

УДК 573.2

«НА МЕСТЕ ПРИРОДЫ Я БЫ СДЕЛАЛ ТАК...». ЖИЗНЬ И ГИПОТЕЗЫ АЛЕКСЕЯ ОЛОВНИКОВА

Обзор

© 2023 Н.И. Оловникова¹, И.А. Оловников^{2*}, А.И. Калмыкова³

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167 Москва, Россия

² Bioivision Ventures, Люксембург; электронная почта: ivan.olvnikov@gmail.com

³ Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 119334 Москва, Россия

Поступила в редакцию 12.07.2023

После доработки 25.09.2023

Принята к публикации 25.09.2023

В этой статье мы вспоминаем жизненный и научный путь блестящего геронтолога-теоретика Алексея Матвеевича Оловникова (1936–2022). В 1971 г. он опубликовал свою известную гипотезу о «маргинотомии», в которой предсказал репликативное укорочение теломер и его роль в качестве счетчика делений клеток и биологического возраста организма. В этой работе было сделано несколько ярких предположений, в частности о существовании теломеразы, которые через два десятилетия были подтверждены. Несмотря на это, Алексей Матвеевич двинулся дальше в своих теоретических исследованиях старения и выдвинул ряд новых гипотез, которые кажутся не менее экзотичными, чем в свое время казалась гипотеза маргинотомии. Алексей Матвеевич Оловников обладал незаурядным видением биологических проблем и, помимо старения, является автором ярких работ на темы развития, биоритмов, эволюции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Оловников, маргинотомия, теломеры, старение, принтомеры, хрономеры.

DOI: 10.31857/S0320972523110027, **EDN:** MWOKNY

ВВЕДЕНИЕ

В международной научной среде Алексей Матвеевич Оловников (1936–2022) наиболее известен благодаря своей провидческой работе об укорочении теломер и роли этого процесса в старении (1971–1973) (рис. 1). Коллеги знали его как интересного собеседника, которого волновали в первую очередь нерешенные проблемы биологии и который всегда взбудоражит своими вопросами даже скучный семинар. Для родных и близких он был человеком жизнерадостным, мягким, нетребовательным и любопытным до всего на свете. Но для всех была очевидна одна его черта – неординарность, которая проявлялась во всем, начиная от бытовых вещей (например, раскладывания документов на полу, потому что на столах вечно не хватало места) до дела всей его жизни – теоретической биологии (статьи его можно считать какими угодно, но, точно, не ординарными). А еще он очень любил термины и сокращения, и, используя его собственную аббре-



Рис. 1. Алексей Матвеевич Оловников (1936–2022)

* Адресат для корреспонденции.

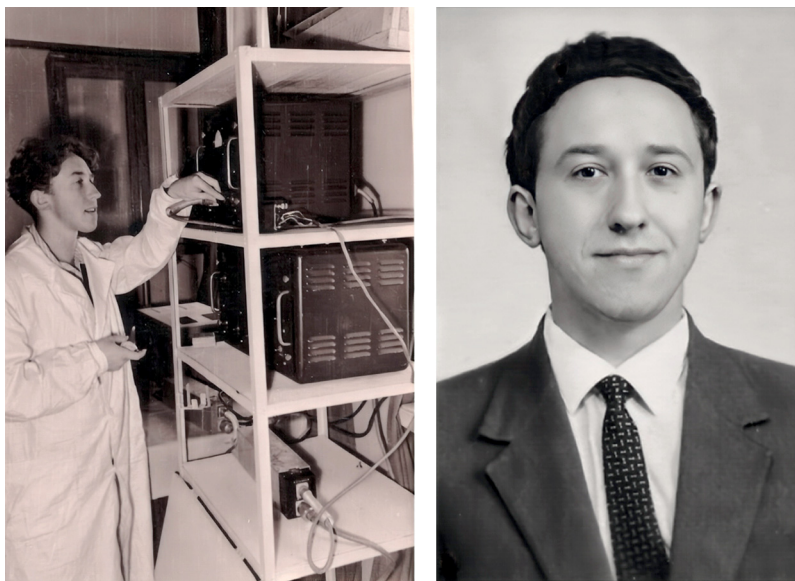


Рис. 2. А.М. Оловников – университетские годы (1953–1959 гг.)

виатуру, мы будем в этой статье называть его АМО. В этом очерке мы делаем краткий биографический экскурс и вспоминаем научный путь АМО.

БИОГРАФИЯ

Алексей Матвеевич родился 10 октября 1936 г. во Владивостоке, куда был направлен в рабочую командировку его отец – журналист Матвей Семенович Корман. Помимо журналистики, отец был инженером-изобретателем, и ему принадлежали несколько патентов. Матвей Семенович родился в еврейском местечке в Беларуси, в семье, из которой вышли талантливые художники, писатели, инженеры, герои Великой Отечественной войны. Мать АМО, Татьяна Алексеевна Оловникова, происходила из семьи купцов и предпринимателей старинного купеческого центра, города Раненбурга, где и сейчас в одном из особняков Оловниковых располагается городская администрация, а на берегу реки еще можно рассмотреть стены табачной фабрики Оловниковых. В 1941 г. Матвей Семенович был командирован на фронт военным журналистом от газеты «Медицинский работник» и без вести пропал в Украине осенью того же года. Татьяна Алексеевна закончила Московский педагогический институт, защитила кандидатскую диссертацию по психологии, после чего всю жизнь работала доцентом-преподавателем психологии.

Научный путь АМО начался с обучения на кафедре Биохимии биолого-почвенного факультета Московского государственного уни-

верситета имени М.В. Ломоносова, куда он поступил в 1953 г. (рис. 2). В университетские годы АМО заинтересовала иммунология, и он поступил в аспирантуру Института эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи в Отдел иммунологии и онкологии под руководством Л.А. Зильбера – человека потрясающей и тяжелой судьбы, создателя противочумной и других вакцин, пионера в поиске раковых антигенов, одного из отцов-основателей вирусной теории происхождения рака [1]. Позже АМО работал под руководством Г.И. Абелева, возглавившего отдел после смерти Льва Зильбера, в Лаборатории химии и биосинтеза антител А.Е. Гурвича. Всю жизнь АМО вспоминал своих учителей, а пример Льва Зильбера и его кредо – «счастье в жизни, а жизнь в работе» – кажется, никогда не выходило у него из головы.

АМО попал в Институт им. Н.Ф. Гамалеи в то время, когда институт переживал свой расцвет, и туда приезжали по приглашению Зильбера многие выдающиеся зарубежные иммунологи. В годы работы в Институте имени Н.Ф. Гамалеи АМО занимался различными темами прикладной иммунологии и опубликовал несколько интересных работ (рис. 3). Экспериментальная работа и тема кандидатской диссертации была посвящена разработке и применению иммуносорбентов в качестве диагностикумов и для иммунизации животных. Список публикаций по теме кандидатской диссертации украшала статья в журнале «Nature» в соавторстве с научным руководителем Ароном Гурвичем [2]. В ней они описали мощнейшее усиление иммуногенности при



Рис. 3. А.М. Оловников в институте им. Н.Ф. Гамалеи (1960-е гг.)

ковалентной сшивке антигена с нерастворимым носителем при иммунизации кроликов полученной суспензией. В 1966–1969 гг. был разработан новый иммунохимический метод — агрегат-гемагглютинация, который позволял с высокой чувствительностью выявлять растворимые антигены и был использован при тестировании микробных токсинов, опухолевого маркера альфа-фетопротеина и др. [3–7]. АМО перевел на русский язык несколько книг, среди которых были «Целостность организма и иммунитет» Ф. Бернета (Мир, 1964) и «Сравнительная иммунология» Э. Купер (Мир, 1980) [8, 9]. В 1977 г. АМО стал руководителем группы в Институте химической физики (ИХФ РАН), где он разрабатывал иммунохимические методы, руководил кандидатскими диссертациями. Затем в течение всех последующих лет был сотрудником Института биохимической физики имени Н.М. Эмануэля (ИБХФ РАН).

Интерес к иммунологии АМО сохранил надолго. Так, в 1972 г. он предложил механизм «изотранспозиции трансгенов», как способ генерации многообразия антител путем комбинирования так называемых «трансгенов» — многочисленных отличающихся по последовательности участков ДНК, которые находятся рядом в определенном локусе хромосомы [10]. Формирование переменных областей антител из таких блоков могло дать колоссальное число вариантов в зависимости от числа закодированных в ДНК трансгенов. Воссоединение индивидуальных трансгенов, согласно его гипотезе, должно было происходить через так называемое «экстракопирование», т.е. создание копий индивидуальных трансгенов, которые объединялись в кодирующий ген вне хромосомы. Сейчас мы знаем, что

это внутрихромосомный рекомбинационный процесс.

Теоретические находки АМО сильно опережали свое время и остались незамеченными во многом потому, что не были опубликованы в общедоступных журналах. Иммунологическая гипотеза была доложена на симпозиуме «Молекулярно-генетические основы биосинтеза антител» в октябре 1972 г. в Цахкадзоре (Армения) и опубликована в сборнике Института им. Н.Ф. Гамалеи «Вопросы иммунологии» в 1974 г. [10]. Примерно пятью годами позже Судзуми Тонегава обнаружил, что в процессе дифференцировки В-лимфоцитов переменные области тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов образуются путем соединения нескольких сегментов, каждый из которых представлен в локусе иммуноглобулиновых генов во множестве различающихся вариантов. В результате такой рекомбинации создается разнообразие антител. За это открытие в 1987 г. Тонегава получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

ТЕЛОМЕРНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Не многим людям так посчастливилось, как АМО: природа наградила его поистине неугасимым интересом к науке. Ни одной секунды своей жизни он не скучал, не чувствовал себя не у дел. Нерешенные проблемы биологии АМО воспринимал как личный вызов, его голова постоянно требовала задач, а способность осмысливать научную информацию и вычленять из нее самое главное были уникальными. Гипотезы АМО временами очень сложны и содержат множество дополнительных построений, которые камуфлируют

основную мысль. Несмотря на то что утверждения в его статьях подкреплены литературными фактами, логические выводы были зачастую настолько необычны, неожиданны и оригинальны, что воспринимались как фантазии и даже вызвали неприятие и протест. Так было с теорией концевой недорепликации, или маргинотомии (укорочение концов хромосом), опубликованной впервые в *Докладах Академии наук СССР* в 1971 г. [11, 12]. Это самая известная теоретическая работа АМО. Удивительно точное предсказание не только существования самого феномена, но и происходящих из него биологических последствий, вызывали потом неподдельный интерес: ведь они были сделаны задолго до того, как укорочение теломер и его молекулярное обеспечение были обнаружены и исследованы.

История открытия началась в 1966 г. с лекции гистолога А.Я. Фриденштейна, на которой АМО услышал про недавно опубликованные данные Леонарда Хейфлика о том, что нормальные соматические клетки, фибробласты, не могут бесконечно размножаться *in vitro*, и, сделав около 50 удвоений, прекращают делиться [13]. Более того, в клетках заложена программа отсчета удвоений: после 20 делений Хейфлик замораживал клетки в жидком азоте; после того как клетки размораживали, они делали 30 удвоений. То есть клетки «помнили», что уже сделали 20 делений, и им осталось всего 30.

АМО рассказывал, что этот факт настолько его потряс, что он не мог думать ни о чем другом. Как могла быть устроена программа отсчета делений? Объяснение возникло, как всегда, не тривиальное. Представив, как работает репликативный комплекс, АМО пришел к выводу, что молекула ДНК не может быть реплицирована до самого конца, а раз так, то при каждом удвоении на своих концах она будет становиться короче. Укорочение ДНК до какого-то критического предела может приводить к нарушению функций околотеломерных генов и гибели клетки. Теломерная теория старения отводила механизму укорочения концов хромосом роль таймера, который отмеряет число делений клетки и объясняет лимит Хейфлика. Когда у АМО брали интервью, он рассказывал историю про то, что эта идея пришла ему в голову, когда он наблюдал за первым и последним вагонами поезда в метро и обратил внимание, что между концом поезда и дверью, куда входят люди, есть мертвая зона. И если вместо поезда представить ДНК-полимеразу, у которой каталитический центр не может достичь самого края матрицы, то наглядно проявляется проблема репликации теломер. АМО

описал рождение гипотезы о маргинотомии в автобиографической заметке [14].

Здесь стоит сделать отступление и сказать, что АМО дважды встречался с Леонардом Хейфликом. Первый раз – в Киеве на геронтологическом конгрессе в 1972 г. Он мечтал подробно рассказать Хейфлику о своем объяснении лимита удвоений, в основном для того и поехал на конгресс, однако подробно поговорить им тогда не удалось [14]. Вторая встреча произошла в 1998 г. в Сан-Франциско, где проходила конференция «Telomeres and Telomerase», которую АМО с Л. Хейфликом открыли совместным сообщением.

Многие предсказания, сделанные на основе тогда еще полностью умозрительной гипотезы маргинотомии, подтвердились. Например то, что концы теломер представлены буферной повторяющейся последовательностью ДНК, являющейся расходным материалом [15, 16]. Блестяще подтвердился также постулат о существовании в половых и стволовых клетках особой формы ДНК-полимеразы, которая компенсирует укорочение теломер при делении [17, 18]. Благодаря этому ферменту зародышевая линия не стареет и обеспечивает полноценную передачу генетической информации в бесконечном числе поколений. Эта специализированная обратная транскриптаза, названная теломеразой, была сначала обнаружена у инфузории *Tetrahymena* [19] и охарактеризована Элизабет Блэкберн и Кэрол Грейдер.

В статье, рассказывающей об истории открытия теломеразы, они пишут, что не знали о гипотезе советского ученого до 1988 г., когда Кальвин Харли привлек их внимание к этой работе [20, 21]. И тогда, заинтригованные, Грейдер и Харли решили проверить, укорачиваются ли хромосомы в клетках человека, и показали, что обнаруженный у *Tetrahymena* процесс является общебиологическим, как предсказал АМО [22]. С того времени число исследований, посвященных проблеме концевой недорепликации, начало расти в геометрической прогрессии.

Помимо существования теломеразы, АМО предсказал, что механизм, созданный природой для бессмертия зародышевой линии, открывает возможность для патологии: соматическая клетка может воспользоваться теломеразой и встать таким образом на путь бесконечного размножения [12]. Действительно, было показано, что в ~85% раков теломераза активирована [23]. Способность бактерий к неограниченному размножению и их «бессмертие» в теории маргинотомии были объяснены кольцевой формой их хромосомы: поскольку

кольцо не имеет концов, бактерии не нуждаются в упомянутой компенсаторной ДНК-полимеразе. Позже стало известно об еще одном способе защиты от укорочения – надстройке концов хромосом с помощью мобильных элементов [24]. Таким путем пошла дрозофила. У нее нет теломеразы, но зато на концы ее хромосом могут присоединяться ретротранспозоны – мобильные последовательности ДНК, способные перемещаться по геному с помощью механизма обратной транскрипции. Также в гипотезе АМО было сделано несколько других предположений. В том числе, что «антимаргинотомия» (т.е. удлинение теломер) может иметь терапевтическое применение. Наконец, но не менее важно, было предположено, что первопричиной старения является укорочение теломер и «гибель клеток, участвующих в регуляции активности гипоталамуса и других гомеостатических центров».

Больше всего АМО интересовали механизмы развития и старения, генетическое устройство программы, которая ведет организм по всему пути онтогенеза от зарождения к гибели. И теломерная теория идеально, как казалось в начале, описывает программу старения. Однако с течением времени накапливались данные, которые указывали на то, что теломерная теория работает для культивируемых клеток, но не объясняет старение целых организмов. Так, например, при сравнении диких и лабораторных мышей выяснилось, что длина теломер у них резко различается: у лабораторных она может быть в 10 раз длиннее [25]. Можно было предположить, что они должны жить дольше, чем их сородичи в дикой природе, но оказалось, что живут они тот же срок. Также были выведены мыши, у которых отсутствовала теломеразная активность. Они оказались полностью жизнеспособными, давали потомство, несмотря на отсутствие теломеразы, и старели подобно всем остальным [26]. И только в 4–5 поколении у таких мышей стали появляться проблемы, а шестое поколение оказалось бесплодным. Даже в пределах одного организма митотические счетчики в клетках разных дифференцировок работают по-разному и отсчитывают различное число удвоений. Не был найден теломерный «сигнал старения», а конец хромосомы даже в сенесцентных клетках, т.е. клетках, исчерпавших свой лимит делений, после укорочения оказывался стандартно упакован теломерными белками и защищен от экзонуклеаз. Несмотря на то что в целом предсказания теломерной теории подтвердились, для АМО не оправдалась надежда, что она станет универсальным прин-

ципом, объясняющим причину старения организма. Укорочение теломер, по его словам, является лишь свидетелем, но не причиной старения [27].

Таким образом, этот круг замкнулся: разочаровавшись в правильности своей теории маргинотомии для объяснения феномена старения, АМО оставил ей узкое применение для объяснения «продолжительности жизни» клеточной культуры, для чего гипотеза и была выдвинута с самого начала. Нужно было искать новое решение.

Следует отметить, что роль теломер в старении продолжает активно изучаться. Например, согласно новым данным, в сенесцентных клетках возникает дисфункция теломер, не зависящая от их длины, и эти повреждения в теломерах ряд исследователей считают важным чек-пойнтом, запускающим механизм гибели клетки [28, 29]. Более того, существует теломер-центрическая теория, согласно которой, так или иначе, многие признаки старения, включая дисфункцию митохондрий, активацию воспаления, нарушение структуры хроматина и изменение протеостаза, активируются через дисфункцию теломер [30, 31]. Роль теломер в старении является темой нескольких статей в данном номере, а также главной темой специального памятного выпуска журнала «*Biogerontology*».

ОБЩАЯ ТЕОРИЯ РАЗВИТИЯ И СТАРЕНИЯ

АМО был приверженцем запрограммированности старения и был уверен, что программа эта имеет конкретный генетический механизм, в который вовлечен ограниченный набор факторов и который природа легко регулирует в зависимости от эволюционных и популяционных потребностей. Обнаружив ряд несостыковок в своей предыдущей гипотезе, АМО развил ее, сделав более универсальной [27, 32–34] (рис. 4). Опорными позициями новой теории старения можно считать следующие: 1) маргинотомия является надежным счетчиком клеточных удвоений; 2) но при этом укорочение концов хромосом не играет принципиальной роли в старении организма; 3) необходимо учесть нейроэндокринную теорию старения Владимира Дильмана, которую АМО считал центральной для объяснения старения животных [35]; 4) старение является неотъемлемым этапом онтогенеза, и потому должен существовать единый регуляторный механизм развития – от зарождения до смерти.



Рис. 4. А.М. Оловников делает доклад на геронтологической конференции (2000 г.)

АМО приходит к выводу, что в основе поддержания активного дифференцированного состояния клетки и ее старения лежит укорочение особых, пока еще гипотетических, внехромосомных линейных молекул ДНК, несущих регуляторные гены и защищенных теломерными повторами так же, как и линейные хромосомы. Он назвал эти молекулы принтомерами, «принтами» определенных участков хромосомы [32–34]. Будучи однажды скопированы со своего хромосомного оригинала, тканеспецифичные принтомеры работают в делящихся клетках, определяя состояние клеточной специализации. По мнению АМО, на ранних этапах эмбриогенеза, когда короткое воздействие морфогена должно определить судьбу определенной группы клеток, создание принтомер является способом реализации позиционной информации. Согласно гипотезе, принтомеры кодируют малые РНК, ответственные за экспрессию нужных генов за счет декомпактизации определенных участков хроматина [34, 36]. Гипотеза предполагала строгую упорядоченность структуры хроматина относительно ядерной мембраны. Связываясь с комплементарными сайтами в хромосоме вблизи ядерной

мембраны, малые РНК могут на короткое время открывать ядерную пору (поэтому данный тип РНК был назван фРНК – фонтанная). В результате резкого поступления ионов из перинуклеарного пространства в ядро, причем в строго определенном месте, происходит локальная декомпактизация хроматина и активация набора генов данной дифференцировки. РНК-зависимая ионная регуляция конфигурации хроматина может участвовать в процессе инактивации X-хромосомы, в эффекте положения гена, в феномене доминирования. Как пишет АМО, «эукариоты изобрели перинуклеарную цистерну вокруг хромосом именно для того, чтобы обрести возможность строго локальных, прицельных, ионных манипуляций со своей хроматиновой информотекой». Укорочение принтомер со временем может приводить к снижению дозы регуляторных РНК, обеспечивающих поддержание необходимой активности хромосомных структурных генов. Однако и эту гипотезу он не считал исчерпывающей, поскольку она объясняла активность клеток и тканей, но не слаженную работу всего организма.

В соответствии с нейроэндокринной теорией Дильмана, направлять развитие, организовать и поддерживать сбалансированную работу всего организма и определять его старение может только центральный управляющий орган, «физиологический топ-менеджер», каковым у высших животных является ЦНС. Учитывая эти работы, АМО сделал предположение, что в нейронах мозга работают свои принтомеры, которые он назвал хрономерами и которые контролируют взросление и старение организма в соответствии с его биологическим возрастом [27, 32, 37, 38]. Старение объяснялось теперь не укорочением теломер как таковых, а укорочением концов экстрахромосомной ДНК и тем самым снижением дозы регуляторных РНК, необходимых для поддержания активности генов в клетках данного типа. Более конкретно, хромеры контролируют экспрессию гормонов и рецепторов к ним в нейроэндокринных и нейротрофических центрах ЦНС. Как следствие, они контролируют все разнообразие процессов, происходящих в организме. Старение АМО назвал «болезнью количественных признаков», вызванной изменением активности генов после критического укорочения этих внехромосомных счетчиков.

Еще одним важным пунктом новой гипотезы было то, что укорочение хрономер в нейронах должно происходить волнами в такт



Рис. 5. Академик В.П. Скулачев, А.М. Оловников и чл.-корр. В.Н. Анисимов на геронтологической конференции на о. Стромболи (Италия), организованной Волтером Пьерпаоли (2005 г.)

с инфрадианными ритмами. Такой вывод АМО делает на основе работ В. Пьерпаоли, который экспериментально исследовал роль нейро-эндокринных органов, в частности эпифиза, в развитии и старении животных [39, 40]. В одной из своих работ АМО подробно описал, как он представляет этот процесс [37]. Но главное, он приходит к заключению, что ритмы не могут быть эндогенными. Все живые существа на Земле подвергаются внешним циклическим воздействиям геофизической природы, которые не могут не влиять на их жизнедеятельность. Две гипотезы АМО, опубликованные в 2005 и 2022 гг., рассматривают воздействие гравитации, самого безотказного и вечного водителя ритма на Земле, на процессы развития и старения [37, 41] (рис. 5). Эти яркие и неожиданные концепции старения заставляют оторвать взгляд от микроскопа и вспомнить, что живые существа живут на планете Земля, в ее космическом окружении. Так, в гипотезе, опубликованной в 2005 г., постулировано существование физиологического «луна-сенсора», расположенного в клетках эпифиза (пинеалоцитах), которые реагируют на механическое воздействие кальцинатав — давно описанного «мозгового песка» — при смене лунных циклов и гравитационного воздействия Луны [37]. Этот механизм объясняет резкие выбросы гормонов, смену циклов развития и ряд других явлений.

В своей последней «метрономной» гипотезе АМО формулирует новый взгляд на причину старения, отвергая наличие специальной

программы, сторонником существования которой он был на протяжении всей жизни [41]. Однако отказаться от существования вполне конкретного физиологического механизма, отсчитывающего биологическое время, АМО, конечно, не мог. Как и в лунасенсорной гипотезе, организм, живущий на Земле, рассматривается как мишень постоянного воздействия внешних мощных геофизических сил. Такими силами являются периодические смещения земной оси, которые приводят к изменению направления потока спинномозговой жидкости, что воспринимается волосковыми нейронами желудочков мозга (также давно описанного типа клеток). Это, в свою очередь, может запускать эпигенетические механизмы, опосредованные «темпоральной ДНК», влияющей на развитие. Старение в этой гипотезе рассматривается как пострепродуктивный этап развития, когда основная цель — продолжение жизни — выполнена, а темпоральная ДНК исчерпана. Как между собой соотносятся луна-сенсор и метроном, осталось не объясненным. Но, учитывая проницательные способности АМО и его дар научного предвидения, во всех его гипотетических построениях стоит разбираться. Эта последняя статья, опубликованная в журнале «Биохимия», была написана из последних сил, и главным источником этих сил была ответственность перед научным сообществом, невозможность не поделиться своими догадками.

Как видно, взгляды АМО претерпевали эволюцию на протяжении всей его карьеры.

Общая синтетическая гипотеза, состоящая из целого ряда концепций, создавалась АМО на протяжении многих лет, усложнялась, пестрила различными гипотетическими механизмами, новыми терминами, и была сложна для восприятия [42]. Однако стоит еще раз отметить, что ее базисными положениями являются: 1) наличие «парагенома», т.е. временных функциональных экстрахромосомных молекул ДНК; 2) централизованная регуляция процессов развития, осуществляемая ЦНС; 3) неумолимое воздействие двух счетчиков времени – внутреннего молекулярного (маргинотомия) и внешнего геофизического. Каждое из этих явлений в отдельности имеет множество экспериментальных подтверждений. К примеру, в последние годы начинают накапливаться данные о присутствии экстрахромосомной ДНК как в раковых, так и в нормальных тканях [43–45]. Частота встречаемости этого явления может указывать на то, что это вполне распространенный процесс, и не исключено, что в скором времени нас ждет очередное экспериментальное подтверждение гипотез АМО.

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ТЕОРИЯ

АМО интересовали не только старение, биоритмы и онтогенез. В его библиотеке книги и оттиски по проблемам эволюции, пожалуй, занимают первое место по количеству. Ему, как и многим биологам, не давала покоя проблема ограниченности выбора при естественном отборе, поскольку процент случайно возникающих благоприятных мутаций очень низок. То, что случайных ошибок недостаточно, видел и сам Дарвин, и с тех пор, как пишет АМО, «эта старая заноза все еще остается в теле эволюционной теории» [46]. Адаптивная эволюция может быть успешной только при своевременной и достаточной изменчивости генома организмов, оказавшихся в необычной среде обитания. Если мутации являются топливом для отбора, то механизм, который своевременно поставляет это топливо, так же важен для эволюции, как естественный отбор. Кроссинговер тут не помогает: слепая перетасовка генов не создает принципиально нового. АМО предлагает модель специализированной «машины для эволюции» («креатрона») [46, 47]. Согласно гипотезе, для того чтобы направленно модифицировать геном половых клеток, т.е. создавать в нем неслучайные мутации, необходимо, чтобы молекулярные сигналы доставлялись от «упражняющегося» (по Ламар-

ку) органа в геном клеток зародышевой линии. АМО предлагает объяснение загадочному факту [48], хорошо известному эмбриологам: миграциям первичных половых клеток по развивающемуся эмбриону перед заселением их в гонады. Он выдвигает предположение, что этот процесс используется для приобретения первичными герминальными клетками тканеспецифических маркеров, благодаря чему половые клетки взрослого организма становятся восприимчивы к молекулярным сигналам тех органов, с которыми их предшественники, первичные половые клетки, контактировали в ходе раннего органогенеза. Согласно гипотезе, интерфейсом-ретранслятором, который получает сигналы от органов и после процессирования переадресует их в гонады, является нейронная проекция частей тела в мозге, наподобие «гомункулуса Пенфилда» [46–48]. Транснейронная доставка сигнала от определенного органа является адресной, т.е. направленной к неслучайным группам герминальных клеток. Эволюционная машина, таким образом, должна выглядеть как трансмиссия сигнала от органа, аномально функционирующего в связи с изменившимися условиями, в нейрональную проекцию в мозге, а оттуда – в гонады, где сигнал воспримут «тканеспецифичные» герминальные клетки. Итоговым результатом работы этой эволюционной схемы являются эпигенетические модификации строго определенных локусов в геноме половых клеток, которые соответствуют «упражняющимся» (испытывающим стресс) органам. Топографически неслучайные эпигенетические изменения возникают в популяции и передаются потомкам в массовом порядке, в результате чего частота полезных изменений у потомков резко возрастает. В течение нескольких поколений эпигенетические изменения имеют повышенный шанс стать генетически закрепленными. Дальнейшее развитие эволюционной теории посвящено проблеме, какая молекула может быть использована в качестве сигнала для неслучайных генетических изменений. В 2022 г. была опубликована дополненная эволюционная гипотеза, в которой обсуждается возможная роль стабильных циркулярных РНК, которые могли бы исполнять роль мессенджера из сомы в герминативный орган [46]. Примечательно, что появились первые публикации об изменении уровня коротких РНК в половых клетках животных при воздействии экологического стресса [49]. Эти изменения рассматриваются как начало адаптивного процесса в изменившихся условиях обитания.

ПОДХОД АЛЕКСЕЯ ОЛОВНИКОВА К НАУЧНЫМ ПРОБЛЕМАМ

Здесь мы даем краткий и поверхностный обзор работ АМО. Далеко не все работы он доводил до публикации, хотя прорабатывал тщательно каждую гипотезу. Как правило, столкнувшись с нерешенной проблемой, он собирал обширную литературу по теме и, казалось бы, не по теме, общался со специалистами, и все это в какой-то момент помогало ему рассмотреть проблему как бы сверху и увидеть недостающее звено в контексте уже известной структурной и функциональной организации биологического процесса. АМО так написал о своем подходе в статье, посвященной проблемам морфогенеза: «Увидеть весь океан разом, как единое целое, можно только со спутника, с которого не видны волны, но хорошо различимы подводные течения и другие океанические тайны. В этой работе я пытался подняться как бы на спутнике, понимая, что сделать обзор всей литературы по биологическому морфогенезу просто невозможно, но интересно попытаться по-новому взглянуть на некоторые все еще не разгаданные тайны этого волнующего процесса и дать им свою интерпретацию» [50].

АМО обладал редкой способностью видеть неочевидное и не бояться рассказать об этом. Наверняка какая-то часть его выводов и размышлений не подтвердится, однако во всех случаях, когда дело доходило до публикации, он был уверен в своей правоте и даже говорил, что на месте природы сделал бы только так и не иначе. При этом он считал, что зарождающуюся уязвимую гипотезу легко убить критикой и разрушительными вопросами, поэтому до поры до времени тщательно оберегал новые идеи и ни с кем ими не делился. Статьи АМО переполнены информацией из-за того, что, помимо гипотезы, туда помещались многочисленные следствия с подробными объяснениями и ответвлениями. Нельзя не признать, что статьи АМО читаются очень непросто, зачастую утомляют и раздражают читателей детальными гипотезами, построенными на гипотезе [42]. Трудно предугадать, что окажется провидческим в его статьях, и станут ли экспериментаторы проверять чужие идеи. Но мы хотим еще раз подчеркнуть, что гипотезы эти надо рассматривать также с высоты, и вычленять из них ключевое — идею и принципы.

Семинары, конференции, доклады, на которых присутствовал АМО в качестве слушателя, запоминались благодаря его активному

участию в обсуждении, неожиданным вопросам и интересным комментариям. У него отсутствовало стремление задать вопрос ради вопроса или посадить в лужу докладчика. Некоторые его комментарии и вопросы при этом были остроумными и смешными. Так, на знаменитой Молекулярной школе в Звенигороде после представления В.А. Геодакяном его теории об Y-хромосоме как компасе эволюции АМО сказал, что ему очень нравится эта теория, но он не понимает, «как с помощью Y-хромосомы отбираются женские прелести». На другом семинаре В.П. Скулачев привел свой любимый пример того, как старение способствует эволюции: молодому зайцу легко убежать от лисы, но с возрастом это становится все сложнее, и поэтому заяц поумнее спасется, а заяц поглупее будет съеден лисой. АМО тогда возразил: «Коли так, зайцы за много поколений доумнели бы до член-корргов!»

В 70–80-х гг. на биологическом факультете МГУ в корпусе «А» регулярно проходил легендарный семинар выдающегося математика И.М. Гельфанда, организованный для биологов [51]. Биологов там учили логике, используя самые бесцеремонные приемы. Попасты на семинар можно было только по приглашению его постоянного участника. А.Е. Гурвич, тогдашний научный руководитель АМО, привел на этот семинар своего молодого сотрудника. АМО вспоминал, что он, кажется, не произнес ни слова и только внимательно наблюдал за происходящим, однако вскоре А.Е. Гурвич, очень смущаясь, сказал, что И.М. Гельфанд просил больше не приглашать на семинар этого сотрудника. Что послужило причиной такого решения, АМО не интересовало, потому что стиль этого семинара был абсолютно неприемлем для него, не терпящего никакой несвободы в научных подходах и обсуждениях. Может быть, АМО не сдержался и высказал свое отношение к публичным поркам, происходящим на семинаре, а может быть, гениальный И.М. Гельфанд пронизательно увидел, что бритва Оккама* этого молодого человека не возьмет. Действительно, в одном интервью АМО писал, что, наслушавшись советов применить этот логический принцип, прежде чем опубликовать бредовую гипотезу об укорочении теломер, он почти возненавидел его. Ведь он в своих гипотезах как раз «множит сущности».

* Бритва Оккама — методологический подход, который рекомендует «не множить сущности», а из нескольких объяснений выбирать самое простое (например, состоящее из суммы уже известных явлений).



Рис. 6. А.М. Оловников с женой Н.И. Оловниковой на вручении Демидовской премии (февраль 2010 г.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надо признать, что АМО очень повезло в том, что, несмотря на отсутствие активного продвижения, одно из его предсказаний не только нашло экспериментальное подтверждение, но и породило новое направление науки, а ему самому принесло мировую известность. Биология теломер остается на острие науки уже несколько десятилетий, и, кажется, неисчерпаемы открытия все новых уровней регуляции теломер, какими, например, стали обнаружение теломерных транскриптов, теломерного сигналинга и многое другое. В 2009 г. АМО пережил пик популярности: группа ученых, обнаруживших и исследовавших теломеразу, получила Нобелевскую премию. АМО тоже был среди ученых, номинированных на премию, однако, как он пошутил: «Нобелевка прошла мимо кассы». Многих тогда интересовало, как он пережил такое разочарование? Однако если близко знать АМО, то будет понятно, что его взгляд на мир не предполагал обиды или разочарования. В книге Холла приводится его переписка с АМО как раз после получения американскими учеными Нобелевской премии. АМО писал, что рад подтверждению своей гипотезы, а еще тому, что вовремя опубликовал ее [21]. Написав эту работу в 1966 г., он только в 1971 г. опубликовал ее в русском журнале, а в 1973 — в международном. Зимой 2010 г. произошло приятное для него и памятное событие — получение Демидовской премии, почетной награды для ученых, учрежденной в 1831 г. промышленником П.Н. Демидовым (рис. 6). В инаугурационной лекции АМО рассказывал,

естественно, о своей основной работе, укорочении концов ДНК, взяв эпиграфом к докладу строки из стихотворения А.С. Пушкина: «...летят за днями дни, и каждый час уносит частичку бытия». Но даже на этой лекции он не преминул уточнить, что теломерная теория старения не верна, а ей на смену создана новая.

Возможно, АМО казался кому-то странным, кому-то — непонятным, необычным и сложным человеком, закрытым, если речь шла о частной жизни, но всегда очень отзывчивым и идущим на контакт, если речь шла о науке. Он очень ценил свободу — от догм, расписаний, формалистики — и, опять же, любил процитировать слова А.С. Пушкина про «праздность вольную, подругу размышленья». Мы часто, со школы, используем термин «цельная натура», и АМО, как никто другой, является примером такой натуры. Он ни в коем случае не был человеком «не от мира сего», любил свою семью, интересовался всем на свете — от политики до околонуточных сплетен, и при этом радостный и ясный свет всегда присутствовал в его жизни — это страсть к науке.

Вклад авторов. Н.И. Оловникова, И.А. Оловников, А.И. Калмыкова — написание и редактирование текста статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за фото Сергею Новикову (рис. 1 и 4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kisselev, L. L., Abelev, G. I., and Kissel'jov, F. (1992) Lev Zilber, the personality and the scientist, *Adv. Cancer Res.*, **59**, 1-40, doi: 10.1016/S0065-230X(08)60301-2.
- Olovnikov, A. M., and Gurvich, A. E. (1966) Immunization with protein-cellulose co-polymer (immunosorbent), *Nature*, **209**, 417-419, doi: 10.1038/209417A0.
- Gorina, L. G., Fluor, F. S., Olovnikov, A. M., and Ezepecuk, Yu. V. (1975) Use of the aggregate-hemagglutination technique for determining exoenterotoxin of *Bacillus cereus*, *Appl. Microbiol.*, **29**, 201-204, doi: 10.1128/AM.29.2.201-204.1975.
- Abelev, G., Tsvetkov, V., Biriulina, T., El'gort, D., and Olovnikov, A. (1971) Evaluation of the use of highly sensitive methods of determining alpha-fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular cancer and teratoblastoma, *Bull. Eksp. Biol. Med.*, **71**, 75-81.
- Olovnikov, A. M. (1966) Antigen content determined from the agglutination of erythrocytes coated with antiserum proteins polycondensed by tetranitrogen diamonodiphenylamine, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **169**, 1180-1183.
- Olovnikov, A. M. (1967) Sensitization of erythrocytes by polycondensed proteins of immune serum and their use for determining antigen content, *Immunochimistry*, **4**, 77-80, doi: 10.1016/0019-2791(67)90157-7.
- Olovnikov, A. M., and Tsvetkov, V. S. (1969) Detection of embryonic alpha-globulin in the serum of patients with various forms of cancer by the aggregate-hemagglutination method, *Bull. Eksp. Biol. Med.*, **68**, 102-104.
- Купер Э. (1980) *Сравнительная иммунология* (под ред. Н. Г. Хрушова), Мир, Москва.
- Бернет Ф. (1964) *Целостность организма и иммунитет* (под ред. В. Л. Рыжкова), Мир, Москва.
- Оловников А. М. (1974) Об изотранспозиции трансгенов как возможном механизме возникновения многообразия антител, *Вопр. иммун.*, **6**, 71-75.
- Оловников А. М. (1971) Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов, *ДАН СССР*, **201**, 1496-1499.
- Olovnikov, A. M. (1973) A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon, *J. Theor. Biol.*, **41**, 181-190, doi: 10.1016/0022-5193(73)90198-7.
- Hayflick, L. (1965) The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains, *Exp. Cell. Res.*, **37**, 614-636, doi: 10.1016/0014-4827(65)90211-9.
- Olovnikov, A. M. (1996) Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory, *Exp. Gerontol.*, **31**, 443-448, doi: 10.1016/0531-5565(96)00005-8.
- Blackburn, E. H., and Gall, J. G. (1978) A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*, *J. Mol. Biol.*, **120**, 33-53, doi: 10.1016/0022-2836(78)90294-2.
- Moyzis, R. K., Buckingham, J. M., Cram, L. S., Dani, M., Deaven, L. L., Jones, M. D., Meyne, J., Ratliff, R. L., and Wu, J. R. (1988) A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 6622-6626, doi: 10.1073/pnas.85.18.6622.
- Greider, C. W. (1998) Telomeres and senescence: the history, the experiment, the future, *Curr. Biol.*, **8**, R178-R181, doi: 10.1016/S0960-9822(98)70105-8.
- Martínez, P., and Blasco, M. A. (2011) Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins, *Nat. Rev. Cancer*, **11**, 161-176, doi: 10.1038/NRC3025.
- Greider, C. W., and Blackburn, E. H. (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts, *Cell*, **43**, 405-413, doi: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
- Greider, C. W., and Blackburn, E. H. (1996) Telomeres, telomerase and cancer, *Sci. Am.*, **274**, 80-85, doi: 10.1038/scientificamerican0296-92.
- Hall, S. S. (2003) *Merchants of Immortality: Chasing the Dream of Human Life Extension*, Mariner Books, New York.
- Harley, C. B., Futcher, A. B., and Greider, C. W. (1990) Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts, *Nature*, **345**, 458-460, doi: 10.1038/345458A0.
- Jafri, M. A., Ansari, S. A., Alqahtani, M. H., and Shay, J. W. (2016) Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies, *Genome Med.*, **8**, 69, doi: 10.1186/S13073-016-0324-X.
- Pardue, M. L., Danilevskaya, O. N., Traverse, K. L., and Lowenhaupt, K. (1997) Evolutionary links between telomeres and transposable elements, *Genetica*, **100**, 73-84, doi: 10.1023/a:1018352706024.
- Hemann, M. T., and Greider, C. W. (2000) Wild-derived inbred mouse strains have short telomeres, *Nucleic Acids Res.*, **28**, 4474-4478, doi: 10.1093/NAR/28.22.4474.
- Blasco, M. A., Lee, H. W., Hande, M. P., Samper, E., Lansdorp, P. M., DePinho, R. A., and Greider, C. W. (1997) Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA, *Cell*, **91**, 25-34, doi: 10.1016/S0092-8674(01)80006-4.
- Olovnikov, A. (2015) Chronographic theory of development, aging, and origin of cancer: role of chromosomes and printomeres, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 76-88, doi: 10.2174/1874609808666150422114916.
- Galli, M., Frigerio, C., Longhese, M. P., and Clerici, M. (2021) The regulation of the DNA damage response at telomeres: focus on kinases, *Biochem. Soc. Trans.*, **49**, 933-943, doi: 10.1042/BST20200856.
- Hewitt, G., Jurk, D., Marques, F. D. M., Correia-Melo, C., Hardy, T., Gackowska, A., Anderson, R.,

- Taschuk, M., Mann, J., and Passos, J. F. (2012) Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence, *Nat. Commun.*, **708**, 1-9, doi: 10.1038/NCOMMS1708.
30. Burbano, M. S. J., and Gilson, E. (2021) The power of stress: the telo-hormesis hypothesis, *Cells*, **1156**, 1-21, doi: 10.3390/CELLS10051156.
31. Chakravarti, D., LaBella, K. A., and DePinho, R. A. (2021) Telomeres: history, health and hallmarks of aging, *Cell*, **184**, 306-322, doi: 10.1016/j.cell.2020.12.028.
32. Olovnikov, A. M. (1999) Notes on a “printomere” mechanism of cellular memory and ion regulation of chromatin configurations, *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1427-1435.
33. Olovnikov, A. M. (2003) The redusome hypothesis of aging and the control of biological time during individual development, *Biochemistry (Moscow)*, **68**, 2-33, doi: 10.1023/A:1022185100035.
34. Olovnikov, A. M. (2007) Role of paragenome in development, *Russ. J. Dev. Biol.*, **38**, 104-123, doi: 10.1134/S1062360407020075.
35. Dilman, V. M., Revskoy, S. Y., and Golubev, A. G. (1986) Neuroendocrine-ontogenetic mechanism of aging: toward an integrated theory of aging, *Int. Rev. Neurobiol.*, **28**, 89-156, doi: 10.1016/S0074-7742(08)60107-5.
36. Olovnikov, A. M. (1997) Towards the quantitative traits regulation: fountain theory implications in comparative and developmental biology, *Int. J. Dev. Biol.*, **41**, 923-931.
37. Olovnikov, A. (2005) Lunasensor, infradian rhythms, telomeres, and the chromomere program of aging, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1057**, 112-132, doi: 10.1196/annals.1356.006.
38. Olovnikov, A. M. (2007) Hypothesis: lifespan is regulated by chromomere DNA of the hypothalamus, *J. Alzheimer's Dis.*, **11**, 241-252, doi: 10.3233/jad-2007-11211.
39. Pierpaoli, W., Dall'ara, A., Pedrinis, E., and Regelson, W. (1991) The pineal control of aging. The effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **621**, 291-313, doi: 10.1111/J.1749-6632.1991.TB16987.X.
40. Pierpaoli, W. (1994) The pineal gland as ontogenetic scanner of reproduction, immunity, and aging. The aging clock, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **741**, 46-49, doi: 10.1111/J.1749-6632.1994.TB23084.X.
41. Olovnikov, A. M. (2022) Planetary metronome as a regulator of lifespan and aging rate: the metronomic hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 1640-1650, doi: 10.1134/S0006297922120197.
42. Анисимов В. Н. (2003) «Игра в бисер» для биологов или наука послезавтра? (Рецензия на статью А.М. Оловникова «Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии»), *Биохимия*, **68**, 292-298.
43. Turner, K. M., Deshpande, V., Beyter, D., Koga, T., Ruser, J., Lee, C., Li, B., Arden, K., Ren, B., Nathanson, D. A., et al. (2017) Extrachromosomal oncogene amplification drives tumour evolution and genetic heterogeneity, *Nature*, **543**, 122-125, doi: 10.1038/NATURE21356.
44. Møller, H. D., Mohiyuddin, M., Prada-Luengo, I., Sailani, M. R., Halling, J. F., Plomgaard, P., Maretty, L., Hansen, A. J., Snyder, M. P., Pilegaard, H., and Lam, H. Y. K., Regenber, B. (2018) Circular DNA elements of chromosomal origin are common in healthy human somatic tissue, *Nat. Commun.*, **1069**, 1-12, doi: 10.1038/S41467-018-03369-8.
45. Chamorro González, R., Conrad, T., Stöber, M. C., Xu, R., Giurgiu, M., Rodriguez-Fos, E., Kasack, K., Brückner, L., van Leen, E., Helmsauer, K., et al. (2023) Parallel sequencing of extrachromosomal circular DNAs and transcriptomes in single cancer cells, *Nat. Genet.*, **55**, 880-890, doi: 10.1038/S41588-023-01386-Y.
46. Olovnikov, A. M. (2022) Eco-crossover, or environmentally regulated crossing-over, and natural selection are two irreplaceable drivers of adaptive evolution: Eco-crossover hypothesis, *BioSystems*, **218**, 104706, doi: 10.1016/j.biosystems.2022.104706.
47. Olovnikov, A. M. (2009) Biological evolution based on nonrandom variability regulated by the organism, *Biochemistry (Moscow)*, **74**, 1404-1409, doi: 10.1134/S0006297909120177.
48. Olovnikov, A. M. (2013) Why do primordial germ cells migrate through an embryo and what does it mean for biological evolution? *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1190-1199, doi: 10.1134/S0006297913100143.
49. Godden, A. M., and Immler, S. (2023) The potential role of the mobile and non-coding genomes in adaptive response, *Trends Genet.*, **39**, 5-8, doi: 10.1016/j.tig.2022.08.006.
50. Olovnikov, A. (1996) Molecular mechanism of morphogenesis: a theory of locational DNA, *Biochemistry (Moscow)*, **61**, 1948-1970.
51. Vassetzky, S. G. (2008) Gelfand's seminar, *Russ. J. Dev. Biol.*, **39**, 364, doi: 10.1134/S1062360408060076.

“IF I WERE IN NATURE’S PLACE, I WOULD DO IT LIKE THIS...”.
LIFE AND HYPOTHESES OF ALEXEY OLOVNIKOV

Review

N. I. Olovnikova¹, I. A. Olovnikov^{2*}, and A. I. Kalmykova³

¹ *National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, 125167 Moscow, Russia*

² *Biovision Ventures, Luxembourg; e-mail: ivan.olovnikov@gmail.com*

³ *Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, 119334 Moscow, Russia*

In this article, we commemorate the life and scientific journey of the brilliant gerontologist-theorist Alexey Olovnikov (1936-2022). In 1971, he published his famous “marginotomy” hypothesis, in which he predicted the replicative shortening of telomeres and its role as a counter of cell divisions and biological age of an organism. This work put forth several remarkable assumptions, including the existence of telomerase, which were confirmed two decades later. Despite this, Alexey Olovnikov moved further in his theoretical studies of aging and proposed a series of new hypotheses that seem no less exotic than the marginotomy hypothesis once appeared. Alexey Olovnikov had an extraordinary way of looking at biological problems and, in addition to aging, authored striking concepts about development, biorhythms, and evolution.

Keywords: Olovnikov, marginotomy, telomeres, aging, printomeres, chromomeres