

УДК 577.24

КОГДА И КАК ГИБЕЛЬ МОЖЕТ ЯВЛЯТЬСЯ АДАПТАЦИЕЙ?

Мини-обзор

© 2019 Е.Р. Галимов, Дж.Н. Лор, Д. Джемс*

*Institute of Healthy Ageing, and Research Department of Genetics, Evolution and Environment,
University College London, London WC1E 6BT, UK; E-mail: david.gems@ucl.ac.uk*

Поступила в редакцию 02.07.2019

После доработки 02.07.2019

Принята к публикации 24.08.2019

Концепция феноптоза (или запрограммированной гибели организма) является проблематичной в отношении большинства видов (включая человека), поскольку она подразумевает, что смерть от старости является адаптацией, а это не соответствует устоявшейся теории эволюции. Но может ли когда-либо физическая гибель живых организмов являться стратегией для повышения уровня их приспособленности? Учитывая последние достижения в нашем понимании эволюции альтруизма, в частности теорию родственного и многоуровневого отбора, настало время вернуться к вопросу о возможном существовании феномена адаптивной гибели. В настоящей работе мы обсуждаем возможность того, что в определенных специфических условиях, в частности у организмов, способных к существованию в виде клонов и колоний, таких как пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и, возможно, нематода *Caenorhabditis elegans*, запрограммированная гибель может рассматриваться в качестве адаптивного признака. Концепция феноптоза может быть обоснована лишь в том случае, когда она согласуется с теорией эволюции; следовательно, феноптоз может происходить только в особых условиях, не применимых для большинства групп животных (включая млекопитающих).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адаптивная гибель, старение, альтруизм, *C. elegans*, эволюция, совокупная приспособленность.

DOI: 10.1134/S0320972519120017

ПРОГРАММИРОВАННОЕ СТАРЕНИЕ И ФЕНОПТОЗ

Запрограммировано ли старение? Если задать такой вопрос, есть риск столкнуться со старым предупреждением: задай глупый вопрос и получишь глупый ответ [1, 2]. Это связано с наличием у термина «*запрограммированное старение*» нескольких значений, что может поставить задающего такой вопрос в логическую путаницу [3]. В то же время вполне возможно следующим образом устранить двусмысленность этого термина и избежать концептуальных ошибок. В выражении «*запрограммированное старение*» слово «*старение*» может относиться ко всем возрастным изменениям (включая благоприятные изменения, связанные с созреванием) или конкретно к связанному с возрастом ухудшению состояния организма (или *биологическому старению*, которое не следует путать с клеточным старением, *предел Хейфлика*). Можно с уверенностью сказать, что предполагаемое значение запрограммированного старения — это, как правило, запрограммированное биологическое старение.

Слово «*запрограммированное*» является более неоднозначным. В биологии слово «*запрограммированный*» может означать участие согласованных изменений регуляции активности генов или изменений процессов развития, контролируемых генами, сетями регуляции активности генов и сигнальными путями. Также подразумевается существование программы для того, чтобы служить цели повышения приспособленности с точки зрения эволюции. Для удобства мы будем ссылаться на эти два значения как на запрограммированные в механистическом и адаптивном смысле соответственно.

В контексте биологического старения следует отметить, что биологические процессы иногда запрограммированы в механистическом смысле, но не в плане адаптации, и это может способствовать возникновению патологии. Например, механистическая программа клеточного цикла, выполняемая в клетках метастазирующей меланомы, ухудшает приспособленность организма, а не способствует ее поддержанию. Чтобы уточнить определение значения, М.В. Благосклонным был предложен термин *квазипрограмма* для обозначения ситуаций, когда программа выполняется таким образом, ко-

* Адресат для корреспонденции.

торый не способствует приспособленности, например, из-за ее случайного инициирования или бесполезного продолжения после того, как цель была уже достигнута [4]. Поэтому далее мы будем называть адаптивное и неадаптивное программированное старение программированным и квазипрограммированным старением соответственно.

Феноптоз является другим относительно новым термином, обозначающим программированную гибель организма в результате выполнения программы программированного старения, как в механистическом, так и в адаптивном смысле [5]. Однако утверждение о том, что клеточное старение и последующая гибель способствуют приспособленности, не согласуется с основной теорией эволюции, по крайней мере, не является применимым к большинству живых организмов [3]. Как описано далее, теория предсказывает, что эгоистичные, не умирающие субъекты превзошли бы своих альтруистичных стареющих соотечественников. Этот стандартный взгляд на живые организмы как на буржуа означает, что концепция феноптоза несет на себе тяжелое бремя доказательств, как эмпирических, так и теоретических. Но можно ли найти эти доказательства?

Что касается эмпирических доказательств, то их относительное отсутствие может на деле отражать технические трудности с их получением, по крайней мере, частично. Оценка индивидуальной приспособленности является относительно простой, например, можно легко выявить то, как присутствие или отсутствие программированной гибели клеток (апоптоза) влияет на маркеры приспособленности, такие как рост организма и размножение. Напротив, трудно оценить преимущества на уровне группового отбора и совокупной приспособленности (*inclusive fitness*), а также с уверенностью отличить их от преимуществ на уровне индивидуальной приспособленности. Согласно теории, возможно, что адаптивная гибель (феноптоз) может эволюционировать в определенных допустимых условиях, в частности при существовании организмов в виде клонов, плотно населенных популяций, в которых размыты различия между индивидуумом и колонией. Этот вопрос будет обсуждаться далее.

ГДЕ ТЕОРИЯ ЭВОЛЮЦИИ ПРЕДСКАЗЫВАЕТ АДАПТИВНУЮ ГИБЕЛЬ

Основным положением эволюционной теории старения является понимание того, что с увеличением возраста влияние естественного

отбора снижается, и это приводит к накоплению в унаследованном геноме вариантов генов с вредными эффектами, проявляющимися в дальнейшей жизни [6–8]. Ранее предполагалось, что такие варианты генов являются просто вредными мутациями позднего действия [9]. Затем появилось и утвердилось более широко поддерживаемое мнение, что такие варианты действуют на протяжении всей жизни, увеличивая приспособленность организма на ранних стадиях и способствуя развитию патологии на поздних этапах его жизненного пути (демонстрируя так называемую антагонистическую плеiotропию) [10]. Основное предсказание этой теории заключается в том, что биологическое старение само по себе не является адаптацией, а представляет собой случайно возникающий побочный результат действия различных признаков и процессов, которые в раннем возрасте способствуют приспособленности живого организма к жизненным условиям. Но это положение не согласуется с концепцией феноптоза.

Однако, несмотря на убедительность и объяснительную силу эволюционной теории старения, некоторые явления не вполне укладываются в эту теорию. Одним из таких примеров является существование мутаций в одном гене, которые приводят к существенному увеличению продолжительности жизни у нематоды *C. elegans* [11]. У некоторых исследователей это явление вызвало вопрос: мог ли естественный отбор благоприятствовать аллелям дикого типа из-за того, что они приводят к более ранней гибели? Это, в свою очередь, заставило нас задуматься: может ли нематода *C. elegans* испытывать необычные условия эволюции, которые каким-то образом позволяют смерти продвигать ее совокупную приспособленность [3]?

Первоначально в XIX веке было предположено, что естественный отбор способствует старению, т.к. в результате его действия происходит гибель старых и менее приспособленных особей, и тем самым повышается доступность ресурсов для более молодых поколений [12]. Однако эта гипотеза основывается на групповом отборе, и поэтому можно считать, что она не может быть стратегией для стабильной эволюции. Проблема здесь заключается в том, что, как предсказывается, преимущество индивидуального отбора нестареющих особей («хитрецов») намного превышает преимущества совокупной приспособленности в результате самопожертвования [1, 10].

Один контраргумент в поддержку концепции феноптоза заключается в том, что существуют гены (например, *p53*), которые вызывают старение или, если они подверглись мутациям, вмес-

то старения приводят к возникновению заболеваний (в данном случае к раку); это означает, что мутации не могут приводить к накоплению «не-стареющих хитрецов» [13, 14]. В то же время представляется более правдоподобным, что это и есть пример антагонистической плейотропии, т.к. р53 способствует снижению накопления мутированных, потенциально подверженных канцерогенезу клеток у молодых животных, но в более позднем возрасте он может ускорить старение, например, путем увеличения накопления стареющих клеток. Также было предположено, что феноптоз способствует приспособленности благодаря преимуществам, появляющимся в результате ускорения эволюции в неблагоприятных условиях окружающей среды, при которых скорость возникновения мутаций увеличивается (гипотеза способности эволюционировать, the evolvability hypothesis) [5]. Но при этом утверждалось, что гипотеза способности эволюционировать является проблематичной, поскольку требует выполнения нереальных условий (таких как очень высокая скорость возникновения полезных мутаций и очень быстрые изменения условий окружающей среды [15, 16]), чтобы ее можно было широко применять.

Тем не менее остается возможным, что при определенных обстоятельствах феноптоз может эволюционировать. Результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, позволяют предположить, что влияние группового и многоуровневого отбора ранее не было оценено в полной мере [17, 18]. Это касается и вопросов старения [19–25]. Опираясь на классическую теорию эволюции, мы ранее обсуждали, как гибель организма в результате клеточного старения может эволюционировать в качестве адаптивного группового признака у видов, которые существуют в виде популяций с высоким коэффициентом родства (особенно популяций клонов) и низким уровнем расселения [3]. Эти два критических условия создают благоприятную среду для отбора с относительно высоким уровнем преимуществ от совокупной приспособленности для членов семьи, согласуясь с правилом Гамильтона: $rB > C$, где r — это родство (relatedness), B — выгода для реципиента, C — стоимость для донора [26]. Организмом, который, возможно, отвечает этим условиям, является нематода *C. elegans*, и у этого вида можно предположить существование адаптивной гибели [3]. Это увеличивает вероятность того, что в какой-то степени долгоживущие мутантные *C. elegans* схожи с дефектными по апоптозу клетками (отсутствие программированной гибели).

Важным для определения адаптивной гибели является то, что гибель сама по себе должна

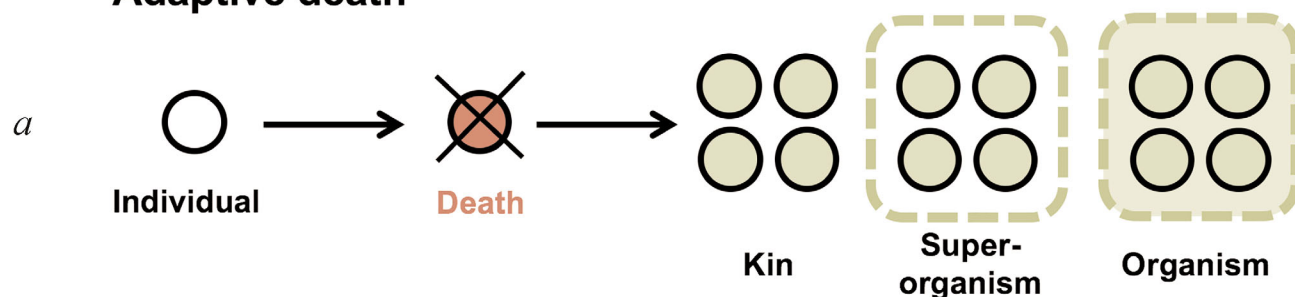
способствовать приспособленности, а не быть просто платой за компромисс с компонентом приспособленности. Действительно, существует много разных примеров, когда гибель происходит немедленно как следствие поведения, способствующего приспособленности, но когда событие гибели само по себе не дает никаких преимуществ. Например, когда пчела жалит человека, храбро защищая свой улей, ее поведение может привести к повышению совокупной приспособленности, но ее последующая гибель — нет. В этом случае гибель организма не является адаптивной, но представляет немедленную плату и побочное явление. Точно так же старение, согласно эволюционной теории старения, является побочным эффектом отбора в более раннем возрасте. Одним из аргументов, обычно используемых в пользу феноптоза, является существование видов, у которых гибель происходит быстро после размножения, таких как *Octopus hummelincki* или самцы сумчатой мыши *Antechinus stuartii* [27]. Однако более правдоподобное объяснение такой воспроизводящейся один раз в жизни репродуктивной смерти заключается в том, что она является платой за значительные репродуктивные усилия.

Мы выделили несколько форм адаптивной гибели на основе средств, с помощью которых они способствуют совокупной приспособленности (рисунок) [3]: 1) *потребительская жертва*, когда гибель организма способствует приспособленности, уменьшая конкуренцию за пищу и другие ресурсы; 2) *жертва биомассы*, когда гибель облегчает посмертную передачу ресурсов от родителя родственникам, особенно потомству; 3) *оборонительная жертва*, когда гибель защищает семью от атакующего, например, путем предотвращения распространения патогена на членов семьи, рода.

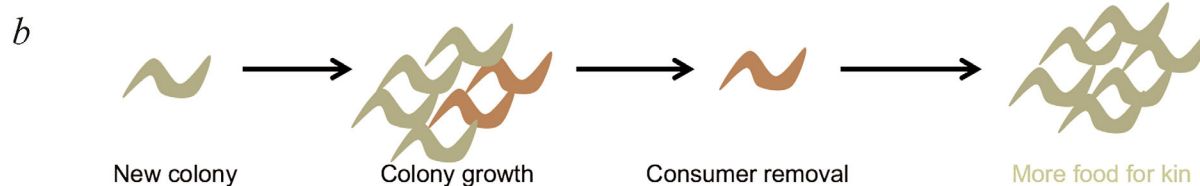
АДАПТИВНАЯ ГИБЕЛЬ У ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ: АПОПТОЗ КАК ПРИМЕР ФЕНОПТОЗА

Вероятно, лучшим доказательством адаптивной гибели является появление программированной клеточной смерти у организмов, которые можно считать одноклеточными. Программированная гибель клеток у одноклеточных ассоциирована с консервативным генетическим механизмом, и предполагается, что этот путь начал эволюционировать еще до появления многоклеточности [28–30]. На первый взгляд, это парадоксально с точки зрения классической теории эволюции, поскольку программированная гибель клеток у одноклеточных организмов так-

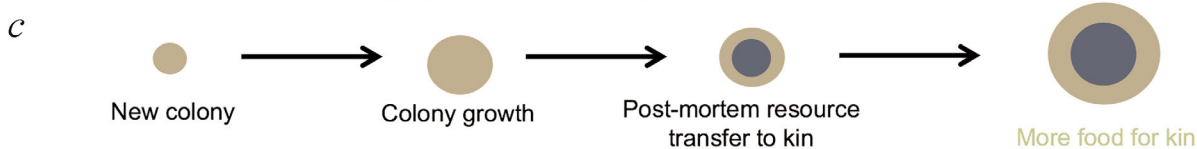
Adaptive death



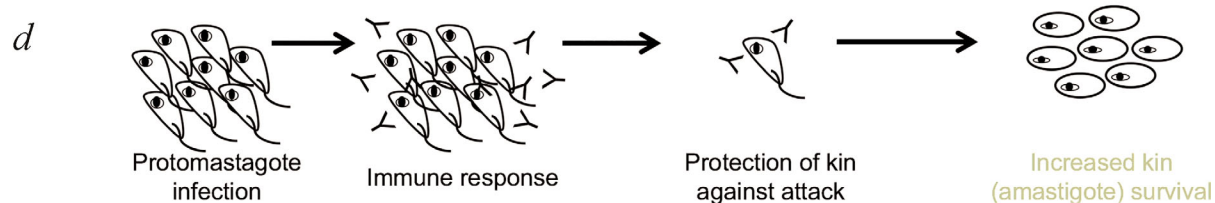
Consumer sacrifice (e.g. *C. elegans*)



Biomass sacrifice (e.g. *S. cerevisiae*)



Defensive sacrifice (e.g. *Leishmania* spp.)



Адаптивная гибель и формы, которые она может принимать. *a* – В случае, когда организмы, способные существовать как независимые индивидуумы, объединяются в общественные объекты с признаками суперорганизма, запрограммированная гибель может повысить их совокупную приспособленность. Чтобы гибель была адаптивной, она должна сама по себе приносить пользу родственным индивидам или суперорганизму, а не быть просто платой за выгодный признак; *b* – в случае потребительской жертвы гибель более старых индивидуумов приводит к уменьшению количества «ртом», которые нужно накормить, тем самым увеличивая ресурсы для родственников. Теоретически это может повысить совокупную (или на уровне колонии) приспособленность у *C. elegans*, для которой характерен стиль жизни с бурным ростом и спадом, и очень коротким репродуктивным периодом [3]; *c* – в случае жертвы биомассы родительские особи или клетки гибнут, чтобы облегчить передачу питательных средств из их собственной биомассы родственникам. Предполагается, что у *S. cerevisiae* запрограммированная гибель клеток способствует росту клеток дрожжей, находящихся в других местах колонии, благодаря высвобождению питательных веществ [35]; *d* – в случае оборонительной жертвы гибель повышает шансы семьи выжить при атаке врага. Возможным примером является представитель простейших паразит *Leishmania* spp., у которого, как предполагается, запрограммированная гибель клеток снижает иммунный ответ организма-хозяина против родственных клеток [36].

С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

же является запрограммированной гибелью организма. Это явление было хорошо изучено на пекарских дрожжах *S. cerevisiae*, у которых описаны задействованные в этот процесс метаболи-

ческие пути [31–33] и исследовано их значение для эволюции [5, 22, 34].

Этот парадокс может быть разрешен, если учесть, что *S. cerevisiae* в дикой природе часто

растут в виде густонаселенных колоний клонов, в которых старые клетки погибают, по-видимому, для того, чтобы обеспечить пищевыми ресурсами более молодые и более активно делящиеся родственные клетки [35]. Это является наглядным примером адаптивной гибели в форме жертвы биомассы (рисунок, *с*). В данном случае запрограммированную гибель клеток можно рассматривать как увеличение приспособленности колонии дрожжей в целом, так же как апоптоз у многоклеточных организмов приносит выгоду в плане повышения приспособленности. Если это верно, то можно предположить, что запрограммированная гибель клеток у дрожжей не эволюционировала как запрограммированная гибель организма (т.е. не как фенотоз) [16], и ее функция заключается в обеспечении приспособленности на уровне колонии.

Таким образом, в настоящей работе мы описали то, как классическая теория эволюции может при редких обстоятельствах допустить существование истинной адаптивной гибели, эквивалентной фенотозу. Концепция фенотоза возникла на основе концепции апоптоза, который способен улучшать приспособленность

вследствие общественного взаимодействия популяций клонов клеток у многоклеточных организмов и действия естественного отбора на уровне многоклеточных индивидуумов. Аналогично условия, необходимые для возникновения фенотоза (густонаселенные популяции клонов), представляют собой такие условия, в которых группы индивидуумов обладают признаками индивидуумов более высокого порядка или суперорганизмов (рисунок, *а*). В таком контексте является спорным вопрос о том, имеет ли запрограммированная гибель отношение к индивидууму как к таковому или к компоненту индивидуума более высокого порядка, такого как колония бактерий или дрожжей.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Wellcome Trust Strategic Award (098565/Z/12/Z).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rose, M.R. (1991) *Evolutionary biology of aging*, Oxford University Press.
- Austad, S. (2004) Is aging programmed? *Aging Cell*, **3**, 249–251.
- Lohr, J.N., Galimov, E.R., and Gems, D. (2019) Does senescence promote fitness in *Caenorhabditis elegans* by causing death? *Ageing Res. Rev.*, **50**, 58–71.
- Blagosklonny, M.V. (2006) Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition, *Cell Cycle*, **5**, 2087–2102.
- Skulachev, V.P. (2002) Programmed death phenomena: from organelle to organism, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **959**, 214–237.
- Charlesworth, B. (1993) Evolutionary mechanisms of senescence, *Genetica*, **91**, 11–19.
- Charlesworth, B. (2001) Patterns of age-specific means and genetic variances of mortality rates predicted by the mutation-accumulation theory of ageing, *J. Theor. Biol.*, **210**, 47–65.
- Charlesworth, B. (2000) Fisher, Medawar, Hamilton and the evolution of aging, *Genetics*, **156**, 927–931.
- Medawar, P.B. (1952) *An unsolved problem of biology*, H.K. Lewis, London.
- Williams, G.C. (1957) Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398–411.
- Kenyon, C.J. (2010) The genetics of ageing, *Nature*, **464**, 504–512.
- Weismann, A., Poulton, E.B., and Shipley, A.E. (1891) *Essays upon heredity and kindred biological problems*, Clarendon Press.
- Skulachev, V.P. (2005) Ageing as atavistic program which can be abandoned, *Vestnik RAN*, **75**, 831–843.
- Skulachev, V.P., and Longo, V.D. (2005) Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1057**, 145–164.
- Kowald, A., and Kirkwood, T.B. (2016) Can aging be programmed? A critical literature review, *Aging Cell*, **15**, 986–998.
- Kirkwood, T.B., and Melov, S. (2011) On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history, *Curr. Biol.*, **21**, R701–R707.
- Wilson, D.S., and Wilson, E.O. (2008) Evolution «for the Good of the Group». The process known as group selection was once accepted unthinkingly, then was widely discredited; it's time for a more discriminating assessment, *Am. Sci.*, **96**, 380–389.
- Kramer, J., and Meunier, J. (2016) Kin and multilevel selection in social evolution: a never-ending controversy? *F1000Research*, **5**, F1000 Faculty Rev-776.
- Bourke, A.F. (2011) *Principles of social evolution*, Oxford University Press.
- Dytham, C., and Travis, J. (2006) Evolving dispersal and age at death, *Oikos*, **113**, 530–538.
- Lee, R.D. (2003) Rethinking the evolutionary theory of aging: transfers, not births, shape senescence in social species, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 9637–9642.
- Longo, V.D., Mitteldorf, J., and Skulachev, V.P. (2005) Programmed and altruistic ageing, *Nat. Rev. Genet.*, **6**, 866–872.
- Markov, A. (2012) Can kin selection facilitate the evolution of the genetic program of senescence? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 733–741.
- Mitteldorf, J. (2006) Chaotic population dynamics and the evolution of ageing, *Evol. Ecol. Res.*, **8**, 561–574.
- Travis, J.M. (2004) The evolution of programmed death in a spatially structured population, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **59**, B301–B305.
- Hamilton, W.D. (1964) The genetical evolution of social behaviour. II, *J. Theor. Biol.*, **7**, 17–52.

27. Skulachev, V.P. (2012) What is «phenoptosis» and how to fight it? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 689–706.
28. Aravind, L., Dixit, V.M., and Koonin, E.V. (1999) The domains of death: evolution of the apoptosis machinery, *Trends Biochem. Sci.*, **24**, 47–53.
29. Gordeeva, A., Labas, Y.A., and Zvyagilskaya, R. (2004) Apoptosis in unicellular organisms: mechanisms and evolution, *Biochemistry (Moscow)*, **69**, 1055–1066.
30. Koonin, E., and Aravind, L. (2002) Origin and evolution of eukaryotic apoptosis: the bacterial connection, *Cell Death Differ.*, **9**, 394–404.
31. Carmona-Gutierrez, D., Bauer, M.A., Zimmermann, A., Aguilera, A., Austriaco, N., Ayscough, K., Balzan, R., Bar-Nun, S., Barrientos, A., Belenky, P., et al. (2018) Guidelines and recommendations on yeast cell death nomenclature, *Microb. Cell*, **5**, 4–31.
32. Gourlay, C.W., Du, W., and Ayscough, K.R. (2006) Apoptosis in yeast – mechanisms and benefits to a unicellular organism, *Mol. Microbiol.*, **62**, 1515–1521.
33. Hardwick, J.M. (2018) Do fungi undergo apoptosis-like programmed cell death? *MBio*, **9**, e00948-18.
34. Buttner, S., Eisenberg, T., Herker, E., Carmona-Gutierrez, D., Kroemer, G., and Madeo, F. (2006) Why yeast cells can undergo apoptosis: death in times of peace, love, and war, *J. Cell Biol.*, **175**, 521–525.
35. Vachova, L., Cap, M., and Palkova, Z. (2012) Yeast colonies: a model for studies of aging, environmental adaptation, and longevity, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2012**, 601836.
36. Zangger, H., Mottram, J., and Fasel, N. (2002) Cell death in *Leishmania* induced by stress and differentiation: programmed cell death or necrosis? *Cell Death Differ.*, **9**, 1126–1139.

WHEN AND HOW CAN DEATH BE AN ADAPTATION?

Mini-review

E. R. Galimov, J. N. Lohr, and D. Gems*

Institute of Healthy Ageing, and Research Department of Genetics, Evolution and Environment, University College London, London WC1E 6BT, UK; E-mail: david.gems@ucl.ac.uk

Received July 2, 2019
 Revised August 24, 2019
 Accepted August 24, 2019

The concept of phenoptosis (or programmed organismal death) is problematic with respect to most species (including human beings) since it implies that dying of old age is an adaptation, which is not consistent with established evolutionary theory. But can dying ever be a strategy to promote fitness? Given recent developments in our understanding of the evolution of altruism, particularly kin and multilevel selection theory, it is timely to revisit the possible existence of adaptive death. Here, we discuss how programmed death could be an adaptive trait under certain special conditions found particularly in organisms capable of clonal, colonial existence, such as the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* and, perhaps, the nematode *Caenorhabditis elegans*. The concept of phenoptosis is only tenable if consistent with evolutionary theory; this accepted, phenoptosis may only occur under special conditions that do not apply to most animal groups (including mammals).

Keywords: adaptive death, aging, altruism, *C. elegans*, evolution, inclusive fitness