

ЧТО ТАКОЕ «ФЕНОПТОЗ» И КАК С НИМ БОРОТЬСЯ?

Обзор

© 2012 г. В.П. Скулачев

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского
и факультет биоинженерии и биоинформатики,
Москва 119991; электронная почта: skulach@genebee.msu.ru

Поступила в редакцию 11.05.12

Феноптоз – гибель организма, запрограммированная в его геноме. Примеры феноптоза описаны у прокариот, одноклеточных эукариот и всех трех царств многоклеточных эукариот (животных, растений и грибов). Демонстративны случаи быстрого (острого) феноптоза, когда включение специальной биохимической программы приводит к немедленной смерти организма. Быстрое, в считанные дни, старение растений, размножающихся однократно, описано как феноптоз, контролируемый известными генами и осуществляемый «ядовитыми» фитогормонами типа абсцизовой кислоты. У сои смертоносный сигнал передается по ксилеме от созревших семян к листьям, вызывая листопад и гибель растения. Выключение двух генов *Arabidopsis thaliana*, необходимых для цветения и образования семян, предотвращает быстрое старение и резко продлевает жизнь этого растения, которое переключается с полового на вегетативное размножение, превращаясь из травы в кустарник с одревеневшим стволом. Безусловно, запрограммирована смерть тихоокеанского лосося сразу после нереста. Гибели животного предшествует появление всего за несколько дней биохимических и морфологических признаков вплоть до образования в мозгу амилоидных бляшек, типичных для медленного старения позвоночных. Этот факт и результаты целого ряда других наблюдений свидетельствуют о том, что медленное старение многократно размножающихся животных и растений также запрограммировано, будучи завершающим этапом онтогенеза. Предполагается, что постепенное ослабление различных функций организма при медленном старении повышает давление естественного отбора и, тем самым, ускоряет биологическую эволюцию. В качестве рабочей гипотезы медленное старение высших животных и человека объясняется увеличением с возрастом количества активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, что активирует апоптоз и уменьшает число функционирующих клеток в органах и тканях. Описана группа соединений типа SkQ, содержащих пластохинон (растительный аналог CoQ) и проникающий катион, адресованный в митохондрии как единственные органеллы, имеющие разность потенциалов на мембране с минусом внутри органеллы. Показано, что такие соединения резко уменьшают количество АФК в митохондриях, продлевают жизнь грибов, беспозвоночных, рыб и млекопитающих и замедляют развитие большой группы старческих болезней и других признаков старения. Успешно завершены клинические испытания капель SkQ1 как средства против одной из старческих патологий – «синдрома сухого глаза», считавшегося неизлечимым. Новый антиоксидант уже поступил в аптеки. Таким образом, SkQ1 оказался первым лекарством, адресованным в митохондрии и используемым в медицинской практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эволюция, феноптоз, запрограммированное старение, митохондрии, антиоксиданты, терапия синдрома сухого глаза.

*Памяти моего друга
Михаила Леоновича Гаспарова*

Как-то я спросил своего старого друга, знаменитого стиховеда М.Л. Гаспарова: «Михаил Леонович! Как бы Вы назвали запрограммированную смерть организма, если похожее явление применительно к отдельной клетке называется «апоптоз»? – «Феноптоз!» – не задумываясь, ответил академик.

Принятые сокращения: Δψ – трансмембранная разность электрических потенциалов; АФК – активные формы кислорода; БЛМ – бислойная плоская фосфолипидная мембрана; MitoQ – убихинонилдецилтрифенилфосфоний; SkQ – производные пластохинона и проникающих катионов (Sk+); SkQ1 – пластохинонилдецилтрифенилфосфоний; SkQR1 – пластохинонилдецилпроламин-19.

Дело было в 1997 г., а сегодня, спустя 15 лет мы выпускаем первый (и, надеюсь, не последний) номер журнала с этим словом на обложке. В случае успеха журнал будет издаваться как серия специальных выпусков «Биохимии» («Biochemistry», Moscow) одновременно на русском и английском языках. С 1990 г. импакт-фактор «Биохимии» вырос почти на порядок, так что она уже стала одним из самых цитируемых российских журналов, причем наибольший вклад в цитирование внесли специальные тематические выпуски, составленные в основном из обзорных статей ведущих российских и зарубежных ученых [1]. На редколлегии в январе 2012 г. было

решено попытаться сделать некоторые из таких выпусков периодическими. Настоящий выпуск носит название «Биохимия. *Феноптоз*» (аналогично, например, «*Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*»). В составлении и публикации первого тома нового издания мне как редактору-составителю помогали мои заместители Дж. Либертини (Италия) и Р.Д. Озрина (Россия), Р. Лозиер (США, редактор английской версии), В.Н. Анисимов (Россия), М. Благодосклонный (США), Л.А. Гаврилов (США), Т. Голдсмит (США), Д.Б. Зоров (Россия), В.Б. Иванов (Россия), В. Лонго (США), К. Льюис (США), В.Н. Манских (Россия), А.В. Марков (Россия), Дж. Миттельдорф (США), Ф.Ф. Северин (Россия) и М.В. Скулачев (Россия). Им всем я хотел бы выразить свою искреннюю благодарность (особенно признателен тем из них, кто еще и написал статьи в этот номер). Блестящая работа биохимика-переводчика А.Ю. Бжиска конечно же должна быть так же отмечена.

«*Феноптоз*» — генетически запрограммированная смерть организма [2–4]. Как правило, программа смерти закодирована в геноме гибнущего существа и представляет собой цепь биохимических событий, вызывающих в конечном итоге его самоубийство. Вот почему явление феноптоза служит объектом исследований, проводимых прежде всего биохимиками. Реже смерть наступает в результате поведенческой реакции, закодированной в геноме гибнущего индивида, его сексуального партнера или близкого родственника жертвы [2, 3, 6].

ПРИМЕРЫ ФЕНОПТОЗА

Прокариоты. Примеры явлений феноптоза можно найти во всех царствах живых организмов. Уже у прокариот обнаружены гомологи эукариотических генов, которые в клетках высших участвуют в апоптозе, т.е. клеточном самоубийстве [5]. У бактерий существуют системы долгоживущий токсин—короткоживущий анти-токсин, когда клетка медленно синтезирует белок, потенциально способный ее убить. Такого убийства не происходит, пока аминокислоты, необходимые для синтеза белков, находятся в достаточном количестве, так как быстро синтезируется другой белок — антитоксин, образующий неактивный комплекс с токсином. Токсины не только медленно синтезируются, но и также медленно распадаются. Антитоксин распадается быстрее токсина. Следствием этих соотношений оказывается ситуация, когда уменьшение количества свободных аминокислот ве-

дет к исчезновению антитоксина, в то время как количество токсина лишь незначительно уменьшается. Токсин, освобождаясь из комплекса с антитоксином, активируется и убивает бактерию. В результате концентрация бактерий снижается, а стало быть, снижается и потребление ими аминокислот. В конце концов количество аминокислот в немногих бактериях, оставшихся в живых, увеличивается до достаточного для синтеза белков, и возникает возможность образования антитоксина, связывающего избыток токсина [7, 8]. Существенно, что недостаток не только аминокислот, но и субстратов дыхания и кислорода, появление в среде поллютантов (ингибиторов транскрипции, трансляции или энергетического обмена) и другие неблагоприятные факторы, тормозящие биосинтез белков, могут включать феноптозную систему токсин—антитоксин как последнюю линию защиты бактериальной популяции от полного вымирания [8].

Дрожжи как пример одноклеточных эукариот. Ф.Ф. Севериным и сотрудниками было показано, что давно известное явление токсичности избытка феромонов для клетки-полового партнера у дрожжей следует отнести к явлениям феноптоза [9–12]. Половые партнеры этих одноклеточных, обозначаемые буквами А и В, выделяют короткие пептиды (соответственно α и β), специфически рецептируемые клетками другого пола, где они вызывают определенные биохимические и морфологические изменения, благоприятные для полового размножения. Дрожжи не обладают механизмом активного движения. Они броунируют в жидкой среде и, случайно сталкиваясь, склеиваются на какое-то время, необходимое для переноса ДНК из клетки-донора в клетку-реципиента. Если такое склеивание оказывается неудачным, клетки уже не могут разойтись, но продолжают выделять феромоны в узкую межклеточную щель. Оказалось, что в этом случае феромоны становятся убийцами клеток, имеющих соответствующие рецепторы (т.е. феромон α убивает клетки типа А, а феромон β — типа В). Эффект абсолютно специфичен (т.е. никакой избыток феромона α не влияет на клетки В, как и избыток феромона β — на клетки А). Избыток феромона α , добавленный к суспензии клеток А, запускает следующий каскад событий:

активацию особой протеинкиназы, необходимой для биосинтеза каких-то белков, вызывающих резкое увеличение количества Ca^{2+} в цитозоле;

стимуляцию дыхания, увеличение мембранного потенциала и мощную генерацию активных форм кислорода (АФК) в митохондриях,

что сопровождается фрагментацией протяженных митохондрий в мелкие сферические;

последующее падение потенциала, набухание митохондрий и выход из них цитохрома *c* (по-видимому, из-за разрыва внешней митохондриальной мембраны).

Описанный каскад сильно напоминает таковой при апоптозе животных клеток [8]. Биоэнергетический смысл феноптоза дрожжей, вызываемого избытком феромона, может состоять в стимуляции перехода этих одноклеточных от вегетативного размножения к половому. В свою очередь, этот эффект является ответом на ухудшение внешних условий. По сути феромон выбраковывает клетки, оказавшиеся не способными к половому размножению, которое призвано увеличить разнообразие потомства и, стало быть, повысить шансы на появление новых признаков, могущих оказаться полезными для приспособления к изменившейся среде обитания [11, 14]. (О других случаях апоптоза у дрожжей см. обзор [13].)

Растения. Быстрое старение растений, размножающихся только раз в жизни, служит, пожалуй, наиболее часто описываемым примером феноптоза, биохимический механизм которого в определенной степени уже изучен. Известный биохимик и геронтолог растений Л.Д. Нуден пишет: «... еще до того, как стало многое известно о биохимии старения [таких растений], оно рассматривалось как внутренне запрограммированный процесс, будучи специфичным и организованным в том, когда, где и как оно происходит. Хотя это старение развивается с возрастом, оно не может быть отнесено к процессам пассивного старения. Оно контролируется внутренними и внешними сигналами и может быть замедлено или ускорено этими сигналами. Напротив, старение как пассивное накопление повреждений, зависящее от возраста, лучше всего иллюстрируется постепенным уменьшением жизнеспособности семян при их хранении» [15].

Хорошо известно, что быстрое старение и смерть сои удается предотвратить удалением стручков [16] или созревающих в них бобов [18]. Интересный опыт был поставлен Нуденом и Мюрреем [17]. На стадии созревания бобов авторы удалили у растения все стручки, кроме одного. В положенный срок (около трех месяцев) растение не погибло, оставшись зеленым, но листья на ветке, где был оставлен единственный стручок, пожелтели и пожухли. Гибель этих листьев не удалось предотвратить, убив флоэму струей горячего пара, направленной на ветку между листьями и стручком. Пар должен был предотвратить транспорт веществ из листьев в

стручок через живую ткань флоэмы, но не из стручка к листьям через ксилему, уже умертвленную у взрослого растения. Это доказывает, что старение сои индуцируется стручками, генерирующими какой-то смертоносный сигнал или образующими ядовитое вещество, убивающее листья [19]. Подобное наблюдение противоречит утверждению Кирквуда и Мелова, недавно опубликовавших статью о невозможности, по их мнению, существования программы старения: «Нет каких-либо указаний, — пишут авторы, — что организмы, способные к размножению только раз в жизни, активно разрушаются после завершения процесса размножения» [20]. Есть основания полагать, что центральную роль во включении процесса старения листьев сои играет фитогормон абсцизовая (в переводе «листопадная») кислота [21] (рис. 1). Наномолярные концентрации этой органической кислоты регулируют экспрессию ферментов, образующих или разрушающих АФК в листьях растения [22]. Известно, что старение растений сопровождается резким увеличением в них количества АФК [22].

Старение сои — сравнительно быстрый процесс, занимающий ~10 дней при максимальном времени жизни этого растения 90 дней [15]. Своевременное удаление созревающих стручков многократно увеличивает продолжительность жизни сои. Подобный феномен описан и для других однократно размножающихся высших растений, включая резушку Таля (*Arabidopsis thaliana*), классическую растительную модель у биохимиков, генетиков и геронтологов. Именно

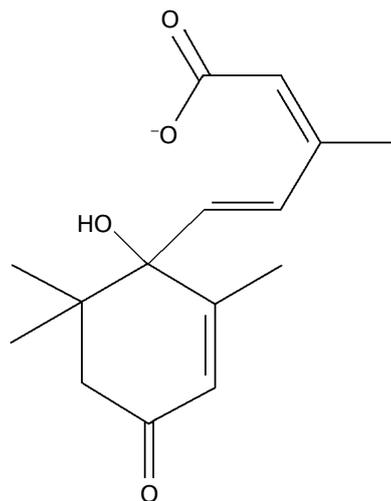


Рис. 1. Абсцизовая кислота — фитогормон, накапливающийся в семенах и вызывающий увядание и опадение листьев

на этом объекте Мельцеру и сотрудникам [23], бельгийским биологам из Гента, удалось прямо опровергнуть еще один тезис уже упомянутой статьи Кирквуда и Мелова: «Среди многих генетических мутаций, влияющих на продолжительность жизни, иногда значительно увеличивающих эту продолжительность, еще не было найдено ни одной, которая полностью прекращала бы старение» [20]. Как сообщили Мельцер и коллеги в недавно опубликованной статье [23], вследствие мутаций в двух (из более чем 20 000) генах *A. thaliana*, а именно *soc1* и *ful*, происходит переключение растения с полового на вегетативное размножение. Мутант уже не зацветает и не образует семян и в то же время полностью утрачивает быстрое старение, индуцированное этими семенами. Продолжительность жизни организма (обычно менее трех месяцев) многократно увеличивается, становясь практически бесконечной, как у большинства других растений, которые размножаются вегетативно. У растения появляется камбий, вторичный рост, одревеневший ствол и множество корневищ. Из мелкой травы резушка Таля становится крупным кустарником с большими мясистыми листьями (рис. 2; см. цветную вклейку). Цветковая меристема трансформируется в вегетативную. Авторы полагают, что современная *A. thaliana* исходно возникла как вегетативно размножающееся многолетнее растение, первоначально конкурировавшее с другими кустами и деревьями, и лишь затем в процессе эволюции стала травой (как это случилось с хвощами и папоротниками). Такой переход сопровождался появлением полового размножения, завершающегося образованием многочисленных очень мелких семян, легко разносимых ветром на большие расстояния. Семена быстро прорастают и, попав в открытую почву, дают побеги мелкой травы, которая растет, не конкурируя с другими растениями, еще не успевшими вырасти на этой почве.

Современная резушка Таля — короткоживущий организм, убиваемый своими собственными семенами. Ранняя смерть ускоряет смену поколений, а стало быть, и эволюцию *A. thaliana* [19]. Другое обстоятельство, также ускоряющее эволюцию, состоит в том, что резушка — *одно-кратно* размножающееся существо. Поэтому новая порция семян будет заведомо образована *другим* индивидом, что повысит разнообразие потомства и, стало быть, увеличит вероятность появления новых признаков. В ту же сторону (ускорения эволюции) направлено влияние и самой смены вегетативного размножения на половое, где геном потомства — всегда гибрид генов двух родителей. Не случайно переход к

половому размножению у дрожжей — одна из реакций на ухудшение условий среды, а значит, и попытка поискать новые признаки, способные помочь им выжить в изменившихся условиях [11]. По-видимому, трансформация резушки из вегетативно размножающегося растения в цветковое произошла сравнительно недавно, так что древняя (вегетативная) программа жизни еще сохранилась в ее геноме в качестве резервной¹. *A. thaliana* может рассматриваться в качестве прецедента, когда инактивация нескольких генов полностью предотвращает старение, а с ним и смерть от старости [19]. При этом резушка Таля вряд ли какое-то редчайшее исключение. Мельцер и соавт. [23] пишут: «... среди покрытосеменных растений способ жизни как многолетнего дерева мог предшествовать эволюции растений в однолетнюю траву, причем такие трансформации происходили неоднократно и независимо друг от друга [25]. И наоборот, также неоднократно однолетние травы эволюционировали в многолетние деревья. Например, различные виды однолетних трав, таких как *Sonchus* и *Echium*, эволюционировали в древовидные многолетние растения на изолированных островах из их континентальных однолеток [26–28]».

Среди многолетних растений есть примеры организмов, многие годы размножающихся вегетативно, затем переключающихся на половое размножение и гибнущих после созревания семян. Ряд видов бамбука имеет фиксированную продолжительность жизни, определяемую сроком цветения. Этот срок у каждого вида бамбука варьирует от 6 (зацветает на шестой год жизни) до 120 лет (зацветает на 120-й год). Агава и мадагаскарская пальма *Ravenala madagascariensis*, зацветающие соответственно на десятый и сотый годы, гибнут тотчас после созревания семян. На агаве был поставлен эксперимент, когда удаление цветоноса у зацветшего растения неоднократно продлевало его жизнь [19, 24, 29].

Беспозвоночные. Можно было бы предположить, что смерть от старости — фенотоз, запрограммированный только у растений. Однако уже рассмотренные примеры фенотоза у од-

¹ Короткая жизнь *A. thaliana* может дать этому виду еще одно преимущество. Эта трава появляется в открытой почве и умирает так быстро, что другие растения просто не успевают достаточно развиться, чтобы конкурировать с резушкой. Поэтому она успевает прожить свою короткую жизнь и дать семена в сравнительно комфортных условиях. Поразительно, что случай с *A. thaliana* буквально подтверждает мысль первого исследователя старения как программы Августа Вейсмана о том, что высокоорганизованные существа «носят в себе семена смерти» [24].

ноклеточных про- и эукариот и те случаи феноптоза у животных, которые будут обсуждаться ниже, свидетельствуют о всеобщей распространенности этого явления.

Самка осьминога *Octopus hummalincki* ревностно охраняет кладку яиц вплоть до появления детенышей, после чего теряет аппетит и вообще всякий интерес к жизни и вскоре умирает. Если удалить так называемые оптические железы, то она не гибнет в урочный час, а превращается из однократно размножающегося существа в многократно размножающееся. При этом продолжительность ее жизни возрастает в несколько раз [30]. Самец кальмара тонет тотчас после того, как пересадит мешочек со своими сперматозоидами («сперматофор») под кожу самке. Самка погибает позже, после отложения яиц [31]. Самка богомола отгрызает голову самцу в конце полового акта, что многие годы приводилось как пример самой изощренной жестокости в мире насекомых. В действительности же оказалось, что у самца богомола семяизвержение наступает только после обезглавливания [32]. Поденка рождается с недоразвитым ртом, а в ее кишечнике сухо. Она умирает с голоду спустя несколько дней, успев за это время спариться с самцом и отложить многие тысяч яиц [24].

Позвоночные. Некоторые позвоночные также демонстрируют примеры острого феноптоза, связанные с размножением. Есть птицы, откладывающие яйца на безжизненных прибрежных скалах за полярным кругом. Некоторые из видов кладут рядом два яйца. Птенец, вылупившийся первым, разбивает клювом второе яйцо, используя его себе на пропитание [29]. Интересный случай самоубийства описан у самцов австралийской сумчатой мыши. Они погибают через две недели после гона под действием собственного феромона, который первоначально использовался ими для привлечения самки. Феромон рецептируется вомероназальным органом самца и при длительном воздействии блокирует контрольные функции гиппокампа в отношении гипоталамуса. В результате наступает сильнейший стресс из-за повышенной продукции кортикостероидов, адреналина и норадреналина и, как следствие, нарушение солевого обмена, ведущее к острой почечной недостаточности [33]. Показательно, что австралийская мышь, как и дрожжи (см. выше), использует феромон в качестве орудия феноптоза, хотя биохимические механизмы действия этого орудия в двух названных случаях оказываются совершенно различными.

Все примеры, перечисленные в этом разделе, можно отнести к такому способу ускорить

эволюцию, как увеличение разнообразия потомства. Это разнообразие будет больше, если отцом (матерью) можно стать только 1 раз (мы уже отмечали это обстоятельство при объяснении существования однократно размножающихся растений).

Описанное выше быстрое запрограммированное старение однолетних растений можно сравнить с прогерией (ускоренным старением) тихоокеанского лосося. Перед нерестом эта рыба превращается в горбушу — нелепое горбатое существо со ртом, не пригодным для поглощения пищи. Горбуша погибнет скорее после нереста. Гибель лосося напоминает ускоренное кино, где прокручивается за две недели вся программа старения, начиная с падения иммунитета и кончая жестоким остеопорозом в костях, саркопенией, утончением кожи и появлением раковых опухолей [34]. Зоологи долгое время полагали, что ускоренное старение лосося — следствие тяжелой работы, совершенной им, когда он плывет против течения реки к ее истокам, преодолевая порой расстояния в тысячу километров. Это предположение не подтвердилось после выяснения двух обстоятельств. Во-первых, старение не наступает, если у рыбы удалить гонады или надпочечники. Во-вторых, превращение в горбушу наблюдается даже тогда, когда место нереста соединяется с океаном протокой всего в несколько сотен метров [34]. Одно из возможных объяснений гибели лососей после нереста состоит в том, что родители жертвуют собой, чтобы дать пищу детям: трупы горбуши поедаются рачками, которые в свою очередь становятся пищей для мальков лосося. Сигналом к включению программы прогерии служит, по-видимому, переход рыбы из морской воды в пресную. Остэд считает, что прогерия лосося и медленное старение высших позвоночных имеют совершенно разную природу: ускоренное старение — программа, а медленное — результат накопления ошибок [35]. Этому противоречит отмеченная выше общность многих признаков двух типов старения².

Другой аргумент против позиции Остада был получен в результате изучения старения различных видов мелких африканских рыбок — зубастого карпика рода *Nothobranchius* [40]. Оказалось, что продолжительность жизни отдельных видов этого рода изменяется пятикратно в зави-

² Недавно Мальдонадо и соавт. [36–38] обнаружили в мозгу горбуши пептиды амилоидных бляшек, которые возникают с возрастом у людей, страдающих болезнью Альцгеймера (общность закономерностей прогерии человека и его «нормального» старения описана в работе [39]).

симости от того, где обитает данный вид в дикой природе. Так, *N. furzeri* из пересыхающих водоемов в Зимбабве живет, подобно сое или резушке Таля, всего три месяца, что соответствует периоду дождей в этой стране. *N. rachovii* и *N. kuhntae* из Мозамбика, где выпадает вчетверо больше осадков, живут 9,5 месяца, а *N. guentheri* из Занзибара (влажный климат с двумя дождливыми сезонами) — более 16 месяцев. У рыбок самого короткоживущего вида *N. furzeri* рост и половое созревание завершаются за месяц, после чего самки многократно нерестятся в течение оставшихся двух месяцев, пока водоем не пересохнет. Из икры, благополучно пережившей засуху, на следующий год вылупятся мальки. Поразительно, что за два последних месяца жизни рыбка успевает состариться, демонстрируя весь набор старческих признаков (уменьшение подвижности, потеря «исследовательского» поведения в открытом пространстве, горбатость и другие проявления остеопороза, накопление липофузиновых гранул в печени, резкое увеличение β -галактозидазной активности в фибробластах кожи и т.д.).

У дольше живущих видов того же рода завершение роста и половое созревание наступают гораздо позднее. Соответственно, позже появляются и биомаркеры старения. Важно, что указанные различия сохраняются при аквариумном содержании животных, т.е. предопределены генетически и уже не зависят от сиюминутных условий существования. Создается впечатление, что рыбки короткоживущего вида стремятся успеть постареть за тот короткий период жизни, который им отпущен на воле. Существенно также, что программа старения имеет сходные проявления у самых отдаленных видов позвоночных — от рыб до человека. Этот консерватизм — безусловное свидетельство древности данной программы.

СТАРЕНИЕ ВЫСШИХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА КАК СЛУЧАЙ МЕДЛЕННОГО ФЕНОПТОЗА

Старение любого организма можно определить как сбалансированное ослабление жизненных функций с возрастом, приводящее к постепенному увеличению риска смерти.

Ключевой вопрос состоит в том, что является причиной такого ослабления функций. В биологии уже давно соперничают две гипотезы относительно этой проблемы — оптимистическая и пессимистическая. Согласно первой старение есть конечный этап нашей онтогенетической

программы и поэтому может быть отменено путем выключения данного этапа. Согласно второй старение — неизбежный результат функционирования сложной живой системы: накопления ошибок и повреждения в составляющих их биомолекулах, истощения «жизненной силы», функционирования части генов, которые в молодости были полезными, а с возрастом стали вредными, и т.д.

Совершенно очевидно, что если справедлива пессимистическая гипотеза, то попытки борьбы со старением людей обречены на неудачу: все мы в конце концов должны сломаться наподобие старого автомобиля. Один из корифеев геронтологии XX в., А. Комфорт, как-то заметил, что трудно поверить, чтобы лошадь и телега старели одинаково [41]. Тем не менее подавляющее большинство геронтологов до сих пор не разделяют мнение, что старение запрограммировано. И лишь совсем недавно были получены факты, прямо свидетельствующие в пользу оптимистической концепции и позволяющие представить себе, почему в процессе биологической эволюции могли возникнуть активизирующиеся с возрастом биохимические механизмы ослабления жизненных функций.

Доминирование «пессимистов» началось с Дарвина, утверждавшего, что естественный отбор индивидов — основа биологической эволюции. В рамках этой парадигмы старение как признак, очевидно контрпродуктивный для организма, не могло быть отобрано в результате борьбы за существование. Но вот как определил философ Артур Шопенгауэр роль индивида в эволюции в 1818 г., т.е. в додарвиновский период развития биологии: «Особь гибнет не только вследствие самых незначительных случайностей, действующих тысячами разных способов, но еще и самой ее природой предназначена смерти с того момента, когда индивид уже сослужил свою службу, необходимую для поддержания вида» [42].

А вот что писал Альфред Рассел Уоллес (вошедший в историю, так как одновременно с Дарвином сформулировал идею естественного отбора) в одном из своих писем на рубеже 60-х и 70-х годов XIX в.: «Родители, производя достаточное количество потомства, становятся помехой для этого потомства, конкурируя с ним за пищу. Естественный отбор выбраковывает родителей и во многих случаях дает преимущество тем расам, представители которых умирают почти сразу же после того, как произвели потомство» (цитировано по [24]). Позднее (в 1881 г.) этот же принцип был независимо предложен и детально описан другим великим биологом — Августом Вейсманом [24]: «Отработанные инди-

виды не только бесполезны, но даже и вредны, занимая место тех, кто дееспособны... Я рассматриваю смерть не как первичную необходимость, но как нечто приобретенное вторично в качестве адаптации» (выделено нами).

Вейсман был немедленно обвинен современниками в антидарвинизме, хотя сам Дарвин прекрасно отдавал себе отчет в ограниченности своей гипотезы о том, что эволюция происходит только в тех направлениях, которые благоприятны для индивида. «Не подлежит сомнению, — писал Дарвин в своей второй знаменитой книге «Происхождение человека», — что сообщество организмов, включающее много членов, всегда готовых прийти на помощь друг другу и пожертвовать собой ради общего дела, одержит победу над большинством других сообществ, и это будет естественным отбором» [43].

Сегодня критики Вейсмана обычно цитируют Медавара, предположившего, что старение, даже если оно полезно для популяции, не могло возникнуть как механизм, выработанный эволюцией. Медавар утверждал, что в природных условиях подавляющее большинство организмов умирает еще до того, как они постарели [44]. Сегодня ошибочность этого утверждения уже совершенно очевидна. Старение начинается задолго до того, как оно может стать непосредственным поводом для смерти индивида. В то же время оно опосредованно способствует этой смерти. Так, прогрессирующее с возрастом ослабление организма безусловно повышает вероятность его смерти при атаке хищниками, патогенами и т.п. Недавно Лойсон с коллегами [45] и независимо Бондурянский и Брассил [46] прямо показали, что в естественных условиях как долгоживущие млекопитающие, так и короткоживущие насекомые страдают от старения. Такой результат неудивителен, если учесть, что, например, снижение с возрастом мышечной силы начинается сравнительно рано — в период завершения роста организма, а старение иммунной системы — еще раньше (у человека — между 10 и 15 годами жизни).

Другое возражение против запрограммированности старения, часто рассматриваемое Кирквудом, состоит в том, что разброс значений продолжительности жизни индивидов слишком велик, чтобы это можно было объяснить какой-либо генетической программой. Ошибочность данного возражения прямо доказана в одной из статей настоящего выпуска [47]. Авторы сравнили разброс значений сроков начала менструаций, их прекращения и смерти у одних и тех же женщин в США. При этом в каждом из трех случаев значения разброса были нормированы на значение среднего срока. Оказалось, что разбро-

сы для начала и прекращения менструации практически совпадают. Для смертности разброс несколько выше³, но все еще того же порядка.

Еще один аргумент геронтологов-пессимистов: «Зачем программировать старение, если организм столь сложен, что все равно рано или поздно износится и сломается?» [48]. Однако далеко не очевидно, что системы, отобранные миллиардами лет биологической эволюции, должны сами по себе приходить в негодность в те краткие сроки, которые отпущены для жизни индивида. Так, бактерии, найденные в залежах кристаллической соли, которым ~250 млн. лет, оказались вполне жизнеспособными [49]. Один из белков кристаллинов в хрусталике кита может существовать, будучи однажды синтезированным, не менее 200 лет, причем единственное изменение, обнаруженное за это время, — спонтанная L-D-изомеризация составляющих его аминокислот (2% за 10 лет) [50]. Кроме того, следует иметь в виду, что живые системы пытаются поставить под свой контроль все происходящие в них явления, стараясь вообще избежать спонтанных процессов или хотя бы свести их к минимуму. Вопрос о жизни и смерти важнейший для организма, и поэтому вряд ли эволюция оставила его на произвол судьбы. Далее, гипотеза о спонтанном старении как о причине смерти противоречит тому факту, что даже среди животных, т.е. царства наиболее сложно устроенных организмов, существуют нестареющие виды: беспозвоночные (морской еж, крупные крабы, моллюск жемчужница), рыбы (щука, акула, северный вид морского окуня), земноводные (жаба), пресмыкающиеся (гигантская черепаха, крокодил), птицы (альбатрос, ворон) и даже млекопитающие (наиболее крупные виды китов, голый землекоп, а также, по-видимому, летучая мышь и некоторые другие). Эти примеры свидетельствуют о том, что нестареющие отличаются от стареющих не большей простотой своего устройства, а чем-то совсем другим. Так, нестареющий северный морской окунь вряд ли проще устроен, чем его стареющий южный собрат. Нестареющая жаба не проще стареющей лягушки, крокодил — ящерицы, летучая мышь — землеройки, а голый землекоп — полевой мыши. Последняя пара особенно интересна, поскольку оба животных, стареющее и нестареющее, одинакового и небольшого размера и хорошо переносят неволю.

Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*, *Rodentia: Bathyergidae*) — вид мелких грызунов, продолжительность жизни которых в лабораторных усло-

³ Такое превышение неудивительно, так как смерть наступает не только из-за старения, но и по причинам, не зависящим от возраста.

виях достигает 30 с лишнем лет. Многие заболевания, например рак, атеросклероз, диабет, иммунодефициты, а также некоторые виды боли у этих животных не обнаружены. Они живут большими сообществами, состоящими из «царицы», имеющей несколько сексуальных партнеров и до 300 «подчиненных». Только «царица» и ее «мужья» принимают участие в размножении. Они обитают в центре обширного подземного лабиринта размером с футбольное поле и, будучи надежно защищены своими «подчиненными», не имеют врагов. В лабораторных условиях голые землекопы умирают очень редко и по не известным пока причинам. *Уровень их смертности не зависит от возраста* [51]. В отличие от общественных насекомых типа пчел или муравьев «царица» и «мужья» землекопов изначально морфологически не отличаются от «подчиненных». После смерти «царицы» ее может заменить любая самка, ранее служившая в подчинении.

Разительное и очевидное отличие голого землекопа от мыши состоит в том, что функция размножения монополизирована «царицей» и ее «мужьями», хорошо защищенными от внешних врагов и поэтому выведенными из-под давления естественного отбора. Отсутствие врагов – общее свойство всех видов нестареющих животных, перечисленных выше: морского ежа с ядовитыми колючками; жабы с кожными железами, образующими сильнейшие яды; крупных крабов и черепах, жемчужницы с их прочными панцирями или раковинами; огромных хищников типа акул и крупных птиц, вооруженных острым клювом; гигантских китов, стадам которых не страшны никакие противники, и, наконец, голого землекопа – мелкого существа, создавшего многочисленный социум с немногими привилегированными особями, которым доверена функция размножения⁴.

МЕДЛЕННОЕ СТАРЕНИЕ КАК ОДИН ИЗ СПОСОБОВ УСКОРЕНИЯ ЭВОЛЮЦИИ

В 1989 г. Докинз [52] предложил термин «*evolvability*» (способность к эволюции, или «эволюционируемость»). По мнению Киришнера и Герхарта [53], такая способность, присущая всем организмам, возникшим благодаря биологической эволюции, неодинакова у разных ви-

дов. У тех из них, которые захватывали новые области обитания, естественный отбор в значительной степени шел в сторону увеличения способности эволюционировать.

В 1997–2003 гг. мы предложили гипотезу о том, что старение может быть способом ускорения эволюции [2, 3, 8]. Эзоп как-то заметил, что заяц всегда убежит от лисы, так как для него это вопрос жизни и смерти, а для нее – обеда. Сказанное означает, что лисы не участвуют в естественном отборе зайцев. По-видимому, такое утверждение справедливо применительно к молодым, сильным зайцам. Но применимо ли оно, если мы примем во внимание, что при старении заяц бежит все медленнее? Рассмотрим следующий умозрительный эксперимент. Два молодых зайца, один поумнее, а другой поглупее, встретив лису, имеют практически равные шансы удраить от врага просто потому, что бегают гораздо быстрее лисы («сила есть – ума не надо!»). Однако с возрастом умный заяц получит преимущество перед глупым, и это преимущество может оказаться решающим, когда скорости бега зайцев снизятся из-за старения до скорости бега лисы. Теперь у умного зайца, который, увидев лису, тотчас пустится наутек, будет гораздо больше шансов спастись, чем у глупого, который замешкается, а значит, только умный будет продолжать плодить зайчат. В результате заячья популяция поумнеет [8].

Существенно, что молодая (т.е. более многочисленная и интенсивнее размножающаяся) часть популяции не будет участвовать в таком эксперименте, служа гарантией стабильности всего того, что уже достигнуто эволюцией. В то же время стареющая часть популяции может себе позволить несколько изменить генотип, иницировав отбор какого-то нового свойства. Если это свойство окажется действительно полезным, то оно будет закреплено в потомстве. Если же у нового признака окажутся неблагоприятные побочные эффекты, потенциально разрушительные для вида, признак не пройдет сито отбора, а сам эксперимент вряд ли будет иметь серьезные последствия для вида, поскольку старых особей не так уж много, размножаются они не так активно и вскоре просто вымрут [54].

ЗАГАДКА ОТБОРА ПРИЗНАКОВ, КОНТРПРОДУКТИВНЫХ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

Среди возражений «пессимистов» есть одно, на которое «оптимисты» до сих пор действительно затрудняются дать ответ. Это вопрос о том, как программа старения могла быть полу-

⁴ В дикой природе (экваториальная Африка) солдаты-землекопы живут всего около трех лет, погибая в борьбе со змеями или полчищами землекопов из соседних общин. Поскольку они не размножаются, то их участие в эволюции данного вида оказывается практически невозможным.

чена естественным отбором, если она контрпродуктивна для индивида.

Как должно быть ясно из изложенного выше, когда речь шла о быстром феноптозе, существует целый ряд контрпродуктивных программ, которые, несмотря на очевидный вред для организма, закрепились в геномах живых существ в процессе биологической эволюции. Среди них не только смерть сразу после размножения, но и быстрое старение многих однолетних растений. В последнем случае выявлены гены, необходимые для убийства растений после созревания семян, и идентифицирован один из ядов, используемых как орудие такого убийства — абсцизовая кислота. От всех этих явлений старение животных отличается лишь своим более медленным темпом.

Одна из возможностей, объясняющих отбор контрпродуктивных программ, состоит в том, что они осуществляются бифункциональными белками, выполняющими наряду с функцией, вредной для организма, также другую, полезную функцию, исчезновение которой летально. Так, цитохром *c* участвует в апоптозе, вызванном АФК, которые, по нашему мнению, играют ключевую роль в старении животных (см. ниже). Эту контрпродуктивную функцию (участие в процессе старения) цитохром *c* осуществляет, выйдя из митохондрий в цитозоль и провзаимодействовав там с белком Араф-1. Казалось бы мутация, инактивирующая ген цитохрома *c*, могла бы предотвратить старение и, тем самым, дать преимущества мутантному животному в борьбе за существование. Однако у цитохрома *c* есть и другая, «светлая» функция — перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий. Исчезновение цитохрома *c* привело бы к остановке митохондриального дыхания, как, например, в случае отравления животного цианидом. Интересно, что связывание цитохрома *c* с Араф-1 и его партнерами по дыхательной цепи (цитохромом c_1 и цитохромоксидазой) идет за счет ионного взаимодействия «венчика» катионных групп лизинов цитохрома *c* с анионными группами дикарбоновых кислот Араф-1, цитохрома c_1 и цитохромоксидазы [54]. Возможно, эволюцией был отобран для участия в старении именно цитохром *c*, поскольку этот небольшой (104 аминокислоты) однодоменный белок уже участвовал в жизненно важной функции (дыхании) и мутация в соответствующем гене, нарушающая взаимодействие с Араф-1, с высокой вероятностью приводила бы к нарушению и функции дыхания. Тем не менее в нашей группе было показано, что при замене одного из лизинов из катионного венчика цитохрома *c* (K72) на триптофан

получается белок с полностью активной дыхательной функцией, но образующий неактивный комплекс с Араф-1 [55]. Мутант K72W *in vivo* оказался вполне жизнеспособным (по крайней мере, в опытах на эмбриональных фибробластах [55, 56]). В настоящее время исследуется старение мутантных мышей.

РАБОЧАЯ ГИПОТЕЗА О МЕХАНИЗМЕ МЕДЛЕННОГО СТАРЕНИЯ ЖИВОТНЫХ

Существуют многочисленные свидетельства того, что повреждение митохондриальной ДНК специфически участвует в регуляторном каскаде, который обуславливает старение как дрожжей, так и животных. Совсем недавно это положение было прямо подтверждено в элегантных опытах, выполненных в лабораториях Н.-Г. Ларсона, Т.А. Проллы и Г. Зассенхауза. Исследователи обнаружили, что экспрессия мутантной митохондриальной ДНК-полимеразы, сохранившей способность синтезировать ДНК, но утратившей возможность корректировать ошибки при этом синтезе, ведет к сильному увеличению частоты мутаций митохондриальной ДНК (особенно в области цитохрома *b*), значительному сокращению продолжительности жизни и *гораздо более раннему появлению многих типичных признаков старения* [57–59]. Группе Зассенхауза, модифицировавшей ДНК-полимеразу только в сердечной мышце, удалось предотвратить эффект мутации, введя животному циклоспорин А, ингибитор пор во внутренней мембране митохондрий, которые открываются с помощью АФК и по существу губят митохондрии [57].

Полвека назад Д. Хармэн в США [60] и вслед за ним Н.М. Эммануэль в России [61] выдвинули предположение, что старение — результат повреждения биополимеров (в первую очередь ДНК) посредством АФК. С тех пор было обнаружено множество свидетельств в пользу справедливости этого постулата, причем создалось впечатление, что первичной мишенью АФК при старении служит ДНК митохондрий [8, 14, 54].

Уже нет сомнений, что с возрастом баланс систем генерации и обезвреживания АФК сдвигается таким образом, что возрастает как количество АФК, так и степень повреждений, вызываемых АФК. Подобная ситуация приводит к тому, что постепенно увеличивается число клеток, ушедших в апоптоз, запускаемый АФК. Погибшие клетки не заменяются в полной мере новыми, и в результате *уменьшается общее число клеток в тех или иных органах и тканях*. Последнее ведет к снижению жизненных функций — ос-

новному признаку старения организма [62, 63]. Главная беда старения не столько в том, что каждая наша клетка работает все хуже, сколько в том, что клеток этих становится все меньше и меньше. Типичный пример – старческая саркопения, т.е. уменьшение числа клеток в скелетных мышцах [54]⁵.

По данным некоторых исследователей, генерация H_2O_2 митохондриями различных тканей птиц существенно ниже, чем млекопитающих того же веса [54]. По С. Остаду, подобные различия наблюдаются также и между летающими, и между наземными млекопитающими – летучей мышью и землеройкой [64].

В лабораториях Р.С. Сохала [65], Г. Бархи [66, 67] и М. Бранда [68] было независимо показано, что продолжительность жизни теплокровных тем короче, чем выше скорость генерации АФК при обратном переносе электронов через комплекс I митохондриальной дыхательной цепи сердечных митохондрий. Такой корреляции не наблюдалось, если измеряли генерацию АФК при прямом переносе электронов через тот же участок цепи [68]. Особенно обстоятельной оказалась работа группы М. Бранда, где исследовали 12 видов различных млекопитающих (от мыши до бабуина и коровы) и птиц (от перепелки до голубя). 11 видов отлично легли на прямую, описывающую продолжительность жизни как обратную функцию от скорости генерации АФК. И только один вид оказался явным исключением из правила. Это был голый землекоп, живущий почти в 10 раз *дольше* мыши, но образующий АФК *быстрее*, чем мышь. Однако это тот случай, когда исключение лишь подтверждает правило. Дело в том, что голый землекоп оказался единственным *нестареющим* существом в исследованной выборке видов.

Итак, можно полагать, что реализация программы старения включает запрограммированное в геноме усиление образования АФК митохондриями. Губительный эффект АФК может усиливаться также запрограммированным ослаблением с возрастом систем защиты от АФК в

митохондриях и других частях клетки. Наблюдения в пользу такого сценария развития событий при старении можно найти в геронтологической литературе.

Возникает вопрос: почему в эволюции именно АФК были выбраны в качестве инструмента старения? Нет сомнений, что АФК все еще представляют собой проблему для современных аэробных форм жизни. Быть может, именно поэтому старение как специализированный механизм эволюции устроено таким образом, чтобы способствовать усовершенствованию антиоксидантной системы организма. В известном смысле АФК действуют наподобие лисы в приведенном выше примере улучшения заячьей породы, но отбор идет не на лучший интеллект, а на лучшую систему защиты от кислорода. Это обстоятельство – прямое следствие участия АФК в осуществлении программ самоликвидации митохондрий, клеток, органов и организмов [54].

Что же запускает программу старения? Нет сомнений, что такой запуск происходит сравнительно рано, скорее всего в момент прекращения роста организма или даже еще раньше – при завершении полового созревания. Простейший вариант: «хронометр», отсчитывающий годы и дающий сигнал на прекращение роста, не только выключает программу роста, но и запускает программу старения [41, 69, 70]. Характерно, что такие нестареющие животные-долгожители, как жемчужница, щука, крупные крабы, черепахи и киты, растут всю жизнь [41, 71].

Следующий вопрос: где находится «хронометр» и что он собой представляет? Если годы наш организм отсчитывает тем же способом, что и дни, то «хронометр» старения надо искать в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, которое ответственно за поддержание суточного ритма млекопитающих. У птиц ту же функцию исполняет эпифиз. Эта железа играет роль в суточном ритме также и у млекопитающих, но здесь ее работа запускается супрахиазматическим ядром.

В клетках супрахиазматического ядра обнаружены периодические биохимические реакции, обуславливающие появление циклов возбуждения и торможения этих клеток в суточном ритме. Эти циклы передаются нейронами в эпифиз, отвечающий на данный стимул колебаниями продукции гормона мелатонина, который выделяется клетками эпифиза и с кровью переносится во все органы и ткани. Суточные колебания мелатонина в крови – медиатор суточного ритма функционирования организма. Мелатонин – антиоксидант и, что еще важнее, индуктор синтеза многих белков антиоксидантных каскадов. Интересно, что амплитуда суточных

⁵ Известно, что скелетные мышцы начинают стареть гораздо раньше большинства других тканей [8]. Недавно Б. Чесны и сотрудники [63а] выяснили возможную причину этого явления. Оказалось, что с возрастом две системы репарации поврежденной ДНК митохондрий *стимулируются* в печени, почках и сердечной мышце и *тормозятся* в скелетных мышцах. Репарация ДНК в ядрах клеток тех же тканей с возрастом не меняется. Также обнаружилось, что количества ключевых антиоксидантных ферментов («марганцевой» и «медно-цинковой» супероксиддисмутаз и каталазы) в скелетных мышцах гораздо ниже, чем в трех других тканях, стареющих значительно медленнее. Соответственно, карбонилирование белков в скелетных мышцах возрастало при старении быстрее, чем в печени, почках и сердце.

колебаний концентрации мелатонина в крови резко снижается при старении, причем это снижение служит, по-видимому, самым ранним признаком старения (начинается у людей с семилетнего возраста) [35]. Сильные нарушения в мелатониновом механизме обнаружены В.Н. Гладышевым и сотрудниками у голого землекопа [72].

Гипотетическая программа старения организма млекопитающих представлена на рис. 3.

СНИЖЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ АФК КАК ВОЗМОЖНЫЙ СПОСОБ ТОРМОЖЕНИЯ ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ

Очевиден один из подходов к тому, чтобы прервать программу старения. Если необходимым этапом такой программы служит появление с возрастом избытка АФК в митохондриях, давайте уберем этот избыток. На первый взгляд подобный эффект мог бы быть характерным для природных веществ-антиоксидантов, таких, например, как витамин Е, накапливающийся в

мембранах. Однако никому не удалось радикально замедлить старение людей и животных такими антиоксидантами. По-видимому, попытка отменить старение (как и любую другую биологическую программу) наталкивается на противодействие организма, упорно пытающегося эту программу выполнить. Так, оказалось, что повышение потребления витамина Е ведет к индукции в печени особой формы цитохрома Р450, который разрушает избыток витамина Е, поступающего в организм [54]. Вот почему в качестве инструмента для отмены программы старения лучше использовать синтетические антиоксиданты, причем в столь малых количествах, чтобы активации цитохрома р450 не происходило. Повысить эффективность антиоксидантов можно было бы, специфически адресовав их в митохондрии, коль скоро мишенью должны быть прежде всего внутримитохондриальные АФК. Вопрос лишь в том, как адресовать антиоксидант в митохондрии.

В конце 1960-х гг. нами совместно с группой Е.А. Либермана были описаны гидрофобные катионы и анионы, заряд которых был сильно де-

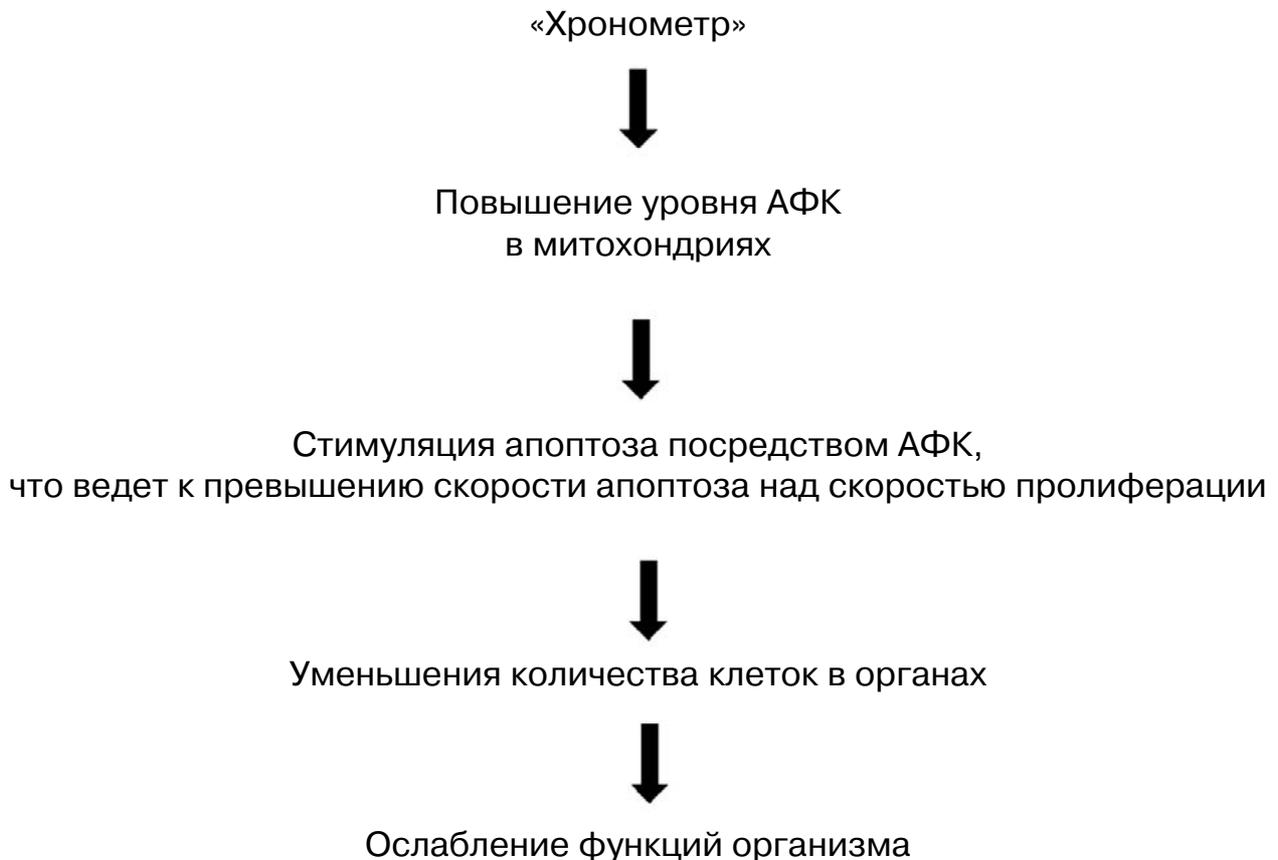


Рис. 3. Рабочая гипотеза биохимического механизма запрограммированного старения организмов [12]

локализован по достаточно большой органической молекуле [73]. Впоследствии американский биоэнергетик Д. Грин назвал подобные вещества ионами Скулачева (Sk^+ и Sk^-) [74]. В силу своей низкой гидратации (диполи воды не могут образовать «водную шубу» вокруг иона, если его заряд делокализован) Sk^+ и Sk^- легко проникают через мембраны, распределяясь между двумя разделенными мембраной отсеками в соответствии с законом Нернста (10-кратный градиент концентрации иона на каждые 60 мВ мембранного потенциала ($\Delta\psi$). Ввиду логарифмической зависимости ионного градиента от $\Delta\psi$ митохондрия, имеющая $\Delta\psi = 180$ мВ (внутри знак «минус»), способна поддерживать 1000-кратный градиент [Sk^+]. Демонстративен опыт с катионом тетрафенилфосфония и анионом тетрафенилбора. Эти два противоположно заряженных вещества отличаются только одним атомом: фосфором в катионе и бором в анионе. В то же время потоки катиона и аниона в митохондриях разнонаправленны: катион накапливается в органеллах, а анион выбрасывается из них [73, 76]. Мы выдвинули предположение, что ионы типа Sk^+ могут быть «молекулами-электровазми»: если необходимо доставить некоторое вещество X в митохондрии, достаточно присоединить к нему Sk^+ [75]. Такое предположение основывалось на том факте, что матрикс митохондрий – это единственное ограниченное мембраной пространство внутри клетки, заряженное отрицательно относительно цитозоля [76].

Подобная логика была использована нами для объяснения роли катионной группы карнитина в транспорте в митохондрии остатков жирных кислот [75], а затем Мерфи и Смитом для конструирования антиоксидантов, адресованных в митохондрии [77]. В большинстве своих работ Мерфи использовал вещество под названием MitoQ, где в качестве антиоксиданта был выбран убихинон, а в качестве Sk^+ – катион децилтрифенилфосфония [78–80].

Мы подтвердили способность микромолярных концентраций MitoQ накапливаться в митохондриях и защищать их от окислительного стресса. Однако, как показал в нашей группе М.Ю. Высоких, даже небольшая передозировка этого вещества ведет к изменению знака эффекта: MitoQ становится мощным прооксидантом, катализируя генерацию H_2O_2 митохондриями. Скорость такой генерации оказывается рекордной (того же порядка, что скорость дыхания митохондрий в отсутствие ADP [81, 82]). Такие же наблюдения были сделаны и в трех других лабораториях, в том числе и в группе самого Мерфи [83–85].

Когда стало очевидным, что MitoQ вряд ли реальный кандидат на роль лекарства-антиокси-

данта, адресованного в митохондрии, мы обратились к *пластохинону* – переносчику электронов, действующему вместо убихинона в фотосинтетических электрон-транспортных цепях хлоропластов растений и цианобактерий. В процессе эволюции возможной причиной замены убихинона, участвующего в дыхательной цепи митохондрий, на пластохинон в хлоропластной фотоцепи той же растительной клетки могли быть именно лучшие антиоксидантные свойства пластохинона по сравнению с убихиноном, описанные Круком [86] и Рогинским [87] в химических опытах на модельных системах. Фактически образующий кислород хлоропласт всегда находится в условиях гораздо более сильного окислительного стресса по сравнению с митохондриями, поглощающими этот кислород. Пластохинон в отличие от убихинона имеет метильные группы вместо метоксильных, а метильная группа убихинона заменена на водород. Оказалось, что такие замены резко повышают антиоксидантную активность полученного соединения в биологических системах. Если для MitoQ концентрации, вызывающие полумаксимальные анти- и прооксидантные эффекты в митохондриях, различались менее чем вдвое (300 и 500 нМ), то для пластохинонового производного децилтрифенилфосфония, названного $SkQ1$, это различие возросло до 32 раз (25 и 800 нМ) [81, 82, 88].

С получением этого результата стало ясно, что в наших руках оказался уникальный по своей эффективности антиоксидант, действие которого специфически направлено на митохондрии и не осложнено побочным прооксидантным эффектом.

Для анализа действия $SkQ1$ и родственных соединений в 2005 г. был организован международный инвестиционный проект (головная организация – НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова). В проекте в разное время участвовало более 30 различных исследовательских групп из России, Украины, Швеции, Германии и США. Прежде всего была разработана воспроизводимая методика синтеза и очистки нового соединения и его различных производных (Коршунова и соавт. [81]). Результаты дальнейших исследований SkQ можно суммировать следующим образом:

оказалось, что $SkQ1$ имеет низкую растворимость как в воде, так и в углеводородах, но отлично растворяется в октанол (коэффициент распределения в системе октанол–вода $\sim 10^4$, что свидетельствует о высоком сродстве к мембранным структурам; Ташлицкий и соавт.) [89, 90];

опыты на плоской бислоидной фосфолипидной мембране (БЛМ) показали, что катион

SkQ1 хорошо проникает через такую мембрану (Северина, Антоненко и соавт.) [81, 82];

в БЛМ, липосомах, мицеллах и митохондриях SkQ1 выступает как очень активный антиоксидант (Высоких) [81, 82, 89, 91]. Перекисное окисление липидов митохондрий, начинающееся с разрушения кардиолипина, резко тормозится наномолярными концентрациями SkQ1 (Высоких) [81, 82, 89, 91];

энергезация митохондрий *in vitro* ведет к накоплению в них SkQ1 (Мунтян) [81];

SkQ1 восстанавливается дыхательной цепью митохондрий в центре *i* комплекса III, что блокируется антимицином А. Окисление SkQ1H₂ в центре *o* происходит гораздо медленнее, чем восстановление SkQ1 в центре *i*. Поэтому SkQH₂ служит возобновляемым антиоксидантом, существующим в митохондриях преимущественно в своей активной (восстановленной) форме (Высоких и соавт.) [81, 89];

в наномолярных концентрациях SkQ1 проявляет антиоксидантное действие за счет пластохиноновой части, и его аналог без пластохинона (C₁₂TRP) оказывается неактивным. Повышение концентрации SkQ1 приводит к появлению другого антиоксидантного эффекта, который воспроизводится также с C₁₂TRP и требует присутствия свободных жирных кислот. Было показано, что SkQ1 и C₁₂TRP могут служить переносчиками анионов жирных кислот, усиливая их разобщающее действие на митохондрии (Ф.Ф. Северин и соавт.) [91, 92];

в культурах человеческих клеток SkQR1 (флуоресцирующий аналог SkQ1) специфически окрашивает все митохондрии, и только митохондрии (Черняк и соавт.) [81, 82, 91];

на тех же клеточных культурах SkQ1 является мощным ингибитором апоптоза, вызываемого добавкой H₂O₂. При этом предотвращается также фрагментация протяженных митохондрий на мелкие шаровидные органеллы (Черняк и соавт.) [81, 82, 89];

добавление SkQ1 к пище или воде в течение всей жизни организма повышает продолжительность жизни гриба подоспору, ракообразного цериодафии, насекомого дрозофилы, рыбы *N. furzeri*, а также млекопитающих: мышей, слепушонков и хомячков (Анисимов и соавт., Кэннон, Недергард и соавт., Новиков, Роговин и соавт.) [91, 93, 94]. Наибольший (двукратный) эффект достигается при содержании животных в нестерильном виварии и сопровождается торможением характерных признаков возрастного угасания иммунной системы, таких как инволюция тимуса и фолликул селезенки и снижение отношения лимфоциты/нейтрофилы в крови. В результате наблюдается резкое уменьшение смерт-

ности мышей от инфекций [82, 91, 93]. В то же время смертность старых мышей от рака практически не меняется⁶. В результате оказывается, что SkQ1 снижает смертность в нестерильном виварии на начальных и средних стадиях старения, но не на поздних его стадиях, когда рак становится преобладающей причиной смерти. В стерильном виварии действие SkQ на продолжительность жизни мышей минимально, так как практически каждая мышшь доживает до своего рака (особенно это относится к самкам, склонным к раку молочной железы);

геропротекторному действию SkQ1 сопутствует торможение, прекращение и в ряде случаев обращение развития большой группы типичных признаков старения, таких как остеопороз и горбатость, поседение, облысение, потеря вибрисс, замедление заживления ран, саркопения, увеличение левого желудочка сердца, исчезновение эстральных циклов у самок и полового влечения у самцов, а также исследовательского рефлекса и т.д. Особенно ярко проявляется действие SkQ1 на старение зрительной системы животных и человека. Здесь нами описано торможение развития ретинопатий и их обращение (посредством SkQ1), то же при катаракте, глаукоме, увеите, конъюнктивите и синдроме сухого глаза. В последнем случае были успешно проведены клинические испытания на людях и получено разрешение Минздрава России на лечение каплями SkQ1 людей, страдающих этой медленно развивающейся (но ранее считавшейся неизлечимой) болезнью. В настоящее время препарат «Визомитин» с 250 нМ SkQ1 в качестве действующего начала уже поступил в продажу в московских аптеках (М. Скулачев, Замятнин, мл., и соавт., Колосова и соавт., Анисимов и соавт., Кэннон, Недергард и соавт., Егоров) [82, 91, 93–97];

однократная инъекция SkQ1 или SkQR1 предотвращает смерть после кризиса и резко облегчает выздоровление при ишемии почки, рабдомиолизе, пиелонефрите. Она уменьшает зону инфаркта сердца и инсульта мозга при экспериментальной ишемии у крыс (Зоров, Плотников, Исаев и соавт.) [81, 82, 89, 98–101]. Причины подобных эффектов будут рассмотрены в последнем разделе этой статьи.

Подытоживая изложенное выше, можно заключить, что соединения класса SkQ представляют собой наиболее активные из извест-

⁶ SkQ1 увеличивает продолжительность жизни мышей, больших лимфомами, и вызывает обратную трансформацию некоторых типов раковых клеток, размножающихся в культуре, в нормальные клетки [82, 102], но не влияет на рак молочной железы у самок старых мышей [82, 93, 94].

ных геропротекторов, снижающих смертность на ранних и средних этапах старения и предотвращающих появление большой группы старческих дефектов. Иными словами, SkQ способен продлить молодость экспериментальных животных⁷.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ SkQ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПИТАНИЯ

Лучшим доказательством справедливости гипотезы о программе старения была бы успешная попытка ее отменить. Есть основания полагать, что такая попытка впервые дала положительный результат еще в 1934–1943 гг., когда К.М. МакКей, Т.Б. Робертсон и сотрудники сообщили об увеличении продолжительности жизни крыс и мышей посредством некоторого ограничения их питания [107–110]. Это ограничение, введенное на ранних этапах жизни, вначале приводило к задержке роста животных. Затем, когда ограничение питания снималось, животные быстро увеличивались в размерах до нормы, но жили на 70% (самцы) и 48% (самки) дольше, чем те, что всю жизнь получали пищу *ad libitum* [107–110]. Среди причин смерти резко уменьшался вклад легочных инфекций, а также некоторых опухолей. Авторы отмечали, что животные-долгожители выглядели проворными и молодыми независимо от возраста [107–110]. В дальнейшем благоприятное действие некоторого ограничения питания на продолжительность жизни было продемонстрировано на самых разных видах эукариот: от дрожжей до макак-резусов и людей. С появлением гипотезы Хармэна о роли АФК в старении [60] все эти эффекты стало принято объяснять уменьшением объема пищи, окисленной кислородом, а следовательно, и снижением сопутствующей продукции АФК и вызываемого ими повреждающего действия на биополимеры. Несостоятельность такого допущения обнаружилась уже в ранних работах по

ограничению питания, когда в той же группе МакКей и других выяснилось, что теплопродукция на 1 кг веса тела в опытной когорте крыс была даже выше, чем в контроле [111]. Дальнейшие исследования прямо опровергли точку зрения, успевшую уже стать общепринятой.

Во-первых, выяснилось, что для дрозофилы достаточно двух дней жизни впроголодь, чтобы превратить ее в «долгожителя» в той же степени, как если бы муха была ограничена в питании в течение всей своей жизни [112]. Во-вторых, оказалось, что не только избыток пищи, но даже ее запах снижают геропротекторный эффект ограничения питания дрозофилы и нематоды *C. elegans* [113, 114]. Все эти обстоятельства вряд ли специфичны для беспозвоночных. На мышьях-альбиносах Т.Б. Робертсон и другие еще в 1934 г. обнаружили, что пост в течение двух дней в неделю вполне достаточен для продления жизни на 50–60% [110]. Также на мышьях К.Дж. Карр и другие наблюдали, что способность к деторождению, исчезающая к концу первого года жизни животных при неограниченном кормлении, сохранялась по крайней мере до 21-го месяца жизни, если мыши были ограничены в пище в первые 11–15 месяцев, а затем получали ее *ad libitum* [115]. По данным чешских авторов Е. Стучликовой и других, крысы, мыши и золотистые хомячки, ограниченные на 50% в питании в течение двух лет, жили на 20% дольше контрольных. Ограничение в пище в течение одного только первого или только второго года жизни увеличивало эффект до 40–60% и 30–40% соответственно [116].

Как показали дальнейшие исследования, в эффект ограничения питания вносят вклад как углеводный, так и белковый его компоненты. При этом за действие белков отвечает единственная аминокислота, а именно метионин [117–120]. Метионин относится к группе незаменимых аминокислот, так как он не может синтезироваться в организме млекопитающего, всецело зависящего от поступления метионина с пищей. Оказалось, что не только продление жизни,

⁷ Упомянув о продлении молодости, хотелось бы подчеркнуть, что отмена программы старения как ослабления с возрастом основных жизненных функций еще не означает для индивида личного бессмертия. Если рассматривать программу старения как биологический механизм, ускоряющий эволюцию, то вряд ли увеличение максимальной продолжительности жизни должно быть непременно следствием отмены такой программы. Вклад долгожителей-«аксакалов» в общую продуктивность популяции невелик из-за их малочисленности. Более того, с возрастом могут накапливаться повреждения генома не только под действием запрограммированного увеличения количества АФК, но и по другим причинам, действие которых продолжается всю жизнь. Это обстоятельство особенно опасно для самок: ДНК их яйцеклеток должно сохраниться интактным на протяжении всей жизни особи. Поэтому неудивительно, что начиная с некоего возраста самки теряют способность к размножению. Наступает менопауза, которая особенно продолжительна у людей и китов, но есть даже у короткоживущей мушки дрозофилы. Не случайно, что на ранних и средних стадиях старения вклад в смертность соответствующей программы велик, а ее отмена посредством SkQ заметно повышает продолжительность жизни. Однако с возрастом появляются другие причины смерти, как правило, не зависящие от программы старения и, стало быть, не отменяемые SkQ. Среди этих причин главная – рак, который тоже может быть феноптозной программой, но иной функциональной направленности. В этом случае речь идет о выбраковке индивидов, допустивших перегрузку своего генома ошибками [103–106].

но и уменьшение генерации АФК митохондриями и окислительного повреждения *митохондриальной ДНК* имитируется диетой, где белок заменяли смесью аминокислот, из которой исключали метионин [119, 120]. Интересно, что ограничение питания никак не сказывается на окислении *ядерной ДНК* [121], которого можно было бы ожидать исходя из гипотезы о старении как неспецифическом возрастном повреждении биополимеров клетки посредством АФК и его предотвращении при снижении калорийности питания.

По нашему мнению, ограничение питания воспринимается организмом как весьма тревожный сигнал о нехватке пищи. Даже частичное голодание, как известно, влечет за собой уменьшение плодовитости. А это, в свою очередь, ставит под вопрос само существование популяции. Чтобы хотя бы частично воспрепятствовать такому повороту событий, достаточно отменить программу старения, продлив тем самым продолжительность репродуктивного периода индивида, т.е. увеличив общую численность его потомства [4, 122]. Иными словами, действие ограничения питания на продолжительность жизни лишь косвенно связано с АФК и представляет собой чисто регуляторный эффект. Это прежде всего биология, а не химия. Вот почему такие явно сигнальные эффекты, как кратковременный пост (или, наоборот, запах пищи), а не только недостаток (или избыток) пищи в течение всей жизни, оказывают мощное влияние на параметры жизненного цикла. Не случайно, что временное ограничение питания (пост) лучше, чем постоянное. Сигнал может быть подан за сравнительно короткий срок, а вообще-то длительный период жизни впроголодь сам по себе ничего хорошего организму принести не может⁸. Обжорство свойственно скорее некоторым людям, чем животным, которые не склонны наедаться впрок, если пищи всегда вдоволь.

Сигнальный характер эффекта ограничения питания хорошо объясняет опыты с метионином. По-видимому, организм определяет количество доступной пищи, и прежде всего незаменимых аминокислот, нужных для биосинтеза его белков, отслеживая количество одной из них — метионина.

Существенно, что ограничение питания не только увеличивает среднюю продолжительность жизни, но и продлевает молодость, как было отмечено уже первооткрывателем этого яв-

ления МакКеем [107–109]. Отстают старческие недуги, и само поведение и даже внешний вид старых животных становятся неотличимыми от таковых у молодых. В этом отношении демонстративна только что опубликованная работа группы Р. Уэйндраха на приматах [123]. Двадцатилетний опыт на 76 макаках показал, что длительное 30%-ное ограничение питания (в опыт были взяты уже взрослые животные в возрасте от 7 до 14 лет) приводит к резкому уменьшению зачисляемой от возраста смертности (за 30 лет на 20% против 50% у контрольных животных, получавших пищу *at libitum*), исчезновению из списка причин смерти диабета, уменьшению вдвое частоты смертей от рака (у макак это в основном аденокарцинома кишечника), уменьшению частоты смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, снижению остеопороза, предотвращению развития таких старческих признаков, как саркопения, уменьшение массы серого вещества головного мозга, облысение, поседение и др. К 30 годам оставшиеся в живых контрольные макаки в 80% случаев демонстрировали какие-либо признаки старения, в то время как в опытной группе они наблюдались лишь у 20% животных.

Опыт на обезьянах еще далеко не закончен, поэтому мы не можем делать выводы о действии ограничения питания на максимальную продолжительность жизни приматов. Однако по грызунам такие данные имеются. Они свидетельствуют, что у мышей, крыс и хомячков средняя продолжительность жизни увеличивается гораздо сильнее, чем максимальная. Наиболее простое объяснение механизма этого явления — отмена (или сильное торможение) программы старения [54, 122]. При этом могут замедляться и другие онтогенетические программы, прежде всего рост организма. Это происходит при достаточно сильном и продолжительном голодании. Однако более умеренное ограничение питания может удлинять жизнь и без задержки роста.

Есть много общего между эффектами ограничения питания и SkQ. Как в том, так и в другом случае происходит ректангуляризация кривых смертности, резко уменьшается ранняя смертность, а средняя продолжительность жизни увеличивается гораздо сильнее, чем максимальная. Их эффект состоит не столько в продлении жизни как таковой, сколько в продлении здоровой, молодой жизни. Эффективны оба воздействия на живых существ, очень сильно различающихся по своему систематическому положению (ограничение питания — на дрожжах, насекомых, млекопитающих, SkQ — на мицелиевом грибе, ракообразном, насекомом, рыбе и млекопитающих). Действие как одного, так и другого

⁸ Возможно, что религиозные посты — это способ продления жизни путем кратковременных периодов ограничения питания. Известно, что верующие люди, как правило, живут дольше атеистов [54].

носит ярко выраженный плеотропный характер, т.е. на них отвечает сразу множество физиологических систем организма. Отстают болезни сердечно-сосудистой системы, остеопороз, нарушения зрительного аппарата, некоторые типы рака, не происходит поселения и выпадения волос, старческой депрессии. Противоречивые данные получены по саркопении и иммунным ответам при ограничении питания. Ряд авторов отмечает, что это воздействие ослабляет как мышечную систему, так и иммунитет⁹. В то же время Уэйндрах и соавт. [123] отмечают отсутствие саркопении у обезьян, а МакКей и соавт. [107–109] – устойчивость к легочным заболеваниям у крыс, посаженных на ограниченную диету (ср. с резким уменьшением смертности от инфекционных болезней и торможением возраст-зависимой инволюции тимуса и фолликулярных отделов селезенки под действием SkQ) [82, 126]. Противоположным оказалось действие ограничения питания и SkQ на заживление ран: жизнь впроголодь тормозила, а SkQ1, напротив, стимулировал заживление [54, 127]. Ограничение питания снижало температуру тела и замедляло рост животного, чего не наблюдалось с SkQ [54, 122]. Все это свидетельствует против такой тривиальной трактовки наших данных, как допущение, что SkQ уменьшает потребление животным пищи, например, снижая аппетит. Прямые измерения потребления пищи мышами, получавшими SkQ1, показали, что SkQ1 не влияет на этот параметр [54].

В ухудшении ряда жизненных показателей при ограничении питания нет ничего удивительного. Как уже отмечалось выше, животные не склонны переедать, даже когда их не ограничивают в пище. Поэтому длительное снижение питания ведет к тем или иным нарушениям жизнедеятельности. Понятно также, что такие нарушения будут тем вероятнее, чем сильнее и длительнее голодание. Как уже отмечалось выше, геронпротекторный эффект ограничения питания совсем не требует долгого и непрерывного голодания. Отсюда и противоречивость данных по действию ограничения питания на продолжительность жизни и состояние организма. Там, где ограничение питания было не слишком большим и не слишком долгим, преобладали благоприятные эффекты, а там, где геронтологи перебарщивали с этим ограничением, возника-

ли отрицательные побочные последствия. Так, общепринято, что длительное ограничение питания снижает частоту эстральных циклов (иногда вплоть до их полного исчезновения) [128], но еще в 1949 г. Карр и сотрудники показали, что *временное* ограничение с последующим его снятием, наоборот, продлевает циклы и способствует их сохранению вплоть до глубокой старости [115]. Напомним, что подобное удлинение наблюдается и в случае с SkQ [82, 93, 94]. В принципе нет никакой необходимости голодать всю жизнь, если голодание есть сигнал к продлению жизни путем отмены программы старения. Однако существует опасность, что слишком короткое, слишком слабое, или запоздалое ограничение питания приведет лишь к частичному торможению программы и геронпротекторный эффект окажется небольшим.

Еще одно серьезное ограничение надо иметь в виду, рассматривая недоедание как геронпротектор для человека. Ведь если это ограничение – сигнал опасности бесплодия и голодной смерти, то ответом организма должно быть не только увеличение продолжительности жизни, призванное компенсировать уменьшение рождаемости в голодные годы. Весьма вероятны и другие ответы, причем некоторые из них могут оказаться далеко не столь привлекательными, как продление здоровой жизни. Замечено, например, что в состоянии недоедания мышь, попав в «беличье колесо», не хочет покидать его, пробегая за ночь от 6 до 8 км (при нормальном питании это расстояние всегда меньше 1 км) [128]. Подобный эффект уже никак нельзя объяснить истощением и мышечной слабостью при голодании. Скорее, налицо еще один ответ на сигнал голода: крайняя обеспокоенность, попытка сканировать как можно большее пространство в поисках пищи. Перифразируя Стругатских (повесть «Понедельник начинается в субботу»), здесь мы имеем дело с мышью, «не удовлетворенной желудочно». Если бы подобный эффект был присущ SkQ, мы заметили бы увеличение поглощения пищи животными, получавшими SkQ, чего в действительности не наблюдалось. Создается впечатление, что введение SkQ – более «чистый» способ отменить программу старения, не отягощенный нежелательными побочными эффектами [54, 122].

ОТ «ЧЕЛОВЕКА РАЗУМНОГО» К «ЧЕЛОВЕКУ РАЗУМНОМУ И ОСВОБОЖДЕННОМУ»

Существует по меньшей мере еще один аспект, в котором ограничение питания вряд ли сможет заменить собой SkQ. Материал, рас-

⁹ Как отмечают Фернандес и соавт. [124], ограничение питания, особенно в молодом возрасте, уменьшает выделение интерлейкинов макрофагами в ответ на бактериальные полисахариды. Это в свою очередь снижает устойчивость животных к сепсису и перитониту. По данным Гарднер, частичное голодание уменьшает устойчивость животных к вирусу гриппа [125].

смотренный выше, свидетельствует, что SkQ весьма перспективный агент для создания нового поколения лекарств, действующих на процессы старения как антиоксидант, специфически адресованный в митохондрии. При этом очевидно, что действие SkQ не ограничивается его геропротекторным эффектом. Опыты по инфарктам сердца и почек, инсульту, рабдомиолизу, пиелонефриту и ряду других экспериментальных патологий были поставлены на молодых животных. Можно, конечно, предположить, что SkQ просто «чистит самое грязное место в клетке», вследствие чего оказывает некое неспецифическое благоприятное воздействие на самые различные аспекты ее жизнедеятельности. Однако такое объяснение вряд ли справедливо. В этом случае остается, например, непонятным, почему в процессе своей эволюции растения, синтезирующие в отдельности пластохинон и проникающий катион берберин, не создали их комбинации, способной почистить от АФК внутренность растительных митохондрий, подвергающихся «кислородной опасности» в большей степени, чем животные митохондрии, из-за насыщенности цитозоля кислородом, образуемым хлоропластами.

Альтернативная возможность состоит в том, что программа, используемая для запуска старения как медленного феноптоза, применяется также и в некоторых других смертоносных программах, вызывающих быстрый, или острый, феноптоз. Здесь мы приходим к фундаментальному вопросу биологии: как вообще могут существовать генетические программы, контрпродуктивные для индивида? А.Р. Уоллес, Ч. Дарвин и А. Вейсман еще в XIX в. предположили, что смерть особи может быть альтруистичной для семьи или сообщества [24, 43]. В 1964 г. У.Д. Гамильтон [129, 130] опубликовал серию из двух статей под названием «Генетическая эволюция социального поведения», рассчитав количественный аспект (роль степени родства) в этом явлении. А в 1976 г. вышла в свет книга Р. Докинза «Эгоистичный ген», где автор развил и популяризировал мысль Гамильтона, заключив, что «основной единицей отбора служит не индивид, а ген» [32]. По существу здесь речь идет уже не о благополучии сообщества, а о диктатуре генома,

единственной самовоспроизводящейся биологической структуры, сохранение, развитие и экспансия которой приобрели в процессе эволюции приоритетное значение по сравнению с благополучием индивида или группы индивидов. Организм в рамках этой концепции лишь устройство, *машина, обеспечивающая интересы генома* [88, 131].

Некоторое время назад я сформулировал принцип, названный самурайским законом биологии: «лучше умереть, чем ошибиться» или в развернутой форме: «Сложные биологические системы снабжены программами самоликвидации, которые активируются, когда данная система оказывается опасной для любой другой системы, занимающей более высокое положение в биологической иерархии» [8]. В сочетании с концепцией о диктатуре генома этот закон означает, что любое критическое состояние организма, когда он уже не гарантирует сохранность своего генома и в случае выздоровления может наплодить потомство с ошибками в геноме, оказывается сигналом к самоликвидации организма, т.е. феноптозу [88]. Как говаривал незадачливый лекарь мсье Батс, один из героев Мольера в комедии «Любовь-целительница»: «Лучше умереть по всем правилам, чем выздороветь против правил».

Представляется вполне возможным, что механизм быстрого феноптоза, как и механизм медленного феноптоза (старения), использует митохондриальные АФК в качестве интермедиата на ранних этапах процесса. Если это допущение справедливо, то благоприятное действие SkQ не только при старении, но и при самых разнообразных острых патологиях как молодых, так и старых организмов, могло бы объясняться нейтрализацией этих АФК.

Не исключено, что SkQ может послужить оружием в «восстании машин» — попытке *Homo sapiens* покончить с тиранией генома и отменить те из диктуемых геномом программ, которые выгодны для генома, но не выгодны для индивида. Отмена их символизировала бы превращение человека в *Homo sapiens liberatus* (по-латыни *liberatus* значит освобожденный), что могло бы стать величайшим достижением медицины XXI в.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скулачев В.П., Озрина Р.Д. (2011) *Биохимия*, **76**, 5–6.
2. Скулачев В.П. (1997) *Биохимия*, **62**, 1394–1399.
3. Скулачев В.П. (1999) *Биохимия*, **64**, 1679–1688.
4. Longo, V.D., Mitteldorf, J., and Skulachev, V.P. (2005) *Nat. Rev. Genet.*, **6**, 886–872.
5. Koonin, E.V., and Aravind, L. (2002) *Cell Death Differ.*, **9**, 394–404.
6. Либертини, Дж. (2012) *Биохимия*, **77**, 847–857.
7. Lewis, K. (2000) *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **64**, 503–514.

8. Skulachev, V.P. (2003) in *Model Systems in Aging* (Nystrom, T., and Osiewacz, H.D., eds), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 191–238.
9. Severin, F.F., and Hyman, A.A. (2002) *Cur. Biol.*, **12**, R233–R235.
10. Pozniakovskiy, A.I., Knorre, D.A., Markova, O.V., Hyman, A.A., Skulachev, V.P., and Severin, F.F. (2005) *J. Cell Biol.*, **168**, 257–269.
11. Skulachev, V.P. (2002) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **959**, 214–237.
12. Северин Ф.Ф., Скулачев В.П. (2009) *Успехи геронтологии*, **22**, 37–48.
13. Суханова Е.И., Рогов А.Г., Северин Ф.Ф., Звягильская Р.А. (2012) *Биохимия*, **77**, 915–931.
14. Скулачев В.П. (2009) *Рос. хим. журн.*, **LIII**, 125–140.
15. Nooden, L.D., Guiamet, J.J., and John, I. (1997) *Physiol. Plantarum*, **101**, 746–753.
16. Leopold, A.C., Niedergangkamen, E., and Janick, J. (1959) *Plant Physiol.*, **34**, 570–573.
17. Nooden, L.D., and Murray, B.J. (1982) *Plant Physiol.*, **69**, 754–756.
18. Lindoo, S.J., and Nooden, L.D. (1977) *Plant Physiol.*, **59**, 1136–1140.
19. Skulachev, V.P. (2011) *Aging* (Albany, N.Y.), **3**, 1120–1123.
20. Kirkwood, T.B.L., and Melov, S. (2011) *Curr. Biol.*, **21**, R701–R707.
21. Cutler, S.R., Rodriguez, P.L., Finkelstein, R.R., and Abrams, S.R. (2010) *Ann. Rev. Plant Biol.*, **61**, 651–679.
22. Cho, D., Shin, D.J., Jeon, B.W., and Kwak, J.M. (2009) *J. Plant Biol.*, **52**, 102–113.
23. Melzer, S., Lens, F., Gennen, J., Vanneste, S., Rohde, A., and Beeckman, T. (2008) *Nat. Genet.*, **40**, 1489–1492.
24. Weismann, A. (1889) *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*, Clarendon Press, Oxford.
25. Carlquist, S.J. (1974) *Island Biology*, Columbia University Press, N.Y.
26. Groover, A.T. (2005) *Trends Plant Sci.*, **10**, 210–214.
27. Kim, S.C., Crawford, D.J., FranciscoOrtega, J., and SantosGuerra, A. (1996) *PNAS*, **93**, 7743–7748.
28. Bohle, U.R., Hilger, H.H., and Martin, W.F. (1996) *PNAS*, **93**, 11740–11745.
29. Либберт, А. (1976) *Физиология растений*, Мир, Москва.
30. Wodinsky, J. (1977) *Science*, **198**, 948–951.
31. Несис К.Н. (1997) В кн.: *Российская наука: выстоять и возродиться* (ред. Бялко А.В.), Физматиздат, Москва, с. 358–365.
32. Dawkins, R. (1976) *The Selfish Gene*, Oxford University Press, N.Y.
33. Bradley, A.J., McDonald, I.R., and Lee, A.K. (1980) *General Comparat. Endocrinol.*, **40**, 188–200.
34. Скулачев В.П. (2005) *Вестн. РАН*, **75**, 831–843.
35. Austad, S.N. (2004) *Aging Cell*, **3**, 249–251.
36. Maldonado, T.A., Jones, R.E., and Norris, D.O. (2000) *Brain Res.*, **858**, 237–251.
37. Maldonado, T.A., Jones, R.E., and Norris, D.O. (2002) *J. Neurobiol.*, **53**, 11–20.
38. Maldonado, T.A., Jones, R.E., and Norris, D.O. (2002) *J. Neurobiol.*, **53**, 21–35.
39. Kipling, D., Davis, T., Ostler, E.L., and Faragher, R.G.A. (2004) *Science*, **305**, 1426–1431.
40. Terzibasi, E., Valenzano, D.R., and Cellarino, A. (2007) *Exp. Gerontol.*, **42**, 81–89.
41. Comfort, A. (1979) *The Biology of Senescence*, Elsevier, N.Y.
42. Шопенгауэр А. (1993) *Мир как воля и представление*, Московский клуб, Москва.
43. Darwin, C. (1871) *The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex*, D. Appleton and Company, N.Y.
44. Medawar, P.B. (1952) *An Unsolved Problem of Biology*, Published for the College by H.K. Lewis, London.
45. Loison, A., Festa-Bianchet, M., Gaillard, J.M., Jorgenson, J.T., and Jullien, J.M. (1999) *Ecology*, **80**, 2539–2554.
46. Bonduriansky, R., and Brassil, C.E. (2002) *Nature*, **420**, 377–377.
47. Гаврилова Н.С., Гаврилов Л.А., Северин Ф.Ф., Скулачев В.П. (2012) *Биохимия*, **77**, 907–914.
48. Хохлов А.Н. (2009) *Рос. хим. журн.*, **LIII**, 111–117.
49. Vreeland, R.H., Rosenzweig, W.D., and Powers, D.W. (2000) *Nature*, **407**, 897–900.
50. George, J.C., Bada, J., Zeh, J., Scott, L., Brown, S.E., O'Hara, T., and Suydam, R. (1999) *Canad. J. Zool.*, **77**, 571–580.
51. Buffenstein, R. (2005) *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **60**, 1369–1377.
52. Dawkins, R. (1989) in *Artificial Life Proceedings Reading* (Langton, C., ed.), Addison Wesley, Massachusetts, pp. 201–220.
53. Kirschner, M., and Gerhart, J. (1998) *PNAS*, **95**, 8420–8427.
54. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. (2010) *Мембранная биоэнергетика*, Изд-во МГУ, Москва.
55. Муфазалов И.А., Пеньков Д.Н., Черняк Б.В., Плетюшкина О.Ю., Высоких М.Ю. Кирпичников М.П., Долгих Д.А., Круглов А.А., Купраш Д.В., Скулачев В.П., Недоспасов С.А. (2009) *Молекуляр. биология*, **43**, 648–656.
56. Sharonov, G.V., Feofanov, A.V., Vocharova, O.V., Astarova, M.V., Dedukhova, V.I., Chernyak, B.V., Dolgikh, D.A., Arseniev, A.S., Skulachev, V.P., and Kirpichnikov, M.P. (2005) *Apoptosis*, **10**, 797–808.
57. Mott, J.L., Zhang, D., Freeman, J.C., Mikolajczak, P., Chang, S.W., and Zassenhaus, H.P. (2004) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **319**, 1210–1215.
58. Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., Spelbrink, J.N., Rovio, A.T., Bruder, C.E., Bohlooly, Y.M., Gidlof, S., Oldfors, A., Wibom, R., Tornell, J., Jacobs, H.T., and Larsson, N.G. (2004) *Nature*, **429**, 417–423.
59. Kujoth, G.C., Hiona, A., Pugh, T.D., Someya, S., Panzer, K., Wohlgenuth, S.E., Hofer, T., Seo, A.Y., Sullivan, R., Jobling, W.A., Morrow, J.D., Van Remmen, H., Sedivy, J.M., Yamasoba, T., Tanokura, M., Weindruch, R., Leeuwenburgh, C., and Prolla, T.A. (2005) *Science*, **309**, 481–484.
60. Harman, D. (1956) *J. Gerontol.*, **11**, 298–300.
61. Эмануэль Н.М. (1975) *Изв. АН СССР*, 785–794.
62. Szilard, L. (1959) *PNAS*, **45**, 30–45.
63. Skulachev, V.P., and Longo, V.D. (2005) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1057**, 145–164.
- 63a. Szczeny, B., Tann, A.W., and Mitra, S. (2010) *Mech. Ageing Develop.*, **131**, 330–337.
64. Brunet-Rossinni, A.K., and Austad, S.N. (2004) *Biogerontology*, **5**, 211–222.
65. Ku, H.H., Brunk, U.T., and Sohal, R.S. (1993) *Free Radic. Biol. Med.*, **15**, 621–627.
66. Barja, G. (1998) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **854**, 224–238.
67. Barja, G., and Herrero, A. (2000) *FASEB J.*, **14**, 312–318.
68. Lambert, A.J., Boysen, H.M., Buckingham, J.A., Yang, T., Podlutzky, A., Austad, S.N., Kunz, T.H., Buffenstein, R., and Brand, M.D. (2007) *Aging Cell*, **6**, 607–618.
69. Dilman, V.M. (1978) *Mech. Ageing Dev.*, **8**, 153–173.
70. Дильман В.М. (1982) *Большие биологические часы*, Знание, Москва.
71. Longo, V.D., and Finch, C.E. (2003) *Science*, **299**, 1342–1346.
72. Kim, E.B., Fang, X.D., Fushan, A.A., Huang, Z.Y., Lobanov, A.V., Han, L.J., Marino, S.M., Sun, X.Q., Turanov, A.A., Yang, P.C., Yim, S.H., Zhao, X., Kasaikina, M.V., Stoletzki, N., Peng, C.F., Polak, P., Xiong, Z.Q., Kiezun, A., Zhu, Y.B., Chen, Y.X., Kryukov, G.V., Zhang, Q., Peshkin, L., Yang, L., Bronson, R.T., Buffenstein, R., Wang, B., Han, C.L., Li, Q.Y., Chen, L., Zhao, W., Sunyaev, S.R., Park, T.J., Zhang, G.J., Wang, J., and Gladyshev, V.N. (2011) *Nature*, **479**, 223–227.

73. Liberman, E.A., Topaly, V.P., Tsofina, L.M., Jasaitis, A.A., and Skulachev, V.P. (1969) *Nature*, **222**, 1076–1078.
74. Green, D.E. (1974) *Biochim. Biophys. Acta*, **346**, 27–78.
75. Северин С.Е., Скулачев В.П., Ягузинский Л.С. (1970) *Биохимия*, **35**, 1250–1257.
76. Liberman, E.A., and Skulachev, V.P. (1970) *Biochim. Biophys. Acta*, **216**, 30–42.
77. Burns, R.J., Smith, R.A., and Murphy, M.P. (1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, **322**, 60–68.
78. Smith, R.A., Porteous, C.M., Coulter, C.V., and Murphy, M.P. (1999) *Eur. J. Biochem.*, **263**, 709–716.
79. Kelso, G.F., Porteous, C.M., Coulter, C.V., Hughes, G., Porteous, W.K., Ledgerwood, E.C., Smith, R.A., and Murphy, M.P. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 4588–4596.
80. Murphy, M.P., and Smith, R.A. (2007) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **47**, 629–656.
81. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л.Е., Черняк Б.В., Чертков В.А., Домнина Л.В., Иванова О.Ю., Изюмов Д.С., Хайлова Л.С., Клишин С.С., Коршунова Г.А., Лямзаев К.Г., Мунтян М.С., Непряхина О.К., Пашковская А.А., Плетюшкина О.Ю., Пустовидко А.В., Рогинский В.А., Рокитская Т.И., Рууге Э.К., Сапрунова В.Б., Северина И.И., Симонян Р.А., Скулачев И.В., Скулачев М.В., Сумбатян Н.В., Свириева И.В., Ташлицкий В.Н., Васильев Ю.М., Высоких М.Ю., Ягузинский Л.С., Замятнин А.А., Скулачев В.П. (2008) *Биохимия*, **73**, 1589–1606.
82. Skulachev, V.P., Anisimov, V.N., Antonenko, Y.N., Bakeeva, L.E., Chernyak, V.V., Elichev, V.P., Filenko, O.F., Kalinina, N.I., Kapelko, V.I., Kolosova, N.G., Kornin, V.P., Korshunova, G.A., Lichinitser, M.R., Obukhova, L.A., Pasyukova, E.G., Pisarenko, O.I., Roginsky, V.A., Ruuge, E.K., Senin, I.I., Severina, I.I., Skulachev, M.V., Spivak, I.M., Tashlitsky, V.N., Tkachuk, V.A., Vyssokikh, M.Y., Yaguzhinsky, L.S., and Zorov, D.B. (2009) *Biochim. Biophys. Acta*, **1787**, 437–461.
83. James, A.M., Cocheme, H.M., Smith, R.A., and Murphy, M.P. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 21295–21312.
84. O'Malley, Y., Fink, B.D., Ross, N.C., Prisinzano, T.E., and Sivitz, W.I. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 39766–39775.
85. Doughan, A.K., and Dikalov, S.I. (2007) *Antioxid. Redox. Signal.*, **9**, 1825–1836.
86. Kruk, J., Jemiola-Rzeminska, M., and Strzalka, K. (1997) *Chem. Phys. Lipids*, **87**, 73–80.
87. Roginsky, V., Barsukova, T., Loshadkin, D., and Pliss, E. (2003) *Chem. Phys. Lipids*, **125**, 49–58.
88. Скулачев В.П. (2007) *Биохимия*, **72**, 1385–1396.
89. Skulachev, V.P., Antonenko, Y.N., Cherepanov, D.A., Chernyak, B.V., Izumov, D.S., Khailova, L.S., Klislin, S.S., Korshunova, G.A., Lyamzaev, K.G., Pletjushkina, O.Y., Roginsky, V.A., Rokitskaya, T.I., Severin, F.F., Severina, I.I., Simonyan, R.A., Skulachev, M.V., Sumbatyan, N.V., Sukhanova, E.I., Tashlitsky, V.N., Trendeleva, T.A., Vyssokikh, M.Y., and Zvyagilskaya, R.A. (2010) *Biochim. Biophys. Acta*, **1797**, 878–889.
90. Roginsky, V.A., Tashlitsky, V.N., and Skulachev, V.P. (2009) *Aging* (Albany, N.Y.), **1**, 481–489.
91. Skulachev, M.V., Antonenko, Y.N., Anisimov, V.N., Chernyak, B.V., Cherepanov, D.A., Chistyakov, V.A., Egorov, M.V., Kolosova, N.G., Korshunova, G.A., Lyamzaev, K.G., Plotnikov, E.Y., Roginsky, V.A., Savchenko, A.Y., Severina, I.I., Severin, F.F., Shkurat, T.P., Tashlitsky, V.N., Shidlovsky, K.M., Vyssokikh, M.Y., Zamyatnin, A.A., Zorov, D.B., and Skulachev, V.P. (2011) *Curr. Drug Targets*, **12**, 800–826.
92. Severin, F.F., Severina, I.I., Antonenko, Y.N., Rokitskaya, T.I., Cherepanov, D.A., Mokhova, E.N., Vyssokikh, M.Y., Pustovidko, A.V., Markova, O.V., Yaguzhinsky, L.S., Korshunova, G.A., Sumbatyan, N.V., Skulachev, M.V., and Skulachev, V.P. (2010) *PNAS*, **107**, 663–668.
93. Anisimov, V.N., Egorov, M.V., Krasilshchikova, M.S., Lyamzaev, K.G., Manskikh, V.N., Moshkin, M.P., Novikov, E.A., Popovich, I.G., Rogovin, K.A., Shabalina, I.G., Shekarova, O.N., Skulachev, M.V., Titova, T.V., Vygodin, V.A., Vyssokikh, M.Y., Yurova, M.N., Zabezinsky, M.A., and Skulachev, V.P. (2011) *Aging* (Albany, N.Y.), **3**, 1110–1119.
94. Анисимов В.Н., Бакеева Л.Е., Егорин П.А., Фильенко О.Ф., Исакова Е.Ф., Манских В.Н., Михельсон В.М., Пантелеева А.А., Пасюкова Е.Г., Пилипенко Д.И., Пискунова Т.С., Попович И.Г., Рошина Н.В., Рыбина О.Ю., Сапрунова В.Б., Самойлова Т.А., Семенченко А.В., Скулачев М.В., Спивак И.М., Цыбулько Е.А., Тындык М.Л., Высоких М.Ю., Юрова М.Н., Забежинский М.А., Скулачев В.П. (2008) *Биохимия*, **73**, 1655–1670.
95. Stefanova, N.A., Fursova, A., and Kolosova, N.G. (2010) *J. Alzheimer's Dis.*, **21**, 479–491.
96. Skulachev, V.P. (2012) *J. Alzheimer's Dis.*, **28**, 283–289.
97. Нероев В.В., Архипова М.М., Бакеева Л.Е., Фурсова А.Ж., Григорян Е.Н., Гришанова А.Ю., Иомдина Е.Н., Ивашенко Ж.Н., Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Килина О.В., Колосова Н.Г., Копенкин Е.П., Коршунов С.С., Ковалева Н.А., Новикова Ю.П., Филиппов П.П., Пилипенко Д.И., Робустова О.В., Сапрунова В.Б., Сенин И.И., Скулачев М.В., Сотникова Л.Ф., Стефанова Н.А., Тихомирова Н.К., Цапенко И.В., Щипанова А.И., Зиновкин Р.А., Скулачев В.П. (2008) *Биохимия*, **73**, 1641–1654.
98. Бакеева Л.Е., Барсков И.В., Егоров М.В., Исаев Н.К., Капелько В.И., Казаченко А.В., Кирпатровский М.И., Козловский С.В., Лакомкин В.Л., Левина С.В., Писаренко О.И., Плотников Е.Ю., Сапрунова В.Б., Серебрякова Л.И., Скулачев М.В., Стельмашук Е.В., Студнева И.М., Цкитишвили О.В., Васильева А.К., Викторов И.В., Зоров Д.Б., Скулачев В.П. (2008) *Биохимия*, **73**, 1607–1621.
99. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Чупыркина А.А., Данышина М.И., Янкаускас С.С., Моросанова М.А., Стельмашук Е.В., Васильева А.К., Горячева Е.С., Пирогов Ю.А., Исаев Н.К., Зоров Д.Б. (2010) *Биохимия*, **75**, 177–184.
100. Plotnikov, E.Y., Chupyrkina, A.A., Jankauskas, S.S., Pevzner, I.B., Silachev, D.N., Skulachev, V.P., and Zorov, D.B. (2011) *Biochim. Biophys. Acta*, **1812**, 77–86.
101. Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Янкаускас С.С., Исаев Н.К., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Пулькова Н.В., Зоров С.Д., Моросанова М.А. (2012) *Биохимия*, **77**, 893–906.
102. Агапова Л.С., Черняк Б.В., Домнина Л.В., Дугина В.Б., Ефименко А.Ю., Фетисова Е.К., Иванова О.Ю., Калинина Н.И., Хромова Н.В., Копнин Б.П., Копнин П.Б., Коротецкая М.В., Личиницер М.Р., Лукашев А.Л., Плетюшкина О.Ю., Попова Е.Н., Скулачев М.В., Шагиева Г.С., Степанова Е.В., Титова Е.В., Ткачук В.А., Васильев Ю.М., Скулачев В.П. (2008) *Биохимия*, **73**, 1622–1640.
103. Sommer, S.S. (1994) *Hum. Mutat.*, **3**, 166–169.
104. Манских В.Н. (2004) *Очерки эволюционной онкологии*, СибГМУ, Томск.
105. Лихтенштейн, А.В. (2005) *Биохимия*, **70**, 1277–1288.
106. Манских В.Н. (2009) *Рос. хим. журн.*, **LIII**, 57–63.
107. MacCay C.M., and Crowell, M.F. (1934) *Sci. Mon.*, **39**, 405–414.
108. MacCay, C.M., Crowell, M.F., and Maynard, L.A. (1935) *J. Nutr.*, **10**, 63–79.
109. MacCay, C.M., Maynard, L.A., and Barnes, L.L. (1943) *Arch. Biochem.*, **2**, 469–479.
110. Robertson, T.V., Marston, R., and Walters, J.W. (1934) *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **12**, 33.

111. Will, L.C., and MacCay, C.M. (1943) *Arch. Biochem.*, **2**, 481–484.
112. Mair, W., Goymer, P., Pletcher, S.D., and Partridge, L. (2003) *Science*, **301**, 1731–1733.
113. Libert, S., and Pletcher, S.D. (2007) *Cell*, **131**, 1231–1234.
114. Libert, S., Zwiener, J., Chu, X., Vanvoorhies, W., Roman, G., and Pletcher, S.D. (2007) *Science*, **315**, 1133–1137.
115. Carr, C.J., King, J.T., and Visscher, B. (1949) *Proc. Fedn. Am. Soc. Exp. Biol.*, **8**, 22.
116. Stuchlikova, E., Juricova-Horakova, M., and Deyl, Z. (1975) *Exp. Gerontol.*, **10**, 141–144.
117. Richie, J.P., Jr., Leutzinger, Y., Parthasarathy, S., Malloy, V., Orentreich, N., and Zimmerman, J.A. (1994) *FASEB J.*, **8**, 1302–1307.
118. Miller, R.A., Buehner, G., Chang, Y., Harper, J.M., Sigler, R., and Smith-Wheelock, M. (2005) *Aging Cell*, **4**, 119–125.
119. Sanz, A., Caro, P., Ayala, V., Portero-Otin, M., Pamplona, R., and Barja, G. (2006) *FASEB J.*, **20**, 1064–1073.
120. Caro, P., Gomez, J., Sanchez, I., Garcia, R., Lopez-Torres, M., Naudi, A., Portero-Otin, M., Pamplona, R., and Barja, G. (2009) *Biogerontology*, **10**, 579–592.
121. Edman, U., Garcia, A.M., Busuttill, R.A., Sorensen, D., Lundell, M., Kapahi, P., and Vijg, J. (2009) *Aging Cell*, **8**, 331–338.
122. Skulachev, V.P. (2011) *Aging* (Albany, N.Y.), **3**, 1045–1050.
123. Colman, R.J., Anderson, R.M., Johnson, S.C., Kastman, E.K., Kosmatka, K.J., Beasley, T.M., Allison, D.B., Cruzen, C., Simmons, H.A., Kemnitz, J.W., and Weindruch, R. (2009) *Science*, **325**, 201–204.
124. Sun, D., Muthukumar, A.R., Lawrence, R.A., and Fernandes, G. (2001) *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **8**, 1003–1011.
125. Gardner, E.M. (2005) *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **60**, 688–694.
126. Obukhova, L.A., Skulachev, V.P., and Kolosova, N.G. (2009) *Aging* (Albany N.Y.), **1**, 389–401.
127. Демьяненко И.А., Васильева Т.В., Домнина Л.В., Дугина В.Б., Егоров М.В., Иванова О.Ю., Ильинская О.П., Плетюшкина О.Ю., Попова Е.Н., Сахаров И.Ю., Федоров А.В., Черняк Б.В. (2010) *Биохимия*, **75**, 274–280.
128. Hopkin, K. (2003) *Sci. Aging Knowledge Environ.*, **2003**, NS4.
129. Hamilton, W.D. (1964) *J. Theor. Biol.*, **7**, 1–16.
130. Hamilton, W.D. (1964) *J. Theor. Biol.*, **7**, 17–52.
131. Докинз Р. (2010) *Расширенный фенотип. Длинная рука гена*, Астрель, Москва.

WHAT IS «PHENOPTOSIS» AND HOW TO FIGHT IT?

V. P. Skulachev

M. V. Lomonosov Moscow State University, A. N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, and Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Moscow 119991, Russia; E-mail: skulach@genebee.msu.ru

Received May 11, 2012

Phenoptosis represents the death of an organism, programmed by its genome. Numerous examples of phenoptosis are described in prokaryotes, unicellular eukaryotes and all kingdoms of multicellular eukaryotes (animal, plant and fungi). There are very demonstrative cases of fast (acute) phenoptosis when actuation of specific biochemical or behavioral program results in immediate death. Rapid (taking days) senescence of semelparous plants is described as phenoptosis controlled by already known genes and mediated by toxic phytohormones like abscisic acid. In soya, the death signal is transmitted from beans to leaves via xylem, inducing leaf fall and death of the plant. Mutations in two genes of *Arabidopsis thaliana*, requiring for the flowering and subsequent formation of seeds prevents senescence, strongly prolongs lifespan of this small semelparous grass which becomes a big pluriparous bush with woody stem and initiates substitution of vegetative reproduction for sexual one. For sure, the death of pacific salmon is programmed. It occurs immediately after spawning when numerous typical traits of aging, including amyloid plates in brain appear in the day time scale. All these observations suggest that slow aging of higher animals and humans might also be programmed being the final step of ontogenesis. It is assumed that stepwise decline of many physiological functions during such an aging increases pressure of natural selection on organisms, stimulating in this way biological evolution. As a working hypothesis, biochemical mechanism of slow aging is proposed to employ mitochondria-generated reactive oxygen species (ROS) as a tool to stimulate apoptosis which decreases the cell number (cellularity) of organ and tissues. A group of SkQ- type substances composed of plastoquinone and a penetrating cation is synthesized to target an antioxidant to mitochondria and to prevent the age-linked rise of the mitochondrial ROS level. Such a targeting is due to the fact that mitochondria are the only cellular organelles that are positively charged comparing with cytosol. It is shown that SkQs strongly decrease concentration of ROS in mitochondria, prolong lifespan of fungi, invertebrates, fish and mammals, and retard appearance of numerous traits of aging. Clinical trials of SkQ1 (plastoquinonyl decyltriphenyl phosphonium) were successfully completed so that Ministry of Health of Russia recommended drops of very diluted (0.25 μM) solution of this antioxidant as a medicine to treat the syndrome of dry eye which is attributed to incurable diseases. These drops are already available in the drugstores. Thus, SkQ1 proved to be the first mitochondria-targeted drug employed in medical practice.

Key words: evolution, phenoptosis, programmed aging, mitochondria, antioxidants, therapy of the dry eye syndrome