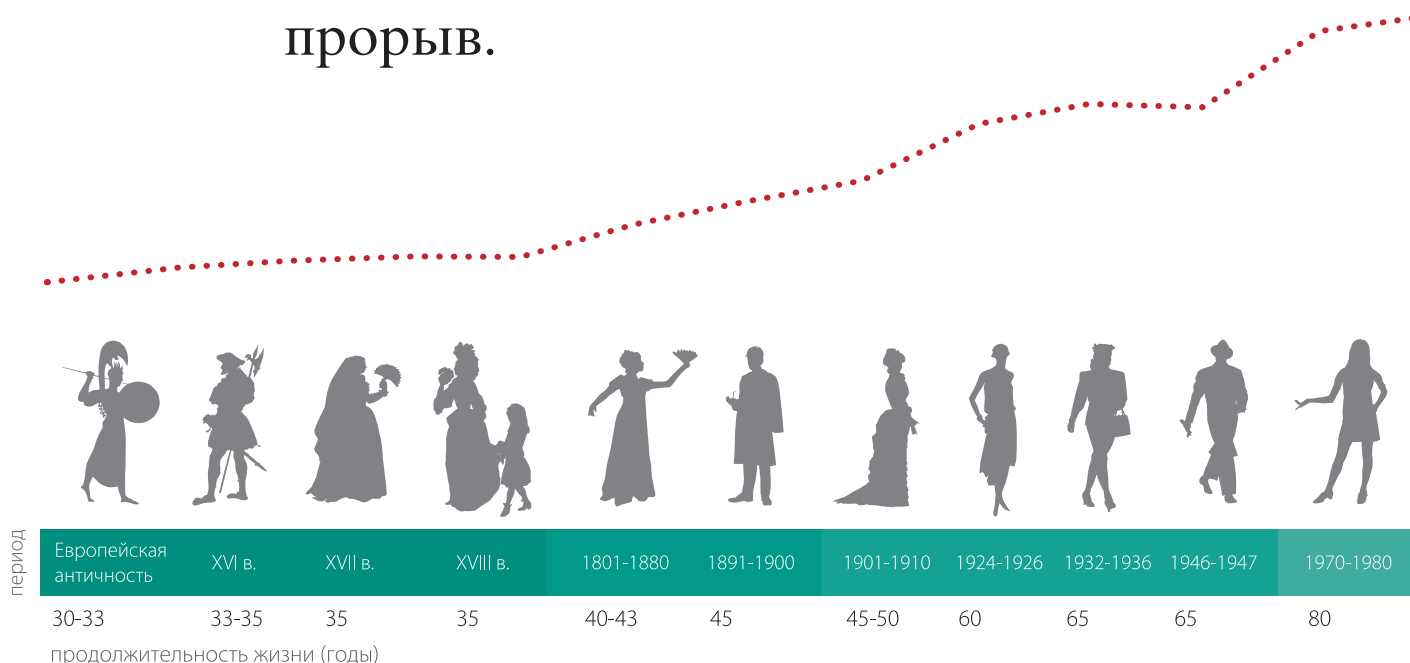


# SkQ

**Ионы Скулачева**

Человек на протяжении веков боролся за свою жизнь. С развитием цивилизации человечеству удавалось одну за другой побеждать основные причины смерти. В доисторические времена это были холод и голод, далее им на смену пришли инфекционные болезни, в новейшей истории наша жизнь ограничена старческими болезнями – онкологическими, нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми. Но при этом каждый раз, когда человечество совершало принципиальный шаг вперед и средняя продолжительность жизни возрастала, на смену поверженной причине смерти приходила другая, усугубляющая новое ограничение. За два последних столетия век человека увеличился вдвое.

И сейчас мы должны совершить принципиально новый, качественный прорыв.



**О**дно из ведущих научных подразделений Московского государственного университета – Институт физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского – уже в 60-е годы стал мировым лидером в биоэнергетике и изучении митохондрий. Поэтому неслучайно, что именно в стенах этого института недавно зародился амбициозный биомедицинский проект «Ионы Скулачева».

## Цель Проекта – борьба со старением и конкретными старческими болезнями через направленное воздействие на митохондрии живой клетки.

Проект разрабатывает целый набор инновационных лекарственных препаратов, в основе которых – новый класс соединений, так называемые «ионы Скулачева», что и дало имя всему предприятию.

Ведущийся под руководством директора НИИ Физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского академика РАН Владимира Петровича Скулачева междисциплинарный проект сегодня объединяет сотни отечественных и зарубежных учёных из десятков научно-исследовательских лабораторий и университетов, работающих над проблемами различных аспектов старения и связанных с ним болезней.

**В** XX в. были созданы и внедрены в практику многие изобретения, без которых человечество не представляет себе жизни сегодня (электричество, автомобиль, самолет, телевидение, компьютеры, полет в космос). Столь же кардинальные шаги были сделаны и в биологии, которая превратилась из описательной науки в экспериментальную и даже инженерную область – появилась возможность направленного изменения свойств живых существ.

Были сделаны многие важнейшие открытия – например, установлен механизм наследственности и расшифрован генетический код, создана генная инженерия, «прочтен» геном человека и т.д.

**XX**

Благодаря этим достижениям, биологии удалось вооружить медицину средствами против многих опаснейших болезней.

Однако есть одна важнейшая область, в которой прошлому веку похвастаться, в сущности, нечем. Это борьба со старением – неотвратимым недугом, которому подвержено 100% взрослого населения Земли.

По достижении определенного возраста каждый человек начинает медленно «угасать»: ослабевают мышцы, падает иммунитет, увеличивается вероятность возникновения онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, ослабевает зрение, память, уменьшается выносливость. Что это, если не признаки какого-то системного заболевания? В конце концов, один из этих симптомов старения прогрессирует настолько, что организм уже больше не может сопротивляться недугу и умирает.



## Достижения биологии конца XX, начала XXI-го веков позволили связать процессы старения и энергетики биологических систем.

В частности, существует множество указаний на то, что ключевую роль в развитии старческих признаков играют «электростанции» организма – митохондрии. Возможно именно на этом направлении через воздействие на клетку и будет разворачиваться борьба со старением, которая станет основной задачей науки и медицины начавшегося XXI века.

# Биохимия старения и активные формы кислорода

*В настоящий момент общепринятая концепция механизма старения базируется на свободно-радикальной гипотезе Хармана, предполагавшего, что ведущую роль в ослаблении жизненных функций с возрастом играет окисление биополимеров активными формами кислорода (АФК). В соответствии с этой гипотезой, при старении резко возрастает уровень окисленности ДНК, при старении повышается уровень окислительных повреждений. Это может быть обусловлено увеличением продукции АФК, или ослаблением антиоксидантной защиты, или же чем больше срок жизни, тем дольше организм подвергается постоянному разрушительному действию АФК. Возможно, одновременно действуют все вышеперечисленные факторы.*

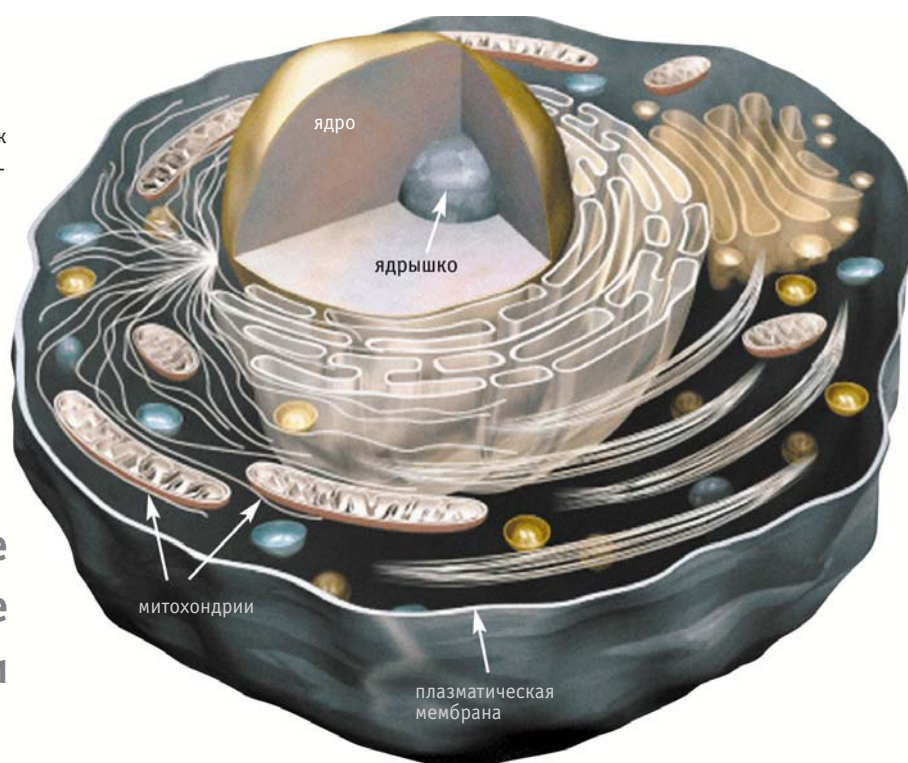


**ДЭНХЕМ ХАРМАН (DENHAM HARMAN, MD, PhD),**

геронтолог, профессор в отставке Медицинского центра Университета штата Небраски. Основоположник свободно-радикальной теории старения

**Ч**то такое АФК, каким образом и где именно в клетках они образуются? АФК, активные формы кислорода (английский термин ROS – Reactive oxygen species) включают в себя ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси как неорганического, так и органического происхождения. Как правило, это небольшие молекулы с очень высокой способностью вступать в реакции с другими соединениями (то есть окислять их) благодаря наличию неспаренного электрона на внешнем электронном уровне.

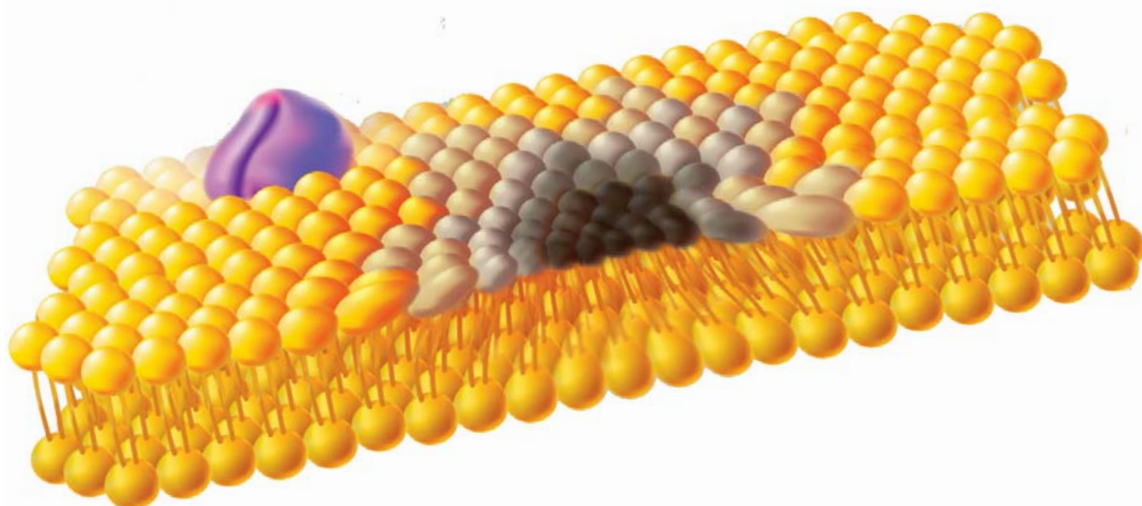
Известно, что АФК представляют собой серьёзную угрозу для клеток и организмов (хотя в определённых низких концентрациях могут выполнять важные для клетки функции – например, регуляторные).



Схематическое изображение животной клетки

Первичными формами АФК можно назвать супероксид ( $O_2^-$ ) и его производное перекись водорода ( $H_2O_2$ ). И, хотя в клетках обнаружили целый набор ферментов, превращающих кислород ( $O_2$ ) в первичные формы АФК, оказалось, однако, что все они по мощности продукции АФК значительно уступают дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий. За день митохондрии взрослого человека поглощают около 400 литров кислорода, превращая его в воду путем четырехэлектронного восстановления. Однако если хотя бы 0,1% этого количества кислорода будет восстановлено химически более простым, одноэлектронным образом, то получится 0,4 литра  $O_2^-$ , что сильно превышает возможности всех прочих механизмов генерации АФК, вместе взятых. Экспериментальные данные доказывают, что эти расчеты соответствуют действительности. Иными словами, митохондрии постоянно продуцируют такие количества АФК, которые легко могут окислять клеточные ДНК, белки и липиды, таким образом, повреждая их.

**«Поджиг» липидов  
биологической мембраны  
свободными радикалами**



Фактически мы носим в своих митохондриях потенциальный генератор сильнейшего яда, который легко может убить наши клетки и нас самих вместе с ними. Такая катастрофа произойдет даже не столько из-за прямого токсического действия АФК, а вследствие запуска процессов апоптоза или некроза, мощными индукторами которых служат АФК.



**Брюс Эймс (BRUCE AMES, PHD),** профессор биохимии и молекулярной биологии в Калифорнийском университете в Беркли. Автор нескольких фундаментальных открытий в биохимии окислительного стресса. Разработчик знаменитого теста Эймса (1973), который до сих пор считается самым надежным методом выявления потенциальных канцерогенов. Входит в двадцатку наиболее цитируемых ученых планеты

Следовательно, предотвратить возрастное накопление окислительных повреждений в организме можно, если научиться контролировать уровень продукции АФК в митохондриях. При этом речь идет именно о контроле – останавливать их продукцию полностью нельзя, поскольку АФК выполняют целый ряд жизненно важных биологических функций. Они участвуют, например, в борьбе с бактериями и вирусами. Причем как непосредственно – уничтожая патогены, так и косвенно – регулируя ответ иммунной системы организма на инфекцию через запуск апоптоза (клеточной смерти).

Казалось бы, фармакологический способ борьбы с АФК давно известен – антиоксиданты. По поводу лечения ими старения существует весьма обширная и неоднозначная литература – от заявления американского биохимика Б. Эймса и его коллег, что такое лекарство от старости уже найдено, до выводов Д. Хоуэса о полной бесплодности этого подхода, и, стало быть, ошибочности свободно-радикальной гипотезы Д. Хармана. Но, по мнению В.П. Скулачева, в работах по лечению старости антиоксидантами есть несколько существенных упущений.

«Правильный», оптимальный антиоксидант должен селективно направляться в митохондрии, где образуются АФК; при этом он должен эффективно убирать не вообще все АФК, а только их избыток, потому что АФК в низких концентрациях необходимы для нормального функционирования организма; добавок антиоксидант сам не должен быть токсичным и не должен распознаваться и уничтожаться клеточными ферментами.

**К сожалению, ни один из известных к концу XX века антиоксидантов не отвечает всем этим требованиям.**

Но как направить жизненно необходимое нам вещество – антиоксидант – именно в митохондрии? Речь идет о чрезвычайно точной – до считанных нанометров – доставке биологически-активного вещества внутрь небольшой органеллы практически каждой клетки организма. На современном этапе эта задача может быть решена методами нанотехнологии, способной обеспечить сверхточную внутриклеточную адресацию лекарств.



«Нанотехнологии, по определению, должны относиться к клеточным технологиям, но они обладают специфическими особенностями. Их задача – целенаправленное воздействие на биологические системы клеток с помощью производных систем (молекул, микрочипов, нанороботов и т.п.), чтобы восстановить нарушенные функции. В настоящее время особое внимание уделяется взаимодействию протеинов, целенаправленному взаимодействию с ДНК, а также введению лекарственных средств в конкретные клетки и даже в органеллы»  
М.А.Пальцев, «Инновационные медицинские технологии XXI века». Вестник РАН, 2008, 79, 771-776.

Митохондрия  
под электронным  
микроскопом

400 нМ



# История вопроса, или Как это работает

На рубеже 1960-1970-х годов, в 1969 году, В.П.Скулачев и его коллеги в МГУ совместно с группой профессора Е.М.Либермана в Академии Наук СССР были заняты проверкой справедливости хемиосмотической гипотезы П.Митчелла (Нобелевская премия по химии за 1978 г.), постулировавшего наличие разности электрических потенциалов на мембране митохондрий. Результаты этой работы, опубликованные в журнале *Nature* (222, 1076-8), показали, что некоторые соединения – липофильные катионы (например, ионы фосфония), способны адресно проникать в митохондрии, движимые электрическим полем на митохондриальной мембране (знак «минус» внутри митохондрии). Ученые разработали общий подход к созданию синтетических гидрофобных ионов, которые могли бы проникать через мембрану митохондрий.



**ЕФИМ АРСЕНТЬЕВИЧ  
ЛИБЕРМАН,**  
биофизик, доктор физико-математических наук (Институт проблем передачи информации РАН)



**ПИТЕР МИТЧЕЛЛ  
(PETER MITCHELL,  
PHD),**  
(1920–1992), биохимик, Лауреат Нобелевской премии по химии (1978). Автор хемиосмотической гипотезы, предсказавший существование и роль электрохимического потенциала на мембране митохондрий

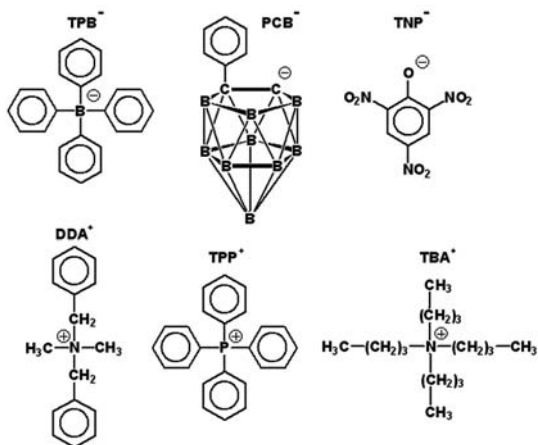
**К**ак известно, митохондрии – это органеллы, встречающиеся, за редким исключением, в практически любой эукариотической клетке. Размер этих органелл сильно варьирует и достигает 10x1x1 микрометров, при этом митохондрии окружены оболочкой из двух мембран, наружной и внутренней. Митохондрии – энергетические станции живой клетки. Именно в них в результате окислительной деградации питательных веществ создаваемый с помощью ферментов дыхательной цепи электрический потенциал преобразуется в энергию химических связей АТФ (аденозинтрифосфата).

При генерировании на митохондриальной мембране разницы электрических потенциалов внутри самих митохондрий возникает мощный отрицательный заряд.

При этом внутреннее пространство митохондрий является единственным местом в клетке, заряженными отрицательно по отношению к окружающей среде. Эту уникальную особенность митохондрий учёные как раз и предложили использовать

для адресного накопления в митохондриях веществ, имеющих противоположный, положительный электрический заряд. Таким образом, положительно заряженные ионы (катионы), попав в клетку и обладая способностью проникать через митохондриальную мембрану, должны накапливаться в митохондриях.

Для проверки этого предположения учёные изучали катионы алкилтрифенилфосфония (ТФФ), в которых положительно заряженный атом фосфора окружен гидрофобными остатками. Заряд в таких ионах равномерно распределен по большому объему, окружающему центральный атом. Подобная конструкция препятствует гидратации иона, являющейся основной причиной непроницаемости мембран для заряженных молекул. И действительно – катионы ТФФ накапливались в митохондриях. В 1970 году С.Е.Северин, В.П.Скулачев и Л.С.Ягужинский предложили использовать проникающие ионы в качестве молекулярных «электропроводов», способных доставлять внутрь митохондрий различные соединения, которые могли бы воздействовать на процессы, протекающие в электрическом «депо» живой клетки.

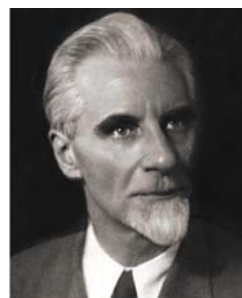


### Ионы Скулачева – SkQ

Рисунок из:  
Lieberman E.A., Topali V.P.,  
Tsofina L.M., Yasaitis A.A.  
and Skulachev V.P.  
(1969) Nature 222, 1076-1078

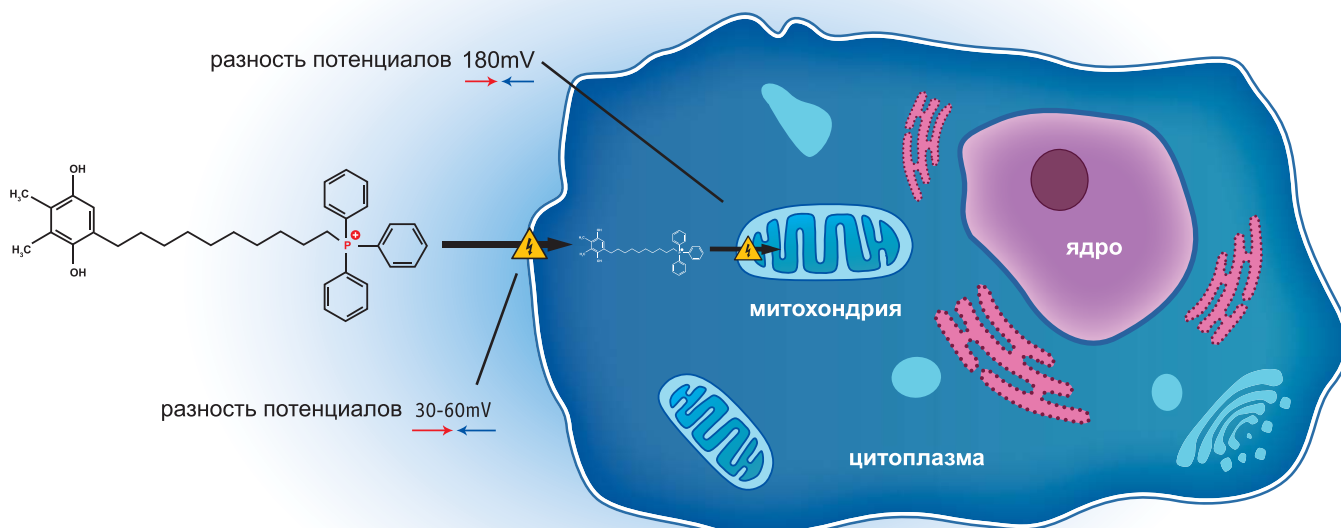


**Дэвид Грин (DAVID GREEN)**, (1910–1983), известный биохимик, автор около 700 статей, автор и соавтор восьми книг. Внес весомый вклад в изучение ферментов электронно-транспортных цепей митохондрий и окислительного фосфорилирования



**СЕРГЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ СЕВЕРИН** (1901–1993), биохимик, академик АН СССР и Академии медицинских наук СССР. Лауреат Ленинской премии. Основатель кафедры биохимии животных на биологическом факультете МГУ. Более 50 лет ею руководил. Занимался изучением дипептидов – карназина и ансерина. Значительный вклад в энзимологию был сделан благодаря его работам по изучению ферментов

В 1974 году американский биохимик Дэвид Грин предложил называть такие проникающие в митохондрии катионы «ионами Скулачева».



# Скулачев Владимир Петрович

*Родился 21 февраля 1935 года в г. Москве. Вся научная деятельность В.П.Скулачева связана с Московским Университетом.*

*С 1973 года – он директор Межфакультетской проблемной НИИЛ молекулярной биологии и биоорганической химии, преобразованной в 1991 году в Институт физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского.*

*Академик Российской Академии наук, академик Российской Академии естественных наук, член Нью-Йоркской Академии, член Европейской Академии, президент клуба российских членов Европейской Академии, почетный президент Всероссийского биохимического общества, председатель биоэнергетической организации России, Лауреат премии Ленинского комсомола (1967), лауреат премии по биохимии им. А.Н.Баха (1972), лауреат Государственной премии СССР (1975).*

**В** геронтологии есть две взаимоисключающие школы. Одна, ее можно назвать – пессимисты, считает, что старение – это неизбежная и сложная система накопления ошибок. И сделать тут почти ничего нельзя. Другая – оптимисты. Как сказал один крупный геронтолог Алекс Комфорт: «... не поверю, чтобы лошадь и телега старели одинаково».

По поводу телеги пессимисты действительно правы – она стареет постепенно из-за накопления поломок. Но живая система может сама себя исправлять. И если это так, то возникает вопрос, почему же ошибки в конце концов появляются? Может быть им просто позволяют накапливаться? По мере старения ослабевает «система исправлений» и все активнее работает противостоящая ей программа старения, которая вполне может быть записана в наших генах. Но почему эту точку зрения следует назвать оптимистической?

Потому что, если есть программа, мы можем ее сломать, как это делают хакеры. И, конечно же, это намного легче, чем исправлять отдельные «поломки».

**Главная задача нашего Проекта состоит в том, чтобы попытаться сломать программу, заставляющую нас стареть.**

Это не означает, что человек будет жить вечно. Мы пытаемся создать инструмент не просто для увеличения продолжительности жизни человека, но для продления активного периода, когда человек полон здоровья, сил и энергии. В природе есть примеры, прекрасно описанные зоологами, нестареющих животных. Например, черепаха, которую обнаружил на Галапагосских островах Чарльз Дарвин, прожила около 175 лет.

Конечно, люди всегда будут умирать, и причины могут быть самые разные. Речь идет не о бессмертии, а о ликвидации этого унижительного состояния постепенного одряхления организма. Умирают все живые существа, но не все стареют!

Запрограммированное старение можно рассматривать как инструмент, ускоряющий эволюцию, увеличивающий пресинг естественного отбора на особей преклонного возраста, поскольку старение есть постепенное и согласованное ослабление различных функций организма.

Человек уже давно не приспосабливается к окружающей среде, а, наоборот, переделывает эту среду под себя. Он вышел из-под контроля эволюции и, следовательно, не нуждается в старении как эволюционном инструменте. То есть, мы имеем право попытаться отключить или хотя бы замедлить работу программы старения. Уникальный для российской науки проект, который мы сейчас осуществляем, поможет, как мы полагаем, приблизиться к решению этой проблемы.

И первые впечатляющие результаты у нас уже есть!



# «Ионы Скулачева» как нановекторы для адресной доставки антиоксиданта

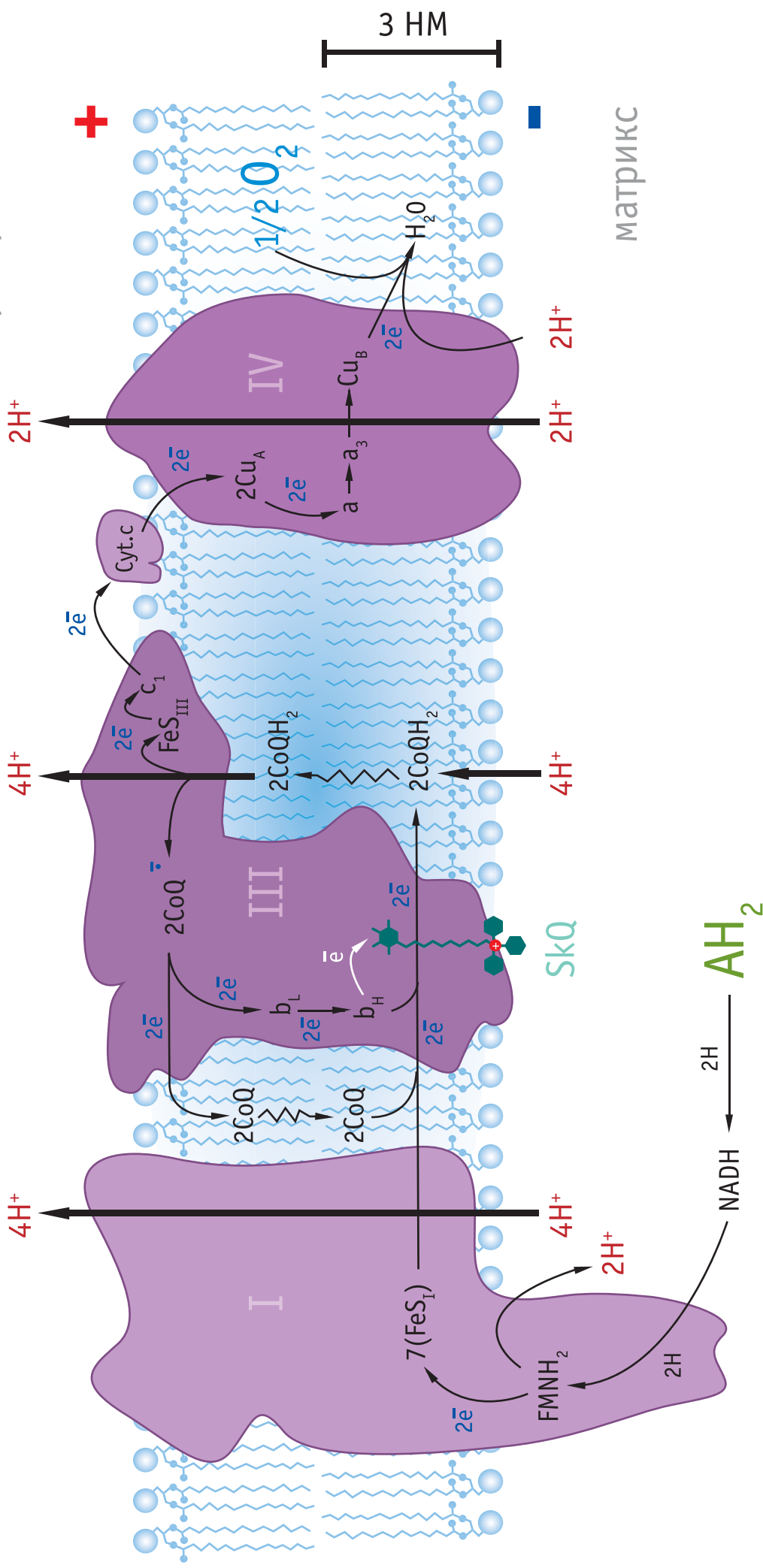
*В конце 90-х годов в рамках всё той же концепции молекул-электропроводов, используемых для доставки различных веществ в митохондрии, в группе британца М. Мёрфи в Кембридже ионы ТФФ присоединили к антиоксидантам: витамин Е и убихинону. Как показали опыты Мерфи и сотрудников, MitoQ (так назвали соединение убихинона и ТФФ) действительно накапливается в митохондриях, защищая их, а также культуры клеток, от окислительного стресса. Но практического применения эти вещества пока не нашли, видимо, из-за сильного прооксидантного действия и недостаточной эффективности в низких дозах.*

**Р**еальный кандидат появился только в начале этого века. В 2004 году в МГУ имени М.В.Ломоносова группой академика В.П.Скулачева было синтезировано вещество SkQ1, в котором «ион Скулачева» ТФФ выполняет роль «электропровода», доставляющего в митохондрии соединённый с ним линкером растительный антиоксидант пластохинон. Расчёты, а, впоследствии, и эксперименты, показали, что SkQ1 позиционируется в клетке с точностью до нескольких нанометров. Физика функционирования мембран митохондрий и необычные свойства «ионов Скулачева» направляют SkQ1 точно во внутренний полумембранный слой внутренней мембраны митохондрий.

Одним из факторов, объясняющим очень высокую (в сотни раз выше по сравнению с аналогами) эффективность нового вещества, является способность SkQ1 к «регенерации»: выполнив свою функцию по нейтрализации АФК и перейдя в окисленную форму, SkQ1 легко восстанавливается дыхательной цепью митохондрий в прежнее, «рабочее» состояние. Благодаря способности многократно восстанавливаться, сохраняя свои антиоксидантные функции, SkQ1 эффективен даже в предельно малых, наномолярных концентрациях.

Суммируя, можно утверждать, что введение SkQ1 в клетки организма позволяет контролируемо изменять определенные свойства (в первую очередь – антиоксидантный статус, стойкость к АФК) природной наноструктуры – мембраны митохондрий.

межмембранное пространство



## Электрон-транспортная цепь внутренней мембраны МИТОХОНДРИЙ

I, III, IV – комплексы ферментов дыхательной цепи

AH<sub>2</sub> – субстрат дыхания (окисляемое вещество)

NADH – никотинамидадениндинуклеотид в восстановленной форме

FMNH<sub>2</sub> – флавиномононуклеотид в восстановленной форме

FeS – железо-серный кластер

CoQ – окисленный убихинон

CoQH<sub>2</sub> – восстановленный убихинон

b<sub>L</sub>, b<sub>H</sub>, c<sub>1</sub>, a, a<sub>3</sub> – соответствующие геммы цитохромов

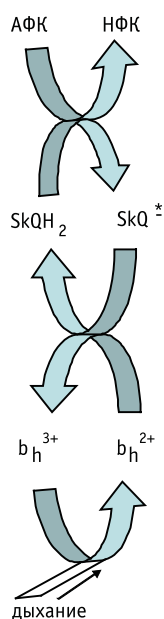
Cyt.c – цитохром c

Cu<sub>A</sub>, Cu<sub>B</sub> – атомы меди IV комплекса

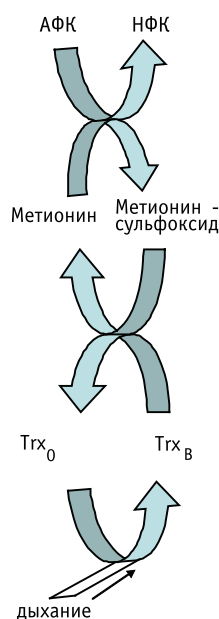
# Механизм действия SkQ

## SkQ и метионин-тиоредоксин как регенерируемые антиоксиданты, защищающие митохондрии от АФК

**Искусственная защита митохондрий от АФК при помощи SkQ**



**Природная защита митохондрий от АФК при помощи метионина**

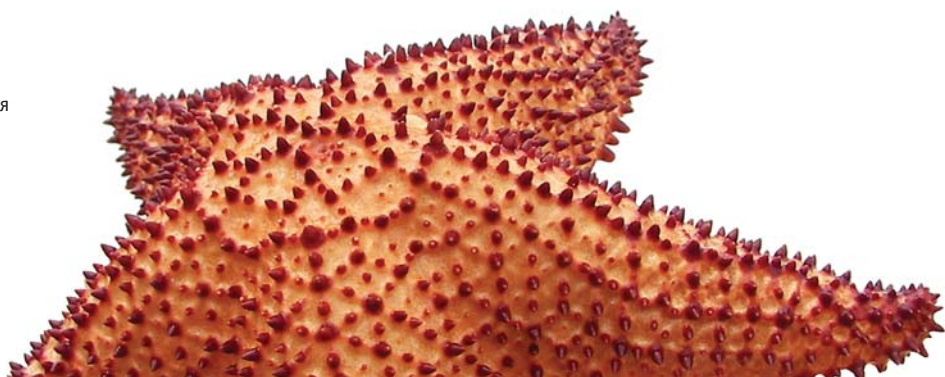


- АФК** – активные формы кислорода
- НФК** – неактивные формы кислорода
- SkQH<sub>2</sub>** – восстановленная форма SkQ
- SkQH<sup>•-</sup>** – анион-радикал полувосстановленного SkQ
- b<sub>h</sub><sup>2+</sup>** – восстановленный цитохром b<sub>h</sub>
- b<sub>h</sub><sup>3+</sup>** – окисленный цитохром b<sub>h</sub>
- Метионин и Метионин-сульфоксид** – соответствующие аминокислотные остатки в белках, кодируемых мтДНК (митохондриальная ДНК)
- Trx<sub>0</sub>** – восстановленный тиоредоксин
- Trx<sub>O</sub>** – окисленный тиоредоксин
- Дыхание** – регенерирует b<sub>h</sub><sup>2+</sup>, восстанавливая b<sub>h</sub><sup>3+</sup> посредством цитохрома b<sub>l</sub> и тиоредоксин, восстанавливая его окисленную форму посредством NADPH

**П**рирода создала в митохондриях систему, напоминающую по механизму своего действия SkQ. Недавно было обнаружено, что мембранные белки, синтезируемые в митохондриях, содержат на своей поверхности необычно большое количество метионина – аминокислоты, способной окисляться при взаимодействии с АФК. Окисление превращает метионин в метионин-сульфоксид. При этом митохондрии способны регенерировать метионин – вернуть его в исходную, восстановленную форму, используя тиоредоксиновую систему. Таким образом, многие митохондриальные белки несут на себе множество функциональных аналогов SkQ.

Интересно, что для обеспечения такой антиоксидантной защиты природе пришлось вмешаться в святая святых – изменить генетический код митохондрий. Кодон AUA, кодирующий в ядерных генах изолейцин, в митохондриях обеспечивает дополнительное кодирование метионина. Как было показано в работе Bender A, Hajjeva P, Moosmann V. (PNAS, 2008,105(43):16496-501), увеличение количества метионинов связано именно с изменением генетического кода митохондрий.

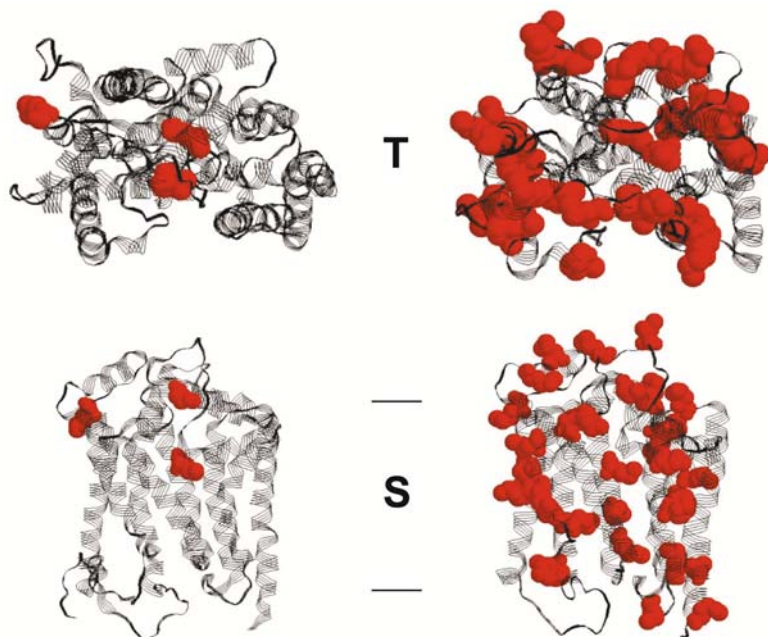
Особенно важно, что избыток метионинов есть только у тех организмов, которые активно потребляют кислород (например, насекомые или млекопитающие) и отсутствует у животных, ведущих более «расслабленный» образ жизни (например, морские иглокожие).





Морская звезда

Пчела



## Структура митохондриального цитохрома b морской звезды и пчелы

Красным обозначены метионины на поверхности митохондриального белка. Т-вид сверху, S-вид сбоку, из толщи внутренней мембраны митохондрий

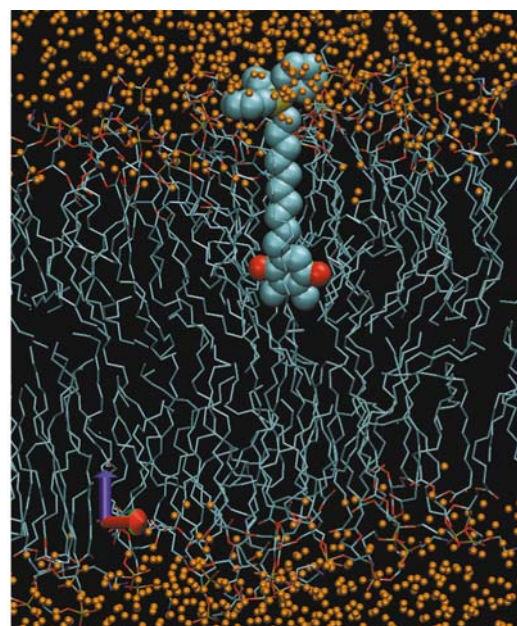
Таким образом, природа использует для защиты своих митохондрий антиоксиданты, регенерируемые дыхательной цепью. SkQ лишь повторяет умысел природы, обеспечивая дополнительную защиту живых «электростанций» от активных форм кислорода.

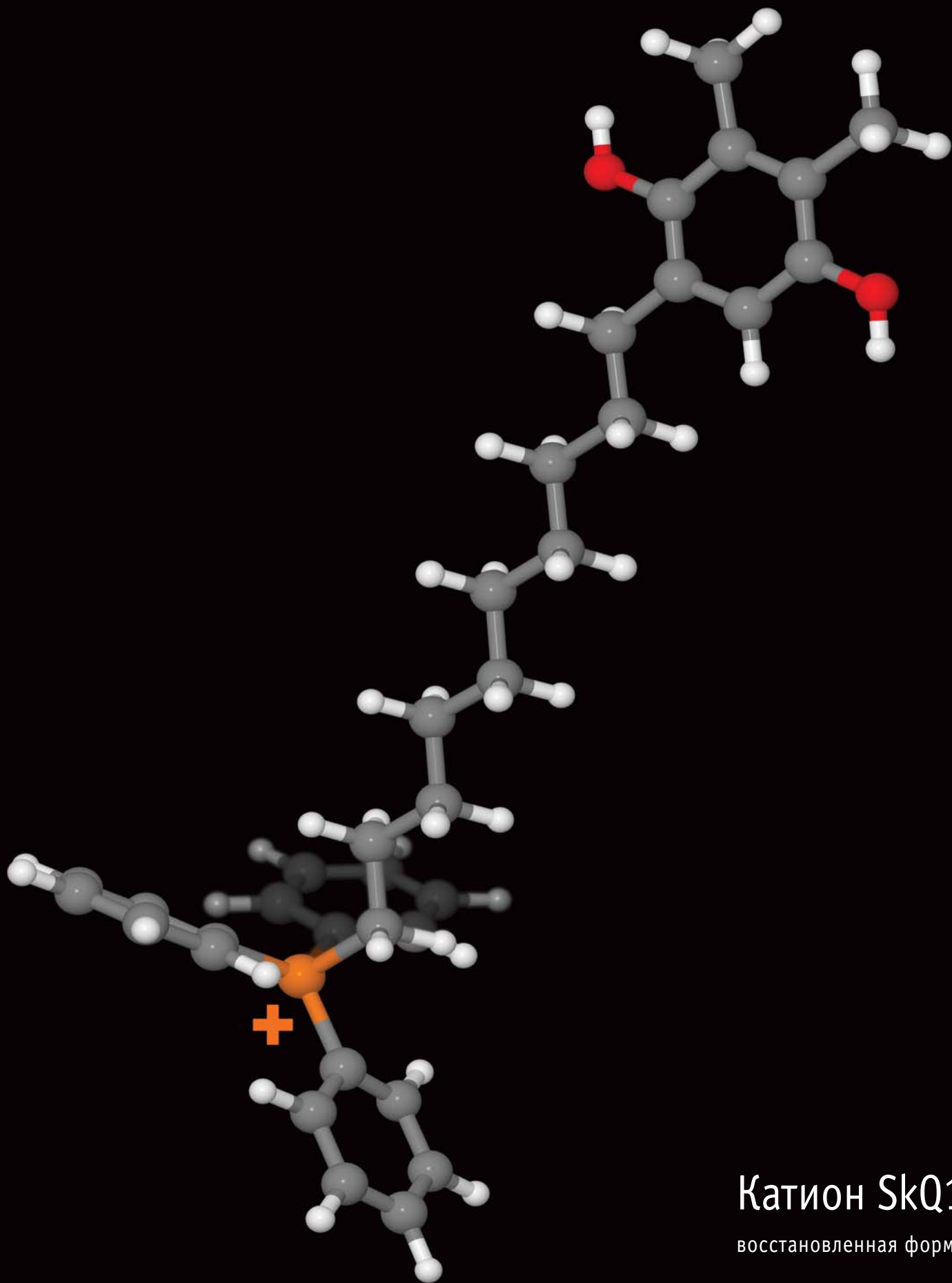
## Принципиально важным является точное расположение молекулы SkQ внутри мембраны митохондрий.

Именно там должны быть перехвачены активные формы кислорода, образующиеся при дыхании, именно там, после взаимодействия с АФК, анион-радикал SkQ может быть восстановлен цитохромом  $b_h$  электрон-транспортной цепи. Расположение SkQ в мембране было термодинамически рассчитано с помощью суперкомпьютера «Чебышев» Вычислительного Центра МГУ.

По существу, встраивание SkQ в мембрану митохондрий обеспечивает направленное изменение свойств этой природной наноструктуры, принципиально повышая ее устойчивость к активным формам кислорода. Таким образом, применение нанотехнологий в виде точной локализации антиоксиданта позволяет обрывать цепную реакцию «поджига» липидов, эффективно защищая митохондрии от окислительного повреждения.

## SkQ в мембране





Катион SkQ1

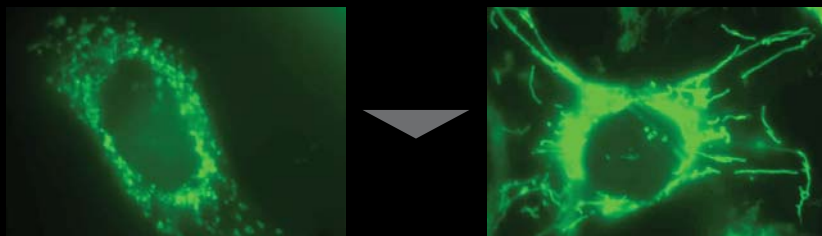
восстановленная форма

без SkQ1

с SkQ1

SkQ защищает митохондрии от АФК

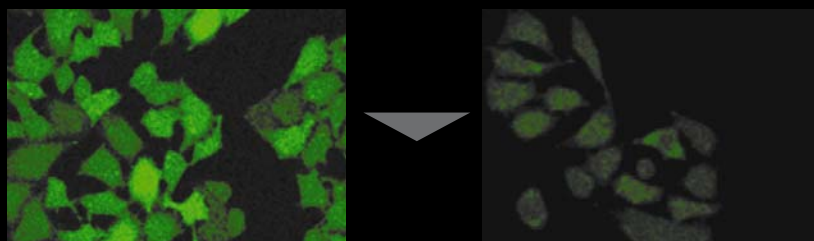
(на фото – митохондрии образуют протяженные тяжи вместо отдельных гранул)



Действие SkQ на различных биологических уровнях

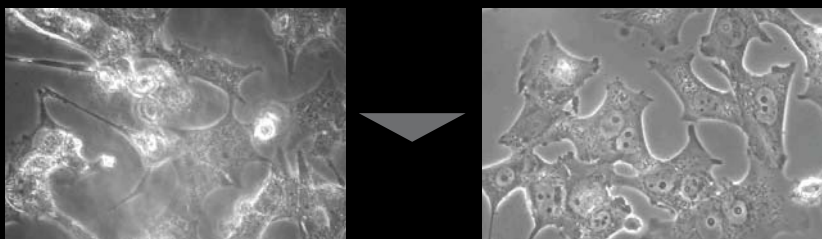
SkQ снижает количество АФК, производимое живой клеткой

(на фото – флуоресцентное окрашивание клеток на АФК)



SkQ защищает клетки от гибели в условиях окислительного стресса

(на фото – гибель клеток после обработки перекисью водорода)



SkQ улучшает состояние всего организма, замедляет развитие признаков старения

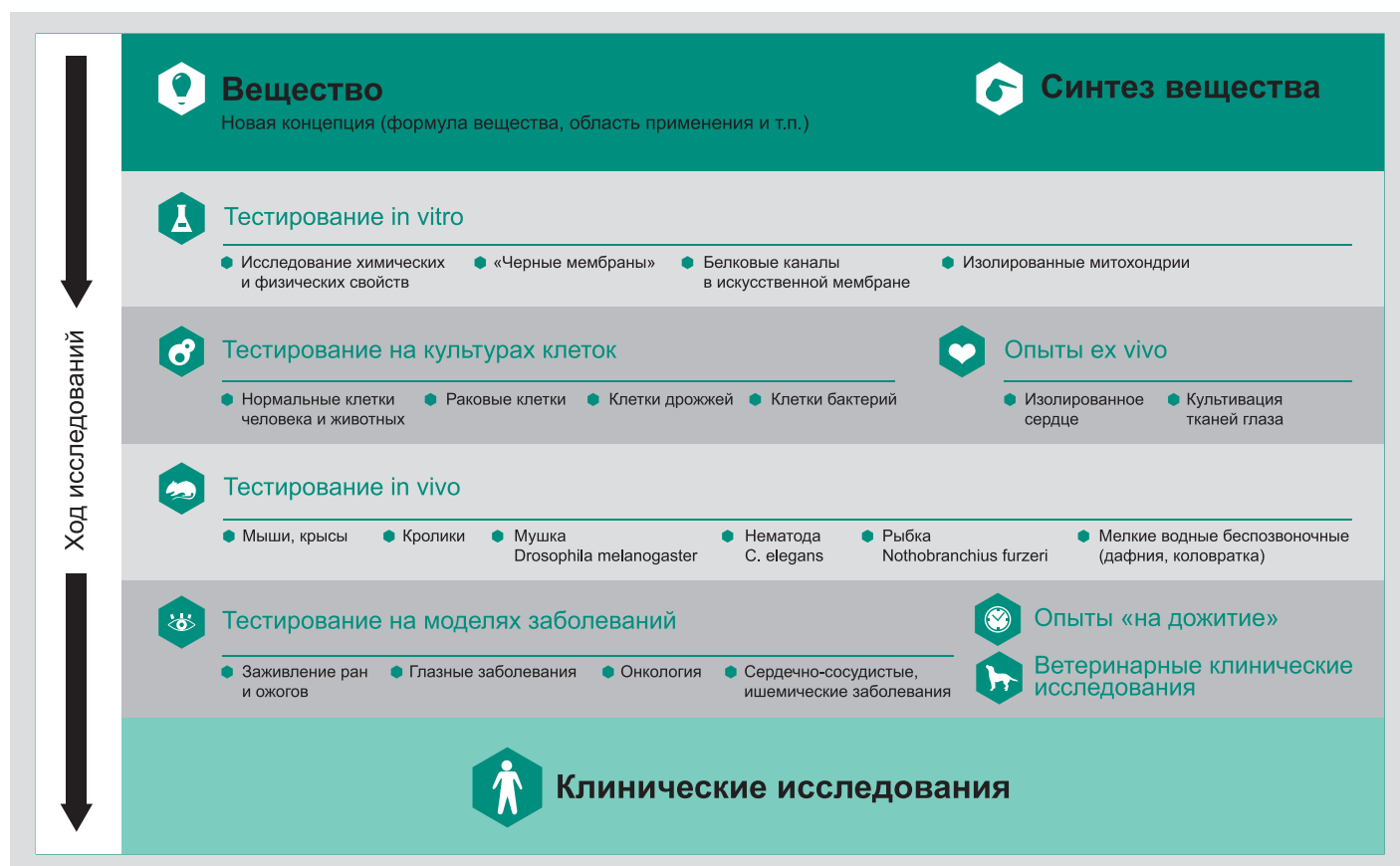
(на фото – старческое поседение шерсти мышей)



## Организация работы в Проекте

Одна из главных черт Проекта – его междисциплинарность. В отсутствие в нашей стране развитой инфраструктуры по разработке лекарств, в рамках Проекта приходится налаживать работу и контролировать достоверность получаемых результатов на всех уровнях.

Все начинается с разработки структуры и синтеза нового соединения (группами химического синтеза). Будучи синтезированным, новое вещество передается другим группам на исследование свойств. Сначала изучаются физико-химические свойства и, если они отвечают требованиям (как то – стабильность вещества, его гидрофобность, анти- и проокислительные свойства в химических реакциях), то начинаются испытания биологических свойств *in vitro*.



## План исследований в Проекте

На модельной системе – искусственных плоских липидных мембранах – оценивается проникающая способность соединений. На тех же мембранах, но со встроенными пептидными ионными каналами грамицидина, можно показать защитное действие веществ на мембранные белки. Большое количество опытов ведется на изолированных митохондриях – на них можно непосредственно измерять антиоксидантные свойства веществ, искать возможные побочные (прооксидантные и ингибиторные) эффекты. Надо отметить, что многие из вышеперечисленных методов являются своеобразными научными ноу-хау, уникальными разработками института им. А.Н.Белозерского МГУ.

Наконец, идет исследование биологической активности веществ на разнообразных культурах клеток. В первую очередь изучается способность SkQ защищать клетки в стрессовых условиях, предотвращать некроз и апоптоз, индуцированные АФК.

Некоторые эксперименты с SkQ могут быть проведены на изолированных органах и тканях животных. Так, в рамках офтальмологического направления Проекта был выполнен большой объем работ по искусственному культивированию заднего сектора глаза; большое количество опытов по кардиологии проведено на модели изолированного перфузируемого сердца.

**В случае удовлетворительных результатов *in vitro* и *ex vivo*, SkQ поступает в распоряжение групп Проекта, ведущих исследования на целых организмах.**

SkQ представляет собой новый класс биологически-активных соединений. В связи с этим изучение их биологических свойств должно включать в себя опыты на самых разных организмах – от одноклеточных до, в конце концов, человека. В рамках Проекта ведутся исследования действия SkQ на следующие организмы: бактерии, одноклеточные грибы (в том числе дрожжи), мицелиальные грибы, высшие растения, беспозвоночные – нематоды (*Caenorhabditis elegans*), цереодафнии, рачки, насекомые (дрозофила), рыбы (*Nothobranchius furzeri*), грызуны (мыши и крысы различных линий, слепушонки), кролики. Поскольку препараты Проекта планируется применять и в ветеринарии, идут клинические испытания на собаках, кошках и лошадях – пациентах ветеринарных клиник. Такой широкий спектр исследований необходим для выяснения максимально большого числа аспектов биологического действия разрабатываемых веществ.

## *In vitro*

## *Ex vivo*

## *In vivo*

После получения первых результатов стало понятно, что различные варианты SkQ могут быть эффективны при лечении целого ряда старческих (и не только) заболеваний. Такое заключение было сделано на основе анализа данных по действию вещества на различные организмы. С этого момента стало возможным проведение прицельных исследований, направленных на разработку препаратов против конкретных болезней, что включает в себя стадию испытаний действия вещества на модельных животных.

Особняком стоит группа так называемых «опытов на дожитие» – экспериментов, в которых животные получали препарат в низких дозах в течение всей жизни. Здесь основным параметром, который интересовал исследователей, была продолжительность жизни подопытных животных. Первый такой опыт на мышах стартовал еще в конце 2004 года и осенью 2007 был завершен. С тех пор эксперимент был несколько раз повторен на большинстве из вышеперечисленных организмов.

## Доклинические испытания

В случае успеха часть экспериментов, проводимых на животных, оформляется как официальные доклинические испытания. Разрабатываются и производятся опытные партии лекарственных форм, и их эффективность и безопасность также исследуются в соответствующих учреждениях.

**Результаты предоставляются в соответствующие контролирующие организации РФ и за рубежом. На их основе разрабатываются и утверждаются протоколы Клинических исследований.**



**АНТОН ПЕТРОВ,**  
PhD, MBA (Insead),  
Координатор работы  
Проекта в США и Западной  
Европе

Ни одна из групп или подразделений Проекта не является «черным ящиком», в который поступают вещества и деньги в обмен на результаты. Руководство Проекта (и научное, и финансовое) имеет полный доступ ко всем данным и работам. Обеспечению полной прозрачности способствует слаженная работа менеджмента и руководства. Контроль за работой Проекта обеспечивается автоматизированной системой управления «Митотех», специально разработанной компанией «Верисел-Иконтри».

Поскольку Проект является коммерческим, инвестиционным, большое внимание уделяется проблемам защиты интеллектуальной собственности (ИС), образующейся в результате деятельности Проекта. Мировая практика проектов по разработке новых лекарств показывает, что основной вклад в создание стоимости всего предприятия вносят вовсе не фармацевтические заводы с линиями по производству таблеток, а права на патенты и ноу-хау, защищающие эти таблетки.

## В качестве основного метода защиты интеллектуальной собственности Проект использует патентование результатов работы.

Данный способ (по сравнению, например, с методом сохранения полной секретности разработок) подразумевает большую степень публичной открытости для результатов Проекта. Вопреки расхожему заблуждению, патентование не противоречит публикации результатов разработок, а, наоборот, делает такие публикации необходимыми. Поскольку подавляющее большинство участников Проекта – профессиональные ученые, возможность публикации своих результатов в виде статей, защиты дипломных и диссертационных работ является существенным стимулом для привлечения исследователей в Проект. В свою очередь, это гарантирует благоприятное отношение к Проекту со стороны как научных учреждений, где ведутся работы, так и общества в целом.

Для ИС Проекта разработана «эшелонированная» система защиты. Она включает в себя т.н. «зонтичные» патенты на сам принцип митохондриальной адресации препаратов. Западная практика биотехнологических проектов показывает, что такие патенты не обеспечивают достаточную защиту, в первую очередь из-за возможности использования «селективных» изобретений, также являющихся объектами охраны. В результате, помимо «зонтичных» патентов, Проект защищает и права на конкретные лекарственные препараты и способы их применения на практике. С точки зрения бизнеса эта интеллектуальная собственность представляет даже больший интерес, чем «зонтичные» патенты, поскольку защищает права на реальный рыночный продукт.



**Для ИС Проекта  
разработана  
«эшелонированная»  
система защиты**

# Садовничий Виктор Антонович:

*Родился 3 апреля 1939 года в с. Краснопавловка, Харьковской области. Работает в МГУ с 1966 года. С 1992 года по настоящее время – ректор МГУ, заведующий кафедрой математического анализа механико-математического факультета МГУ.*

*Член Совета при Президенте РФ по науке и высоким технологиям, член Президиума Российской Академии Наук. Является президентом Российского союза ректоров высших учебных заведений и президентом Евразийской ассоциации университетов. Почетный член Российской академии образования, член коллегии Минобразования, Научного совета при Совете Безопасности РФ, Совета по русскому языку при Правительстве РФ, член Совета при Президенте РФ по реализации приоритетных национальных проектов.*

*Лауреат Государственной премии СССР 1989 года, Госпремии РФ в области науки и техники (2002), премии имени М.В.Ломоносова (1973). Награжден правительственными наградами СССР и России, Украины, Белоруссии, Казахстана, Франции.*

**Э**то уникальный Проект не только для отечественной науки, но и, возможно, во всем мире. Во-первых, это инвестиционный проект «полного цикла» – работы ведутся на всех уровнях: от разработки фундаментальной научной базы до наладки опытного производства собственно лекарственных препаратов. Мы просто обязаны получить реальный результат, полноценный, как мы теперь говорим, инновационный продукт. С другой стороны, этот проект уникален как по амбициозности задачи, так и по широте подхода: над общей проблемой работают математики, физики, химики, биологи и медики самых разных специализаций.





Центральным действующим лицом проекта является Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. Проект зародился здесь, на базе университетской научной школы, и, как бы ни расширялась география этого, теперь уже международного, проекта, его ядром всегда будет университет, что и вполне естественно – где еще можно собрать воедино столько специалистов в самых разных областях науки и технологии?

Прекрасно, что российский бизнес решился оказать финансовую поддержку этому предприятию. Первым его инвестором был О.В.Дерипаска, выпускник физического факультета МГУ, который всегда сохранял близкие отношения со своей альма-матер и оказывал большую помощь университету.

Математическое обеспечение Проекта взяла на себя наша группа кафедры математического анализа мехмата. Перед нами поставлена сверхсложная задача – создание математических моделей, моделирование биологических процессов и систем. В целом задача уникальна – сведение всех эмпирических исследований, проводимых в рамках Проекта во множестве институтов, лабораторий и клиник, к единому универсальному математическому видению.

**Но самое важное, – то, что Проект наглядно свидетельствует: наша наука, в том числе и университетская, жива, и имеет, несмотря на все потери последнего времени, огромный потенциал развития и роста.**

В рамках Проекта нарабатываются связи и взаимодействия различных научных школ и дисциплин. И, конечно, совершенно новая и непривычная для многих ученых, привыкших работать в рамках своей узкой научной ниши, – связь науки и бизнеса. Это – модель будущего не только биологии, медицины, химии, математики, но и для многих других научных дисциплин.

То, что над Проектом работает около 300 ученых, и, прежде всего, молодых, вселяет оптимизм. Ряд перспективных ученых, уехавших за рубеж, вернулись, заинтересовавшись работой над Проектом.

# Автоматизированная система АСУ «Митотех»

*В первые годы реализации Проекта, после получения начальных обнадеживающих результатов стало понятно, что предстоит огромный объем работы. Прогнозируя резкое увеличение потока данных, поступающих от групп, руководство Проекта обратилось к консультантам с просьбой предложить способ оптимизации сбора и анализа поступающей информации. Одной из рекомендаций было внедрение в рамках Проекта единой компьютерной информационной системы управления. Анализ программных продуктов, присутствующих на рынке показал, что ни один из существующих инструментов проектного менеджмента не отвечает задачам Проекта. Имеющиеся программы, как правило, созданы для того, чтобы контролировать соответствие процессов, происходящих в компании, определенным требованиям, и автоматизируют связанный с этим документооборот. В инновационных проектах, опирающихся в первую очередь на творческую работу, процесс как таковой не имеет большого значения. Во главу угла ставится Результат, доказательство правильности или ошибочности того или иного аспекта рабочей гипотезы проекта. Система управления инновационными проектами в первую очередь должна контролировать получение иерархически устроенного комплекса результатов.*



**ВАДИМ ВАЛЕРЬЕВИЧ ПЕРЕХВАТОВ**

Генеральный директор компании «Верисел-Иконтри», кандидат физико-математических наук

С 2007 года программистами компании «Верисел Иконтри» совместно с менеджерами и консультантами была начата разработка такой системы. «Пилотная» версия АСУ «Митотех» была внедрена в конце 2007 – начале 2008 и сразу показала свою перспективность, решительным образом повлияв на саму культуру работы Проекта. С 2009 года внедрена новая версия – АСУ «Митотех», в которой учтен опыт обкатки системы в 2008 году. Система построена с использованием инновационной технологии <sup>®</sup>ICON3-PjG (<sup>®</sup>Icon3 Project Governance).

Технология <sup>®</sup>ICON3-PjG ориентирована на проблемы удержания под централизованным контролем крупных проектов. В основе технологии лежит концепция ситуационного контроля, согласно которой основными объектами контроля являются изменяющиеся управленческие ситуации, складывающиеся в сложной системе целей, задач, работ и ресурсов, представляющей любой крупный проект. При этом вся деятельность в рамках проекта направлена на преодоление несоответствия между текущим состоянием проекта и обозначенной целью, т.е. все проводимые работы оказываются взаимосвязанными и целенаправленными, а, значит, результативными.

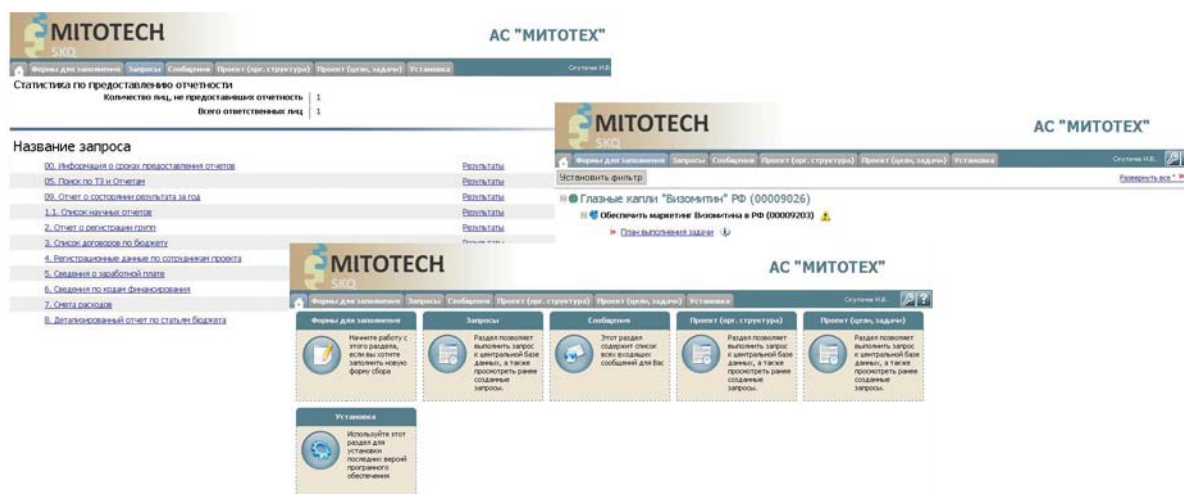
Технология <sup>®</sup>ICON3-PjG поддерживает четкую структуру управления и распределения ответственности. Центральный аппарат проекта осуществляет постановку целей, контроль их достижения и принятие управленческих решений. Менеджер определяет последовательность задач, занимается подготовкой отчетов для центрального аппарата и распределяет ресурсы. Ответственный за выполнение задачи назначает конкретных исполнителей работ, осуществляет контроль их деятельности и готовит отчеты о выполнении задачи. Исполнитель работ готовит отчеты о состоянии выполняемых работ и использовании ресурсов. Таким образом, каждому из участников проекта отводится своя роль.

Место участника в структуре определяет круг его ответственности. В результате каждый работает над решением своей задачи, но все участники объединены общей целью, т.е. образуют целостную систему.

Система позволяет в короткие сроки и с большой степенью точности получать консолидированную отчетность от всех участников проекта, а также осуществляет контролируемый из центра дистанционный сбор и анализ информации о состоянии проекта.

В итоге у менеджмента и ответственных лиц проекта есть доступ к единому структурированному реестру ситуаций, представляющих цели, задачи и работы проекта, а также их ресурсное обеспечение.

## Интерфейс системы АСУ «Митотех»



Решение построено на основе системы управления базами данных (СУБД) Oracle, используемой в качестве хранилища данных, и среды разработки программного обеспечения Sybase PowerBuilder.

«Интуитивный» пользовательский интерфейс системы похож на интерфейс MS Excel, что упрощает работу участников проекта. Система осуществляет сбор данных через Интернет. Для управления процессами консолидации информации был разработан специализированный Интернет-портал.



**КОНСТАНТИН  
ВЛАДИМИРОВИЧ  
СКУЛАЧЕВ**  
Начальник отдела  
внедрения проектов  
компании «Верисел-  
Иконтри»

# Инновации и бизнес

*С 2005 года возглавляемые В.П.Скулачевым работы с SkQ1 преобразованы в междисциплинарный инвестиционный Проект, нацеленный на создание нового типа лекарств и биотехнологических препаратов. В 2005–2008 годах зародившийся в Университете Проект поддерживал выпускник физического факультета МГУ, один из крупнейших бизнесменов России О.В.Дерипаска через свою инвестиционную компанию РАИнКо.*

*Основной задачей Проекта на этом этапе было скорейшее проведение исследований «широким фронтом». В первых же экспериментах SkQ показал свою высочайшую антиоксидантную активность, и, поскольку окислительный стресс и митохондриальные АФК играют ключевую роль во множестве патологий, включая старение как таковое, стояла задача обнаружения нескольких наиболее перспективных областей применения нового вещества.*



**ДЕРИПАСКА  
Олег Владимирович,**

Председатель правления, Генеральный директор Объединенной компании РУСАЛ. Является вице-президентом Российского союза промышленников и предпринимателей, Председателем правления Российского национального комитета Международной торговой палаты, входит в Совет по конкурентоспособности и предпринимательству при Правительстве РФ

**К**осени 2008 года можно было утверждать, что «поисковая» стадия Проекта увенчалась успехом.

Основные ее результаты были опубликованы в лучшем (высший индекс цитирования) российском биологическом журнале «Биохимия», издаваемом на Западе как Biochemistry (Moscow). 5 статей, 140 авторов целиком заняли целый выпуск журнала за 2008 год. Работы по отдельным аспектам Проекта (в первую очередь – по механизму действия SkQ) вышли в западных журналах Biochimica et Biophysica Acta (Bioenergetics), Cell and Molecular Life Sciences, Aging, Journal of Membrane Biology, FEBS Letters и других.

## В конце 2008 – начале 2009 года остро встала необходимость кардинальной реорганизации Проекта.

После стадии научных исследований и «атаки широким фронтом» должен начаться «производственный» этап. При всей масштабности научных задач, стоящих перед Проектом, основной его целью является создание и вывод на отечественный и мировой рынки конкретных лекарственных препаратов, способных помочь в лечении тяжелых возраст-зависимых заболеваний (а, может быть, и старения как такового).

На новом этапе на помощь команде Проекта пришла инвестиционная компания «Росток» А.В.Чикунова. Была разработана новая организационная структура компаний Проекта, проведены оценки рынков создаваемых продуктов в РФ и на Западе, разработан детальный Бизнес-план до 2016 года. После реструктуризации Проект представляет собой

удобный объект для привлечения частных и государственных инвестиций в РФ и за рубежом.

Разработка новых лекарств традиционно считается достаточно рискованной областью для инвесторов. Понимая это, бизнес-команда Проекта предусмотрела целый комплекс мер по снижению рисков. Во многом это достигается за счет параллельной работы над несколькими препаратами, успех любого из которых многократно окупит затраты на всю линейку продуктов.

## Также существенную роль играет детальная проработка научного фундамента Проекта.

База знаний, лежащая в основе Проекта, позволяет контролировать действие SkQ на всех уровнях от стадии попадания вещества в организм до нанопроцессов, происходящих во внутренней мембране митохондрий. Такую же степень контроля Проект обязан обеспечить и на стадии применения для лечения людей.

## На сегодняшний день перед Проектом, поддерживаемым группой «Росток» и другими инвесторами, стоят следующие задачи:

- разработка технологических регламентов производства SkQ, как действующей субстанции лекарственных препаратов;
- разработка конкретных препаратов – лекарственных форм, обеспечивающих эффективное применение SkQ в медицинской практике;
- наладка опытного производства субстанций и лекарственных форм;
- проведение клинических испытаний произведенных препаратов по широкому спектру показаний;
- в случае успеха испытаний – наладка полноценного промышленного производства и вывод препаратов на рынок РФ, США, других развитых стран.



**Чикунев Александр Васильевич**

Президент и основатель «Группы Росток». После завершения реорганизации РАО ЭЭС (был членом Правления, Управляющим директором) реализует «прорывные» инновационные проекты в области нано- и биотехнологий (продление жизни человека, генная медицина)



# Стратегия коммерциализации открытия

*Как сделать коммерческий продукт из научного открытия? Для этого нужно доказать возможность практического применения открытия и создать технологию его использования конечным потребителем. В случае нового лекарства это обеспечивается через установленный комплекс работ, включающих в себя наладку производства лекарственного продукта, проведение клинических испытаний и вывод его на фармацевтический рынок.*

*Что за продукты создает Проект «Ионы Скулачева»? Это линейка лекарственных препаратов на основе митохондриального антиоксиданта SkQ, высокоэффективных при лечении и профилактике целого ряда, в первую очередь, старческих заболеваний.*



**Б**изнес-план Проекта подразумевает выполнение полного цикла работ по созданию нескольких инновационных лекарств и вывод их на российский фармацевтический рынок. На первом этапе это будут не «таблетки от старости», а препараты для лечения конкретных болезней.

**Более амбициозной целью Бизнес-плана является выход на мировой рынок.**

Причем речь идет об агрессивной атаке сразу нескольких ключевых сегментов.

Имеющиеся научные и технологические результаты Проекта позволяют всерьез рассчитывать на то, что на основе митохондриальных антиоксидантов возможно создание «таблетки», способной остановить или вылечить несколько старческих болезней, относящихся на данный момент к категории неизлечимых. Такая «таблетка» должна вытеснить с рынка сегодняшние препараты, которые лишь облегчают страдания больных, оттягивая неизбежное – слепоту, органную недостаточность, обездвиженность, слабоумие.

При этом, Бизнес-план не предполагает прямую конкуренцию с транснациональными гигантами фарминдустрии на мировом рынке, а ориентирован на сотрудничество с ними, по обычной бизнес-схеме, используемой тысячами компаний-разработчиков в США и Европе.

За последние 20 лет в развитых странах сформировался рынок биотехнологий. Под этим словом понимается комплекс технологий, включающий в себя данные о производстве и применении инновационных лекарств. Другими словами, суть работы биотехнологических компаний заключается в разработке способа получения нового лекарства и доказательстве его безопасности и эффективности.

Таким образом создается, наверное, самый высокотехнологичный продукт, ориентированный на китов «большой фармы» – Pfizer, Merck, Bayer, Novartis, и др.

После приобретения таких продуктов – технологий, остается лишь вывести на мировые рынки новые лекарства, используя собственную инфраструктуру производства, маркетинга, дистрибуции и регистрации.

Экспансию на мировой рынок Проект планирует именно по этому сценарию. В Бизнес-план заложено проведение полного цикла разработки в России, что, вкупе с небольшим комплексом дополнительных испытаний на Западе, создаст стоимость комплекса технологий Проекта, позволяющую заключить достойное соглашение с фармкомпанией.

В результате такого партнерства будет соблюден важный принцип Проекта – *каждый должен заниматься своим делом*: Проект завершает разработку, доказывает правильность и реализуемость идеи, «большая фарма» обеспечивает донесение ее плодов до конечного потребителя.

**Динамика роста количества коммерческих разработок в области митохондриальных технологий в мире**



### **Лекарство как рыночный продукт**

*Эффективность препарата, какой бы фантастической она не была, всего лишь одна из нескольких составляющих лекарства как рыночного продукта.*

*Недостаточно просто разработать новый препарат, его необходимо произвести в нужном количестве, а также доставить потребителю в любую точку мира, где бы он ни находился. Сделать так, чтобы врачи, фармацевты и, наконец, пациенты, знали о новом лекарстве и доверяли ему. Наконец, необходимо обладать достаточным ресурсом для защиты прав на «чудо-препарат».*

# Слагаемые успеха



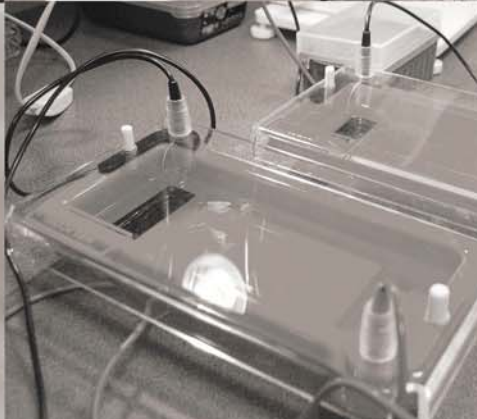
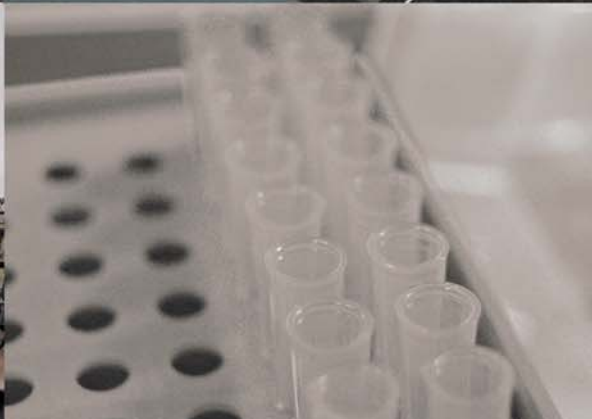
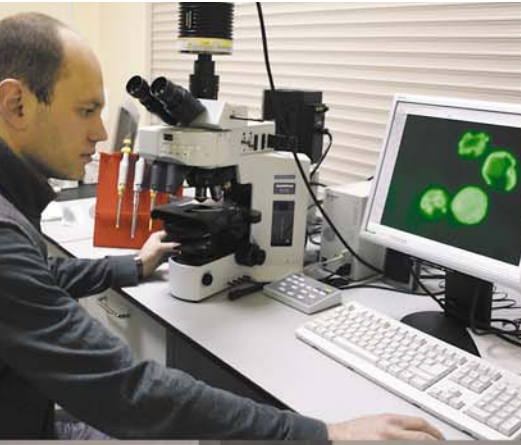
**К**оманда Проекта, включающая теперь финансистов и бизнесменов группы «Росток», в полной мере осознает, какой вызов они бросают сложившемуся положению вещей. Вместо добычи и продажи на Запад необработанных углеводородов, российская компания предлагает экспортировать один из самых высокотехнологичных продуктов – инновационные нанотехнологические лекарственные препараты, технологии их производства и применения.

Никогда еще российской разработке не удалось успешно конкурировать на западном рынке биотехнологий и фармацевтики.

В случае проекта «Ионы Скулачева» есть все предпосылки для такого прорыва: блестящая и крайне амбициозная идея, отличная команда профессионалов высочайшей квалификации, намеренная во что бы это ни стало довести проект до конца, достаточная финансовая поддержка.

Команда Проекта верит, что его успех позволит не только помочь миллионам людей в борьбе со старостью и болезнями, но и откроет новый этап в развитии современной России, доказав, что мы конкурентоспособны на рынке высоких технологий.





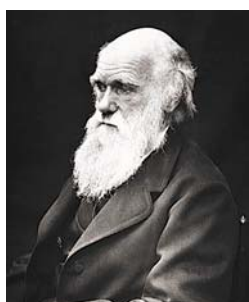
# *Homo Sapiens discatenatus* – «Восстание машин»

*Работа Проекта, помимо чисто практических шагов к созданию инновационных биотехнологий и лекарственных препаратов, позволила сформулировать новую концепцию, названную академиком В.П.Скулачевым Homo Sapiens discatenatus «Человек разумный без оков» (от латинского catena – цепи, оковы).*

**В** последние годы биологами были хорошо охарактеризованы существующие в живых клетках механизмы запрограммированной смерти – различные виды апоптозов и некрозов, а также их комбинации. Генетические программы самоликвидации были обнаружены также и у некоторых бактерий и одноклеточных организмов.

Запрограммированная гибель организма – феноптоз – очевидно, существует и у высших организмов. Об этом говорят десятки примеров растений и животных, смерть которых наступает в строго определенный момент их жизни и не связана ни с какими пагубными воздействиями внешней среды.

### Но как и зачем эволюция сохранила эти самоубийственные программы, безусловно вредные (причем смертельно!) для организма?



**ЧАРЛЬЗ ДАРВИН**  
(1809–1882)

Дарвин, Уоллес и Вейсман еще в XIX веке предположили, что смерть особи может быть альтруистичной для семьи или сообщества. В 1964 г. Гамильтон опубликовал серию из двух статей под названием «Генетическая эволюция социального поведения», а в 1976 г. вышла в свет книга Докинза «Эгоистичный ген». В ней он развил и популяризировал мысль Гамильтона, заключив, что «основной единицей отбора служит не индивид, а ген».



**АЛЬФРЕД УОЛЛЕС**  
(1823–1913)

Действительно, бесконечное соревнование различных видов живого – это не прерогатива отдельных особей. В ходе эволюции за жизненное пространство борются многие поколения вида, отвоевывая его у окружающей природы, стремясь потеснить конкурентов и максимально расширить ареал своего обитания. Эти поколения связаны одним – общими генами, составляющими геном вида.

По существу, здесь речь идет уже не о благополучии сообщества, а о «диктатуре» генома, единственной самовоспроизводящейся биологической структуры, сохранение, развитие и экспансия которой приобрела в процессе эволюции приоритетное значение по сравнению с благополучием индивида или группы индивидов. Организм в рамках этой концепции – устройство, машина, всего лишь временно (на период собственной жизни) обеспечивающая интересы генома.

Принцип, сформулированный академиком В.П.Скулачевым и названный им «самурайским» законом биологии, гласит: «Лучше умереть, чем ошибиться» или в развернутой форме: «Сложные биологические системы (от органелл и выше) снабжены программами самоликвидации, которые активируются, когда данная система оказывается опасной для любой другой системы, занимающей более высокое положение в биологической иерархии». 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 воспроизвести потомство с измененным геномом, должно стать сигналом к самоликвидации организма, т.е. фенотозу. Как говаривал мсье Баис, один из героев Мольера в комедии «Любовь-целительница»: «Лучше умереть по всем правилам, чем выздороветь против правил».

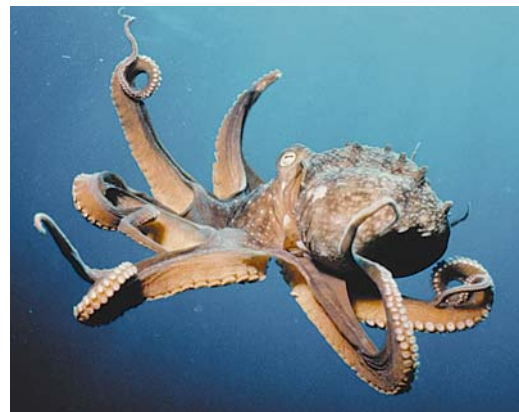
Эволюция человека, де факто, прекратилась. Мы уже больше не испытываем прессинга внешней среды, обеспечивающего естественный отбор. Вместо тысячелетий приспособления к изменяющимся условиям мы теперь сами меняем эту среду, приспособливая ее под себя. Смертельные контрпродуктивные программы, при этом, в наших генах остались и продолжают, теперь уже безо всякого эволюционного смысла, убивать людей.

**Самым страшным примером смертельной программы академик Скулачев считает программу старения, заставляющую наш организм одновременно ослабевать по многим жизненно-важным показателям.**

### **ФЕНОПТОЗ – случаи запрограммированной смерти животных и растений.**

*У некоторых видов пауков мелкий самец провоцирует гораздо более крупную самку на его убийство тотчас после полового акта.*

*Самец кальмара идет ко дну сразу после того, как ему удалось посадить самку свой сперматофор.*



*Самка осьминога теряет аппетит и гибнет от голода, когда детеныши вылупились из яиц и уже не нужно сторожить кладку от морских хищников. Если удалить из мозга самки так называемые оптические железы, то программа самоубийства не срабатывает, и самка может много раз становиться матерью.*

*Тихоокеанский лосось перед нерестом превращается в горбушу – нелепое горбатое существо со ртом, не пригодным для поглощения пищи.*

*Самцы австралийской сумчатой мыши погибают через пару недель после гона под действием собственных феромонов, которые они первоначально выделяют для того, чтобы привлечь самок.*



*Бамбук размножается вегетативно в течение 15-20 лет, затем зацветает и образует семена, после чего немедленно погибает.*

В рамках концепции старения как эволюционного механизма становится ясно, почему сразу многие жизненно важные функции организма с возрастом ослабевают. Это означает, что эволюция всех этих функций может быть ускорена благодаря старению.

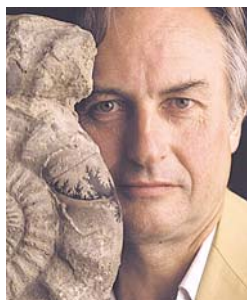
## Именно поэтому старческие изменения сразу многих систем ведут к смерти организма.



**Август Вейсман**  
(1834–1914)

Программа старения, по В.П.Скулачеву, предполагает цепь событий от «биологических часов», включающих в тот или иной момент времени отдельные стадии онтогенеза, через продукцию митохондриальных АФК к уменьшению числа клеток в органах под действием апоптоза, запускаемого этими АФК, и как следствие, к ослаблению жизненных функций организма. Обезвреживание антиоксидантами АФК может замедлить включение или даже отменить программу старения.

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.



**Ричард Докинз,**  
автор книги  
«Эгоистичный ген»

Столь же вредным атавизмом как старение может быть острый фенотоз человека, оказавшегося в критическом состоянии и кончающего с собой посредством биохимического самоубийства в соответствии с упомянутым выше «правилом Баиса». Возможно, существуют и другие аналогичные генетические программы, контрпродуктивные для организма. Отмена их символизировала бы превращение человека в *Homo sapiens discatenatus*, что могло бы стать величайшим достижением медицины XXI века.



# Результаты экспериментов:

## примеры

### SkQ1 снижает скорость старения

1. Уменьшает смертность с возрастом
2. Замедляет развитие ретинопатий
3. Замедляет развитие катаракты
4. Замедляет развитие увеита
5. Замедляет развитие глаукомы
6. Предотвращает развитие гипотермии
7. Уменьшает область инфаркта миокарда
8. Предотвращает сердечную аритмию
9. Предотвращает гибель при инфаркте почки
10. Замедляет возрастное снижение иммунной защиты
11. Предотвращает возрастное снижение соотношения лимфоцитов и нейтрофилов в крови
12. Замедляет дегенерацию тимуса
13. Замедляет дегенерацию фолликул, образующих b-лимфоциты
14. Замедляет развитие некоторых видов рака
15. Замедляет угасание репродуктивных функций у самок
16. Замедляет исчезновение половой мотивации у самцов
17. Замедляет возрастное снижение скорости заживления ран
18. Тормозит остеопороз
19. Предотвращает облысение
20. Замедляет поседение
21. Предотвращает старческую анемию
22. Предотвращает развитие старческой депрессии
23. Предотвращает возрастную стимуляцию апоптоза перекисью водорода
24. Предотвращает индукцию с  $\beta$ -галактозидазы с возрастом
25. Предотвращает фосфорилирование гистона H2AX
26. Снижает перекисное окисление липидов при старении
27. Снижает карбонилирование при белков при старении

**И**так, какие же наиболее интересные результаты были получены при изучении свойств митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1?

Было обнаружено, что при добавлении SkQ1 в ничтожных концентрациях в пищу организмов, принадлежащих самым разным таксономическим группам – грибам (*Podospora anserina*), ракообразным (*Ceriodaphnia affinis*), насекомым (*Drosophila melanogaster*), рыбам (*Nothobranchius furzeri*) и млекопитающим (мышь), – увеличивается продолжительность их жизни. При этом наблюдаются исчезновение или задержка развития типичных для этих организмов признаков старения. Поскольку мышь гораздо ближе эволюционно к человеку, чем грибы, дрозофилы или цериодафнии, то результаты экспериментов с кормлением мышей антиоксидантом SkQ1 представляются самыми впечатляющими.

Оказалось, что максимальная продолжительность жизни мышей, которым постоянно добавляли в пищу SkQ1, выросла по сравнению с мышами из контрольной группы, которых SkQ1 не кормили. Однако выросла незначительно, не принципиально. В то же время средняя, медианная продолжительность жизни опытных мышей по сравнению с контрольными резко выросла. Что это значит? Мыши с SkQ1 не жили особенно дольше того максимального срока, до которого доживали отдельные мыши без SkQ1. Однако до этого срока доживало гораздо больше мышей с SkQ1, чем без него. Так, например, в одном из экспериментов (а их было поставлено несколько, в том числе в лаборатории В.Н.Анисимова, Санкт-Петербург и в Стокгольме в лаборатории вице-президента Академии наук Швеции Барбары Кэннон) к трёхсотому дню более половины мышей в контрольной группе умерли, тогда как в группе, получавшей SkQ1, почти все животные были живы.

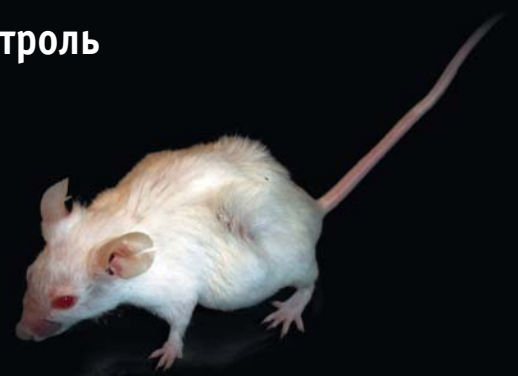
При этом увеличение средней продолжительности жизни мышей, получавших SkQ1, одновременно сопровождалось улучшением качества жизни.

## Контрольная и опытная мыши в возрасте 630 дней

SkQ1



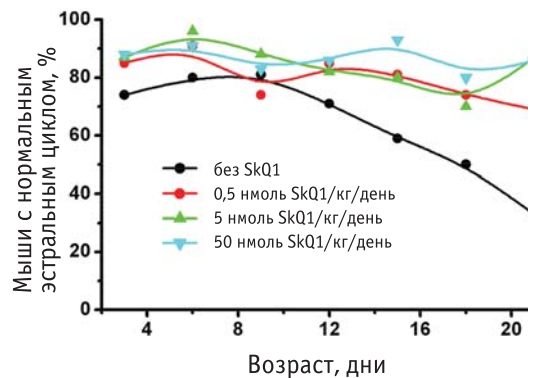
Контроль



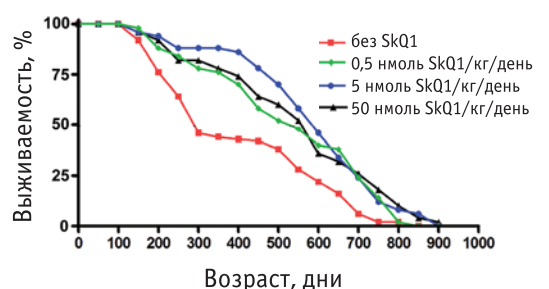
К примеру, в старческом для мышей возрасте 630 дней контрольные мыши теряли вибриссы, у них появлялись выраженные признаки облысения и горбатости (кифоза), эти мыши часто впадали в ступор и имели пониженную температуру тела. Все эти признаки старения отсутствовали у мышей, получавших SkQ1. Надо отметить, что при этом потребление пищи и воды, а также вес тела не отличались сколько-нибудь заметно у мышей во всех опытных и контрольных группах. Кроме того, у получавших SkQ1 мышей не угасали с возрастом эстральные циклы (так называют регулярные изменения половой системы у самок млекопитающих – иначе говоря, у мышей продлился репродуктивный возраст), а смертность от инфекционных заболеваний по сравнению с контрольными мышами, у которых сильно ослабевал иммунитет в старости, резко понизилась. Уменьшилась также и смертность от некоторых видов рака, но, в то же время, основной причиной смерти мышей, принимавших SkQ1, стал рак молочной железы (эти эксперименты проводились на самках мышей). Причиной этому как раз и стало вышеупомянутое продление репродуктивного периода животных.

То есть, убирая какие-то признаки старения, какие-то причины смерти, учёные сталкивались с тем, что в качестве основных появляются новые признаки, новые причины смерти – ведь проблема старения сложная, комплексная.

## SkQ1 предотвращает исчезновение эстральных циклов у мышей



## SkQ1 увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей

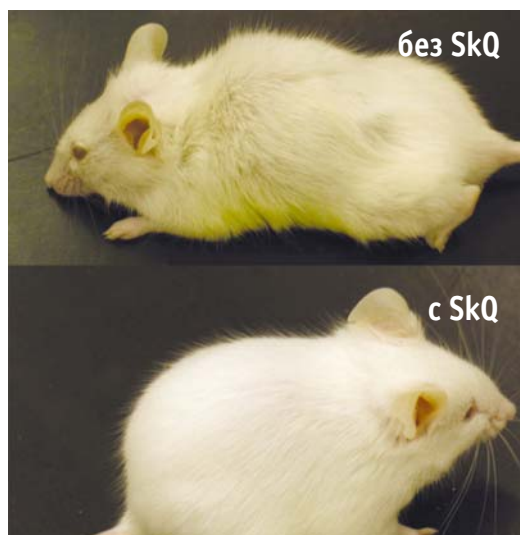


Тем не менее, результаты экспериментов на мышах (в той или иной мере совпадающие с данными экспериментов на других животных) показывают, что с помощью новых митохондриально-направленных антиоксидантов класса SkQ возможно увеличение продолжительности жизни (если не максимальной, то средней) и, что, может быть, ещё важнее, возможно продление плодотворной жизни, не обесцененной быстрым старением организма.

## Однако в первую очередь междисциплинарный Проект предусматривает не только создание лекарственной таблетки против старости.

### Эксперимент на дожитие

*мышей мутантных по корректорской функции митохондриальной ДНК-полимеразы*



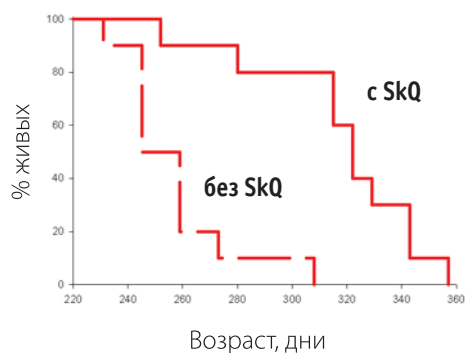
Для многих самых разных заболеваний показана связь между их развитием и продукцией АФК. Например, существуют многочисленные указания на ведущую роль АФК в развитии основных заболеваний глаз, связанных с возрастом, потому что сетчатка глаза является одной из тканей, подверженных наибольшему риску повреждения посредством АФК:

**во-первых**, в сетчатке содержится значительное количество полиненасыщенных жирных кислот, которые являются по-видимому, исходной мишенью для окисления под действием АФК;

**во-вторых**, она подвергается действию света, который вызывает образование синглетного кислорода;

**в-третьих**, концентрация кислорода в сетчатке близка к артериальной, значительно превышая по сравнению с большинством других тканей; при этом сетчатка относится к наиболее интенсивно дышащим тканям.

### Кривые продолжительности жизни



К таким заболеваниям относятся различные ретинопатии (например, макулодистрофия, пигментный ретинит, наследственная зрительная нейропатия), а также глаукома, катаракта и аутоиммунный увеит.

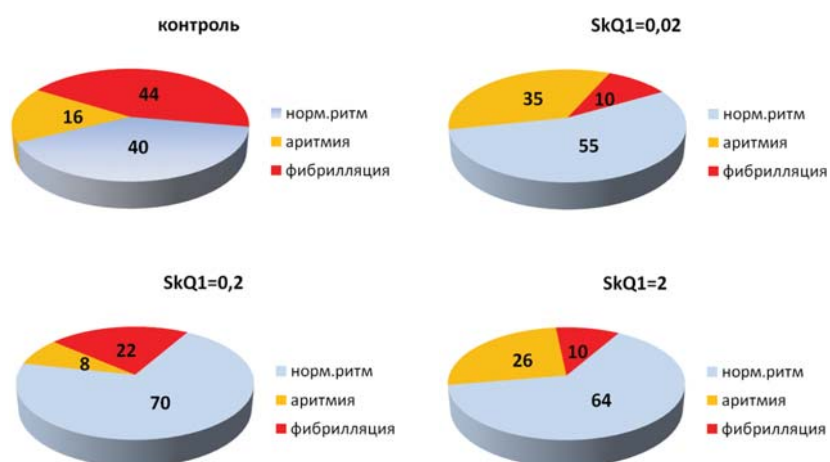
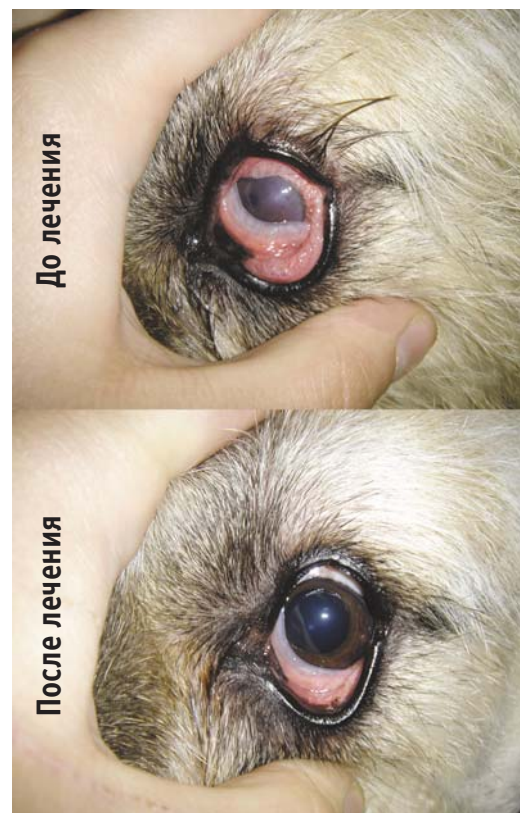


Учёные создали на основе SkQ1 глазные капли, испытывавшиеся в Московской государственной ветеринарной академии имени К.И.Скрябина и показавшие поразительную эффективность: в посвящённой офтальмологическим исследованиям статье в журнале «Биохимия» в 2008 году указывается, что лечение каплями получали 293 животных (собак, кошек и лошадей), страдавших ретинопатиями, увеитом, конъюнктивитом и заболеваниями роговицы; в 223 случаях наблюдался выраженный терапевтический эффект; среди животных, страдавших ретинопатиями, к моменту начала лечения 93 уже ослепло, и в 61 случае после лечения посредством SkQ1 зрение у них восстановилось.

Не менее эффективным оказался SkQ1 при терапии сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга (эксперименты ставили на крысах) – для этих тоже связанных с возрастом заболеваний ранее была показана связь с продукцией АФК. Эти два направления – офтальмологическое и лечение сердечно-сосудистых заболеваний – участники Проекта считают наиболее перспективными для разработки лекарственных препаратов. При этом антиоксиданты класса SkQ проявили себя с лучшей стороны и по ряду других направлений, которые тоже будут развиваться в рамках междисциплинарного Проекта.

Первые клинические испытания новых препаратов могут начаться уже в конце 2009 – начале 2010 года.

## Лечение острого аутоиммунного увеита глазными каплями на основе SkQ



## Действие SkQ в модели сердечной аритмии

Структура нарушений ритма (%), вызванных перекисью водорода, в опытах на сердцах крыс, получавших SkQ1 (нмоль/кг) в различных дозах

# Научный совет

Научный совет – главный орган управления. В его состав входят известные ученые и специалисты, в том числе ряд ведущих зарубежных ученых.

Совет под председательством В.А.Садовниченко определяет научную стратегию, ставит задачи исследовательским группам оценивает полученные результаты.



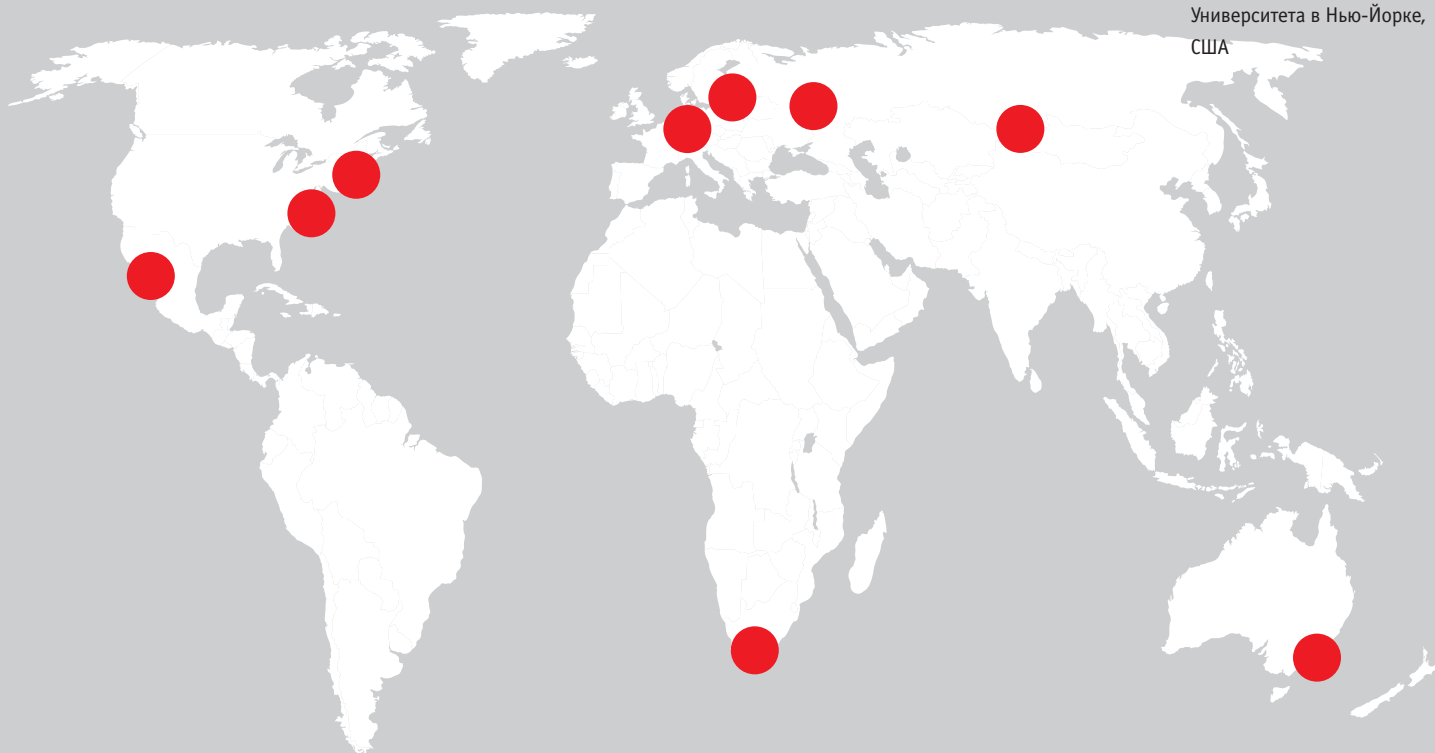
**Садовничий Виктор Антонович,**  
ректор Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, академик РАН. Председатель Научного совета проекта



**Скулачев Владимир Петрович,**  
директор НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, академик РАН, Научный руководитель проекта



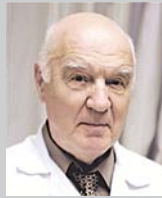
**Гюнтер Блобель (GUENTER BLOBEL),**  
лауреат Нобелевской премии 1999 года по физиологии и медицине. Директор лаборатории клеточной физиологии Рокфеллеровского Университета в Нью-Йорке, США





**Анисимов Владимир Николаевич,**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела в НИИ онкологии имени Н.Н.Петрова (Санкт-Петербург). Президент Геронтологического общества РАН



**Воробьев Андрей Иванович,**

академик РАН и РАМН, профессор, директор Гематологического научного центра РАМН. Лауреат Государственной премии СССР (1987)



**Давыдов Михаил Иванович,**

президент Российской академии медицинских наук директор Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н.Блохина, ведущий российский онколог



**Зоров Дмитрий Борисович,**

доктор биологических наук, заведующий лабораторией структуры и функции митохондрий НИИ ФХБ имени А.Н.Белозерского МГУ



**Кэннон (Barbara Cannon),**

Профессор, директор института Веннер-Грен Стокгольмского университета, Вице-президент Шведской Королевской Академии Наук



**Кирпичников Михаил Петрович,**

академик РАН, декан биологического факультета МГУ. Является крупным специалистом в области физико-химической биологии, белковой инженерии и биотехнологии



**Колосова Наталья Гориславовна,**

доктор биологических наук, заведующая сектором геномной и постгеномной фармакологии Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН



**Личиницер Михаил Романович,**

профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора РОНЦ имени Н. Н.Блохина по научной работе. Ведущий специалист по онкологии и химиотерапии рака



**Ян Недергаард (Jan Negeragaard),**

декан биологического факультета Стокгольмского Университета, профессор института Веннер-Грен, Стокгольмского Университета



**Недоспасов Сергей Артурович,**

профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом молекулярной иммунологии НИИ ФХБ им. А.Н.Белозерского МГУ, заведующий лабораторией Национального Института Рака США



**Рогаев Евгений Иванович,**

профессор МГУ, профессор психиатрии медицинской школы Массачусетского Университета, США. Крупнейший специалист в области секвенирования и исследования генома человека



**Рязанов Алексей Георгиевич,**

профессор отделения фармакологии Медицинского Института им. Р.В. Джонсона, США. Специалист в области молекулярной биологии старения



**Северин Федор Федорович,**

кандидат биологических наук, заведующий лабораторией изучения запрограммированной смерти микроорганизмов НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского МГУ



**Скулачев Максим Владимирович**

кандидат биологических наук, директор НИИ Митохонгенерии МГУ



**Ткачук Всеволод Арсеньевич,**

академик РАН и РАМН, декан факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова, доктор биологических наук, профессор



**Филиппов Павел Павлович,**

профессор, доктор биологических наук, заведующий отделом сигнальных систем клетки НИИ ФХБ имени А.Н.Белозерского МГУ



**Черняк Борис Викторович,**

кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биоэнергетики клетки Института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского МГУ



**Ягужинский Лев Сергеевич,**

доктор биологических наук, заведующий лабораторией структуры и функции биомембран НИИ ФХБ имени А.Н.Белозерского МГУ. Биохимик

# Участники

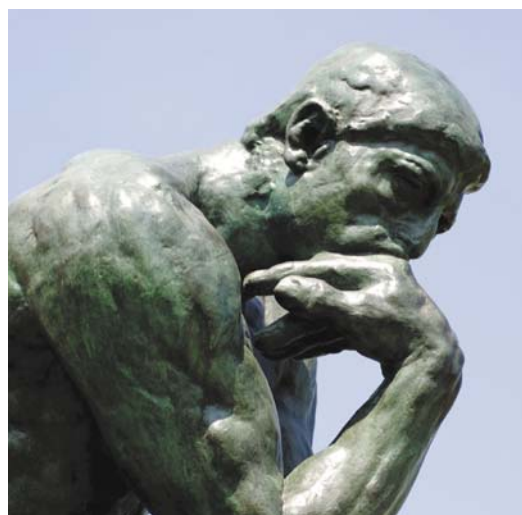
## проекта «Ионы Скулачева»

**Председатель:**

**Садовничий В.А.,**  
академик РАН

**Научный руководитель:**

**Скулачев В.П.,**  
академик РАН



**Члены совета:**

Анисимов В.Н., профессор  
Антоненко Ю.Н., профессор  
Блобель Г., профессор, Нобелевский лауреат (США)  
Богачев А.В., профессор  
Богданов А.А., академик  
Вартапетян А.Б., профессор  
Виноградов А.Д., профессор  
Воробьев А.И., академик  
Гаврилов Л.А., профессор (США)  
Давыдов М.И., академик, президент РАМН  
Дижур А.М., профессор (США)  
Еричев В.П., профессор  
Зоров Д.Б., профессор  
Иванов В.Б., профессор  
Капелько В.И., профессор  
Кирпичников М.П., академик  
Колосова Н.Г., профессор  
Константинов А.А., профессор  
Копнин Б.П., профессор  
Коршунова Г.А., профессор  
Кэннон Б., профессор, вице-президент Шведской АН  
Личиницер М.Р., член-корреспондент РАН  
Льюис К., профессор (США)  
Миттельдорф Дж., профессор (США)  
Михельсон В.М., профессор  
Морозов С.Ю., профессор  
Мошкин М.П., профессор  
Мулкиджанян А., профессор (Германия)  
Недоспасов С.А., член-корреспондент РАН  
Недергаард Я., профессор (Швеция)  
Пасюкова Е.Г., профессор  
Перехватов В.В., кандидат физ.-мат. Наук  
Писаренко О.И., профессор  
Рогаев Е.И., профессор (США)  
Рязанов А.Г., профессор (США)  
Северин Ф.Ф., кандидат биологических наук  
Скулачев М.В., кандидат биологических наук  
Ткачук В.А., академик  
Филиппов П.П., профессор  
Фредхофф Л., MD, PhD (США)  
Ченцов Ю.С., профессор  
Черняк Б.В., кандидат биологических наук  
Чистяков В.А., кандидат биологических наук  
Чумаков П.М., профессор (США)  
Шерман М.Ю., профессор (США)  
Ягужинский Л.С., профессор

# Организации-участники

- **Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова:**
  - Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского
  - Факультеты МГУ:
    - Биоинженерии и Биоинформатики
    - Биологический
    - Фундаментальной медицины
    - Химический
    - Физический
    - Механико-математический
  - Центр магнитной томографии МГУ
  - Вычислительный Центр МГУ
- **Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАН**
- **Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца**
- **Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе РАМН**
- **Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий (Кардиоцентр)**
- **Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН**
- **Институт биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН**
- **Ветеринарная академия им. К.И.Скрябина**
- **Институт молекулярной генетики РАН**
- **Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова Росздрава**
- **Научно-исследовательский институт Биологии южного федерального университета**
- **Томский государственный Институт систематики и экологии животных Сибирского отделения РАН**
- **НИИ Фармакологии Сибирского отделения РАН**
- **НИИ Урологии Росмедтехнологий**
- **Институт Веннер-Грен Стокгольмского Университета, Швеция**
- **Отделение фармакологии, Медицинский институт им. Р.В.Джонсона, США**
- **Компания Longevica, США**
- **Wilmer Hale, компания патентных поверенных, США**
- **Компания Pharmaceutical Special Project Group, США**
- **Компания Eldan Electronic Instruments Co, Израиль**
- **Jackson laboratories, США**
- **Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова, РАН**
- **Всероссийский гематологический центр, РАМН**
- **Институт физической химии и электрохимии им. А.Н.Фрумкина, РАН**
- **Институт химической физики, РАН**

**В Проекте участвуют более  
300 человек  
из 40 организаций**

**От МГУ – 6 факультетов,  
2 НИИ, около 150  
сотрудников**



# НИИ Митоинженерии МГУ

*Помимо многообещающих научных и технологических достижений у Проекта есть не менее важный результат – уникальная команда, двигающая Проект вперед. За годы работы внутри Проекта «выкристаллизовалась» группа молодых энтузиастов, которую представители «старой школы» называют оперативным штабом или младшим офицерским составом, а бизнес-консультанты – Менеджментом Проекта.*

## Менеджмент НИИ Митоинженерии МГУ

**П**еред менеджерами стоит задача по координации всей работы Проекта. Именно их усилиями деятельность исследовательских лабораторий, производственных площадок, контрактированных институтов и других организаций превращается в поэтапно реализуемый бизнес-план Проекта.

Главные «управленческие ноу-хау» – это командная работа плюс глубокая вовлеченность менеджера в курируемое направление, полное понимание не только формальной стороны, но и научной или технологической сути процесса.



Четыре года работы Проекта позволили создать принципиально новую для нашей страны команду менеджеров-инноваторов.

Руководство Проекта и, в первую очередь, академики В.А.Садовничий и В.П.Скулачев, приняли решение «зафиксировать» организационные результаты Проекта, создав на основе этой команды отдельную организацию – НИИ Митоинженерии МГУ, биотехнологический проектный институт, интегрированный в структуру Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова.

Помимо команды менеджеров и устойчивых связей с ведущими учеными и лабораториями в России и за рубежом, Институт имеет в своем распоряжении мощную приборную базу, а также уникальный виварный комплекс, созданный в рамках Проекта в Московском университете и позволяющий вести испытания по стандарту GLP, принятому Всемирной Организацией Здравоохранения.

## Главная задача НИИ Митоинженерии – проводить масштабные исследовательские проекты, направленные на разработку и внедрение в практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов и биотехнологий.

Проекты основываются на достижениях российской научной школы и проводятся на базе МГУ им. М.В.Ломоносова с привлечением лучших российских и зарубежных исследовательских центров. Ключевым направлением деятельности НИИ является проведение прикладных исследований в области биоэнергетики и митохондриальной медицины.

Помимо разработок, НИИ также готовит кадры для будущих и текущих проектов. Учебной базой института является Факультет Биоинженерии и Биоинформатики Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова.

Ученый совет института сформирован из научного совета Проекта. Возглавляет НИИ Митоинженерии МГУ заместитель руководителя Проекта Максим Скулачев.

### **Менеджер проекта «Ионы Скулачева».**

#### **Основные требования:**

- возраст около 35 лет;
- степень кандидата наук (биология, химия или математика);
- публикации в престижных международных журналах;
- свободное владение английским языком;
- опыт работы по специальности в Европе или США;
- коммуникабельность, чувство юмора и способность к быстрому обучению новым областям деятельности;
- уважение к академической работе;
- понимание бизнес-процессов в области разработки новых лекарств.



# **Для человека старение - это атавизм, подлежащий отмене**

В.П.Скулачев

ООО «МИТОТЕХ» и НИИ Митоинженерии МГУ

Россия, 119992, Москва, МГУ, Воробьевы горы, д. 1, стр. 73а

тел./факс +7 (495) 939-59-45

e-mail: [info@skq-project.ru](mailto:info@skq-project.ru)

[www.skq-project.ru](http://www.skq-project.ru)