

## СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА – ЧАСТНЫЙ СЛУЧАЙ ФЕНОПТОЗА

**В. П. СКУЛАЧЕВ**

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова*

### AGEING: PARTICULAR CASE OF PHENOPTOSIS

V. P. SKULACHEV

*A concept is presented which states that the death of an organism from ageing can result from the execution of phenoptosis program, i.e., the self-elimination of an individual who proved to be useless or even harmful to community (population) due to some defects accumulated with age.*

*Изложена концепция, предполагающая, что смерть от старости может быть результатом включения программы феноптоза, то есть самоликвидации организма, оказавшегося бесполезным или даже вредным для сообщества (популяции) из-за дефектов, накопившихся с возрастом.*

[www.issep.rssi.ru](http://www.issep.rssi.ru)

### ГИПОТЕЗА ВЕЙСМАНА И ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ СТАРЕНИЯ В ЭВОЛЮЦИИ

Мысль о том, что старение может быть запрограммировано, будучи завершающим этапом онтогенеза, была высказана Августом Вейсманом в его знаменитой лекции, прочитанной в 1891 году. Вейсман выдвинул предположение, что смерть от старости была специально изобретена живыми существами в ходе их эволюции. Вот отрывок из этой лекции: “Я рассматриваю смерть не как первичную необходимость, а как нечто приобретенное вторично в процессе адаптации. Я полагаю, что жизнь имеет фиксированную продолжительность не потому, что по природе своей не может быть неограниченной, а потому, что неограниченное существование индивидуумов было бы роскошью без какой-либо простирающейся из нее выгоды... Изношенные индивидуумы не только бесполезны для вида, но даже вредны, поскольку они занимают место тех, кто здоров”.

В 50-е годы XX века гипотеза Вейсмана была раскритикована П. Медавара, утверждавшим, что в естественных условиях внешней среды большинство организмов гибнет раньше, чем успеет состариться, и потому такой механизм не имеет практического значения для вида и не мог быть отобран эволюцией. Однако в 2000 году Дж. Боулс убедительно показал, что это утверждение неприменимо ко многим видам живых существ в определенные периоды их истории. Еще важнее то обстоятельство, что особи с измененным геномом могут сильнее всего влиять на судьбу сообщества, даже если они весьма малочисленны.

Пример такой ситуации был недавно проанализирован У. Мьюэром и Р. Ховардом. Авторы исследовали трансгенный вариант японской аквариумной рыбки, которой ввели человеческий ген гормона роста. В результате темп роста рыбки увеличился. При этом оказалось, что, во-первых, крупные трансгенные самцы более привлекательны для самок и, во-вторых, только две трети трансгенных самцов доживают до репродуктивного возраста. Как показал расчет, взаимодействие этих двух факторов приведет через 40 поколений к полному вымиранию стада из 60 000 рыбок, если изначально в стаде было всего 60 трансгенных особей. Более того,

даже одна трансгенная особь может вызвать гибель всего стада, хотя для этого потребуется большее число генераций (см. [1]).

Надо сказать, что подобный прием давно используется в борьбе с вредными насекомыми. Достаточно подпустить в популяцию насекомых некоторое количество стерилизованных самцов, как популяция вымирает, поскольку спаривание самок с такими самцами уже не приводит к появлению потомства. При этом, как и в случае с рыбками, не требуется уничтожать нормальных самцов, которых просто не хватает, чтобы поддерживать необходимый баланс между размножением насекомых и их гибелью.

Как пишет К. Льюис, «вполне возможно, что главная опасность, подстерегающая одноклеточные организмы, — это не конкуренция, патогены или отсутствие пищи, а их собственное сообщество, превратившееся в “безнадежных монстров”, вызывающих гибель популяции». Случаи, описанные выше, ясно показывают, что такое утверждение может быть перенесено также и на многоклеточные, достаточно высокоорганизованные живые существа. Это и неудивительно, если учесть, что вероятность какой-либо роковой для популяции ошибки тем выше, чем сложнее устроены организмы, образующие популяцию.

Очевидно, что само существование какого-либо вида, дошедшего до наших дней спустя многие миллионы лет после его возникновения, предполагает совершенство системы защиты генома индивидуумов, составляющих этот вид. Такая система включает специальные меры по: 1) предотвращению окислительного и любого другого повреждения генома, 2) репарации поврежденного генома и 3) очистке живых систем от потенциальных монстров с поврежденным геномом. Повреждения генома неизбежно накапливаются с возрастом. Поэтому смерть от старости могла бы быть способом защиты генома по третьему типу.

Однако биологическая эволюция оказалась бы невозможной, если бы геном оставался неизменным. Такая опасность практически исключена, поскольку любая защита генома не может быть абсолютной. Более того, ухудшение условий среды, как любое отклонение системы от оптимума, должно ослаблять эту защиту, что автоматически предполагает увеличение вероятности появления мутаций, а значит, и новых признаков. Эта вероятность возрастает также и при увеличении плодовитости и ускорении смены поколений, то есть при сокращении продолжительности жизни [2].

Интересный опыт, подтверждающий последнее положение, провел Д. Резник. Он исследовал, как влияет появление хищников на гупии, культивировавшиеся до этого многие годы в среде без хищников. Оказалось,

что через пять лет жизни с хищниками у гупий стал раньше наступать репродуктивный возраст, а продолжительность жизни сократилась, даже если вновь убрать хищников из среды.

Итак, долгожительство особей может оказаться нежелательным для популяции не только потому, что старые индивидуумы рискуют наплодить монстров, а прекратив размножаться, “заедают чужой век”. Сверх того, долгожительство означает медленную смену поколений и, стало быть, уменьшение шанса возникновения новых признаков в результате полового размножения. Вот почему запрограммированная смерть старых особей (“старческий фенотоз”) могла бы использоваться биологическими сообществами для достижения по крайней мере двух целей: 1) очистки популяции от монстров и дармоедов и 2) регуляции частоты смены поколений.

Старческий фенотоз мог бы выглядеть как внезапная смерть, наступающая при достижении особью некоего критического возраста. Дж. Боулс упоминает об одном из видов морских птиц, которые внезапно умирают примерно в 50 лет без всяких признаков старения. Однако ясно, что такая ситуация является исключением. Как правило, смерть от старости — результат процесса, сильно растянутого во времени. Это обстоятельство можно объяснить, вспомнив, что биологическая функция старческого фенотоза — ускорить эволюцию, так сказать, улучшить породу. Медленный фенотоз полнее отвечает этому требованию, чем быстрый, коль скоро речь идет о многократно размножающихся существах. Дело в том, что наличие у особи полезного признака может в течение какого-то времени компенсировать неблагоприятные эффекты старения, тем самым давая этой особи репродуктивные преимущества. Крупный, сильный олень даже в старости имеет шанс оставить потомство, выиграв весеннюю битву за самку у молодого, но низкорослого сородича.

## КОНЦЕВАЯ НЕДОРЕПЛИКАЦИЯ ЛИНЕЙНОЙ ДНК КАК МЕХАНИЗМ СТАРЕНИЯ ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

По мнению Дж. Боулса, исторически первый специализированный механизм старения был изобретен эволюцией, когда эукариотическая клетка стала использовать линейную ДНК вместо кольцевой, типичной для подавляющего большинства прокариот. Это событие сразу же привело к появлению особого типа старения ДНК, состоящего в ее укорочении при репликации.

Репликативный комплекс, созданный эволюцией применительно к кольцевой ДНК, не вполне подходит к ДНК линейной. Чтобы воспроизвести точную копию ДНК-матрицы, этот комплекс должен иметь некоторое количество нуклеотидов справа и слева от места его

посадки на ДНК. Данное требование всегда выполняется в случае кольцевой ДНК. Однако использование такого механизма для линейной ДНК с неизбежностью должно повлечь за собой недорепликацию концевых участков матрицы, на что впервые было указано А. Оловниковым. Подобный недостаток присущ также системе репарации ДНК. Возникает вопрос, почему эукариоты в течение многих миллионов лет своей эволюции так и не удосужились исправить эти серьезные дефекты в работе, пожалуй, самых важных ферментативных систем, ответственных за репликацию и репарацию ДНК, хотя за то же время ими были успешно решены гораздо более сложные проблемы. По Дж. Боулсу, это случилось прежде всего потому, что одноклеточные эукариоты использовали недорепликацию ДНК для ускорения смены поколений путем укорочения продолжительности жизни индивидуумов.

По-видимому, данный механизм был усовершенствован в процессе эволюции таким образом, что к обоим концам смысловой (то есть кодирующей ту или иную рибонуклеиновую кислоту) ДНК были присоединены особые некодирующие последовательности (так называемые теломеры). Укорочение теломер стало использоваться клеткой для отслеживания количества ее делений, что происходило без повреждения смысловой (состоящей из генов) части ДНК. Таким образом, старая (генетическая) функция ДНК, присущая как кольцевой, так и линейной ДНК, была отделена от новой (мониторинга количества делений). Тот же механизм мог бы участвовать и в мониторинге повреждений ДНК. Для этого достаточно, чтобы концевая недорепарация теломер, поврежденных активными формами кислорода, так же как их недорепликация, вызывала запуск фенотипической программы.

Теломера хорошо приспособлена для отслеживания повреждений ДНК. Она гораздо более чувствительна к повреждающему действию активных форм кислорода (АФК), чем смысловая часть ДНК. Показано, что АФК вызывают укорочение теломеры. Укорочение теломер могло бы служить одной из причин старения одноклеточных эукариот. Для многоклеточных то же явление определяет так называемый лимит Хейфлика, то есть ограниченность числа делений большинства соматических клеток. Дело в том, что фермент теломераза, отвечающий за наращивание теломеры, постоянно активен только в половых и стволовых клетках. В остальных типах клеток синтез этого фермента прекращается еще в эмбриональный период развития. Каждое деление клетки после рождения особи ведет к укорочению теломер из-за их недорепликации. Это обстоятельство в конечном итоге приводит к прекращению дальнейших делений. Вот почему клетки с выключенной теломеразой могут пройти лишь ограниченное количество делений.

Важно, что блок клеточных делений наступает еще до того, как теломера исчезла вовсе. Существует некоторая минимальная длина теломеры, когда деление еще разрешено. Иными словами, прекращение деления наступает до того, как начал разрушаться смысловой текст генома. Таким способом эукариоты страхуют себя от появления монстров вследствие недорепликации ДНК.

Остается открытым вопрос о том, в какой мере теломерный механизм участвует в старении многоклеточных организмов. Вполне возможно, что они изобрели совсем иные программы старческого фенотипа. Однако несомненно, что у людей — рекордсменов по долгожительству уменьшение длины теломер уже приближается к той роковой черте, за которой наступает запрет на размножение клеток. Так, по данным группы К. Сасаджимы из Японии, теломеры в клетках печени стариков старше 80 лет оказываются почти вдвое короче, чем у детей до 8 лет. По-видимому, продлить жизнь тем, кому за 100, можно лишь при условии, что удастся нарастить их теломеры, включив на какое-то время теломеразу в печени и других тканях, где этот фермент выключился еще во время эмбрионального развития.

## СТАРЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ: ИНФАРКТ, ИНСУЛЬТ, РАК

Наиболее частые смертельные болезни пожилых людей, а именно инфаркт и инсульт, напоминают фенотип при септическом шоке в одном очень важном аспекте. Во всех трех случаях происходит катастрофическое распространение апоптоза среди клеток, образующих жизненно важные органы. Вот почему один из подходов к лечению инфаркта и инсульта состоит в блокировании апоптоза тотчас после события. В нескольких лабораториях уже показано весьма благоприятное терапевтическое действие блокирующих апоптоз ингибиторов пептидных каспаз при ишемических болезнях сердца и мозга животных [1].

Вновь, как и в случае септического шока, возникает недоумение, почему организм допускает такую сильную активацию апоптоза, которая приводит к его гибели. Ответ на этот вопрос можно дать, приняв, что ишемические болезни служат механизмом реализации программы самоубийства, если рассматривать старение как форму фенотипа.

К сожалению, применение ингибиторов апоптоза возможно лишь в острых случаях, то есть сразу после инфаркта или инсульта. Оно не рассчитано на длительную перспективу, так как апоптоз необходим для нормального функционирования важнейших физиологических

систем человеческого организма [1, 3]. Более того, апоптоз служит одной из главных линий антираковой защиты организма. Поэтому преобладание антиапоптозной системы над апоптозной снижает риск ишемической болезни, но одновременно повышает риск злокачественного перерождения тканей. Известно, что рак, подобно инфаркту и инсульту, есть болезнь преимущественно пожилых. В 50% случаев это обусловлено накоплением мутаций в гене белка p53, активирующего апоптоз. В других случаях раку сопутствует суперпродукция антиапоптозного белка Bcl-2. Примечательно, что все три заболевания развиваются стремительно и, если не принять экстренные меры, приводят к летальному исходу, напоминая также и в этом отношении феноптоз при септическом шоке [1].

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

У многих видов животных, включая высших обезьян, самка умирает вскоре после того, как прекратился репродуктивный период, что может быть еще одним примером феноптоза, зависящего от возраста. Продолжительность жизни женщин вдвое больше, чем у самок обезьян, за счет того, что пострепродуктивный период сильно растянут. К. Льюис предполагает, что передача знаний от бабушек и дедушек молодому поколению служит той биологической функцией, ради обеспечения которой произошло увеличение продолжительности жизни людей. По данным Б. Пеннинкса и др., есть корреляция между смертностью от старости и психологическими факторами, такими, как утрата эмоциональной поддержки со стороны окружающих и сознание того, что человек уже не может быть хозяином своей судьбы. В рамках концепции феноптоза это означает, что сигнала смерти, включающего у старых обезьян вскоре после потери детородной способности, у женщин не возникает или он не принимается организмом к исполнению, пока наличествует эмоциональная поддержка, упомянутая выше.

Остается неясным, какие биохимические механизмы ответственны за такого рода регуляцию продолжительности жизни. Тем не менее очевидно, что факторы психологического порядка могут вызывать “биохимическое самоубийство” человека. Пожалуй, наиболее демонстративным примером этого страшного явления служит так называемая смерть вуду, когда человек умирает под действием внушения. Такого рода случаи неоднократно описаны исследователями дикарей. Х. Истуол обсуждает два примера “смерти вуду” среди австралийских аборигенов, отмечая, что сильнейшее обезвоживание организма жертвы приводит к летальной патологии, развивающейся за несколько дней. В течение этого времени племя по приказу жреца готовится к похоро-

нам жертвы в ее присутствии. В одном из упомянутых случаев врачебная помощь пришла слишком поздно, в то время как в другом случае женщину, приговоренную жрецом к смерти, удалось спасти, увезя ее из мест обитания племени (см. [1]).

Вообще феноптоз у людей можно рассматривать как вредный атавизм, доставшийся нам от животных предков. И. Мечников утверждал: “Признаки животного происхождения присущи человеку, появившемуся в результате долгого цикла развития. Достигнув такого уровня духовного совершенства, который неизвестен среди животных, он сохранил множество признаков, которые ему не только не нужны, но и безусловно вредны”.

Среди этих признаков феноптоз должен быть отнесен к наиболее губительным. В дикой природе феноптоз полезен прежде всего для выживания и эволюции сообществ организмов в агрессивных условиях среды. Люди организуют свою жизнь так, чтобы свести к минимуму ее зависимость от внешних условий. Что касается эволюции, мы давно уже больше не полагаемся на ее медленный темп. Даже такая функция феноптоза, как очистка сообщества от антисоциальных монстров, могущих появиться в потомстве старых родителей из-за возрастного накопления мутаций, может быть заменена, скажем, законом, запрещающим иметь детей, начиная с некоторого критического возраста. На смену “самурайским” принципам, управлявшим в течение длительного времени японским обществом, пришел в конце концов в этой стране более гуманистический свод законов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предположение о запрограммированной смерти организма, выдвинутое А. Вейсманом более века тому назад, может быть по достоинству оценено только сегодня, когда уже описаны феномены запрограммированной самоликвидации внутриклеточных органелл: митохондрий (митоптоз), клеток (апоптоз) и органов (органоптоз). Явления, относящиеся к категории феноптоза, уже прослежены на самых различных уровнях организации жизни — от бактерий до животных и растений. Мы обсудили возможность существования феноптоза у людей, где примером запрограммированной смерти могла бы быть, по-видимому, гибель больных от некоторых бактериальных токсинов.

Есть определенные основания полагать, что запрограммирована и смерть от старости. Однако сегодня наших знаний еще недостаточно, чтобы сделать окончательный выбор между двумя концепциями старения, обсуждающимися со времен А. Вейсмана: смерть от старости как результат: 1) накопления случайных поломок или 2) включения программы самоубийства.

Следует подчеркнуть, что эти две концепции, обычно рассматриваемые как альтернативные, окажутся взаимодополняющими, если принять, что накопление поломок запускает программу самоубийства задолго до того, как эти поломки сами по себе станут несовместимыми с жизнью организма. В этом случае “самурайский” закон толкает организм, заметивший отклонение в функционировании его наиболее важных систем, на путь биохимического самоубийства.

В любом случае концепция фенотоза имеет одно очевидное преимущество перед альтернативной точкой зрения, исповедуемой подавляющим большинством геронтологов. Она обещает достичь резкого увеличения продолжительности активной жизни человека, сдвинув в область больших возрастов момент запуска программы старения, а в дальнейшем отменив старение организма как таковое. Для этого нам достаточно было бы выключить сигналы, вызывающие старение, или сломать механизм их реализации. Такие цели обретут черты реальности, когда мы узнаем природу сигналов и механизмов, о которых идет речь. Что касается традиционной концепции поломок, то она вряд ли может обещать практической медицине что-нибудь действительно существенное, так как, исправив сегодня

одну поломку, мы завтра окажемся перед другой, также требующей своего исправления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти: I Северинское чтение. М.: Биохим. о-во РАН, 1999. 48 с.
2. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород // Сороковский Образовательный Журнал. 1999. № 9. С. 4–10.
3. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: Роль активных форм кислорода // Там же. 2001. Т. 7, № 6. С. 4–10.

*Рецензент статьи Ю.А. Владимиров*

\* \* \*

Владимир Петрович Скулачев, директор Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, профессор, доктор биологических наук, действительный член РАН, лауреат Государственной премии СССР, премии им. А.Н. Баха Президиума АН СССР, почетный профессор МГУ. Основатель отечественной школы энергетики биологических мембран. В течение многих лет читает курс биоэнергетики для студентов биологического факультета МГУ. Автор фундаментальных работ по энергетике клетки, более 350 статей в российских и международных журналах, шести монографий и одного учебника.