицу массы организма в единицу времени (basal rate of oxygen consumption) и обозначается  $mtBRO_2$ . С точностью до константы  $A$  эти характеристики связаны соотношением  $mtMR\alpha = mtBRO_2$ , где  $1 \leq \alpha \leq 8$  (для разных отрядов млекопитающих). Если в целом  $mtMR$  характеризует энергетические потребности, обусловленные особенностями существования видов в определённой экологической нише, то  $\alpha$  определяется особенностями аминокислотного состава митохондриальных белков и взаимодействием белков митохондриальной мембраны [70]. В митохондриях Tetrapoda кодируется 13 белков, их суммарная длина почти не меняется и близка к 3788 а.о. В них чаще других встречаются остатки лейцина и сравнительно часто —

остатки изолейцина, фенилаланина, серина и треонина. Мы предлагаем использовать индекс, который является средним абсолютным значением коэффициентов корреляции между частотами встречаемости в промилле, когда усреднение происходит по 10 парам аминокислот (по два из пяти: F, I, L, S, T), что отображает давление положительного отбора в период формирования соответствующей таксономической группы.

В ходе эволюции позвоночных снижается способность и к регенерации. В лаборатории ИППИ РАН совместно с лабораторией А. Зарайского был обнаружен ген *c-Answer*. Кодированный им белок отвечает за регенерацию у амфибий. Но у млекопитающих этот ген не сохраняется, что, видимо, способствует (за счёт снижения активности Fgf8) развитию переднего мозга — яркому отличительному признаку высших позвоночных [71]. Известны гены, связанные с сохранением ювенильных признаков у взрослых животных, неотении (см. обзор Skulachev et al. [8]). Зачастую, однако, гены, играющие негативную роль для долголетия, настолько незаменимы, что не могут быть выключены и достаточно консервативны в эволюции. Такова, например, киназа гликогенсинтазы бета ( $GSK3\beta$ ), ответственная за негативную регуляцию транскрипционного фактора Nrf2, который индуцирует экспрессию белков антиоксидантной защиты и детоксикации. При этом уровень экспрессии Nrf2 снижается с возрастом во всех тканях у млекопитающих (см. обзор Shilovsky [72]).

Ещё одним вариантом различий у коротко- и долгоживущих видов является наличие дополнительных изоформ у важных для функционирования организма белков. Так, тафацин отвечает за ремоделинг фосфолипида кардиолипина, играющего важную роль в поддержании оптимальной структуры и функции митохондрий, взаимодействующего со многими белками внутренней мембраны митохондрий, тем самым способствуя формированию дыхательных суперкомплексов и оптимизируя биоэнергетику митохондрий (см. обзор Shilovsky et al. [73]). Вариации пропорций изоформ этого фермента могут вызывать тяжёлые заболевания, такие как синдром Барта. Показано, что, помимо обнаруженного практически у всех видов обычного («стандартного») тафацина (содержащего 262 а.о.), у наиболее долгоживущих приматов (гоминид) есть ещё одна уникальная изоформа, содержащая в середине вставку из 30 а.о., соответствующая пятому экзону гена *Taz* [74]. Изучая распространение этой изоформы ( $\Delta 5$ ) у других млекопитающих биоинформатическими

методами, мы обнаружили, что, действительно, она характерна только для высших приматов. Однако она присутствует и приблизительно у половины представителей семейства мартишковых (с секвенированным и собранным геномом), являющегося сестринским гоминидам на эволюционном древе. У второй же половины нами была обнаружена (помимо «стандартной» в 262 а.о.) другая изоформа (названная нами нестандартным тафацином, НТ1). Эта форма (как и обнаруженная далее НТ2) не содержала участка, соответствующего экзону 5 ( $\Delta 5$ ), но содержала изменённые области в С-концевой части, возникающие в результате сдвигов рамки считывания относительно полноразмерного транскрипта *Taz* после пропуска экзона 9 или сохранения интрона между экзонами 10 и 11 [75]. Общей для двух этих форм является последовательность GDAQ/ESPD/S, специфичная для тафацина. Таким образом, можно было предположить наличие у высших приматов конкуренции двух изоформ, в которой победила форма  $\Delta 5$ , так как НТ1 у гоминид уже не встречается. Выяснилось, что, как и  $\Delta 5$ , так и НТ1, и НТ2 характерны для наиболее крупных и долгоживущих млекопитающих. У наземных НТ1 отмечена у крупных жвачных и мозолоногих, а также у слона, а НТ2 – у носорога и двух наиболее крупных рукокрылых. У морских млекопитающих (отличающихся и большими размерами и ПЖ) обязательно встречается (помимо классического тафацина) какая-либо из этих форм НТ. Из наземных хищных, однако, у кошкообразных такой модификации не обнаружено, тогда как у собакообразных на месте областей, соответствующих экзонам 10 и 11, в основном отмечены длинные неупорядоченные участки, не содержащие, однако, повторяющихся от вида к виду последовательностей. Лишь у самых крупных из наземных хищных (медвежьих) эта изоформа (НТ2) присутствует. Любопытно отметить, что в надотряде эуархонтоглиров изоформа НТ1 отмечена не только у крупных и долгоживущих приматов, но избирательно и у крупных и/или долгоживущих Glires (бобер, голый землекоп, а, кроме того, способный впадать в спячку при отрицательной температуре суслик *Urocyon parrii*). Возможно, такие изоформы тафацина обеспечивают оптимальный баланс между повышенной биохимической активностью митохондрий (в результате определённых условий окружающей среды или питания) и высокой ПЖ; и функциональная роль таких изоформ связана с модификацией первичной и вторичной структур на их С-концах.

**Социальность и индекс массы неокортекса ( $C_R$ ).** Социальность имеет глубокие эволюционные

корни и наблюдается от одноклеточных организмов до многоклеточных животных [76]. Социальные виды могут иметь большую ПЖ и более успешно адаптироваться к изменению условий среды обитания по сравнению с одиночными. В частности, социальность может приводить к появлению в популяции пострепродуктивных особей, характерных, например, для человека и косаток. Она характерна для многих батиергид, приматов, копытных и хищных, в том числе морских.

Большинство примитивных приматов, относящихся к подотряду мокроносых, Strepsirrhini (лемуры, галаго и лори), являются социальными (58,1% видов) [77]. Остальные демонстрируют сложную и часто изменчивую социальную организацию, где лишь 7% видов ведут одиночный образ жизни, а ещё 34,9% видов иногда живут парами или группами. Это противопоставляется прежним данным о том, что около половины видов мокроносых ведут одиночный образ жизни, и подтверждает предположение, что даже предок всех приматов был социальным, а не одиночным [77]. Предпринимались попытки определить и выразить числом понятие социальности и социального интеллекта. Так, Dunbar [78] проверял гипотезы, согласно которым размер головного мозга у приматов может быть пропорционален: 1) проценту фруктового рациона (чтобы добыть фрукт, приходится решать более сложную задачу, чем при питании травой и листьями); 2) площади участка, занимаемого индивидом или социальной группой (в гектарах); 3) среднему дневному переходу (в метрах); 4) размеру группы. В итоге справедливым оказалось четвёртое предположение, согласно которому размер группы приматов, с которыми может поддерживать связь отдельная особь, является логарифмической функцией размера головного мозга. Однако размер всего мозга не мог быть достоверным индикатором, т.к. известно, что мозг у большинства приматов перестаёт расти намного раньше, чем тело (человек в этом плане является одним из редких исключений) (см. обзор Skulachev et al. [8]). В связи с этим Dunbar [78] за критерий «качества» мозга взял зависимость отношения массы неокортекса ( $C_R$ ) к остальной массе мозга от среднего размера группы приматов ( $N$ ) различных родов:

$$\log_{10} N = 0,0093 + 3,389 \log_{10} C_R.$$

Для человека, если принять, что индекс массы неокортекса человека составляет 7–10, получается, что размер «стаи» людей,

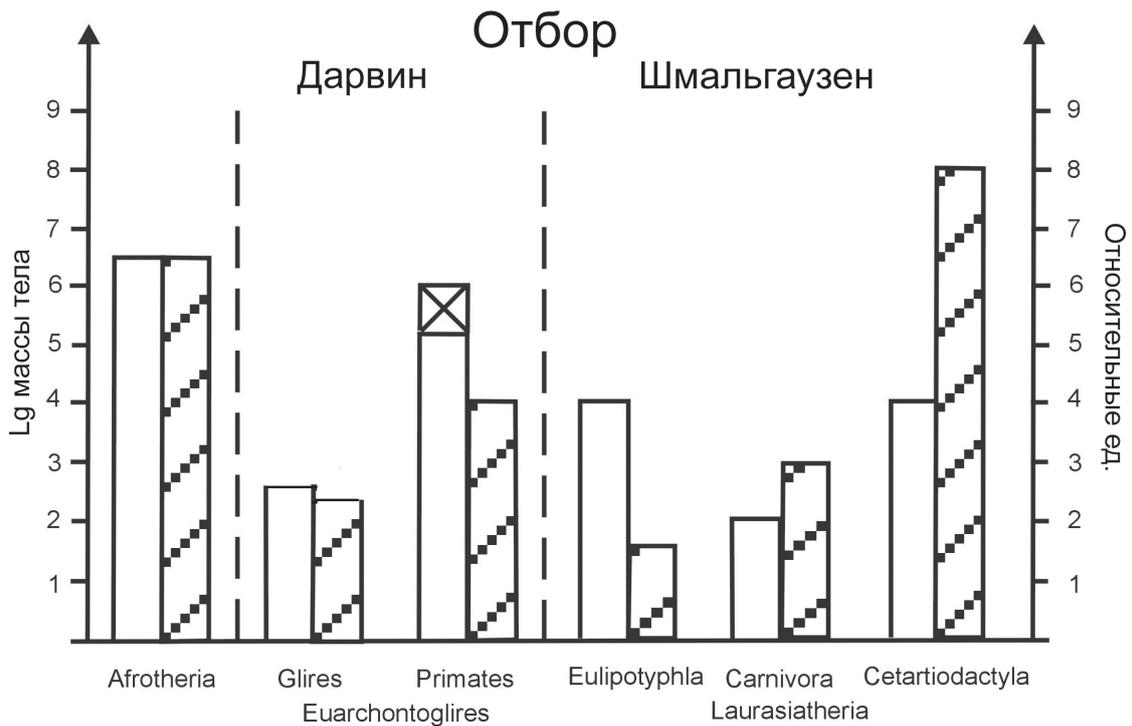
поддерживающих социальные связи, равен 120–180 человек, в среднем – 150, что и может считаться максимальным уровнем данного показателя среди приматов.

**Размер мозга и размер тела. Цефализация.** Мозг непосредственно отвечает за взаимодействие животного с окружающей средой, определяя выбор действий в меняющихся условиях [79, 80]. Однако размер мозга ограничивается энергетическими потребностями, которые считаются универсальными для всех позвоночных, и, таким образом, является «компромиссом» между приспособляемостью и универсальными ограничениями роста энергетических затрат [69, 81, 82]. Размер мозга зависит от размера тела в соответствии со стандартным линейным аллометрическим степенным законом. Коэффициент масштабирования (наклон) этой аллометрии относительно стабилен для позвоночных (между  $2/3$  и  $3/4$ ) [83]. Smaers et al. [56] использовали двумерное байесовское многопиковое моделирование Орнштейна–Уленбека (bivariate Bayesian multipeak Ornstein–Uhlenbeck modeling) в сочетании с филогенетическим анализом ковариации для выявления изменений как в наклоне, так и в точке пересечения линий регрессии эволюционной аллометрии (массы мозга и тела). Были изучены взаимосвязи между мозгом и телом у 107 вымерших видов и 1311 существующих из 21 отряда млекопитающих. Выяснили, что аллометрические сдвиги ковариации размеров мозга и тела в эволюции млекопитающих имеют место у приматов, хищных и сумчатых. Наклон линии регрессии для предков млекопитающих составляет 0,51 и сохраняется в рано отделившихся отрядах, таких как златокроты, тенреки, слоновые землеройки, слоны, дюгоны и ламантины, даманы, а также у ленивцев (*Pilosa*), броненосцев (*Cingulata*), тупай, лагоморфов, белок, летающих лемуров и долгопятов [56]. Сдвиги наклона обычны и характеризуют как раннюю, так и позднюю диверсификацию. Самые ранние сдвиги наклона произошли вблизи границы мелового периода и палеогена (K-Pg; ~ 66 млн лет назад), и все они указывают на сдвиг в сторону более высокого наклона. Эта временная кластеризация предполагает, что изменения в относительной траектории роста размера мозга и тела были фундаментальными для расхождения отрядов млекопитающих после массового вымирания на границе мел-палеоген. Это согласуется с паттерном, наблюдаемым у птиц [84], предполагая, что экологическая радиация и последующее расширение ниши после массового вымирания на границе мел-палеоген сыграли важную роль в формировании траекторий, по которым

и птицы, и млекопитающие стали классами позвоночных с самым большим мозгом.

Используя самый большой набор ископаемых и существующих до сих пор собранных данных, Smaers et al. [56] обнаружили, что сдвиги аллометрического наклона (ковариация размера тела и мозга) происходят при основных переходах в эволюции млекопитающих и часто в первую очередь характеризуются заметными изменениями в размерах тела. Результаты показывают, что млекопитающие с самым большим мозгом достигли больших относительных размеров мозга сильно различающимися путями. Слоны представляют собой простейший случай, поскольку они произошли непосредственно от предков млекопитающих и достигли большого относительного размера мозга за счёт значительного увеличения размера своего тела при (ещё более быстром) увеличении размера мозга. У хищных увеличение размера мозга шло быстрее, чем размера тела. У зубатых китов и дельфиновых относительный размер мозга увеличивался ступенчато. Так, у зубатых китов по сравнению с предшествующими китообразными уменьшился размер мозга и тела, при этом размер тела уменьшился быстрее, чем размер мозга. У ластоногих значительное уменьшение наклона по сравнению с другими плотоядными произошло в первую очередь из-за уменьшения дисперсии размера мозга по сравнению с дисперсией размера тела. Это предполагает дивергентный отбор по размеру тела, на который, скорее всего, повлиял переход к полуводной нише [56].

Общая схема такого рода исследований признаков, влияющих на ПЖ, приведена на рис. 1 на примере изучения сопряжённости изменения массы тела. Так, исследуемый признак может сопоставляться с массой тела, обычно приводимой в логарифмической шкале на левой оси ординат (штрихованные столбцы на рис. 1). В парных к ним незаштрихованных столбцах приведено изменение изучаемого показателя в относительных единицах (отмечается на шкале на правой оси ординат). На основании сопоставления скоростей изменения этих показателей (например, массы тела и мозга) и делается вывод о наличии движущего (дарвиновского) или стабилизирующего (шмальгаузенского) отбора. Так, на схеме разобран случай, когда признак по-разному ведёт себя в разных (над)отрядах млекопитающих. У большинства хищных и китопарнокопытных наблюдается резкий рост массы тела со стабильным установившимся отношением скорости роста массы тела и мозга (угол наклона соответствующей линии регрессии). Эволюционная



**Рис. 1.** Анализ сопряжённого изменения признаков в различных таксонах млекопитающих. Заштрихованные столбцы – масса тела у представителей данного таксона (в логарифмических координатах); незаштрихованные – ковариация массы мозга и тела (в относительных единицах). Диагональным крестом на незаштрихованном столбце у приматов отмечен случай резкого изменения ковариации (снижение размеров тела при резком росте размеров мозга у *Homininae*) (построено по данным из статьи Smaers et al. [56])

траектория приматов была сложной, начиная с двух последовательных уменьшений угла наклона (отражающих одновременное увеличение размера мозга и тела) у обезьян и человекообразных обезьян, за которыми следует наиболее заметное из наблюдаемых в исследовании Smaers et al. [56] увеличение наклона (одновременное уменьшение размера тела при увеличении размера мозга) у *Homininae* (отмечено диагональным крестом на рис. 1).

Аналогичную модель возможно применять для сопоставления параметров организма (масса, ПЖ и т.д.) и скорости эволюции генов, играющих важную роль в этих процессах. Быстрое накопление нуклеотидных замен в гене будет приводить к изменению физических свойств кодируемого им белка, а в некоторых случаях – даже к его потере, превращению его в псевдоген и утрате синтении. В случае стабилизирующего отбора замен в гене накапливается гораздо меньше. При это преобладают синонимичные замены, не приводящие к изменению аминокислотной последовательности белка. Таким образом, методы бионформатики позволяют выявлять различия в нуклеотидной последовательности генов и аминокислотной последовательности белков между видами, в том числе долго- и короткоживущими, а также

эволюционно успешными и неуспешными. Они позволяют выявить корреляции того или иного признака с долголетием, оценить и сравнить скорость, с которой этот признак развивается в том или ином таксоне (в настоящей работе приведена оценка такого признака, как цефализация у млекопитающих, или отдельно социализация, но как более локальный тренд в отряде приматов). Перспективно изучение исчезновения в ходе эволюции некоторых генов (в зависимости от поставленной задачи – у всех или у определённой доли) у короткоживущих животных, но сохранение у долгоживущих и наоборот [85]. Разработанная Rubanov et al. [85] математическая модель позволяет сравнивать скорость эволюции генов, ответственных за изучаемый признак, показать наличие/отсутствие положительного дарвиновского отбора по соотношению консервативных и неконсервативных замен нуклеотидов, выявить наличие/отсутствие того или иного гена/признака. При этом возможно варьировать исходные требования к частоте встречаемости гена в любых двух сопоставляемых группах животных. Это, например, амниоты против амниот, *Aroda* против четвероногих, короткоживущие против долгоживущих и т.д., которые в дальнейшем именуется «нижним»

и «верхним» множествами. Эти группы могут быть созданы на основе любого признака, который присутствует у низших видов, но не присутствует у высших видов [85].

**Эволюция млекопитающих как таксона.** Совершенствуясь в ходе эволюции и обеспечивая себе эволюционный успех, таксоны могут обретать одни способствующие долголетию признаки, теряя при этом другие. Рассмотрим это на примере эволюции млекопитающих. Для предшествующих им амниот (рептилий) характерны относительно большая ПЖ и низкий уровень метаболизма, а также способность ещё снижать его в холодное время года.

Динозавры и млекопитающие появились практически одновременно, в триасе, около 230 млн лет назад. Тем не менее лишь с практически полным вымиранием динозавров на рубеже мел-палеогена (66 млн лет назад) млекопитающие начинают играть важную роль в биоценозах, и лишь спустя ещё 700 000 лет появляются более или менее крупные виды млекопитающих (размером крупнее кошки, а не крысы). В связи с этим представляет интерес работа, посвящённая сравнению кривых выживания у человека и некоторых динозавров. Используя воссозданные демографические данные, была тщательно интерпретирована динамика старения динозавров *Albertosaurus sarcophagus*, *Tyrannosaurus rex* и *Gorgosaurus libratus* [86] на основе восстановленных таблиц дожития [87–89]. Несмотря на то что максимальная ПЖ динозавра меньше ПЖ человека, однако в относительных единицах (процентах от максимума) кривая смертности у динозавров гораздо более пологая, чем у млекопитающих и сходна с таковой у птиц (см., например, Jones et al. [18]).

Неизбежные на стыке эпох переходные формы будут, сохраняя достоинства предыдущих форм, содержать все недостатки как прошлых, так и настоящих таксонов, что будет обуславливать сниженную адаптивность переходных форм (например, группы однопроходных у млекопитающих, вне зависимости от их ПЖ). Newham et al. [90] изучали ископаемые останки зубов отдельных представителей древних млекопитающих, живших ~200 млн лет назад. Были просканированы около 200 окаменелостей зубов *Kuehneotherium* (14,9–32,7 г; в среднем 23,8 г) и *Morganucodon* (животного массой 10,7–25,0 г (в среднем 17,9 г), древнейшего млекопитающего, второго после признанного недавно [91] млекопитающим базилодона). Изучая линии Ретциуса на поперечных шлифах образцов, возникающие в процессе появления новых слоёв эмали по мере развития зуба, подсчитывали количество «годовых колец». Так, ПЖ *Morganucodon* со-

ставила 14 лет, а *Kuehneotherium* – до 9 лет. Для сравнения, мыши и землеройки, современные млекопитающие таких же размеров, живут в дикой природе год, редко два, а максимальная ПЖ мыши, согласно базе данных AnAge, составляет 4 года. Считается, что ключевые характеристики млекопитающих, в том числе их теплокровность, эволюционировали примерно в то же время. Примитивные млекопитающие были более медлительными, а скорость кровотока в бедренных костях у них была гораздо ниже, чем у современных, хотя и выше, чем у рептилий. У *Morganucodon* и *Kuehneotherium* были жевательные зубы и относительно большой мозг.

Тем не менее для современных млекопитающих ( $n = 279$ ), современных нептицеподобных рептилий ( $n = 252$ ) и ископаемых млекопитающих (в логарифмическом масштабе) филогенетическая обобщённая регрессия наименьших квадратов для десятичных логарифмов максимальной ПЖ в дикой природе (в годах) и удельной скоростью метаболизма ( $\text{мл O}_2 \text{ кг}^{-1} \text{ч}^{-1}$ ) показывает, что ископаемые млекопитающие попадают в диапазон, характерный для современных рептилий. Наиболее близок к их максимальной ПЖ мышинный лемур *Microcebus murinus*, размер которого вторично уменьшился в ходе эволюции [92]. Только у ехидны *Tachyglossus aculeatus*, однопроходного с большой ПЖ и низкой скоростью метаболизма, отклонение от среднего значения всех млекопитающих превышает таковое значение для *Kuehneotherium*, но не для *Morganucodon*. Сравнения с помощью одностороннего филогенетического ковариационного анализа (ANCOVA) показывают, что наклоны регрессии для современных млекопитающих и рептилий статистически схожи ( $p = 0,35$ ), но их средние значения значительно различаются ( $p = 0,036$ ), при этом рептилии в среднем живут на 18,3 года дольше, чем млекопитающие с такой же массой тела.

**Эволюция долголетия.** Как уже отмечалось, в целом высокая ПЖ в природе встречается не очень часто, являясь, видимо, второстепенным по важности признаком. Большинство современных животных относится к типу членистоногих, животным небольшого размера, обусловленным хрупкостью формирующего их скелет хитина и особенностями их дыхательной системы. Действительно, представителей одного лишь семейства муравьёв насчитывается почти столько же видов, сколько млекопитающих и птиц вместе взятых.

Для нас интересны признаки, способствующие большой видовой ПЖ млекопитающих (в статье мы рассматриваем способность к росту и регенерации, скорость метаболизма, цефализацию, неотению). Успех млекопитающих как

таксона произошёл благодаря теплокровности, цефализации, а также увеличению размеров. Из этих трёх преимуществ наиболее благоприятным для долголетия оказался размер. Чем больше масса животного, тем дольше оно может жить. Усложнение структуры и достижение биологического прогресса идёт чрезвычайно различающимися путями и с разной эволюционной скоростью ответственных за эти признаки генов.

В каждом таксоне есть идиоадаптации, обеспечивающие его представителям успех, в том числе и обусловленные г- и К-стратегией и, соответственно, разной величиной ПЖ. Размер — это один из элементов К-стратегии. Действительно, малая ПЖ крупного животного делает его неконкурентоспособным. Однако

можно предположить, что такая корреляция не всегда эффективна. Сильное увеличение размеров делает животное более уязвимым к резкому изменению условий существования (ибо его потребность в ресурсах и чувствительность к изменению условий существования велики) [93–95].

Таким образом, сложившаяся в ходе эволюции видовая ПЖ является результатом баланса нескольких разнонаправленных эволюционных сил (представлены в систематизированном виде в табл. 1). Многие факты, обсуждаемые в статье (всё, что относится именно к эволюции старения, а не к физиологии), можно привязать к одному из пяти пунктов табл. 2. Та видовая ПЖ, которая в итоге формируется у данного вида, является результатом баланса этих пяти сил (табл. 2).

Таблица 2. Факторы эволюции продолжительности жизни (ПЖ)

Стратегии отбора	Проявления
1. Прямой отбор на замедление старения	при прочих равных условиях долгая жизнь всегда лучше короткой жизни (больше времени на размножение, значит выше приспособленность, она же генетический вклад в следующие поколения); именно поэтому нас и удивляет, почему в ходе эволюции сохраняется такой, казалось бы, очевидно вредный признак, как старение
2. Косвенный отбор на замедление старения	многие адаптации, повышающие защищённость организма от тех или иных опасностей, могут в качестве побочного эффекта приводить к продлению жизни; например, хорошая способность к регенерации, как у гидры и планарий, защищая от травм, может попутно и замедлить старение
3. Прямой отбор на ускорение старения	гипотеза феноптоза; предполагаемые механизмы: 1) старение ускоряет эволюцию каких-то полезных признаков (описан в аналитической модели «Басни о зайцах» [96]); 2) наследование ресурсов и родственный отбор, когда смерть родителя идёт на пользу потомкам (имеет место, например, у <i>Caenorhabditis elegans</i> и некоторых лососей) [97]
4. Косвенный отбор на ускорение старения	гипотеза антагонистической плейотропии Williams [98]; по-видимому, многие аллели, повышающие приспособленность в раннем возрасте (например, раннюю плодовитость), делают это ценой ускоренного снижения приспособленности в старших возрастах; отбор поддерживает такие аллели, потому что до старших возрастов всегда доживает меньше особей, чем до ранних, даже при отсутствии старения; а значит, общий ущерб для приспособленности от поздно проявляющихся вредных признаков всегда меньше, чем от рано проявляющихся («для отбора ранние признаки важнее поздних»); чем выше внешняя неизбирательная смертность, тем важнее для отбора ранние признаки по сравнению с поздними; поэтому защищённость способствует эволюции долголетия
5. Недостаточная сила прямого отбора на замедление старения	с возрастом вероятность дожить до данного возраста снижается даже у нестареющих, поскольку не бывает нулевой смертности (Medawar [99]); поэтому чем позднее проявляется вредный эффект аллеля, тем слабее отбор против него; рано или поздно обязательно наступает такой возраст, что отбор, отбраковывающий мутации, приносящие вред в этом возрасте и позже, уже не может противостоять дрейфу; такие мутации свободно накапливаются; Medawar называл это selection shadow (имея в виду возраст, до которого не достигает «свет» очищающего отбора); более общее название — drift limit (порог дрейфа); чем сильнее внешняя неизбирательная смертность, тем в более раннем возрасте находится порог дрейфа для вредных мутаций фиксированного уровня вредности; поэтому защищённость организма способствует эволюции долголетия

Практически во всех отрядах млекопитающих (гигантские носороги у непарнокопытных, гигантские хищные, хоботные и т.д.) гигантские виды вымерли, несмотря на то что их размеры делали их практически неуязвимыми. В других таксонах это были динозавры, гигантские черепахи и крокодилы, характеризующиеся крайне медленным старением (см., например, Jones et al. [18]). Многие водные животные (теряющие, по закону Архимеда, часть своего веса при сохранении массы) имеют крупные размеры [54]. Именно к водным и относится большинство долгоживущих млекопитающих (а также и долгоживущих животных в целом). Тем не менее увеличение размеров (и массы) является не очень эффективным триггером долголетия. Согласно расчётам Austad [4], в среднем увеличение массы в 16 раз даёт увеличение ПЖ всего лишь в 2 раза. Однако даже это правило работает не со всеми и не всегда. Например, домашняя кошка может жить более 30 лет, тогда как ПЖ у не имеющих врагов крупнейших кошачьих в зоопарках или дикой природе не превышает 25 лет.

К биологическому прогрессу млекопитающих привело появление теплокровности [100], обуславливающей гомойотермию, способность к относительно более быстрому передвижению и внесезонную активность. Млекопитающие обладают также значительно большей способностью к устойчивой аэробной активности по сравнению с экзотермическими животными [100]. Ещё одной причиной успеха явилось резкое усиление цефализации, связанное с развитием нового отдела ЦНС, коры головного мозга, обуславливающей новые уровни сложности нервной деятельности [55, 56, 101]. У птиц и млекопитающих независимо развился мозг относительно большего размера, чем у других классов позвоночных. Этому способствовало ослабление фенотипической интеграции между размером мозга и размером тела, что привело к увеличению доступной изменчивости и повышению гибкости в ответе на отбор [56, 102].

Обратной стороной этих бонусов является соответственно резко возросший уровень продукции окислительных радикалов митохондриями (а, следовательно, и скорости старения) и появление большей доли неделящихся дифференцированных клеток (вследствие ограничения роста организма) с одновременным снижением в ходе эволюции способности к росту и регенерации. Согласно Шмальгаузену [103], это в итоге способствует накоплению возрастных повреждений и, соответственно, развитию заболеваний, в том числе нейродеге-

неративных. У млекопитающих и птиц много делящихся, не дифференцированных клеток (мультипотентных, олигопотентных и унипотентных), потому что их сложные ткани быстро изнашиваются и нуждаются в обновлении. Регенерация традиционно подразделяется на репаративную и физиологическую. Животные с высоким уровнем метаболизма сделали ставку на физиологическую регенерацию (обновление тканей), потому что репаративная не поддерживалась отбором. Теплокровное животное, получившее серьёзную травму, не может полноценно питаться и восполнять энергетические потери, а значит погибнет раньше, чем могли бы запуститься и реализоваться процессы восстановления потерянной части тела.

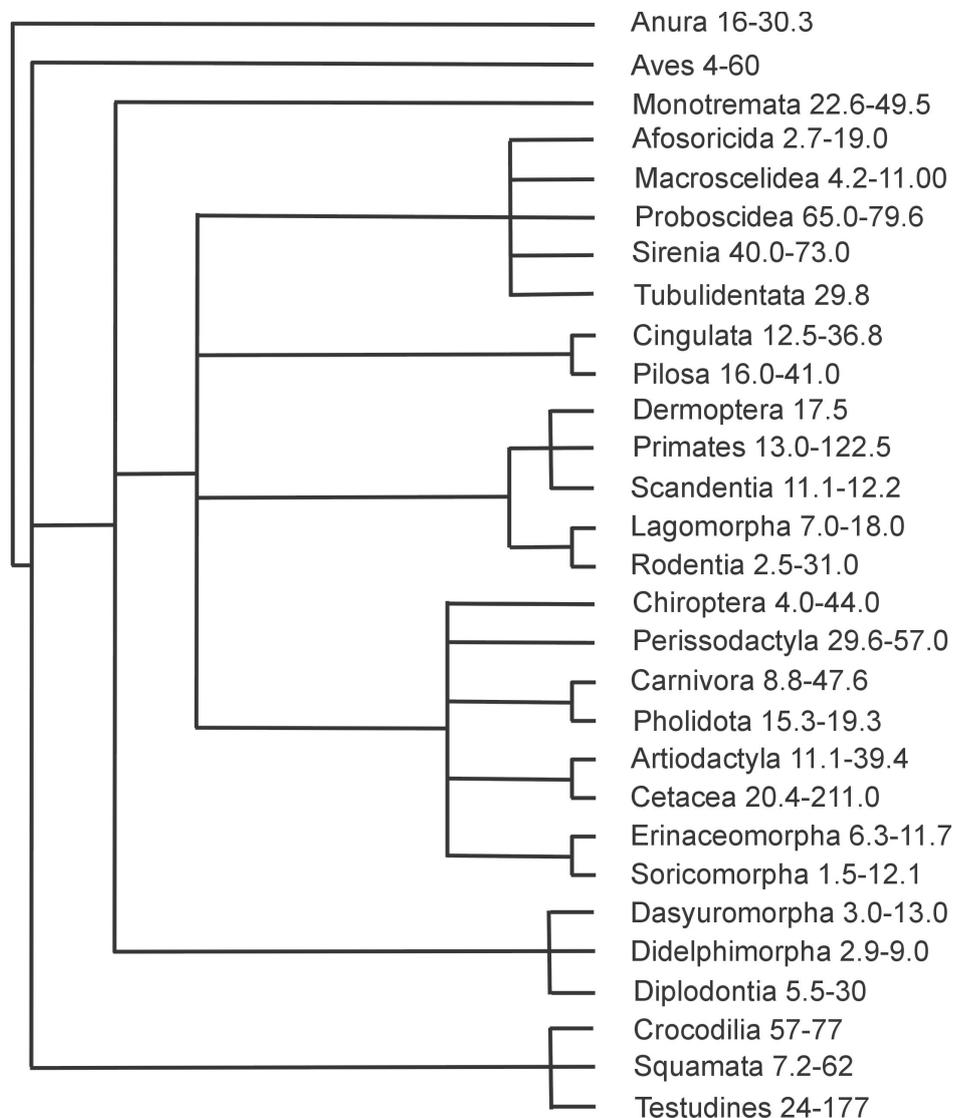
Таким образом, как гомойотермия, так и цефализация способствуют снижению потенциальной максимальной ПЖ. Только самые крупные из китов имеют оценку ПЖ, равную таковой у некоторых долгоживущих костных рыб (морского окуня и некоторых карповых), но даже близко не дотягивающую до рекордов по ПЖ среди хрящевых рыб (уже упоминавшихся ранее некоторых акул). Остальные виды млекопитающих (за исключением человека) не способны преодолеть даже столетний рубеж.

Одним из следствий является показательная кривая выживания млекопитающих, характеризующаяся быстрым ростом смертности (начиная с определённого возраста) и выраженным превышением смертности в возрасте ПЖ<sub>95</sub> по сравнению со средним показателем смертности. Эта величина (смертности в возрасте ПЖ<sub>95</sub> к средней смертности) является одним из показателей скорости демографического старения (увеличения вероятности смерти с возрастом). Аналогичное повышение наблюдается только у животных, состоящих из постмитотических клеток и имеющих малые размеры (в первую очередь насекомых) [18]. В других таксонах животных, рассмотренных в данной работе (стрекающих, птиц, рептилий, а также, по некоторым оценкам [86], у динозавров), кривая смертности не имеет столь крутого подъёма с возрастом.

Существуют группы млекопитающих с низким эволюционным успехом, но высокой ПЖ. Это касается современных примитивных млекопитающих. Согласно крупнейшей базе данных AnAge, ПЖ австралийской ехидны *Tachyglossus aculeatus* достигает 49,5 года; ПЖ утконоса *Ornithorhynchus anatinus* (единственного млекопитающего, кроме голого землекопа, с пониженной температурой тела) составляет 22,6 года. Эта достаточно высокая ПЖ не является следствием каких-либо эволюцион-

ных достижений млекопитающих, а, скорее, является «отголоском» высокой ПЖ предковых форм с медленным метаболизмом. Однопроходные (Monotremata) являются эндемиками в Австралии, не выдерживая конкуренции с более быстрыми «настоящими» млекопитающими (Eutheria). Сходная ситуация складывается и с другой современной группой млекопитающих Marsupialia (сумчатые), обитающих в основном в Австралии и части Южной Америки. Разброс видовой ПЖ в различных таксонах млекопитающих и его сопоставление с другими таксонами Tetrapoda приведены на рис. 2. Austad [4], основываясь на том, что среди сумчатых нет животных с большой (по сравнению с другими млекопитающими) ПЖ, критикует теорию «темпа жизни» (утверждающую, что более медленный метаболизм сопряжён с боль-

шей ПЖ) и, следовательно, валидность такого показателя как коэффициента долголетия. Однако, на наш взгляд, это противоречие мнимое. Оно объясняется тем, что сниженный уровень метаболизма не является у сумчатых чем-то благоприобретённым (т.е. полезной в целом для увеличения ПЖ адаптацией). Он является наследием, доставшимся сумчатым от предковых форм. Ещё одним, также мнимым, исключением из этого правила являются летучие мыши – животные с большой ПЖ, а также LQ (т.е. ПЖ с учётом массы тела) и одновременно очень высоким метаболизмом, обусловленным приобретённой способностью к полёту. В этом случае увеличению ПЖ способствует развитие мощной системы клеточной защиты, аналогичной таковой у птиц (т.е. животных, занимающих аналогичную экологию) [104, 105].



**Рис. 2.** Диапазон видовой продолжительности жизни (ПЖ) в различных таксонах Tetrapoda. Числовыми интервалами обозначен диапазон видовых ПЖ (в годах) в данном таксоне. В случае, если в базе данных Anage присутствует только один вид, то в схеме приведена величина его ПЖ

Первозвери, имея недостатки примитивных млекопитающих, ухитрились сохранить некоторые особенности (в том числе высокую ПЖ) от предков. Таким образом, есть несколько направленных процессов на самых разных уровнях организации (основные перечислены в табл. 2), которые могут быть и разнонаправленными. При этом, естественно, чем меньше таксон, тем более однородны по представляемым признакам в нём животные. Это характерно для всех ключевых отрядов млекопитающих. У эуархонтоглиров (за исключением приматов) лишь небольшое число видов характеризуется высокой ПЖ или LQ. Входящий в него отряд с наибольшим эволюционным успехом (грызуны) не демонстрирует, за небольшими исключениями, развития присущих долголетию признаков. Грызуны и зайцеобразные являются ярким примером приверженности r-стратегии. Наибольшее число видов среди млекопитающих описано в отряде Rodentia. Остальные отряды представлены небольшим числом видов, проиграв эволюционную гонку раньше. Известно, что вид, активность защитных систем у которого высока, будет иметь большую ПЖ по сравнению с представителями сопоставимой или даже большей массы из того же таксона. Наиболее известным примером такого рода является голый землекоп (*Heterocephalus glaber*), ПЖ и LQ которого высоки по сравнению с другими батиергидами (семейство отряда грызунов). Однако ни численность, ни размер ареала у голого землекопа не свидетельствуют о биологическом прогрессе этого вида. Ареал у приматов (за исключением человека) также ограничен. Так, их практически нет в Европе и Северной Америке.

ПЖ и LQ человека (*Homo sapiens*) и высших приматов в целом велики по сравнению с другими представителями надотряда эуархонтоглиров (другими приматами, грызунами и зайцеобразными, а также тупайями и шерстокрылами). Некоторые отряды эуархонтоглиров (тупайи и шерстокрылы) являются эволюционно неуспешными. Отряд шерстокрылов (способных к планирующему полёту млекопитающих) представлен всего двумя видами (по сравнению, например, с полутора тысячами видов рукокрылых, способных к настоящему полёту). Среди млекопитающих эволюционную гонку явно выигрывают лавразиатерии: есть многие наземные виды, которые ходят по земле и немаленького размера (копытные), и есть те, которые замыкают пищевые цепочки. Высокой видовой ПЖ по сравнению с родственными видами того же таксона могут обладать и виды, отличающиеся по другим показателям

К-стратегии, например числу потомков, рождающихся за один раз. Так, например, в отряде хищных ПЖ у медведей в 2 раза выше, чем у представителей как других собакообразных, так и крупных кошачьих.

Тем не менее простых показателей долголетия (вроде коэффициента долголетия) для описания героуспеха лавразиатериев явно недостаточно, чтобы предположить наличие каких-либо способствующих долголетию признаков, например у китов. Киты живут долго, хотя по коэффициенту долголетия не очень «успешны». При этом среди акул, которых они потеснили в их эконише, есть чемпионка по долголетию среди всех позвоночных (гренландская акула). Также в этой эконише обитает и абсолютный рекордсмен по ПЖ среди животных (507 лет) – двустворчатый моллюск *Arctica islandica* [106]. Следует отметить, что, несмотря на огромную ПЖ и способность обитать в холодных водах, гренландская акула отнюдь не является одной из самых совершенных и конкурентоспособных, будучи одной из самых медленных акул. Ещё один пример того, как эволюционный успех не совпадает с успехом геронтологическим.

Долголетие у изученных млекопитающих часто является побочным результатом их адаптаций, таких, например, как большие размеры. Ведь большое число клеток требует улучшенной системы пролиферативного контроля, а значит, вероятность смерти от поломки этого механизма снизится. Кроме того, сам период роста большого животного до половозрелости тоже увеличивает ПЖ. Животные, вынужденные бороться с АФК и другими метаболически вредными последствиями обмена (летучие мыши, голый землекоп), усиливают «антирадикальные» инструменты для сохранения ДНК и тоже побочным образом увеличивают продолжительность жизни. Почему-то среди млекопитающих и птиц нет стратегов, решающих обе проблемы за счёт эффективной пролиферации и эффективного апоптоза, как бессмертные гидры или почти бессмертные плоские черви. Возможно, дело в сложном контроле тканевого гомеостаза, который идёт за счёт дифференцировки многих разных тканеспецифичных стволовых клеточных линий, а не единого пула предшественников (интерстициальные клетки книдарий, необласты планарий). Млекопитающие, которые используют выраженную К-стратегию, начинают, при прочих равных обстоятельствах, эволюционно зависеть от ПЖ. То есть ПЖ из побочного продукта существующих адаптаций становится фенотипическим признаком, по которому идёт отбор.

Это особенно важно для высокосоциальных видов с развитой иерархией и выраженной заботой о потомстве (слонов, косаток, гоминид).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгоживущие виды у позвоночных в целом и млекопитающих в частности могут появляться: 1) среди представителей эволюционно успешных таксонов (таковы, например приматы, хищные, китообразные, рукокрылые); 2) среди видов, рано отделившихся от эволюционно успешных таксонов с r-стратегией (например, представителей семейства *Bathyerigidae*). Для таких таксонов характерно появление какого-либо признака, дающего им преимущество (например, эусоциальность, способность к полёту, нахождение на верху пищевой цепочки и т.д.). Некоторые из них часто встречаются вместе (положительная ковариация). Разные признаки с разной силой влияют на ПЖ. Может быть большой набор способствующих долголетию признаков, но его эффект мал (малая героуспешность). Относительная скорость прироста ПЖ на единицу увеличения какого-либо развивающегося в данном таксоне признака (например, на единицу прироста массы или размера мозга у приматов) и будет говорить об эффективности данного признака с точки зрения долголетия (т.е. героуспеха). То же самое можно сказать и о скорости эволюции ответственных за эти признаки генов. Наличие генов, ответственных за долголетие в данном таксоне (генов репарации, онкоустойчивости, антиоксидантной защиты и т.д.) зачастую сопряжено с появлением изоформ этих генов, характерных именно для долгоживущих видов данного таксона.

Признаки, дающие преимущество тому или иному таксону (например, цефализация у приматов), будут развиваться у них быстрее или в большей степени, чем у других таксонов. На примере цефализации в работе *Smaers et al.* [56] показано, что анализ ковариации размеров мозга и тела позволяет наблюдать развитие того или иного признака даже при немонотонных (и иногда даже разнонаправленных) его изменениях в разных таксонах). На молекулярном уровне это будет означать бóльший дарвиновский отбор в ответственных за данный признак генах. Также можно отметить, что наибольшие выявленные изменения наклона линий регрессии, отражающие изменения ковариации размеров мозга и тела, обнаружены у гоминид (по сравнению с мартышковыми) и у мартышковых (по сравне-

нию с другими таксонами приматов, включая широконосых обезьян), а также у медведей и ластоногих по сравнению с другими хищными. Надо отметить, что различия именно между перечисленными таксонами мы наблюдали в отношении «нестандартных» изоформ тафацина [75]. В героуспешных таксонах часто появляются виды, успешные даже на их фоне (голый землекоп среди батиергид и человек среди гоминид). Кроме того, часто героуспешными (за счёт долгого стабилизирующего отбора) являются реликтовые виды, такие как ехидна, утконос, гаттерия, целакант, протей и т.д.

Усложнение строения тела и ускорение метаболизма может способствовать захвату новых экониш и вытеснению других групп животных из старых, например, успех группы хордовых против *Cephalopoda* [29]. Однако, с точки зрения героуспеха, это может создавать новые потенциально уязвимые сложные системы, вероятность отказа которых будет увеличиваться с возрастом (процесс биологического старения, «медленного фенотоза»). Противодействием ему будет совершенствование защитных систем организма (программ антистарения по *Skulachev et al.* [44]), что будет отражаться в эволюционных изменениях в соответствующих генах. Скорость эволюции таких генов можно сопоставить со скоростью эволюции генов антивозрастных программ (в первую очередь репарационной и антиоксидантной систем организма). Кроме того, у долгоживущих видов зачастую тем или иным способом решается проблема снижения продукции АФК митохондриями (одна из самых известных программ медленного фенотоза). Эволюция долголетия идёт сопряжённо с основными трендами эволюции, критерием которых является биологический прогресс. Само по себе долголетие очень редко является актуальным для эволюционного успеха признаком, поэтому мы не наблюдаем ни одного таксона высокого ранга, для которого причиной успеха являлся именно тренд на долголетие. Действительно, большая ПЖ редко даёт преимущества как в межиндивидуальном, так и в групповом отборе. Таким образом, совершенствуясь в ходе эволюции и обеспечивая себе эволюционный успех, таксоны могут обретать одни способствующие долголетию признаки, теряя при этом другие. Эволюцию этих процессов можно объяснить в рамках теории *Skulachev et al.* [44] о многообразии онтогенетических программ старения и антистарения у животных в целом и у млекопитающих в частности. Усложнение структуры, появление новых признаков (позволяющих выиграть эволюционную гонку)

ведёт к появлению новых потенциальных уязвимостей и «хрупкостей» (frailty). Это, наряду с увеличением ПЖ, приводит к характерным для млекопитающих (характеризующихся ректангуляризацией) кривым выживания, быстрому росту смертности, начиная с определённого момента, и соответствующим параметрам распределения ПЖ.

**Вклад авторов.** Г.А. Шиловский – концепция работы, написание и редактирование текста статьи, подготовка таблиц и графиков; Т.С. Путяти-

на и А.В. Марков – написание и редактирование текста статьи, подготовка таблиц и графиков.

**Благодарности.** Авторы благодарят А.В. Селиверстова за ценные советы в процессе написания статьи и Т.А. Шиловскую за помощь в подготовке графических материалов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** В данной работе не было никаких исследований, в которых были использованы в качестве объектов люди или животные.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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, M. V., and Skulachev, V. P. (2014) New data on programmed aging – slow phenoptosis, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 977-993, doi: 10.1134/S0006297914100010.
- Austad, S. N., and Fischer, K. E. (1991) Mammalian aging, metabolism, and ecology: evidence from bats and marsupials, *J. Gerontol.*, **46**, 47-53, doi: 10.1093/geronj/46.2.b47.
- Austad, S. N. (1997) *Why We Age*, John Wiley and Sons, New York.
- Harman, D. (1972) The biologic clock: the mitochondria? *J. Am. Ger. Soc.*, **20**, 145-147, doi: 10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x.
- Austad, S. N. (2018) The comparative biology of mitochondrial function and the rate of aging, *Integr. Comp. Biol.*, **58**, 559-566, doi: 10.1093/icb/icy068.
- Skulachev, M. V., Severin, F. F., and Skulachev, V. P. (2015) Aging as an evolvability-increasing program which can be switched off by organism to mobilize additional resources for survival, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 95-109, doi: 10.2174/1874609808666150422122401.
- 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.
- De Magalhães, J. P., and Costa, J. (2009) A database of vertebrate longevity records and their relation to other life-history traits, *J. Evol. Biol.*, **22**, 1770-1774, doi: 10.1111/j.1420-9101.2009.01783.x.
- Martin, F. J., Amode, M. R., Aneja, A., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., Barnes, I., Becker, A., Bennett, R., Berry, A., Bhai, J., Bhurji, S. K., Bignell, A., Boddu, S., Branco Lins, P. R., Brooks, L., Ramaraju, S. B., Charkhchi, M., Cockburn, A., Da Rin Fiorretto, L., Davidson, C., Dodiya, K., Donaldson, S., El Houdaigui, B., El Naboulsi, T., Fatima, R., Giron, C. G., Genez, T., Ghattaoraya, G. S., Martinez, J. G., Guijarro, C., Hardy, M., Hollis, Z., Hourlier, T., Hunt, T., Kay, M., Kaykala, V., Le, T., Lemos, D., Marques-Coelho, D., Marugán, J. C., Merino, G. A., Mirabueno, L. P., Mushtaq, A., Hossain, S. N., Ogeh, D. N., Sakthivel, M. P., Parker, A., Perry, M., Piližota, I., Prosovetskaia, I., Pérez-Silva, J. G., Salam, A. I. A., Saraiva-Agostinho, N., Schuilenburg, H., Sheppard, D., Sinha, S., Sipo, B., Stark, W., Steed, E., Sukumaran, R., Sumathipala, D., Suner, M. M., Surapaneni, L., Sutinen, K., Szpak, M., Tricomi, F. F., Urbina-Gómez, D., Veidenberg, A., Walsh, T. A., Walts, B., Wass, E., Willhoft, N., Allen, J., Alvarez-Jarreta, J., Chakiachvili, M., Flint, B., Giorgetti, S., Haggerty, L., Ilesley, G. R., Loveland, J. E., Moore, B., Mudge, J. M., Tate, J., Thybert, D., Trevanion, S. J., Winterbottom, A., Frankish, A., Hunt, S. E., Ruffier, M., Cunningham, F., Dyer, S., Finn, R. D., Howe, K. L., Harrison, P. W., Yates, A. D., and Flicek, P. (2022) Ensembl 2023, *Nucleic Acids Res.*, gkac958, doi: 10.1093/nar/gkac958.
- Nielsen, J., Hedeholm, R. B., Heinemeier, J., Bushnell, P. G., Christiansen, J. S., Olsen, J., Ramsey, C. B., Brill, R. W., Simon, M., Steffensen, K. F., and Steffensen, J. F. (2016) Eye lens radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (*Somniosus microcephalus*), *Science*, **353**, 702-704, doi: 10.1126/science.aaf1703.
- Congdon, J. D., Nagle, R. D., Kinney, O. M., van Loben Sels, R. C., Quinter, T., and Tinkle, D. W. (2003) Testing hypotheses of aging in long-lived painted turtles (*Chrysemys picta*), *Exp. Gerontol.*, **38**, 765772, doi: 10.1016/s0531-5565(03)00106-2.
- Voituron, Y., De Fraipont, M., Issartel, J., Guillaume, O., and Clobert, J. (2011) Extreme lifespan of the human fish (*Proteus anguinus*): a challenge for ageing mechanisms, *Biol. Lett.*, **7**, 105107, doi: 10.1098/rsbl.2010.0539.

14. Kostanjšek, R., Diderichsen, B., Recknagel, H., Gunde-Cimerman, N., Gostinčar, C., Fan, G., Kordiš, D., Trontelj, P., Jiang, H., Bolund, L., and Luo, Y. (2022) Toward the massive genome of *Proteus anguinus*-illuminating longevity, regeneration, convergent evolution, and metabolic disorders, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1507**, 5-11, doi: 10.1111/nyas.14686.
15. Delhaye, J., Salamin, N., Roulin, A., Criscuolo, F., Bize, P., and Christe, P. (2016) Interspecific correlation between red blood cell mitochondrial ROS production, cardiolipin content and longevity in birds, *Age (Dordr.)*, **38**, 433-443, doi: 10.1007/s11357-016-9940-z.
16. Kolora, S. R. R., Owens, G. L., Vazquez, J. M., Stubbs, A., Chatla, K., Jainese, C., Seeto, K., McCrea, M., Sandel, M. W., Vianna, J. A., Maslenikov, K., Bachtrog, D., Orr, J. W., Love, M., and Sudmant, P. H. (2021) Origins and evolution of extreme life span in Pacific Ocean rockfishes, *Science*, **374**, 842-847, doi: 10.1126/science.abg5332.
17. Andrews, A. H., Cordes, E. E., Mahoney, M. M., Munk, K., Coale, K. H., Cailliet, G. M., and Heifetz, J. (2002) Age, growth and radiometric age validation of a deepsea, habitat-forming gorgonian (*Primnoa resedaeformis*) from the Gulf of Alaska, *Hydrobiologia*, **471**, 101-110, doi: 10.1023/A:1016501320206.
18. Jones, O. R., Scheuerlein, A., Salguero-Gómez, R., Camarda, C. G., Schaible, R., Casper, B. B., Dahlgren, J. P., Ehrlén, J., García, M. B., Menges, E. S., Quintana-Ascencio, P. F., Caswell, H., Baudisch, A., and Vaupel, J. W. (2014) Diversity of ageing across the tree of life, *Nature*, **505**, 169-173, doi: 10.1038/nature12789.
19. Druffel, E. R., Griffin, M. S., Witter, A., Nelson, E., Southon, J., Kashgarian, M., and Vogel, J. (1995) *Gerardia*: bristlecone pine of the deep sea? *Geochim. Cosmochim. Acta*, **59**, 5031-5036, doi: 10.1016/0016-7037(95)00373-8.
20. Comfort, A. (1979) *The Biology of Senescence*, Churchill Livingstone, Edinburgh and London.
21. Martínez, D. E. (1998) Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra, *Exp. Gerontol.*, **33**, 217-225, doi: 10.1016/s0531-5565(97)00113-7.
22. Amir, Y., Inslar, M., Giller, A., Gutman, D., and Atzmon, G. (2020) Senescence and longevity of sea urchins, *Genes (Basel)*, **11**, 573, doi: 10.3390/genes11050573.
23. Medina-Feliciano, J. G., and García-Arrarás, J. E. (2021) Regeneration in Echinoderms: molecular advancements, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 768641, doi: 10.3389/fcell.2021.768641.
24. Charmantier, A., Perrins, C., McCleery, R. H., and Sheldon, B. C. (2006) Quantitative genetics of age at reproduction in wild swans: support for antagonistic pleiotropy models of senescence, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 6587-6592, doi: 10.1073/pnas.0511123103.
25. Terres, J. (1980) *The Audubon Society Encyclopedia of North American Birds*, Knopf, New York.
26. Wirthlin, M., Lima, N. C. B., Guedes, R. L. M., Soares, A. E. R., Almeida, L. G. P., Cavaleiro, N. P., Loss de Moraes, G. Chaves, A. V., Howard, J. T., Teixeira, M. M., Schneider, P. N., Santos, F. R., Schatz, M. C., Felipe, M. S., Miyaki, C. Y., Aleixo, A., Schneider, M. P. C., Jarvis, E. D., Vasconcelos, A. T. R., Prosdocimi, F., and Mello, C. V. (2018) Parrot genomes and the evolution of heightened longevity and cognition, *Curr. Biol.*, **28**, 4001-4008.e7, doi: 10.1016/j.cub.2018.10.050.
27. Hernández-Brito, D., Carrete, M., Popa-Lisseanu, A. G., Ibáñez, C., and Tella, J. L. (2014) Crowding in the city: losing and winning competitors of an invasive bird, *PLoS One*, **9**, e100593, doi: 10.1371/journal.pone.0100593.
28. Burgin, C. J., Colella, J. P., Kahn, P. L., and Upham, N. S. (2018) How many species of mammals are there? *J. Mammal.*, **99**, 1-14, doi: 10.1093/jmammal/gyx147.
29. Knope, M. L., Bush, A. M., Frishkoff, L. O., Heim, N. A., and Payne, J. L. (2020) Ecologically diverse clades dominate the oceans via extinction resistance, *Science*, **367**, 1035-1038, doi: 10.1126/science.aax6398.
30. Amodio, P., Boeckle, M., Schnell, A. K., Ostojic, L., Fiorito, G., and Clayton, N. S. (2019) Grow smart and die young: why did cephalopods evolve intelligence? *Trends Ecol. Evol.*, **34**, 45-56, doi: 10.1016/j.tree.2018.10.010.
31. Bidel, F., Bennett, N. C., and Wardill, T. J. (2022) Octopus *bimaculoides*' arm recruitment and use during visually evoked prey capture, *Curr. Biol.*, **32**, 4727-4733, doi: 10.1016/j.cub.2022.08.080.
32. Wang, Z. Y., and Ragsdale, C. W. (2018) Multiple optic gland signaling pathways implicated in octopus maternal behaviors and death, *J. Exp. Biol.*, **221**, jeb185751, doi: 10.1242/jeb.185751.
33. Dart, A. (2022) Peto's paradox put to the test, *Nat. Rev. Cancer*, **22**, 129, doi: 10.1038/s41568-022-00447-4.
34. Bartas, M., Brázda, V., Volná, A., Červeň, J., Pečinka, P., and Zawacka-Pankau, J. E. (2021) The changes in the p53 protein across the animal kingdom point to its involvement in longevity, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 8512, doi: 10.3390/ijms22168512.
35. Pianka, E. R. (1970) On r- and K-selection, *Am. Naturalist*, **104**, 592-597, doi: 10.1086/282697.
36. Reznick, D., Bryant, M., and Bashey, F. (2002) R- and K-selection revisited: the role of population regulation in life-history evolution, *Ecology*, **83**, 1509-1520. doi:10.2307/3071970.
37. Sarkar, S., and Plutynski, A. (2010) *A Companion to the Philosophy of Biology*, Wiley-Blackwell.
38. Sieber, K. R., Dorman, T., Newell, N., and Yan, H. (2021) (Epi)genetic mechanisms underlying the evolutionary success of eusocial insects, *Insects*, **12**, 498, doi: 10.3390/insects12060498.
39. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Ashapkin, V. V., Rozina, A. A., Lyubetsky, V. A., Minina, E. P., Bychkovskaia, I. B., Markov, A. V., and Skulachev, V. P.

- (2018) Ants as object of gerontological research, *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 1489-1503, doi: 10.1134/S0006297918120076.
40. Wood, B. (2015) *Wiley Blackwell Student Dictionary of Human Evolution*, Wiley-Blackwell.
  41. Lewis, K. N., Mele, J., Hayes, J. D., and Buffenstein, R. (2010) Nrf2, a guardian of healthspan and gatekeeper of species longevity, *Integr. Comp. Biol.*, **50**, 829-843, doi: 10.1093/icb/icq034.
  42. Bayersdorf, R., and Schumacher, B. (2019) Recent advances in understanding the mechanisms determining longevity, *F1000Res.*, **8**, doi: 10.12688/f1000research.19610.1.
  43. Vyssokikh, M. Y., Holtze, S., Averina, O. A., Lyamzaev, K. G., Panteleeva, A. A., Marey, M. V., Zinovkin, R. A., Severin, F. F., Skulachev, M. V., Fasel, N., Hildebrandt, T. B., and Skulachev, V. P. (2020) Mild depolarization of the inner mitochondrial membrane is a crucial component of an antiaging program, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 64916501, doi: 10.1073/pnas.1916414117.
  44. Skulachev, V. P., Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Popov, N. A., Markov, A. V., Skulachev, M. V., and Sadovnichii, V. A. (2020) Perspectives of *Homo sapiens* lifespan extension: focus on external or internal resources? *Aging (Albany NY)*, **12**, 5566-5584, doi: 10.18632/aging.102981.
  45. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Morgunova, G. V., Seliverstov, A. V., Ashapkin, V. V., Sorokina, E. V., Markov, A. V., and Skulachev, V. P. (2021) A cross-talk between the biorhythms and gatekeepers of longevity: dual role of glycogen synthase kinase-3, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 433-448, doi: 10.1134/S0006297921040052.
  46. Pamplona, R., and Barja, G. (2011) An evolutionary comparative scan for longevity-related oxidative stress resistance mechanisms in homeotherms, *Biogerontology*, **12**, 409-435, doi: 10.1007/s10522-011-9348-1.
  47. Ma, S., Upneja, A., Galecki A., Tsai, Y. M., Burant, C. F., Raskind, S., Zhang, Q., Zhang, Z. D., Seluanov, A., Gorbunova, V., Clish, C. B., Miller, R. A., and Gladyshev, V. N. (2016) Cell culture-based profiling across mammals reveals DNA repair and metabolism as determinants of species longevity, *Elife*, **5**, e19130, doi: 10.7554/eLife.19130.
  48. Seluanov, A., Gladyshev, V. N., Vijg, J., and Gorbunova, V. (2018) Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals, *Nat. Rev. Cancer*, **18**, 433-441, doi: 10.1038/s41568-018-0004-9.
  49. Gredilla, R., Sánchez-Román, I., Gómez, A., López-Torres, M., and Barja, G. (2020) Mitochondrial base excision repair positively correlates with longevity in the liver and heart of mammals, *Geroscience*, **42**, 653-665, doi: 10.1007/s11357-020-00158-4.
  50. Miskevich, D., Chaban, A., Dronina, M., Abramovich, I., Gottlieb, E., and Shams, I. (2021) Glutamine homeostasis and its role in the adaptive strategies of the blind mole rat, *Spalax, Metabolites*, **11**, 755, doi: 10.3390/metabo11110755.
  51. Akbari, M., Kirkwood, T. B. L., and Bohr, V. A. (2019) Mitochondria in the signaling pathways that control longevity and health span, *Ageing Res. Rev.*, **54**, 100940, doi: 10.1016/j.arr.2019.100940.
  52. Aoyagi Blue, Y., Kusumi, J., and Satake, A. (2021) Copy number analyses of DNA repair genes reveal the role of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in tree longevity, *Iscience*, **24**, 102779, doi: 10.1016/j.isci.2021.102779.
  53. Lewis, K. N., Wason, E., Edrey, Y. H., Kristan, D. M., Nevo, E., and Buffenstein, R. (2015) Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 3722-3727, doi:10.1073/pnas.1417566112.
  54. Omotoso, O., Gladyshev, V. N., and Zhou, X. (2021) Lifespan extension in long-lived vertebrates rooted in ecological adaptation, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 704966, doi: 10.3389/fcell.2021.704966.
  55. Boddy, A. M., McGowen, M. R., Sherwood, C. C., Grossman, L. I., Goodman, M., and Wildman, D. E. (2012) Comparative analysis of encephalization in mammals reveals relaxed constraints on anthropoid primate and cetacean brain scaling, *J. Evol. Biol.*, **25**, 981-994, doi: 10.1111/j.1420-9101.2012.02491.x.
  56. Smaers, J. B., Rothman, R. S., Hudson, D. R., Balanoff, A. M., Beatty, B., Dechmann, D. K. N., de Vries, D., Dunn, J. C., Fleagle, J. G., Gilbert, C. C., Goswami, A., Iwaniuk, A. N., Jungers, W. L., Kerney, M., Ksepka, D. T., Manger, P. R., Mongle, C. S., Rohlf, F. J., Smith, N. A., Soligo, C., Weisbecker, V., and Safi, K. (2021) The evolution of mammalian brain size, *Sci. Adv.*, **7**, eabe2101, doi: 10.1126/sciadv.abe2101.
  57. Shoshani, J., Kupsky, W. J., and Marchant, G. H. (2006) Elephant brain: Part I: Gross morphology, functions, comparative anatomy, and evolution, *Brain Res. Bull.*, **70**, 124-157, doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.03.016.
  58. Gunz, P., Neubauer, S., Falk, D., Tafforeau, P., Le Cabec, A., Smith, T. M., William, H. Kimbel, W. H., Fred Spoor, F., and Alemseged, Z. (2020) *Australopithecus afarensis* endocasts suggest ape-like brain organization and prolonged brain growth, *Sci. Adv.*, **6**, eaaz4729, doi: 10.1126/sciadv.aaz4729.
  59. Kaplan, H., Hill, K., Lancaster, J., and Hurtado, A. M. (2000) A theory of human life history evolution: diet, intelligence, and longevity, *Evol. Antropol.*, **9**, 156-185, doi: 10.1002/1520-6505(2000)9:4<156::AID-EVAN5>3.0.CO;2-7.
  60. Montgomery, S. H., Capellini, I., Venditti, C., Barton, R. A., and Mundy, N. I. (2011) Adaptive evolution of four microcephaly genes and the evolution of brain size in anthropoid primates, *Mol. Biol. Evol.*, **28**, 625-638, doi: 10.1093/molbev/msq237.
  61. Xu, S., Sun, X., Niu, X., Zhang, Z., Tian, R., Ren, W., Zhou, K., and Yang, G., (2017) Genetic basis of brain

- size evolution in cetaceans: insights from adaptive evolution of seven primary microcephaly (MCPH) genes, *BMC Evol. Biol.*, **17**, 206, doi: 10.1186/s12862-017-1051-7.
62. Shen, Y. Y., Liang, L., Li, G. S., Murphy, R. W., and Zhang, Y. P. (2012) Parallel evolution of auditory genes for echolocation in bats and toothed whales, *PLoS Genet.*, **8**, e1002788, doi: 10.1371/journal.pgen.1002788.
  63. Shen, Y. Y., Liang, L., Zhu, Z. H., Zhou, W. P., Irwin, D. M., and Zhang, Y. P. (2010) Adaptive evolution of energy metabolism genes and the origin of flight in bats, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 8666-8671, doi: 10.1073/pnas.0912613107.
  64. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Markov, A. V., and Skulachev, V. P. (2015) Contribution of quantitative methods of estimating mortality dynamics to explaining mechanisms of aging, *Biochemistry (Moscow)*, **80**, 1547-1559, doi: 10.1134/S0006297915120020.
  65. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Ashapkin, V. V., Luchkina, O. S., and Markov, A. V. (2017) Coefficient of variation of lifespan across the tree of life: is it a signature of programmed aging? *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1480-1492, doi: 10.1134/S0006297917120070.
  66. GavriloVA, N. S., GavriloV, L. A., Severin, F. F., and Skulachev, V. P. (2012) Testing predictions of the programmed and stochastic theories of aging: comparison of variation in age at death, menopause, and sexual maturation, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 754-760, doi: 10.1134/S0006297912070085.
  67. Buffenstein, R. (2005) The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research, *J. Gerontol.*, **60**, 1369-1377, doi: 10.1093/gerona/60.11.1369.
  68. Prothero, J., and Jurgens, K. D. (1987) *Scaling of maximal life span in mammals: a review*, in *Evolution of longevity in animals: a comparative approach* (Woodhead, A. D., Thompson, K. H., eds) Plenum Press, New York.
  69. Kleiber, M. (1961) *The Fire of Life: An Introduction to Animal Energetics*, John Wiley&Sons, Inc.
  70. Kitazoe, Y., Hasegawa, M., Tanaka, M., Futami, M., and Futami, J. (2017) Mitochondrial determinants of mammalian longevity, *Open Biol.*, **7**, doi: 10.1098/rsob.170083.
  71. Korotkova, D. D., Lyubetsky, V. A., Ivanova, A. S., Rubanov, L. I., Seliverstov, A. V., Zverkov, O. A., Martynova, N. Y., Nesterenko, A. M., Tereshina, M. B., Peshkin, L., and Zaraisky, A. G. (2019) Bioinformatics screening of genes specific for well-regenerating vertebrates reveals c-answr, a regulator of brain development and regeneration, *Cell Rep.*, **29**, 1027-1040.e6, doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.038.
  72. Shilovsky, G. A. (2022) Lability of the Nrf2/Keap/ARE cell defense system in different models of cell aging and age-related pathologies, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 70-85, doi: 10.1134/S0006297922010060.
  73. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., Ashapkin, V. V., Yamskova, O. V., Lyubetsky, V. A., Sorokina, E. V., Shram, S. I., Markov, A. V., and Vyssokikh, M. Y. (2019) Biological diversity and remodeling of cardiolipin in oxidative stress and age-related pathologies, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1469-1483, doi: 10.1134/S000629791912006X.
  74. Xu, Y., Zhang, S., Malhotra, A., Edelman-Novemsky, I., Ma, J., Kruppa, A., Cernicica, C., Blais, S., Neubert, T. A., Ren, M., and Schlame, M. (2009) Characterization of tafazzin splice variants from humans and fruit flies, *J. Biol. Chem.*, **284**, 29230-29239, doi: 10.1074/jbc.M109.016642.
  75. Shilovsky, G. A., Zverkov, O. A., Seliverstov, A. V., Ashapkin, V. V., Putyatina, T. S., Rubanov, L. I., and Lyubetsky, V. A. (2019) New C-terminal conserved regions of tafazzin, a catalyst of cardiolipin remodeling, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2019**, 2901057, doi: 10.1155/2019/2901057.
  76. Picard, M., and Sandi, C. (2021) The social nature of mitochondria: implications for human health, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **120**, 595-610, doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.04.017.
  77. Agnani, P., Kauffmann, C., Hayes, L. D., and Schradin, C. (2018) Intra-specific variation in social organization of Strepsirrhines, *Am. J. Primatol.*, **80**, e22758, doi: 10.1002/ajp.22758.
  78. Dunbar, R. I. M. (1992) Neocortex size as a constraint on group size in primates, *J. Hum. Evol.*, **22**, 469-493, doi: 10.1016/0047-2484(92)90081-J.
  79. Sol, D., and Duncan, R. P., Blackburn, T. M., Cassey, P., and Lefebvre, L. (2005) Big brains, enhanced cognition, and response of birds to novel environments, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 5460-5465, doi: 10.1073/pnas.0408145102.
  80. Shultz, S., and Dunbar, R. I. (2006) Both social and ecological factors predict ungulate brain size, *Proc. Biol. Sci.*, **273**, 207-215, doi: 10.1098/rspb.2005.3283.
  81. Martin, R. D. (1981) Relative brain size and basal metabolic rate in terrestrial vertebrates, *Nature*, **293**, 57-60, doi: 10.1038/293057a0.
  82. Smith, F. A. (2022) The road to a larger brain, *Science*, **376**, 27-28, doi: 10.1126/science.abo1985.
  83. Rogell, B., Dowling, D. K., and Husby, A. (2019) Controlling for body size leads to inferential biases in the biological sciences, *Evol. Lett.*, **4**, 73-82, doi: 10.1002/evl3.151.
  84. Ksepka, D. T., Balanoff, A. M., Smith, N. A., Bever, G. S., Bhullar, B. S., Bourdon, E., Braun, E. L., Burleigh, J. G., Clarke, J. A., Colbert, M. W., Corfield, J. R., De-grange, F. J., De Pietri, V. L., Early, C. M., Field, D. J., Gignac, P. M., Gold, M. E. L., Kimball, R. T., Kawabe, S., Lefebvre, L., Marugán-Lobón, J., Mongle, C. S., Morhardt, A., Norell, M. A., Ridgely, R. C., Rothman, R. S., Scofield, R. P., Tambussi, C. P., Torres, C. R., van Tuinen, M., Walsh, S. A., Watanabe, A., Witmer, L. M., Wright, A. K., Zanno, L. E., Jarvis, E. D., and Smaers, J. B. (2020) Tempo and pattern of avian brain size evolution, *Curr. Biol.*, **30**, 2026-2036.e3, doi: 10.1016/j.cub.2020.03.060.

85. Rubanov, L. I., Zaraisky, A. G., Shilovsky, G. A., Seliverstov, A. V., Zverkov, O. A., and Lyubetsky, V. A. (2019) Screening for mouse genes lost in mammals with long lifespans, *BioData Min.*, **12**, 20, doi: 10.1186/s13040-019-0208-x.
86. Weon, B. M. (2016) Tyrannosaurs as long-lived species, *Sci. Rep.*, **6**, 19554, doi: 10.1038/srep19554.
87. Erickson, G. M., Currie, P. J., Inouye, B. D. and Winn, A. A. (2006) Tyrannosaur life tables: an example of nonavian dinosaur population biology, *Science*, **313**, 213-217, doi: 10.1126/science.1125721.
88. Ricklefs, R. E. (2007) Tyrannosaur ageing, *Biol. Lett.*, **3**, 214-217, doi: 10.1098/rsbl.2006.0597.
89. Erickson, G. M., Currie, P. J., Inouye, B. D. and Winn, A. A. (2010) A revised life table and survivorship curve for *Albertosaurus sarcophagus* based on the Dry Island mass death assemblage, *Can. J. Earth Sci.*, **47**, 1269-1275.
90. Newham, E., Gill, P. G., Brewer, P., Benton, M. J., Fernandez, V., Gostling, N. J., Habarthür, D., Jernvall, J., Kankaanpää, T., Kallonen, A., Navarro, C., Pacureanu, A., Richards, K., Brown, K. R., Schneider, P., Suhonen, H., Tafforeau, P., Williams, K. A., Zeller-Plumhoff, B., and Corfe, I. J. (2020) Reptile-like physiology in Early Jurassic stem-mammals, *Nat. Commun.*, **11**, 5121, doi: 10.1038/s41467-020-18898-4.
91. Cabreira, S. F., Schultz, C. L., da Silva, L. R., Lora, L. H. P., Pakulski, C., do Rêgo, R. C. B., Soares, M. B., Smith, M. M., and Richter, M. (2022) Diphyodont tooth replacement of Brasilodon-A Late Triassic eucynodont that challenges the time of origin of mammals, *J. Anat.*, **241**, 1424-1440, doi: 10.1111/joa.13756.
92. Yoder, A. D., Campbell, C. R., Blanco, M. B., Dos Reis, M., Ganzhorn, J. U., Goodman, S. M., Hunnicutt, K. E., Larsen, P. A., Kappeler, P. M., Rasoloarison, R. M., Ralison, J. M., Swofford, D. L., and Weisrock, D. W. (2016) Geogenetic patterns in mouse lemurs (genus *Microcebus*) reveal the ghosts of Madagascar's forests past, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 8049-8056, doi: 10.1073/pnas.1601081113.
93. Ripple, W. J., Newsome, T. M., Wolf, C., Dirzo, R., Everatt, K. T., Galetti, M., Hayward, M. W., Kerley, G. I., Levi, T., Lindsey, P. A., Macdonald, D. W., Malhi, Y., Painter, L. E., Sandom, C. J., Terborgh, J., and Van Valkenburgh, B. (2015) Collapse of the world's largest herbivores, *Sci. Adv.*, **1**, e1400103, doi: 10.1126/sciadv.1400103.
94. Smith, F. A., Elliott Smith, R. E., Lyons, S. K., and Payne, J. L. (2018) Body size downgrading of mammals over the late Quaternary, *Science*, **360**, 310-313, doi: 10.1126/science.aao5987.
95. Fraser, D., Villaseñor, A., Tóth, A. B., Balk, M. A., Eronen, J. T., Barr, A. W., Behrensmeyer, A. K., Davis, M., Du, A., Tyler Faith, J., Graves, G. R., Gotelli, N. J., Jukar, A. M., Looy, C. V., McGill, B. J., Miller, J. H., Pineda-Munoz, S., Potts, R., Shupinski, A. B., Soul, L. C., and Lyons, K. S. (2022) Late quaternary biotic homogenization of North American mammalian faunas, *Nat. Commun.*, **13**, 3940, doi: 10.1038/s41467-022-31595-8.
96. Markov, A. V., Barg, M. A., and Yakovleva, E. Y. (2018) Can aging develop as an adaptation to optimize natural selection? (Application of computer modeling for searching conditions when the "Fable of Hares" can explain the evolution of aging), *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 1504-1516, doi: 10.1134/S0006297918120088.
97. Shilovsky, G. A., Putyatina, T. S., and Markov, A. V. (2021) Altruism and phenoptosis as programs supported by evolution, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 1540-1552, doi: 10.1134/S0006297921120038.
98. Williams, G. C. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398-411, doi: 10.1126/sageke.2001.1.cp13.
99. Medawar, P. B. (1952) *An Unsolved Problem of Biology*, H. C. Lewis & Co LTD, London.
100. Clarke, A., and Pörtner, H. O. (2010) Temperature, metabolic power and the evolution of endothermy, *Biol. Rev.*, **85**, 703-727, doi: 10.1111/j.1469-185X.2010.00122.x.
101. Manger, P. R. (2006) An examination of cetacean brain structure with a novel hypothesis correlating thermogenesis to the evolution of a big brain, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, **81**, 293-338, doi: 10.1017/S1464793106007019.
102. Tsuboi, M., van der Bijl, W., Kopperud, B. T., Erritzøe, J., Voje, K. L., Kotschal, A., Yopak, K. E., Collin, S. P., Iwaniuk, A. N., and Kolm, N. (2018) Breakdown of brain-body allometry and the encephalization of birds and mammals, *Nat. Ecol. Evol.*, **2**, 1492-1500, doi: 10.1038/s41559-018-0632-1.
103. Шмальгаузен И. И. (1982) Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии, Избранные труды, Наука, Москва.
104. Munshi-South, J., and Wilkinson, G. S. (2010) Bats and birds: exceptional longevity despite high metabolic rates, *Ageing Res. Rev.*, **9**, 12-19, doi: 10.1016/j.arr.2009.07.006.
105. Wilkinson, G. S., and Adams, D. M. (2019) Recurrent evolution of extreme longevity in bats, *Biol. Lett.*, **15**, 20180860, doi: 10.1098/rsbl.2018.0860.
106. Butler, P. G., Wanamaker, A. D., Scourse, J. D., Richardson, C. A., and Reynolds, D. J. (2013) Variability of marine climate on the North Icelandic Shelf in a 1357-year proxy archive based on growth increments in the bivalve *Arctica islandica*, *Palaeogeogr. Palaeoclimatol. Palaeoecol.*, **373**, 141-151, doi: 10.1016/j.palaeo.2012.01.016.

## EVOLUTION OF LONGEVITY AS A SPECIES-SPECIFIC TRAIT IN MAMMALS

G. A. Shilovsky<sup>1,2\*</sup>, T. S. Putyatina<sup>1</sup>, and A. V. Markov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University,  
119234 Moscow, Russia; E-mail: gregory\_sh@list.ru; grgerontol@gmail.com

<sup>2</sup> Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, 127051 Moscow, Russia

From an evolutionary point of view, the primary problems for an individual are not longevity, but adaptation to the environment associated with the needs of survival, food supply and reproduction. In the evolution of mammals, we see two main vectors. One is a short lifespan and numerous offspring, that is, an increase in reproductive success (r-strategy). The other is to develop valuable skills that make it easier to beat the competition (K-strategy). In species with a K-strategy, systems (=anti-aging programs) aimed at increasing reliability and adaptability, including increasing lifespan, should be developed and improved. They are signaling gene cascades aimed at maintaining the repair and antioxidant systems of the cell. Any (arbitrarily taken) of the long-lived species will thus be characterized by a different level of manifestation of factors favorable for longevity (for example, body size, brain development, sociality, the level of activity of the body's repair systems, increased activity of antioxidant defense and repair systems, resistance to xenobiotics and tumor formation, the presence of neotenic traits). In order not to list them every time, we will call the set of such traits in a certain species its gerontological success. Longevity (as well as a high species-specific lifespan) is not identical to evolutionary success, including reproductive success. This antagonism reaches its peak in mammals in connection with the development of warm-bloodedness, as well as cephalization associated with the development of the cerebral cortex. This leads to an increased level of production of oxidative radicals by mitochondria (and, consequently, to the rate of aging) and the appearance of a greater proportion of non-dividing differentiated cells, the accumulation of age-related damage in them, and the development of neurodegenerative diseases. The article also discusses the mathematical indicators used to assess the predisposition to longevity in different species (including both the standard mortality rate and the basal metabolic rate, as well as their derivatives). Peculiarities of the changes in the course of evolution of mammals (including differences between modern mammals and their ancestral forms) are also considered.

*Keywords:* evolution, phenoptosis, lifespan, aging and anti-aging programs, oxidative stress, age-related disorders, Nrf2, gerosuccess, longevity quotient