

**МИТОТЕХНОЛОГИЯ:  
ОПЫТ КОНСТРУИРОВАНИЯ  
ГЕРОПРОТЕКТОРОВ, АДРЕСОВАННЫХ  
В МИТОХОНДРИИ.**

*Академик РАН В.П. Скулачев*

Институт физико-химической биологии  
имени А.Н. Белозерского, МГУ

E-mail: *skulach@belozersky.msu.ru*

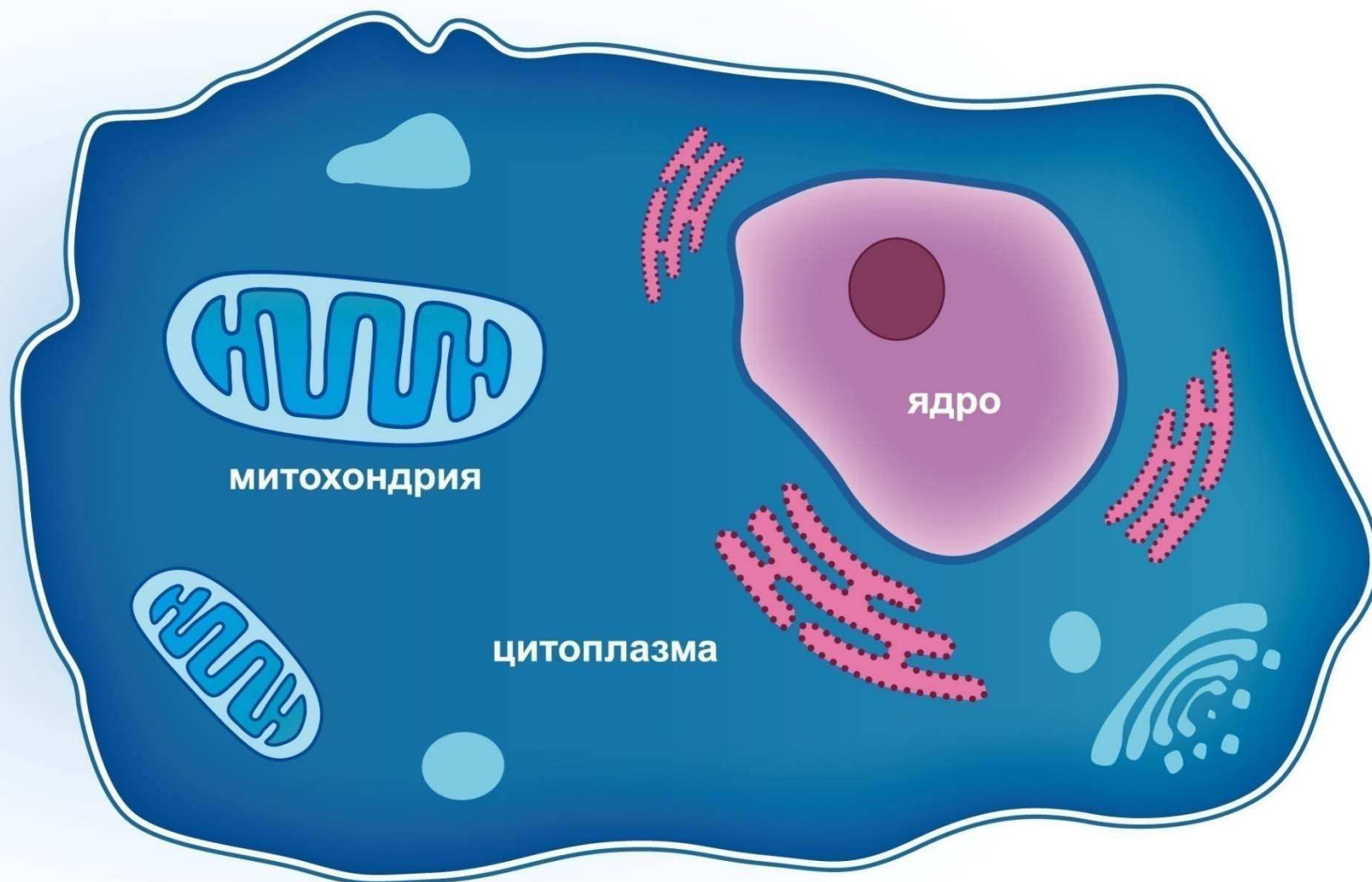
[www.skq-project.ru](http://www.skq-project.ru)

Можно почитать в Биохимии **73**, 1589-1670, **2008**,  
или в Интернете:

[http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v73/pdf/bcm\\_1273.pdf](http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v73/pdf/bcm_1273.pdf)

<http://www.master-multimedia.ru/lectures/vps/be/>

# Живая клетка (схема)





# Митохондрия





# Митохондрия



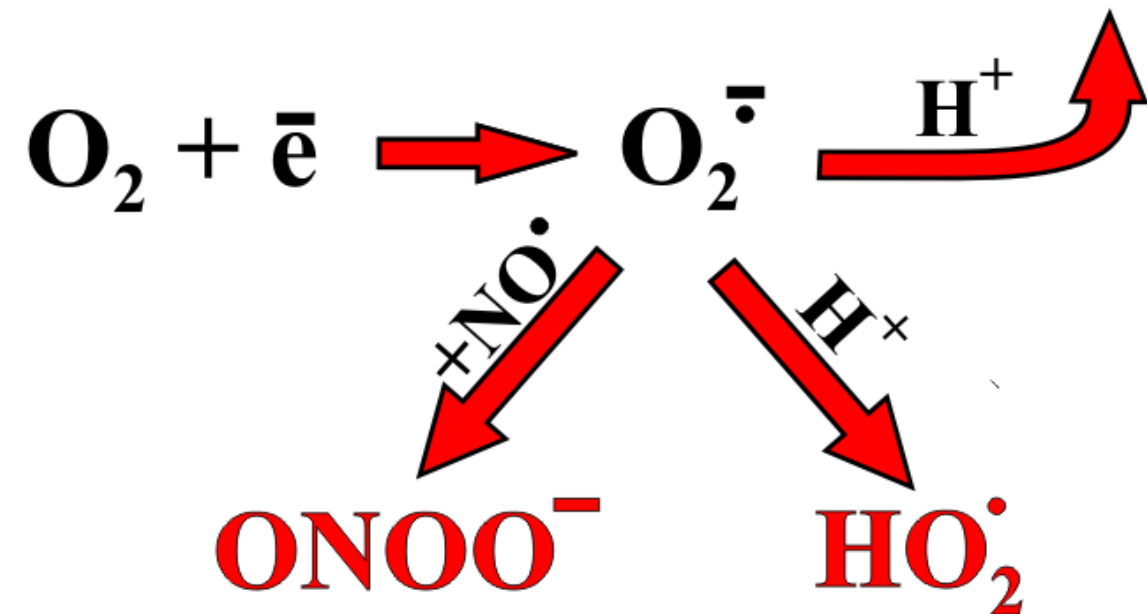
**Митохондрии взрослого человека поглощают в день 400 л O<sub>2</sub>, что по энергии в 10<sup>4</sup> раз больше, чем тот же вес массы Солнца.**

**При этом образуется 40 кг АТФ.**

**Площадь внутренней мембраны митохондрий человека 14000 м<sup>2</sup>.**

**Напряженность электрического поля в этой мембране 200 кВ/см.**

**Дыхание → АТФ → работа**



**Зловещая роль активных  
форм кислорода: вызывают  
самоубийство митохондрий  
(**МИТОПТОЗ**) и клеток (**аПОПТОЗ**),  
самоликвидацию органов  
(**органоПТОЗ**) и организмов  
(**феноПТОЗ**).**



# **ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАРЕНИЯ**

**Старение – это  
постепенное ослабление  
функций организма  
с возрастом**

## Две точки зрения на старение

### *Пессимистическая:*

старение – накопление случайных поломок в сложной системе, каковой является живой организм.

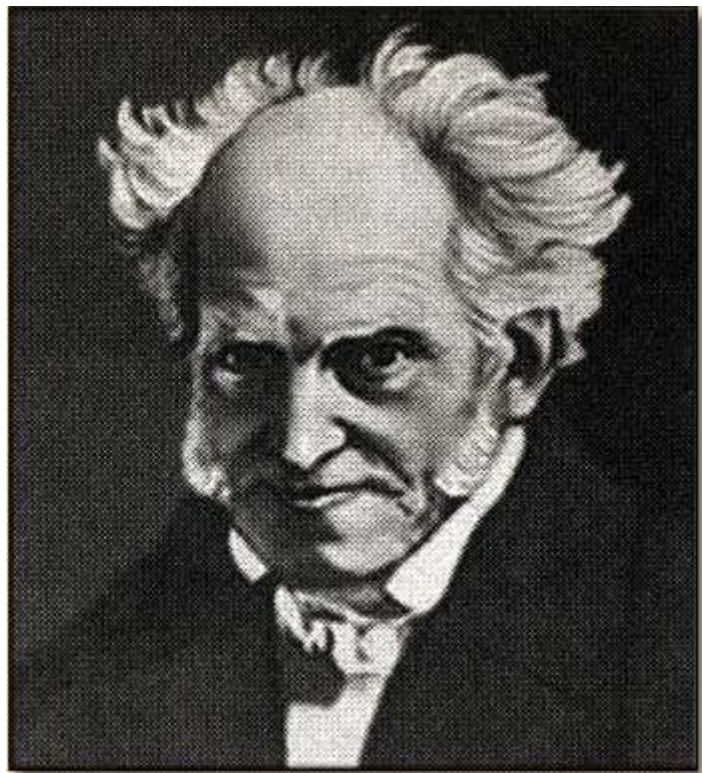
### *Оптимистическая:*

старение – заключительный этап индивидуального развития организма, запрограммированный в геноме.

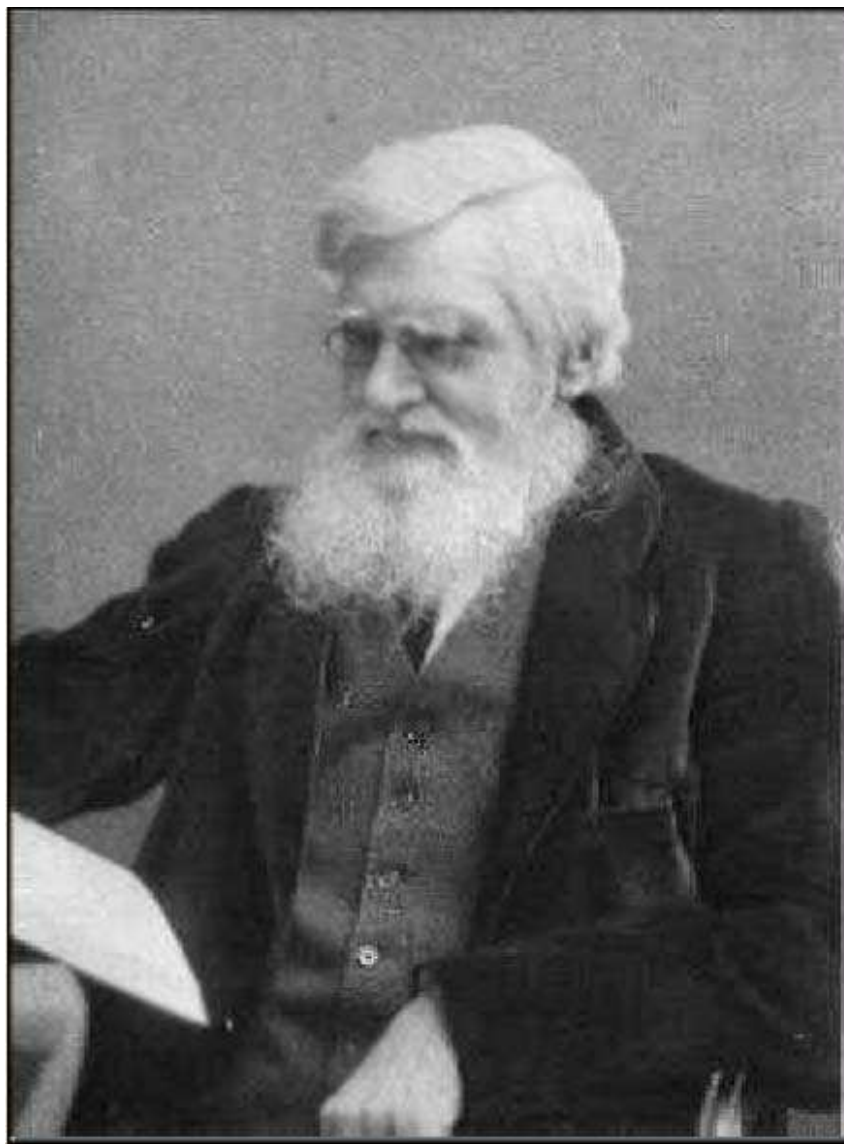
*«Никогда не поверю, что лошадь и телега стареют одинаково!»*

*А. Комфорт*

**Особь не только гибнет вследствие самых незначительных случайностей, действующих тысячами разных способов, но еще и самой ее природой предназначена к смерти, если эта смерть служит для сохранения вида.**



**Артур Шопенгауэр  
«Мир как воля и  
представление»,  
1818**



*Alfred Russel Wallace*



**Родители, произведя достаточное количество потомков, становятся помехой для этих потомков, конкурируя с ними за пищу.**

**Естественный отбор выбраковывает родителей и во многих случаях дает преимущество тем расам, представители которых умирают почти сразу же после того, как произвели потомство.**

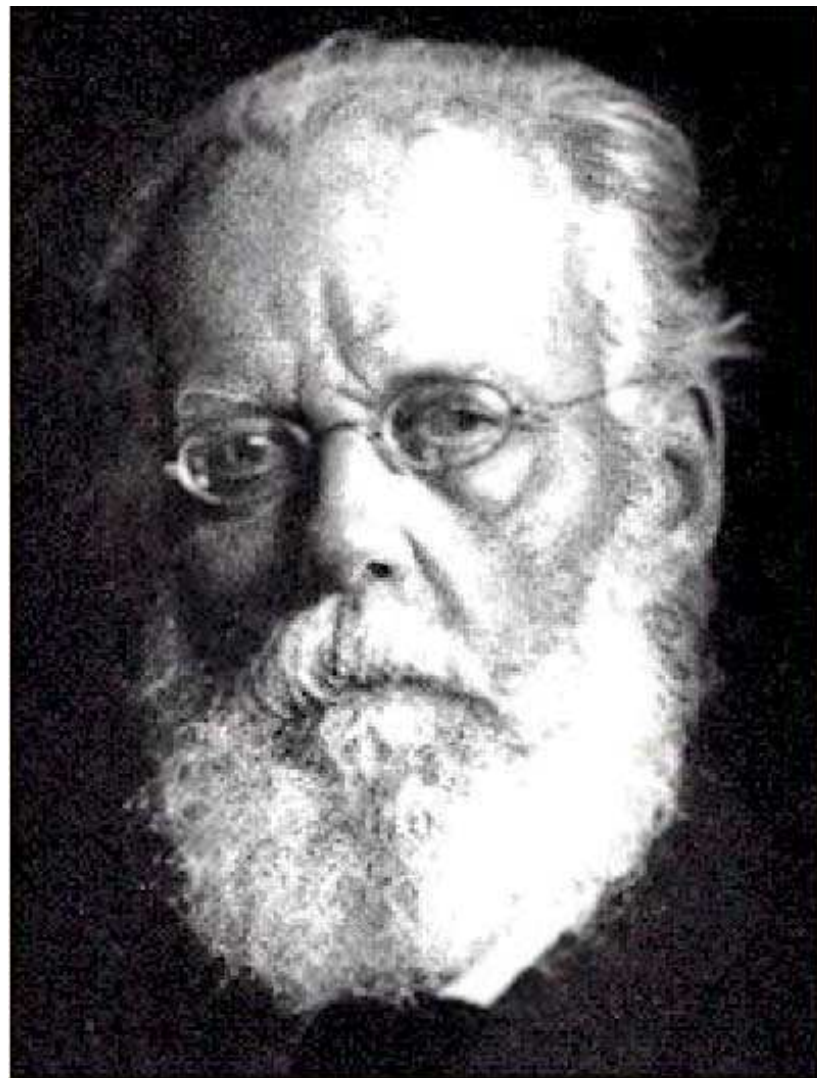
*Альфред Рассел Уоллес*, из письма  
конца 60-х–начала 70-х годов XIX века



**Über die Dauer des Lebens**  
*August Weismann,*  
**Professor of Zoology at the  
University  
of Freiburg in Breisgau  
Lecture to Association of  
German Naturalists,  
September 1881**

**Я рассматриваю смерть не как первичную необходимость, а как нечто, приобретенное вторично в процессе адаптации. Я полагаю, что жизнь имеет фиксированную продолжительность не потому, что по природе своей не может быть неограниченной, а потому, что неограниченное существование индивидуумов было бы роскошью без какой-либо проистекающей из нее выгоды...**

**Изношенные индивидуумы не только бесполезны для вида, но даже вредны, поскольку они занимают место тех, кто здоров.**

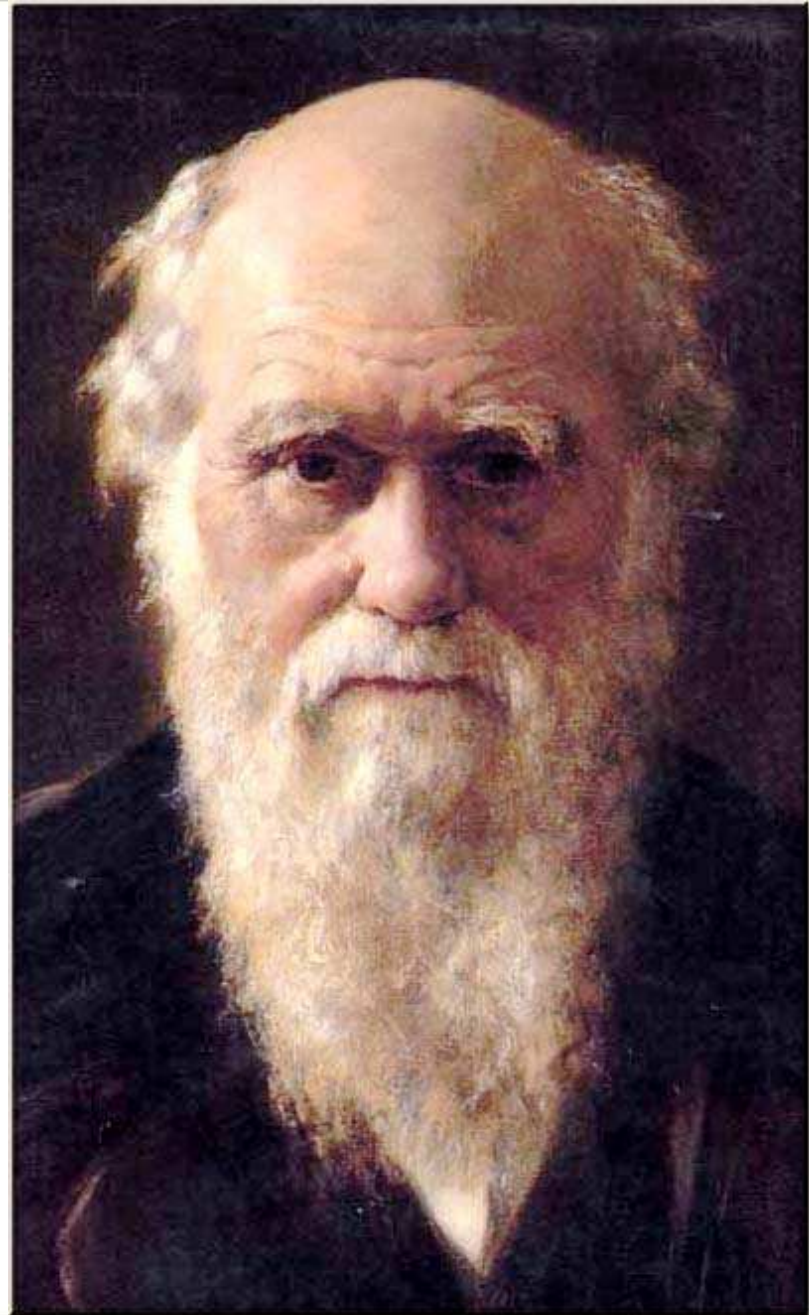


*Август Вейсман*  
*(1834-1914)*



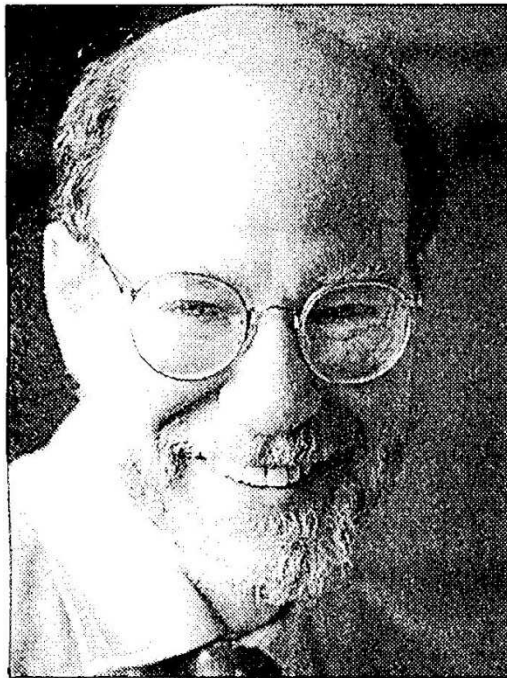
**Не подлежит сомнению, что сообщество организмов, включающее много членов, всегда готовых прийти на помощь друг другу и пожертвовать собой ради общего блага, одержит победу над большинством других сообществ и это будет естественным отбором.**

*Ч. Дарвин,  
«Происхождение  
человека», 1871 г.*

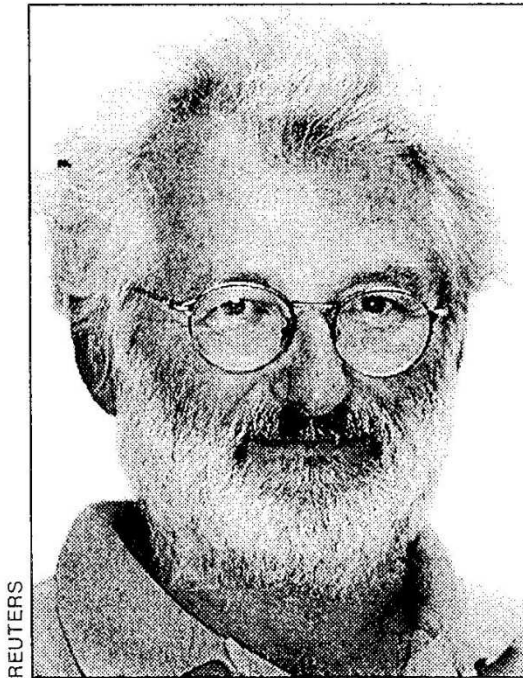


**1972, J.F. Kerr, A.H. Wyllie and A.R. Currie.**  
*Apoptosis: A basic biological phenomenon  
with wide-ranging implications in tissue  
kinetics.*  
**Br. J. Cancer, 26, 239-257.**

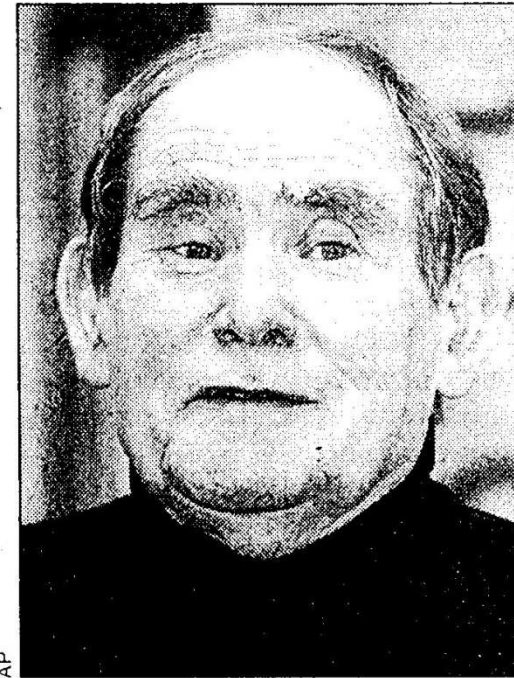
Нобелевская премия в области медицины и физиологии  
вновь присуждена генетикам



Роберт Горвиц



Джон Салстон



Сидней Бреннер



## Примеры нестареющих существ

Жемчужница



Возраст (годы)	Число икринок в год	Возможность голодания	
		по пище	по O <sub>2</sub>
30	1 млн	0,5 г.	7 дней
130	9 млн	2 г.	40 дней

*(по В.В. Зюганову)*



## Примеры нестареющих существ



**Гигантская черепаха  
с Галапагосских островов.**

## Примеры нестареющих существ



**Гренландский кит**

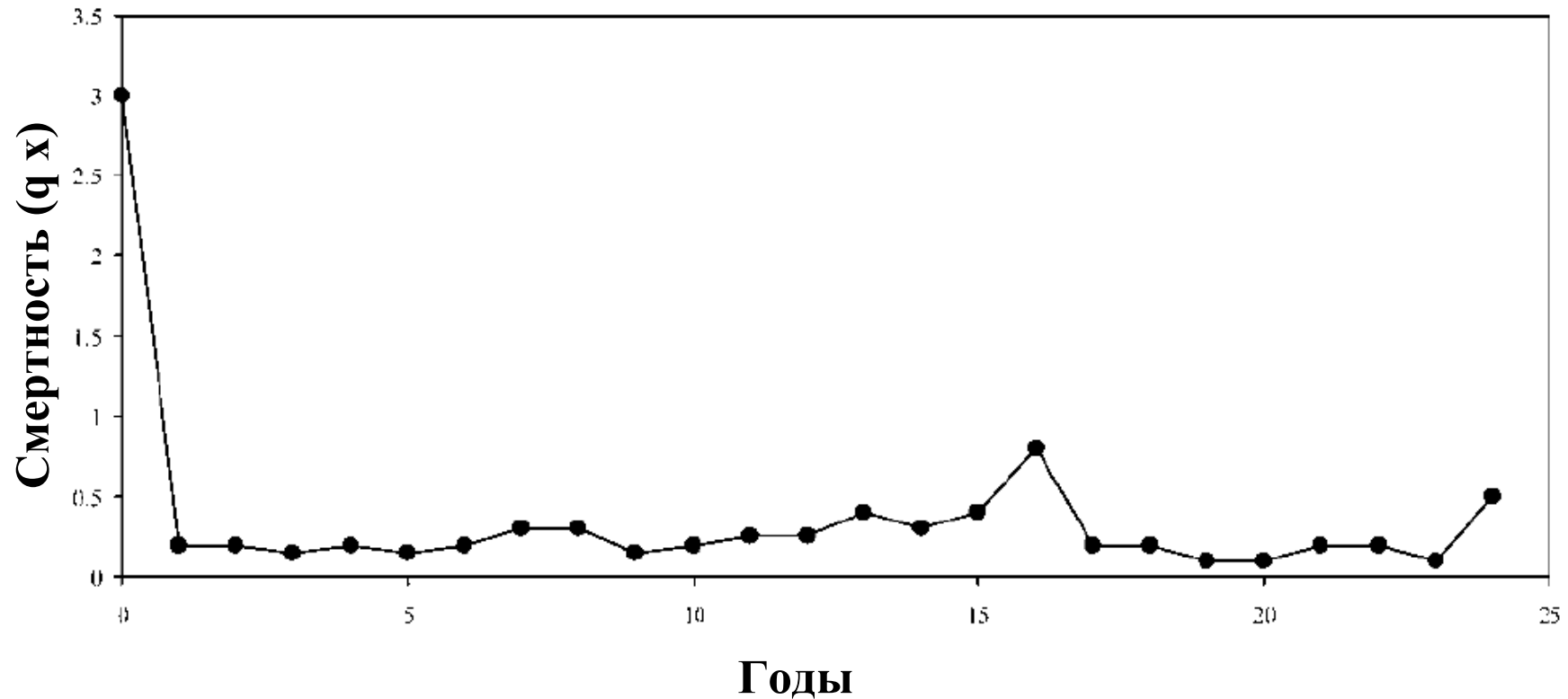
## Примеры нестареющих существ

**Голый землекоп**  
**(*Heterocephalus glaber*, по-английски naked mole rat, открыт Э. Рюппелем в 1842 г)**





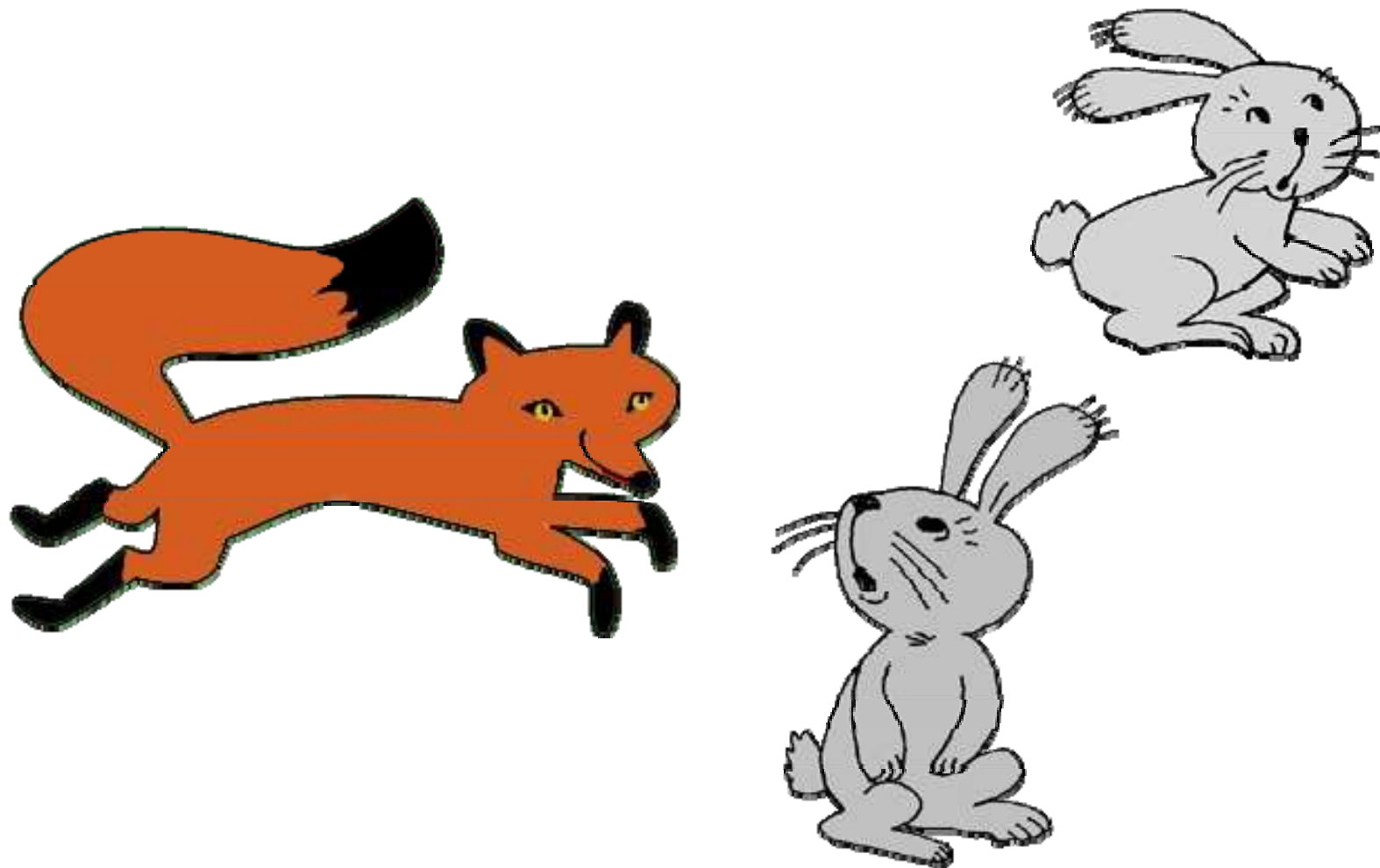
## Смертность голого землекопа в неволе не зависит от возраста.



*R. Buffenstein*

**J. Gerontol.: BIOLOGICAL SCIENCES 2005,  
Vol. 60A, No. 11, 1369–1377**

**Старение как программа, облегчающая естественный отбор, то есть способность эволюционировать.**



**Общая черта  
нестареющих животных:  
у них нет врагов.**

## **Феноптоз как особенность сексуальных отношений богомоллов**

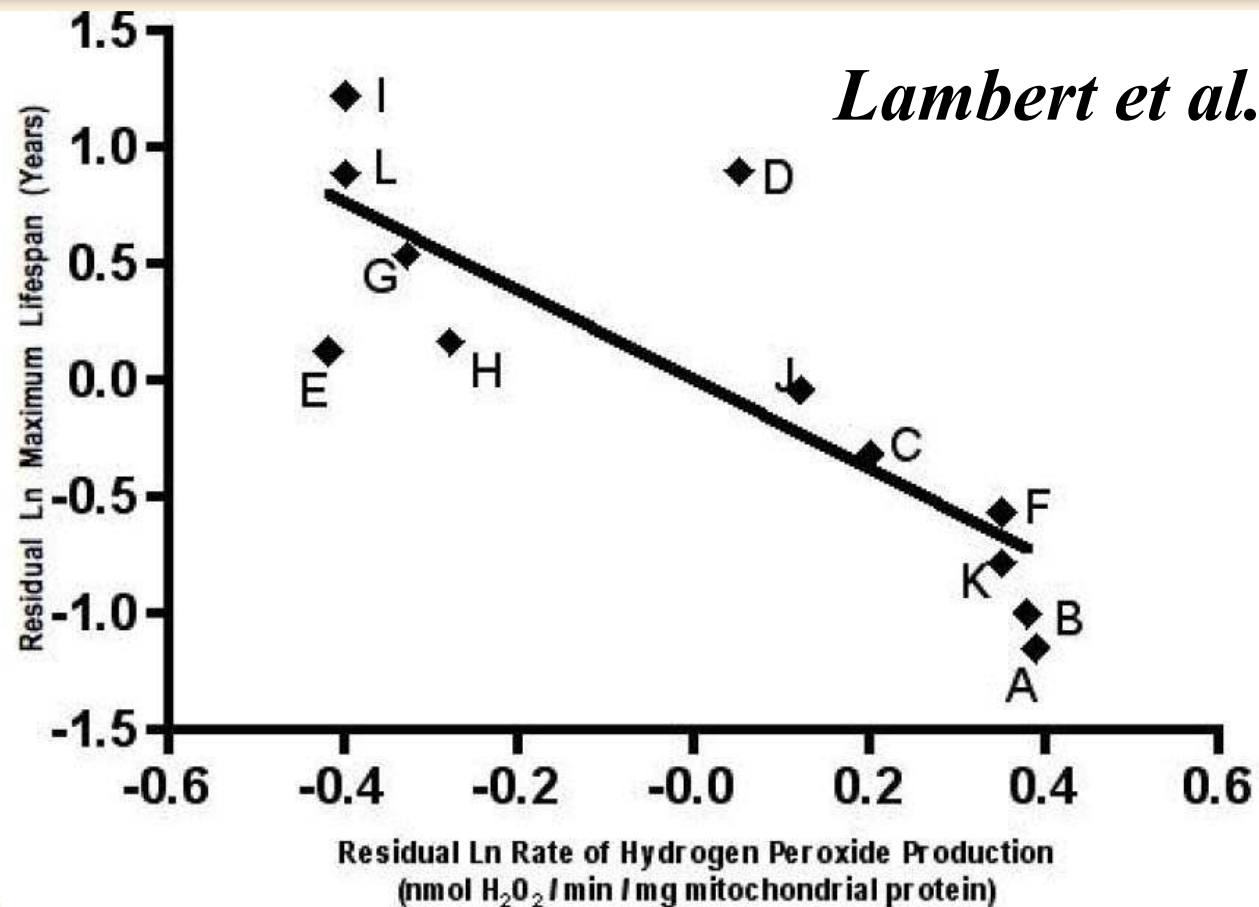
**Для семязвержения самца богомола требуется обезглавить. Эту экзекуцию производит самка. В результате самец богомола может стать отцом только раз в жизни, а следующий выводок детенышей будет иметь уже другого отца.**

**Тем самым повышается разнообразие потомства и, стало быть, ускоряется эволюция.**



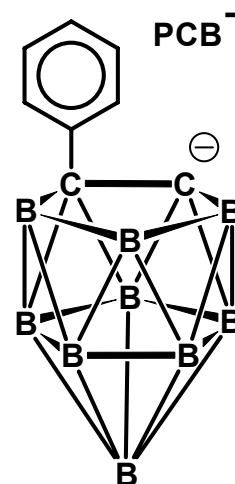
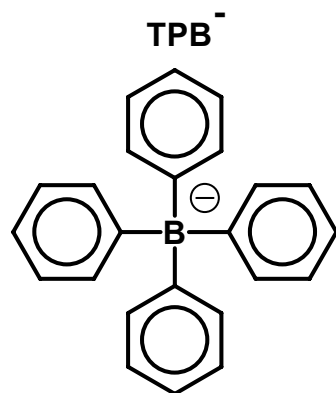


**Обратная зависимость продолжительности жизни млекопитающих и птиц от скорости образования  $H_2O_2$  при обратном переносе электронов в дыхательной цепи.**



# Проникающие ионы.

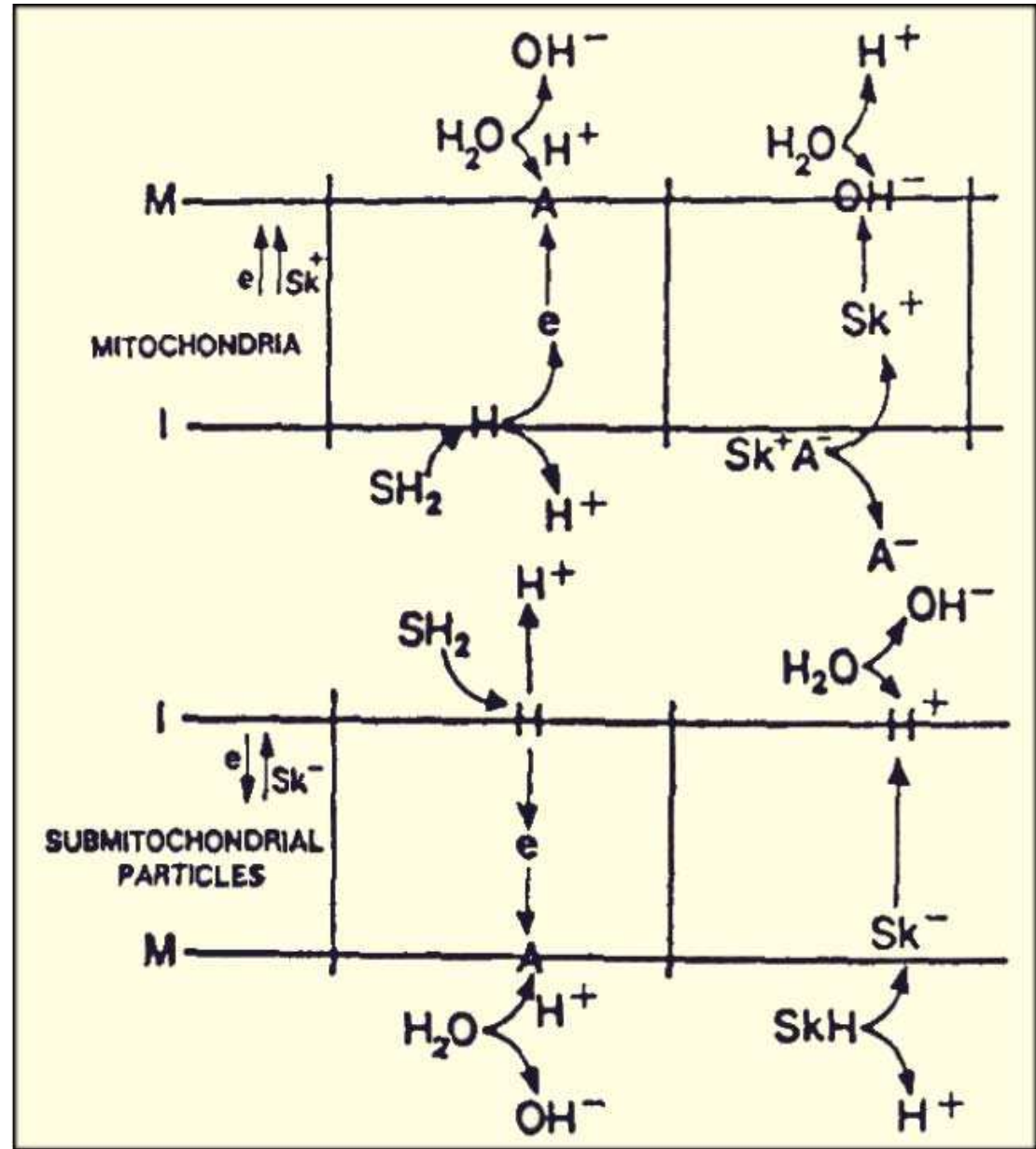
*Liberman E.A., Topali V.P., Tsofina L.M., Yasaitis A.A. and Skulachev V.P.  
Nature 222, 1076-1078, 1969*



**D.E. Green**

*The electrochemical model for energy coupling in mitochondria.*

**Biochim. Biophys. Acta 346, 27-78, 1974**



# **Гипотеза о молекуле-электровозе:**

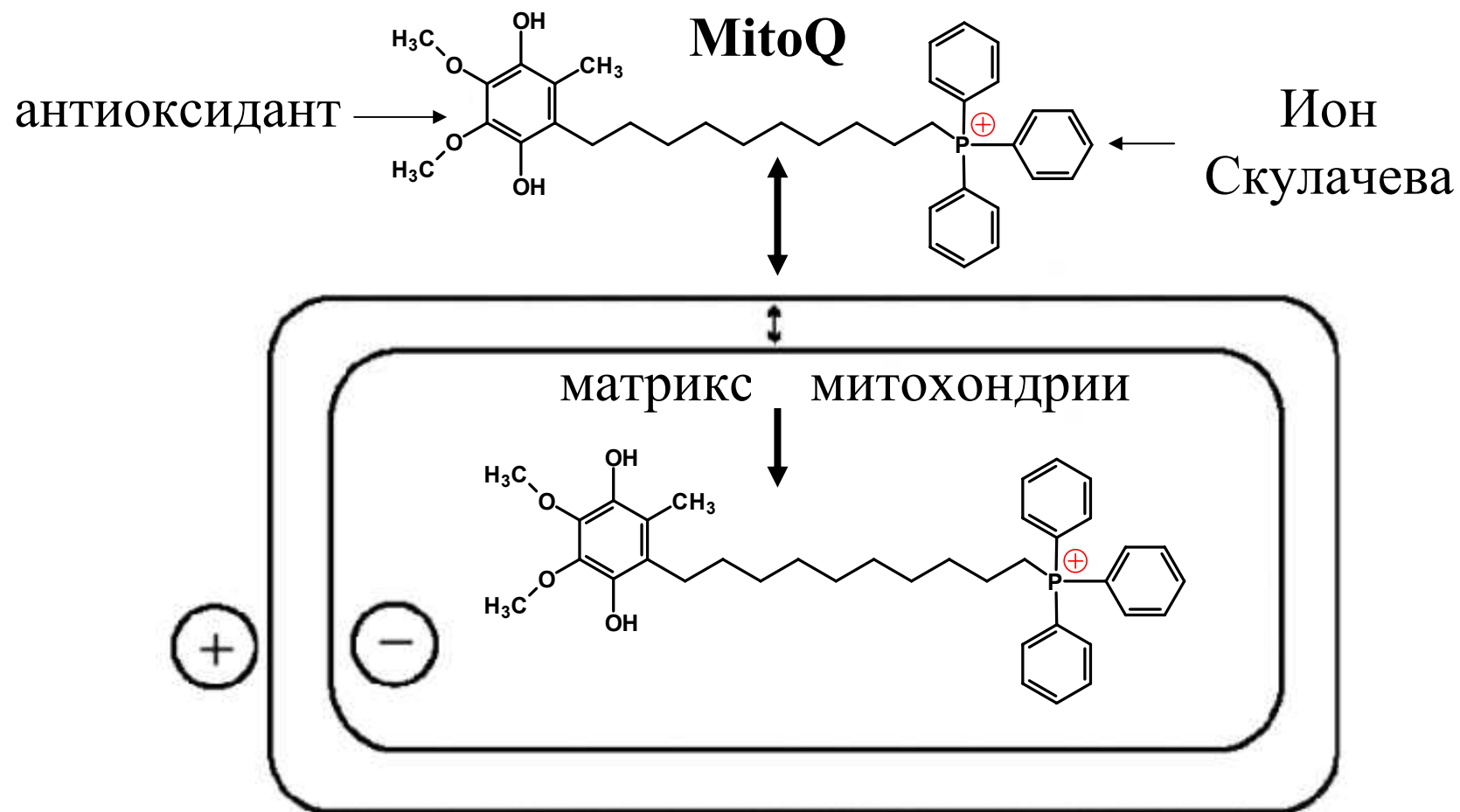
*Северин С.Е., Скулачев В.П.,  
Ягужинский Л.С.*

**Биохимия, 35, 1250-1257 (1970)**

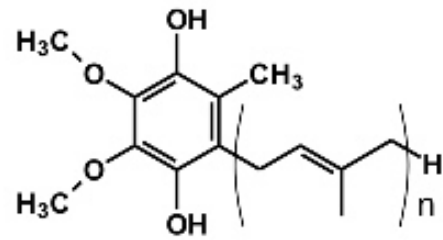


*G.F. Kelso, C.M. Porteous, G. Hughes, E.C. Ledgerwood, A.M. Gane,  
R.A.J. Smith and M.P. Murphy Ann. N.Y. Acad. Sci. 959, 263-274, 2002*

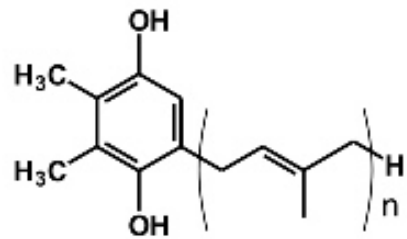
## **MitoQ: проникающий антиоксидант, адресованный в митохондри**



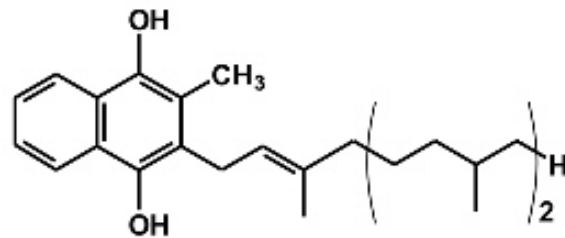
# Прооксидантные свойства MitoQ



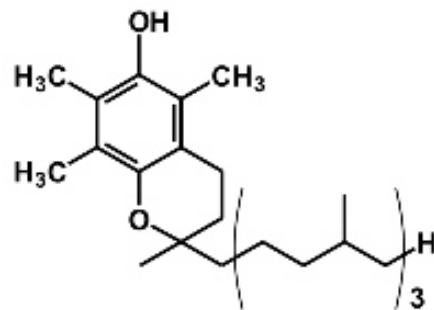
**CoQH<sub>2</sub>**



**Plastoquinol (PQH<sub>2</sub>)**

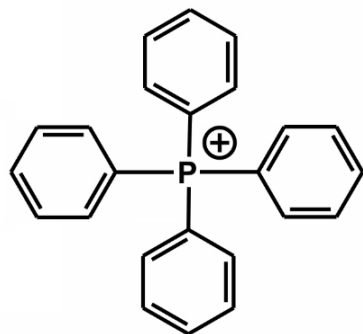


**Vit. K<sub>1</sub>**

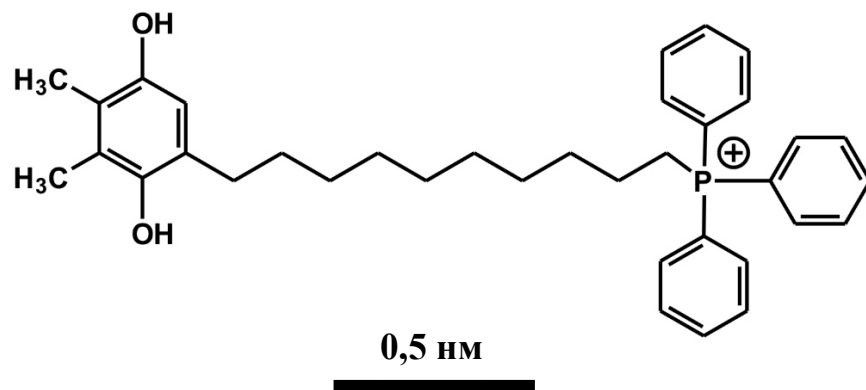


**Vit. E**

# Ионы Скулачева

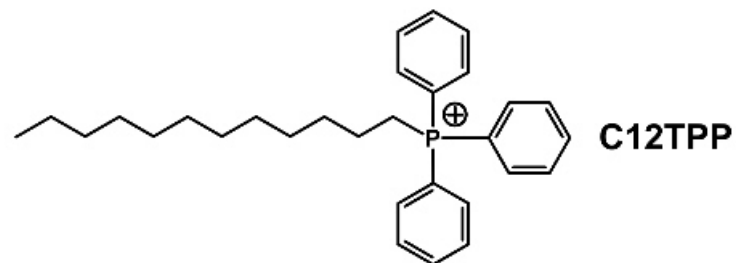
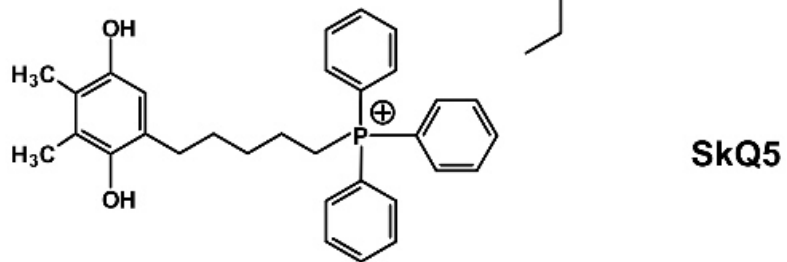
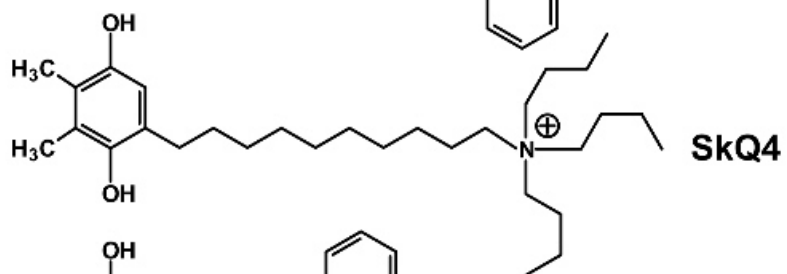
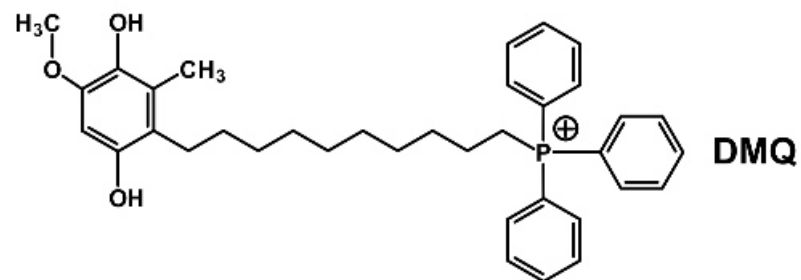
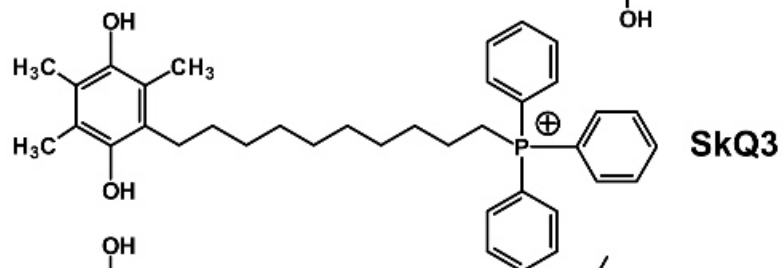
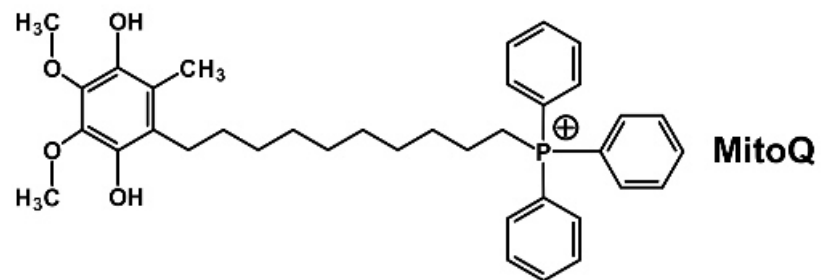
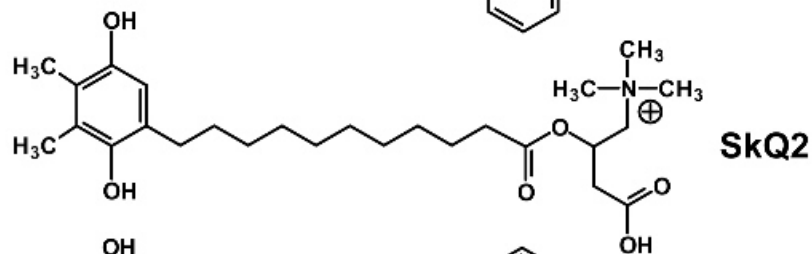
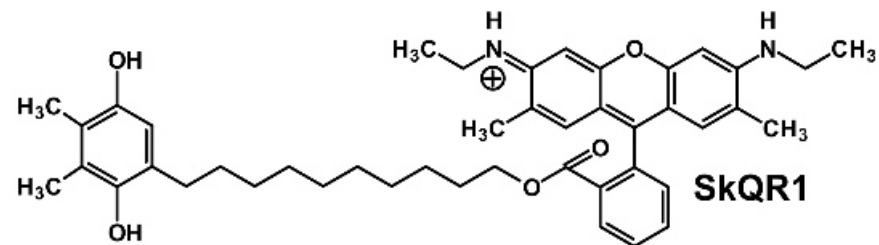
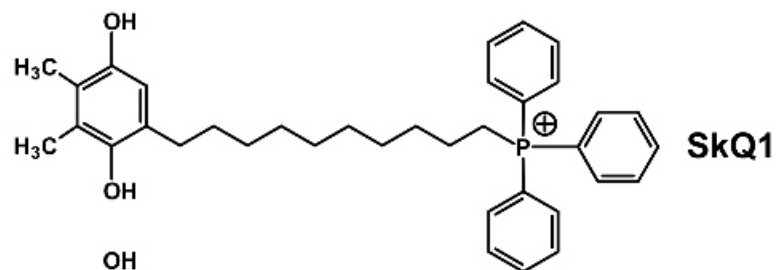


Катион  
тетрафенилфосфония  
**(«молекула-электровоз»)**.  
1969, «Nature»: открытие  
проникающих ионов в  
НИИ ФХБ им.  
Белозерского МГУ.



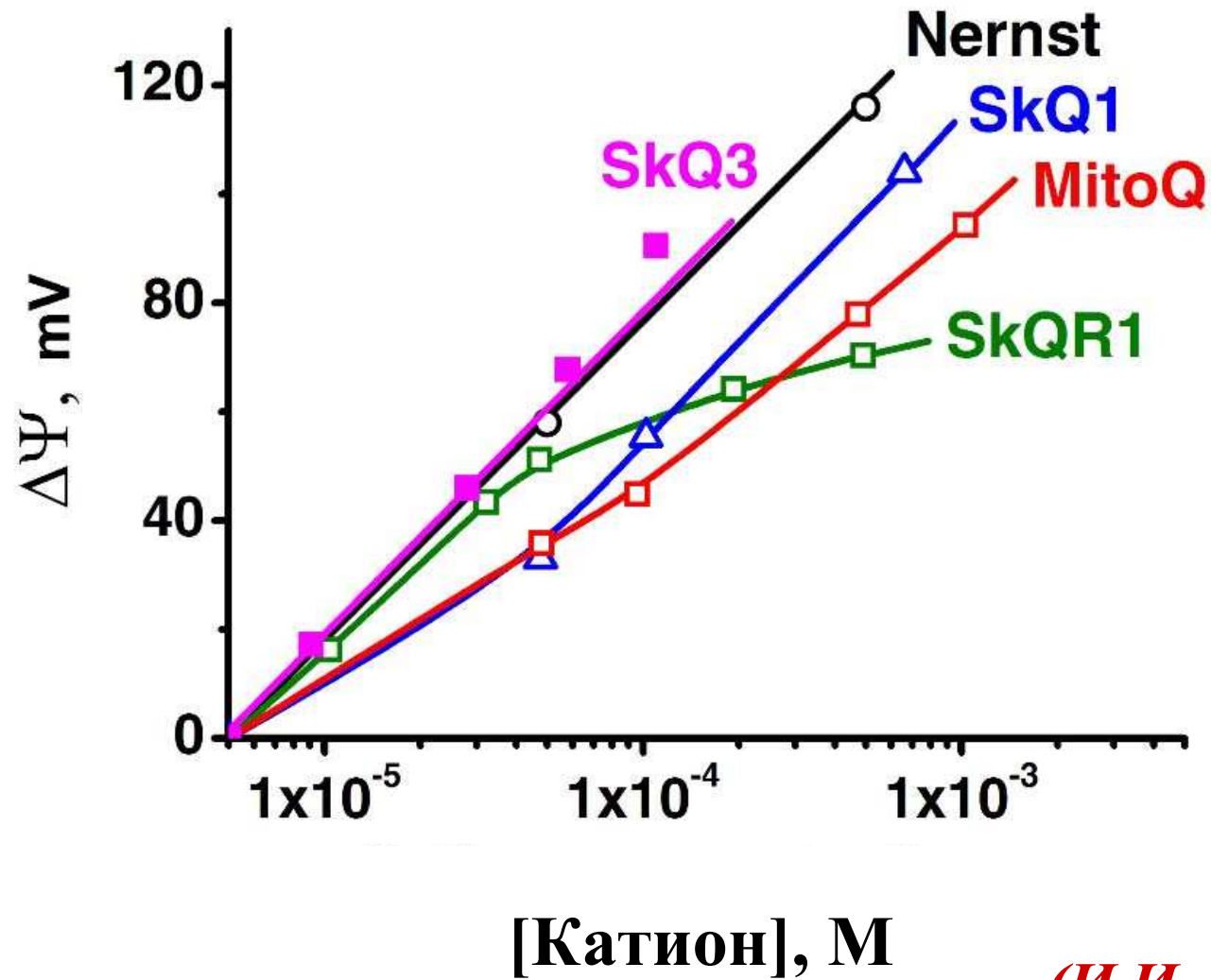
SkQ1 – митохондриально-  
адресованный  
антиоксидант (к **молекуле-  
электровозу** присоединен  
«груз» - антиоксидант  
**пластохинон**). 2005,  
Патент РФ №2318500.





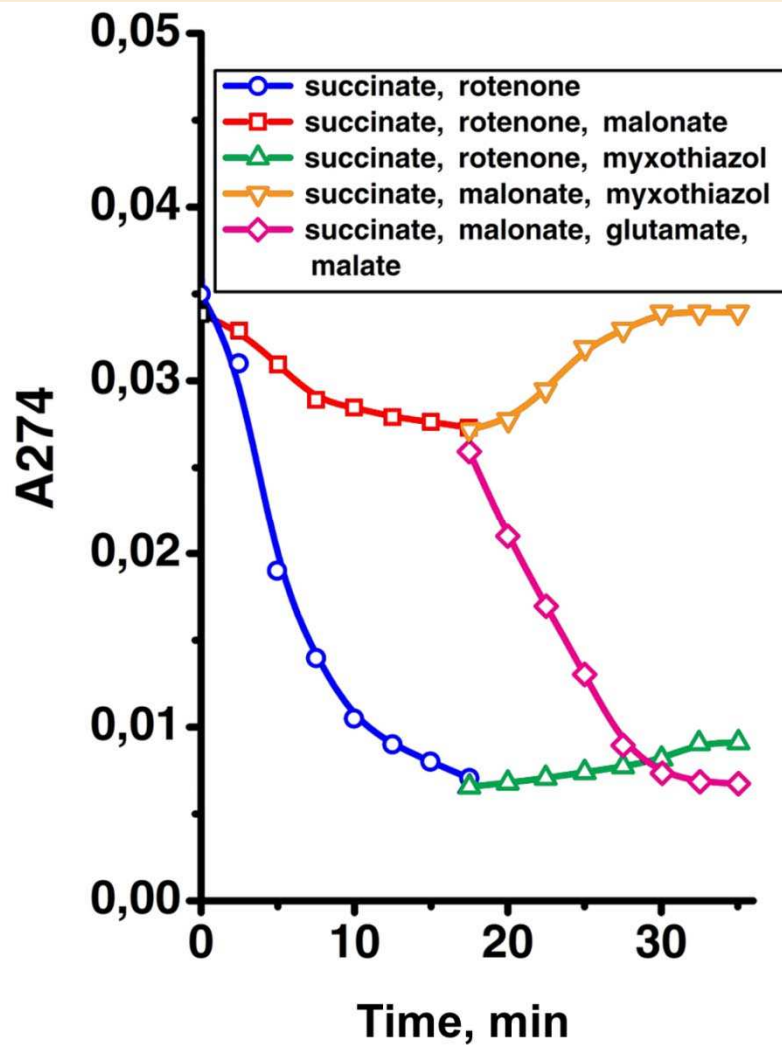
*Г. Коршунова*

## Проникающие катионы генерируют диффузионный потенциал на бислойных липидных мембранах

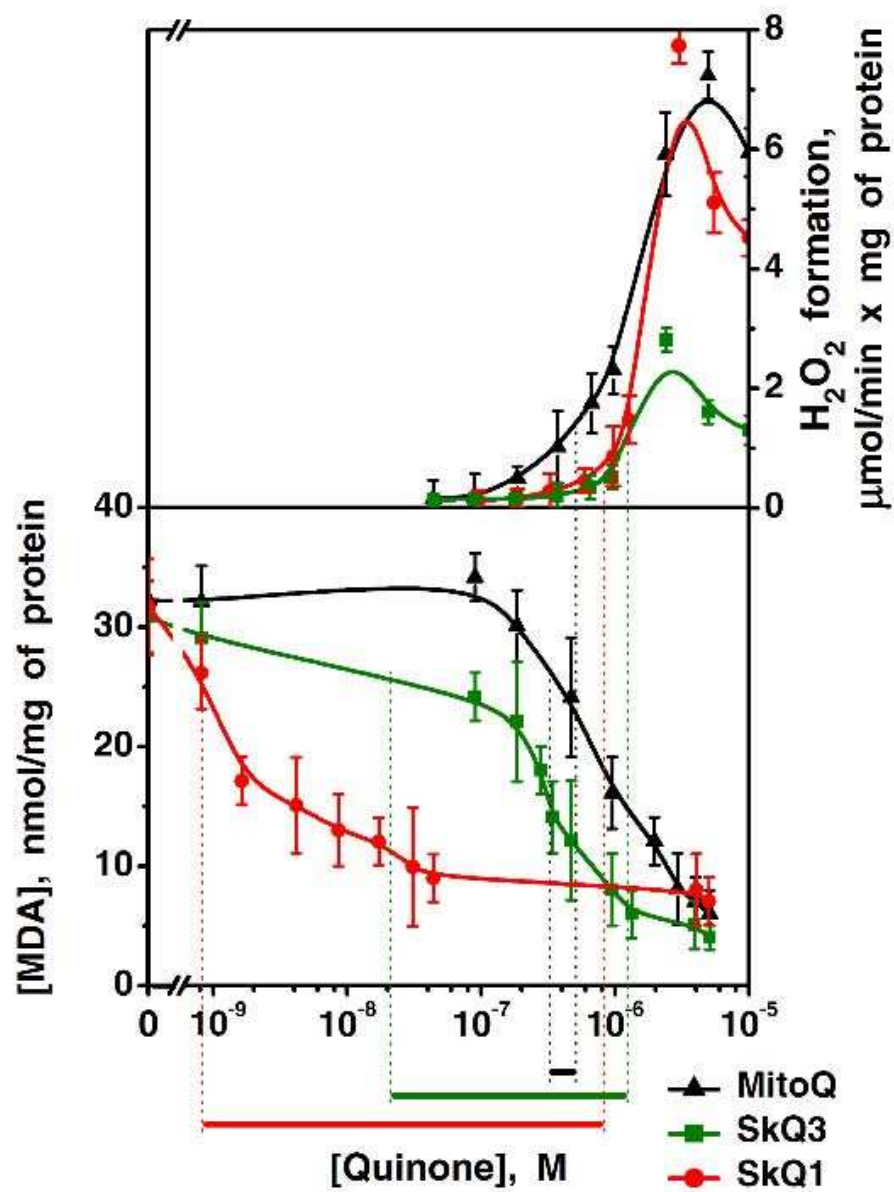


*(И.И. Северина)*

# SkQ1 восстанавливается дыхательной цепью митохондрий



*(М.Ю. Высоких)*



**Анти- и про-  
оксидантная  
активность SkQ1,  
SkQ3 и MitoQ  
в митохондриях  
сердца крысы.**

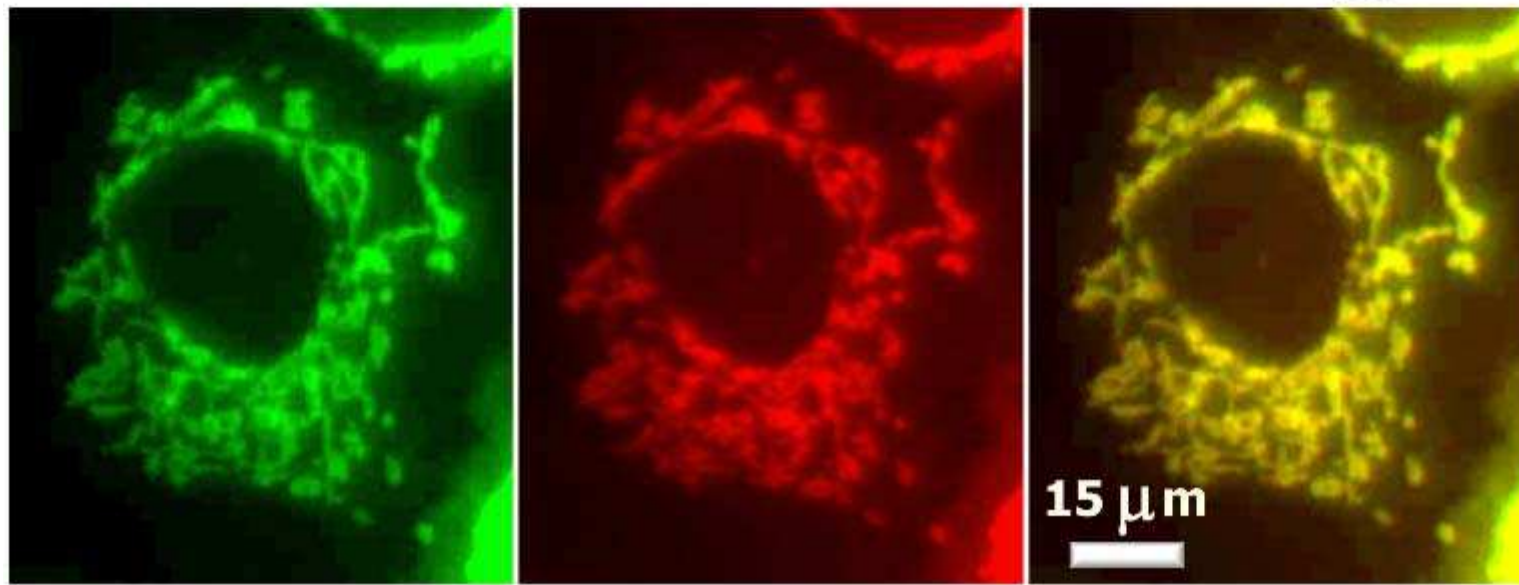
*(М.Ю. Высоких)*

# SkQ специфически прокрашивает митохондрии в клетках HeLa

Mito-YFP

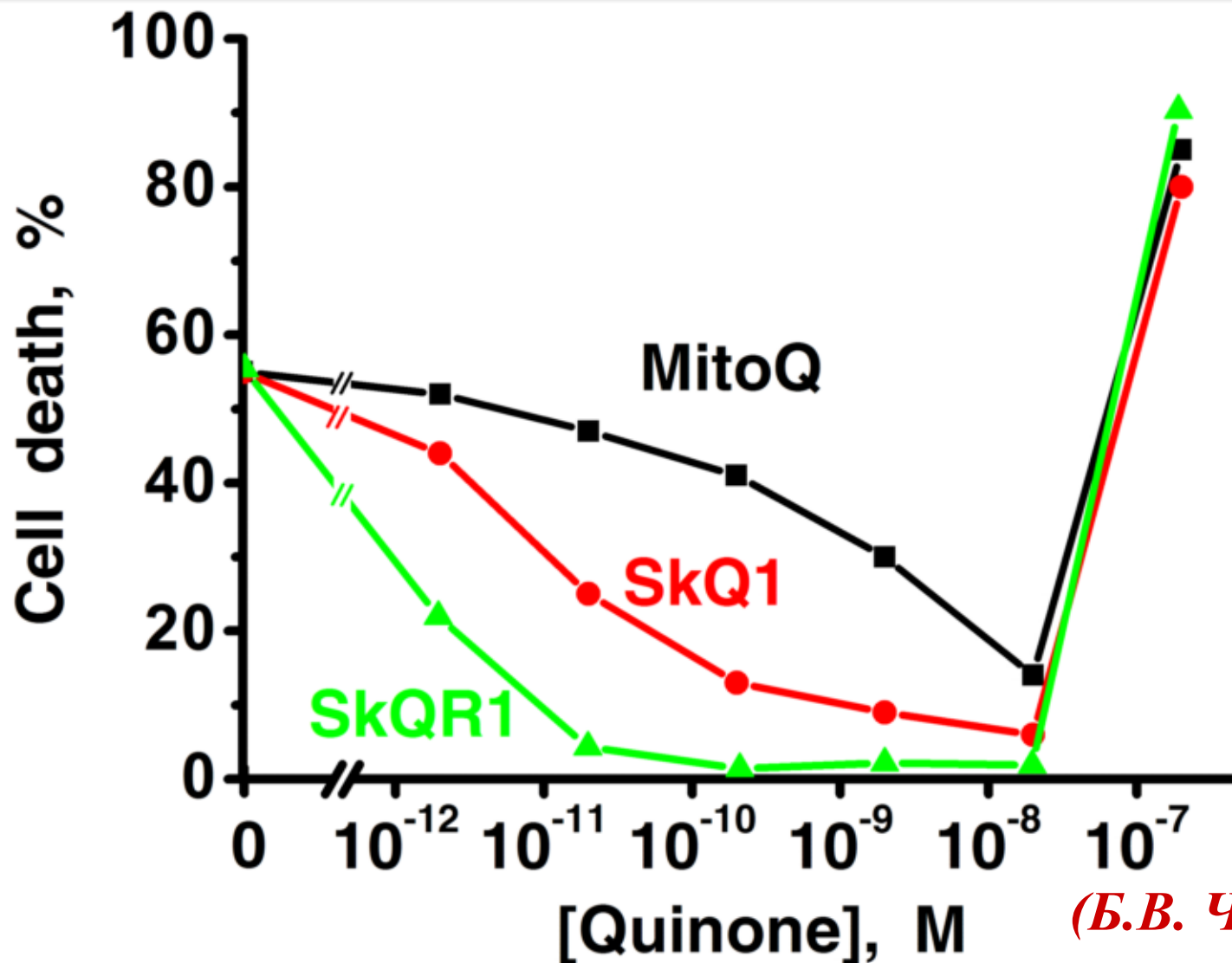
SkQR1

merge



*(Б.В. Черняк)*

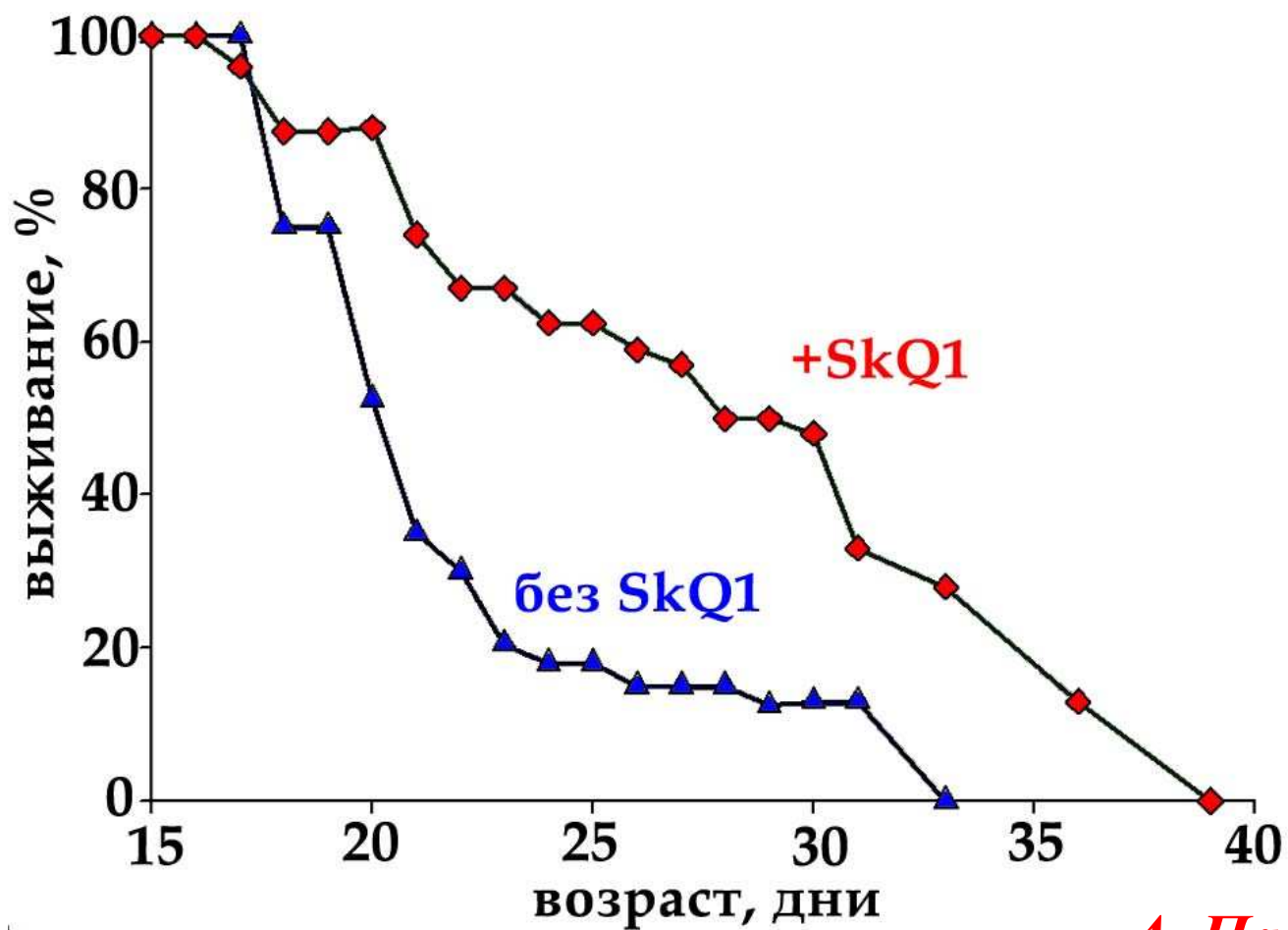
# SkQ тормозит апоптоз фибробластов человека, вызванный H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



*(Б.В. Черняк)*

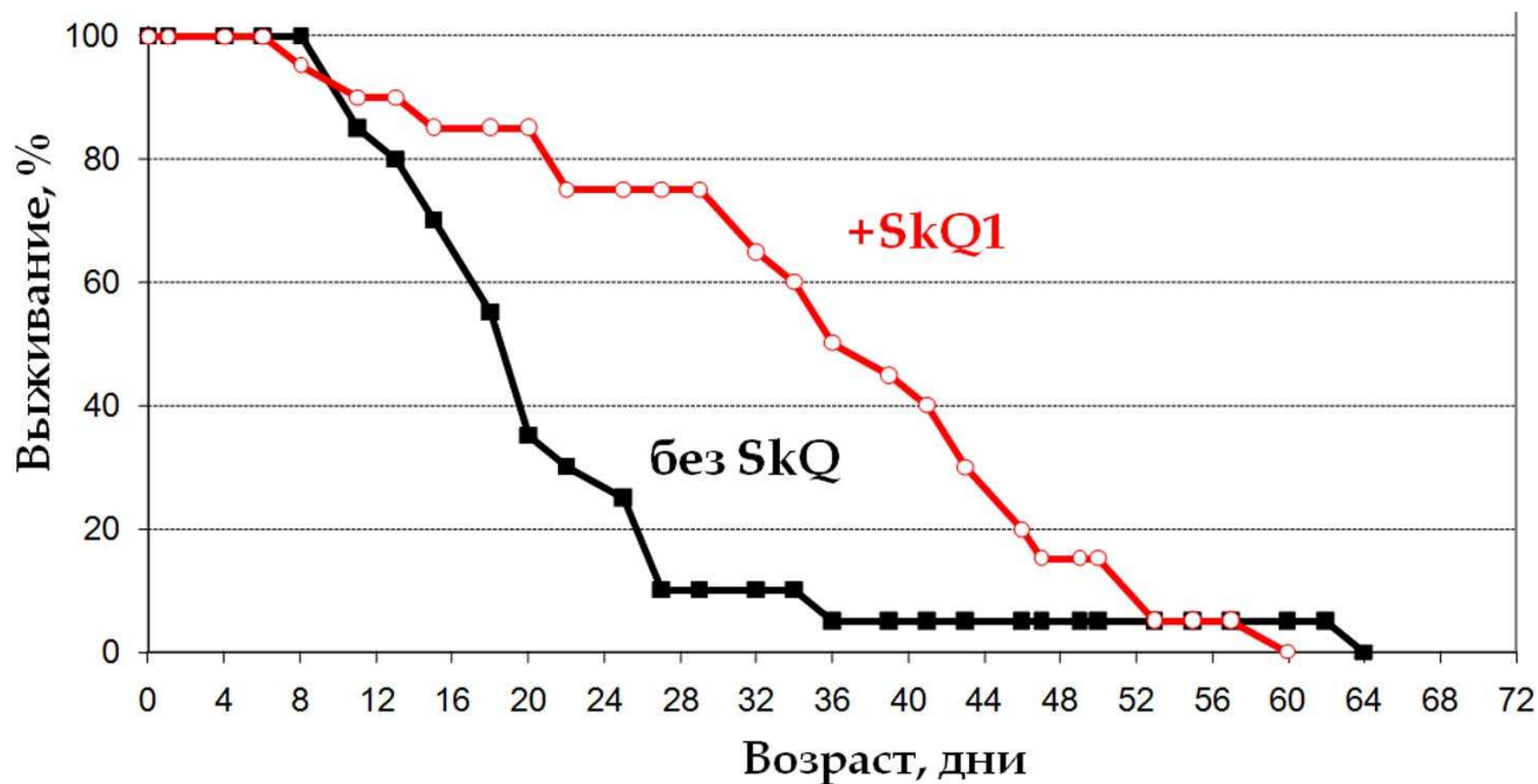


# SkQ1 увеличивает продолжительность жизни гриба подоспоры



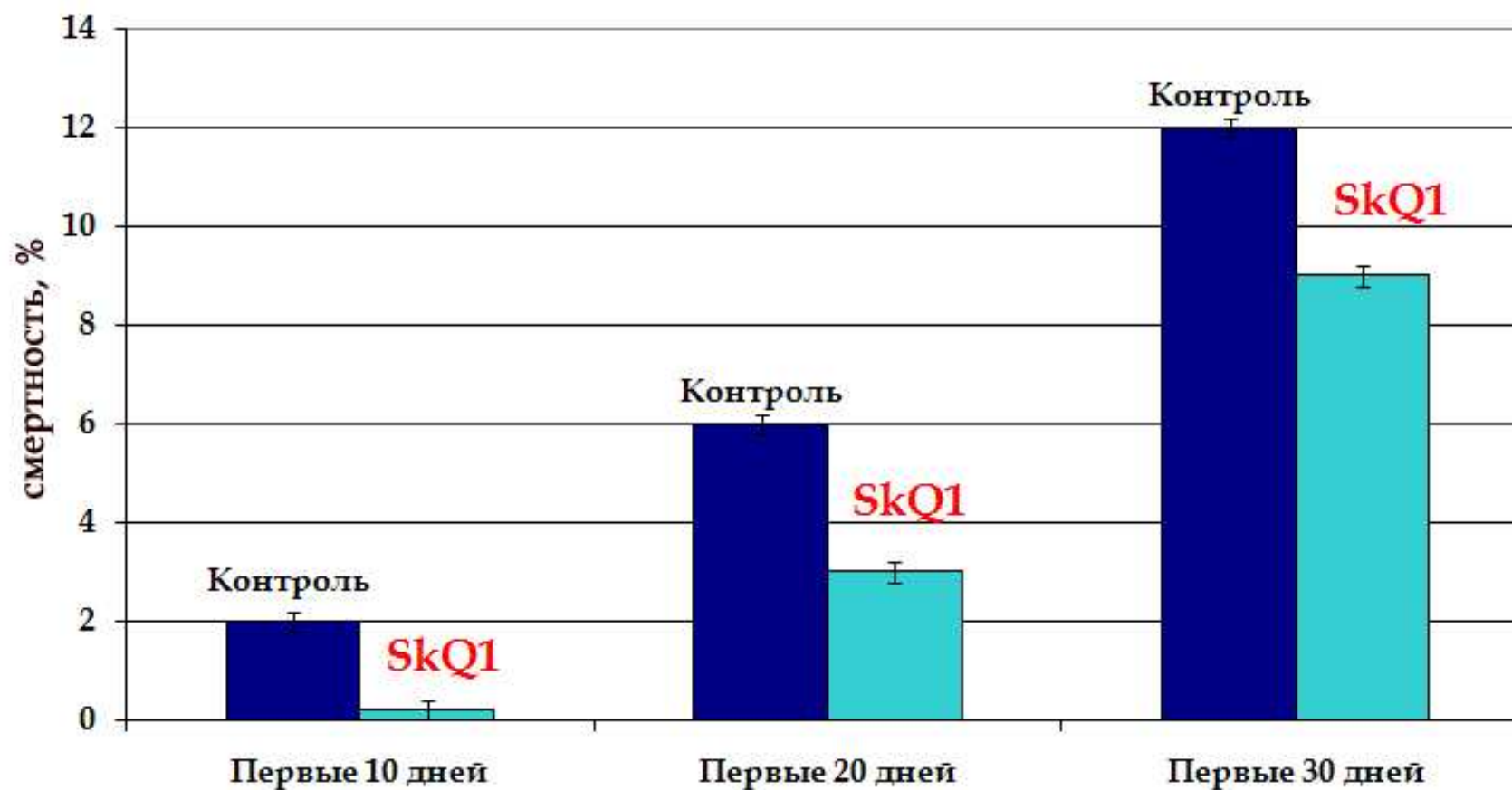
*А. Пантелеева*

# SkQ1 увеличивает продолжительность жизни рачков *Ceriodaphnia affinis*



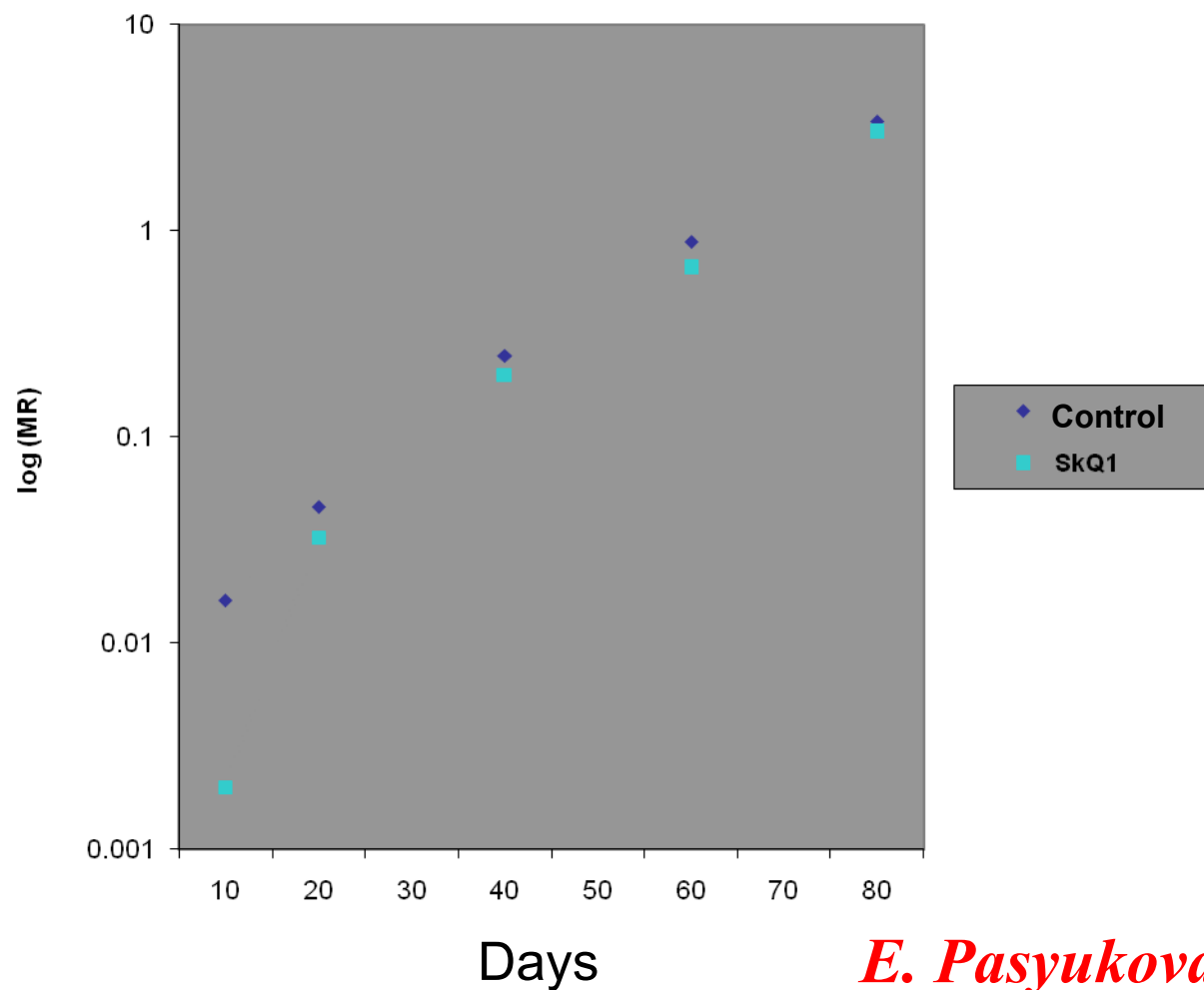
*О. Филенко*

# SkQ1 увеличивает продолжительность жизни мух *Drosophila melanogaster*

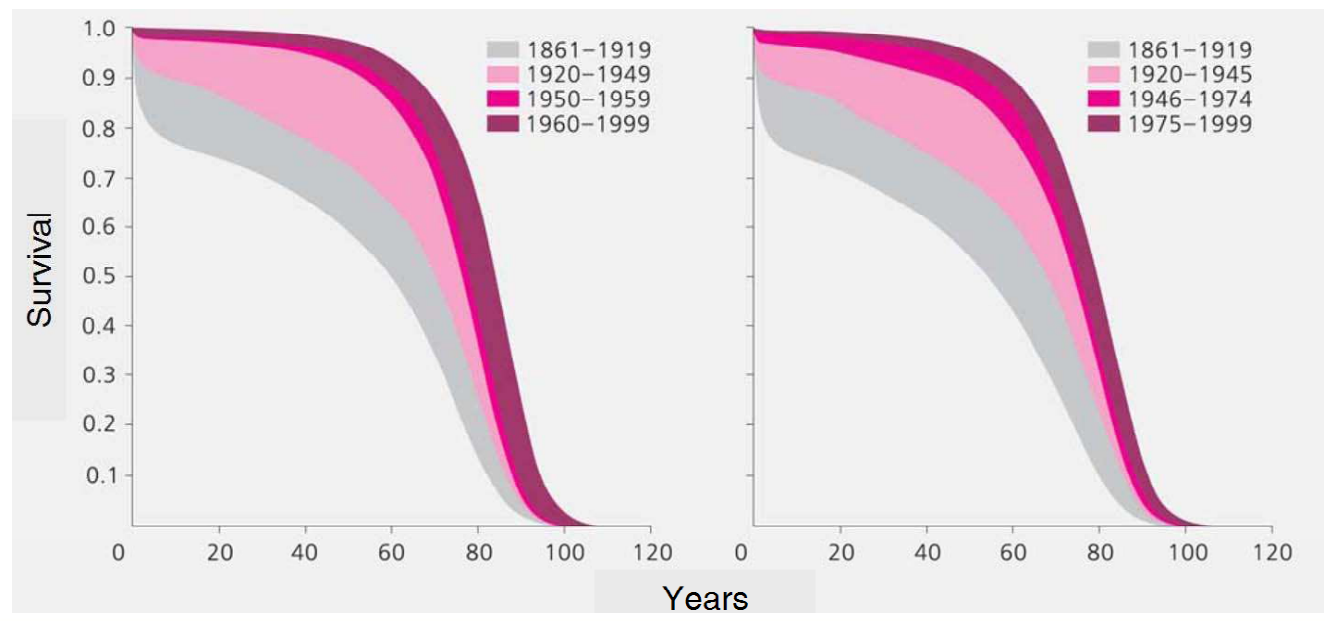
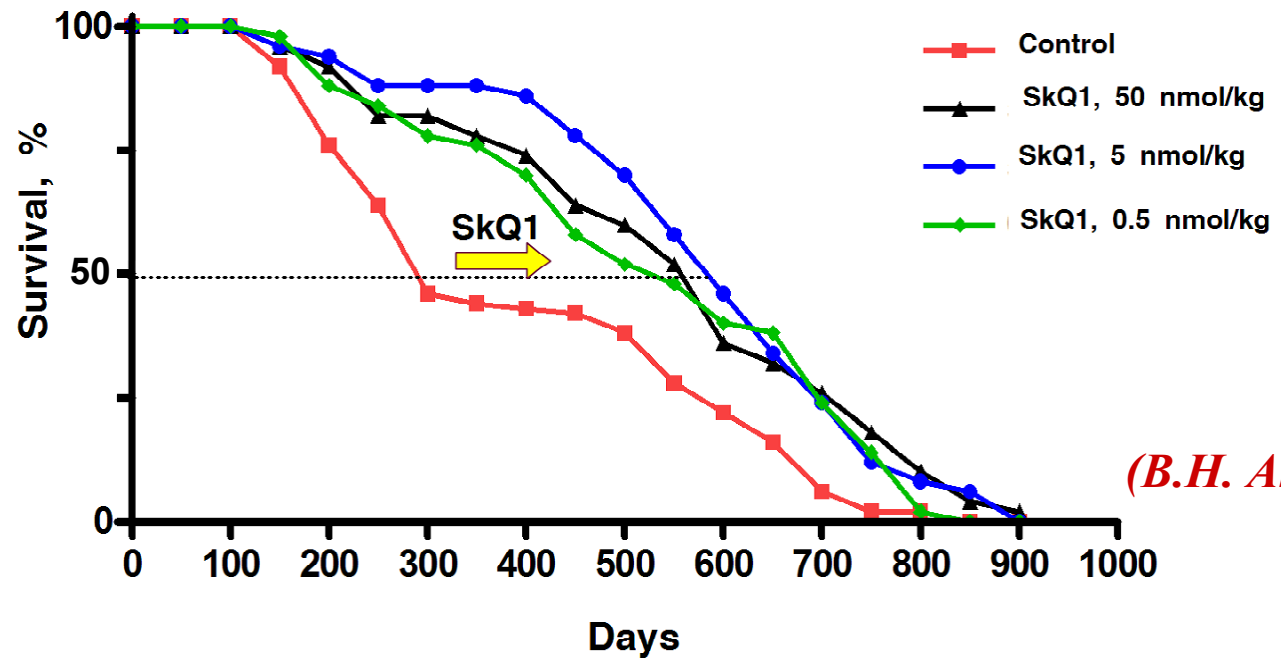


*Е. Пасюкова*

# Effect of SkQ1 on mortality rate of *D.melanogaster*



*E. Pasyukova*



**Мышь, 0.5 nM SkQ.  
630 дней.**

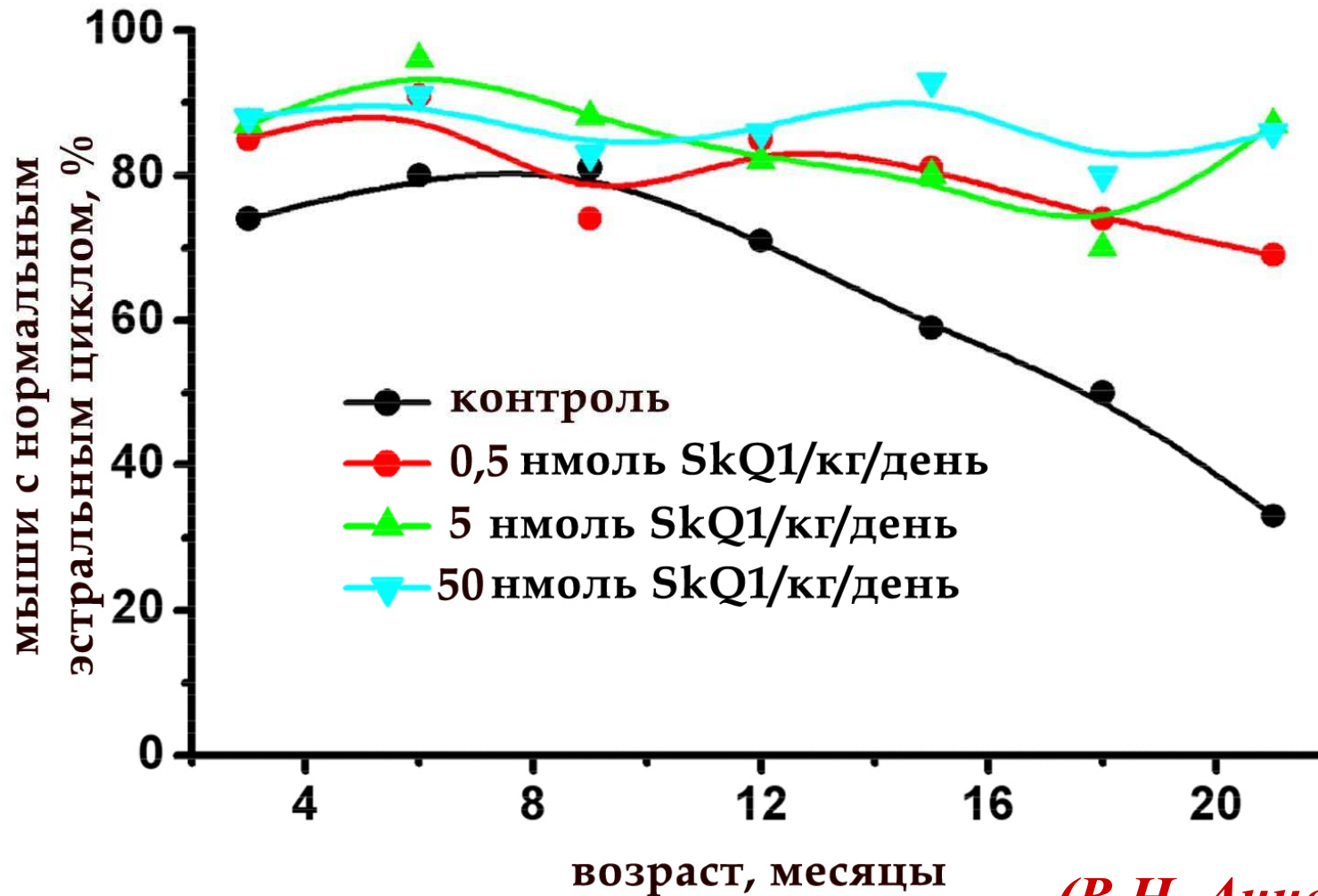
**Контрольная мышь.  
630 дней.**



***(В.Н. Анисимов)***

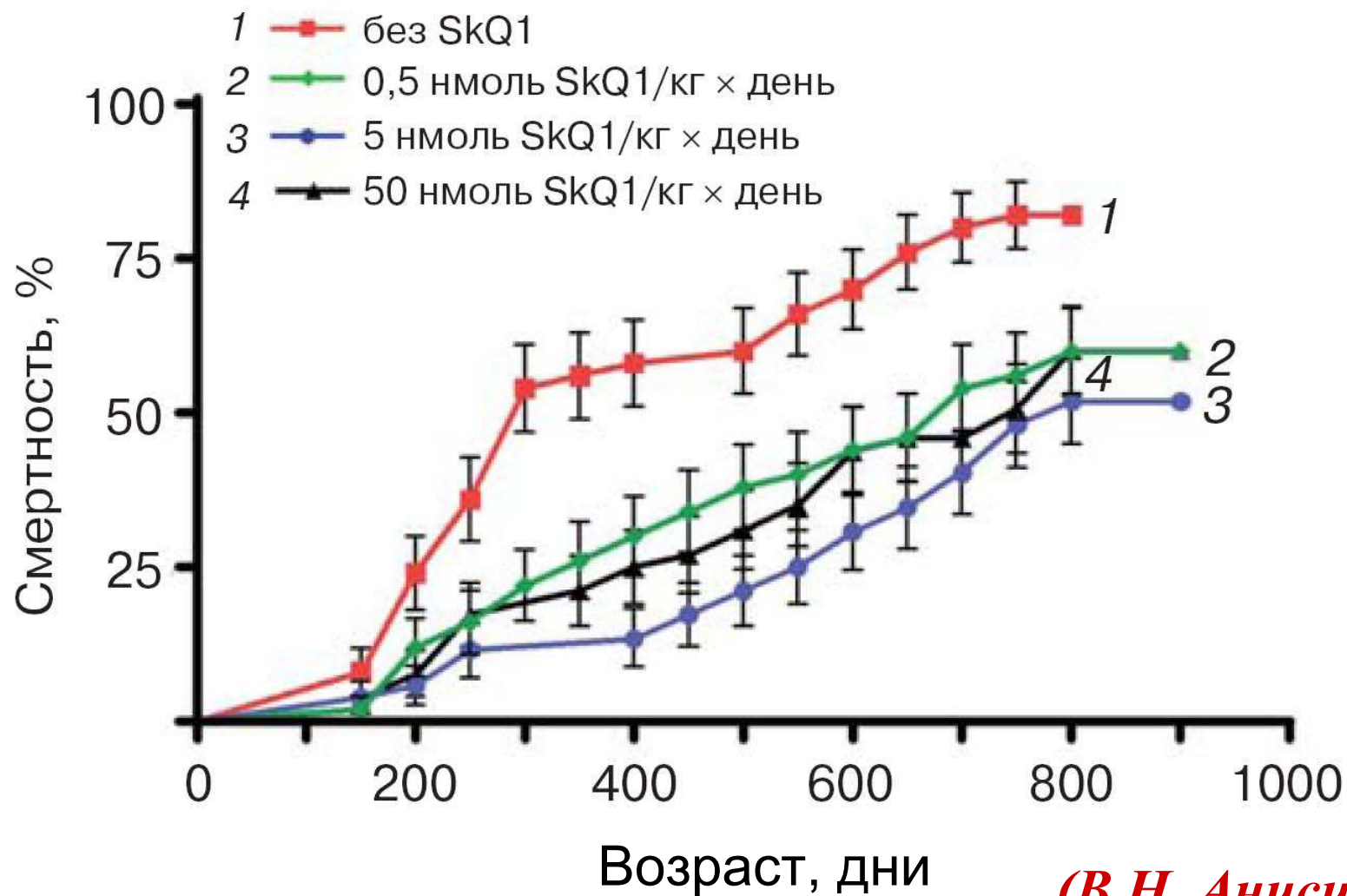


## SkQ предотвращает исчезновение эстральных циклов у мышей



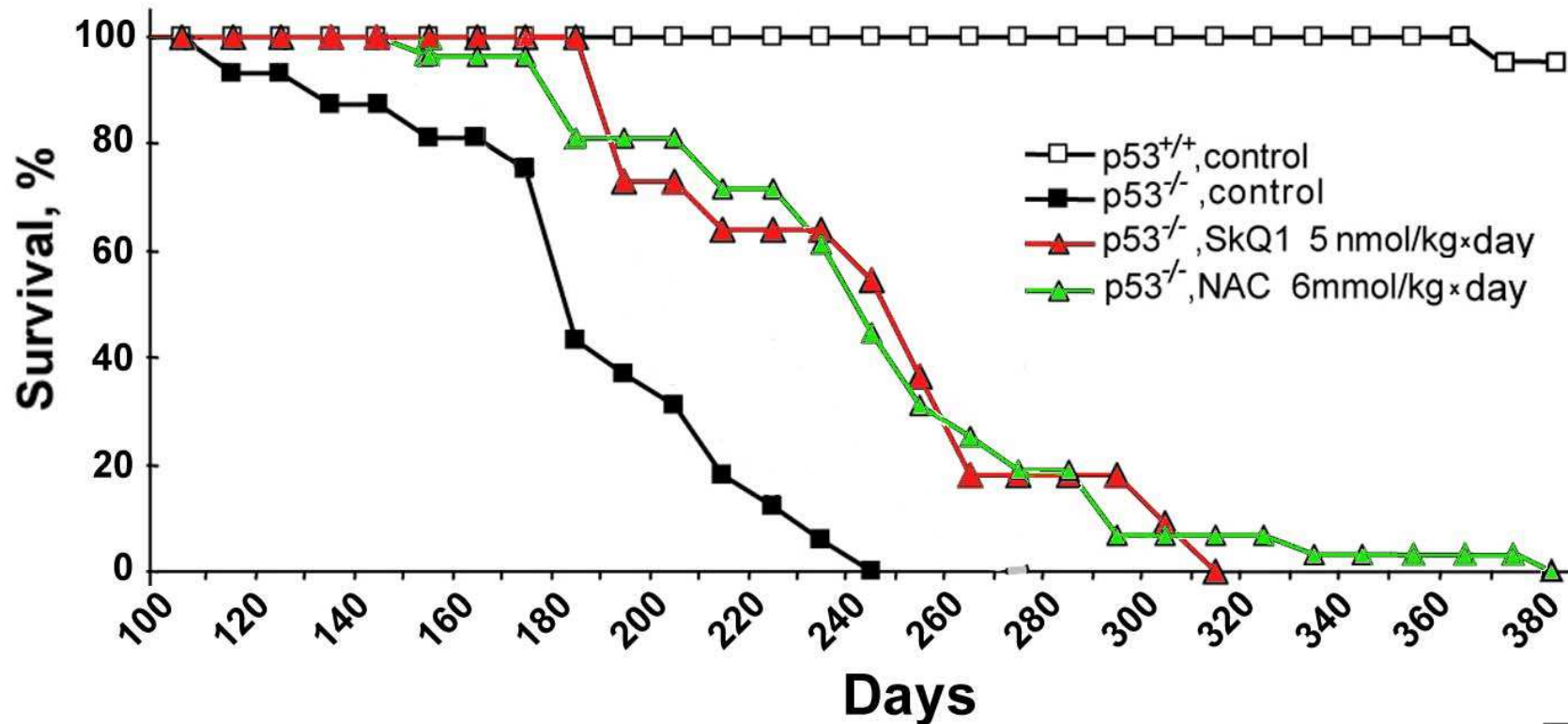
*(В.Н. Анисимов)*

## Возрастная смертность мышей SHR по причинам отличным от рака



*(В.Н. Анисимов)*

**SkQ1 продлевает жизнь мышей без белка p53 в  
концентрациях, в 1 200 000 раз меньших,  
чем неадресованный антиоксидант  
N-ацетилцистеин.**



*(Б.П. Копнин)*

# Контрольные и опытные мыши

**SkQ**

**без SkQ**



**(А.Рязанов)**  
**Принстон, США**



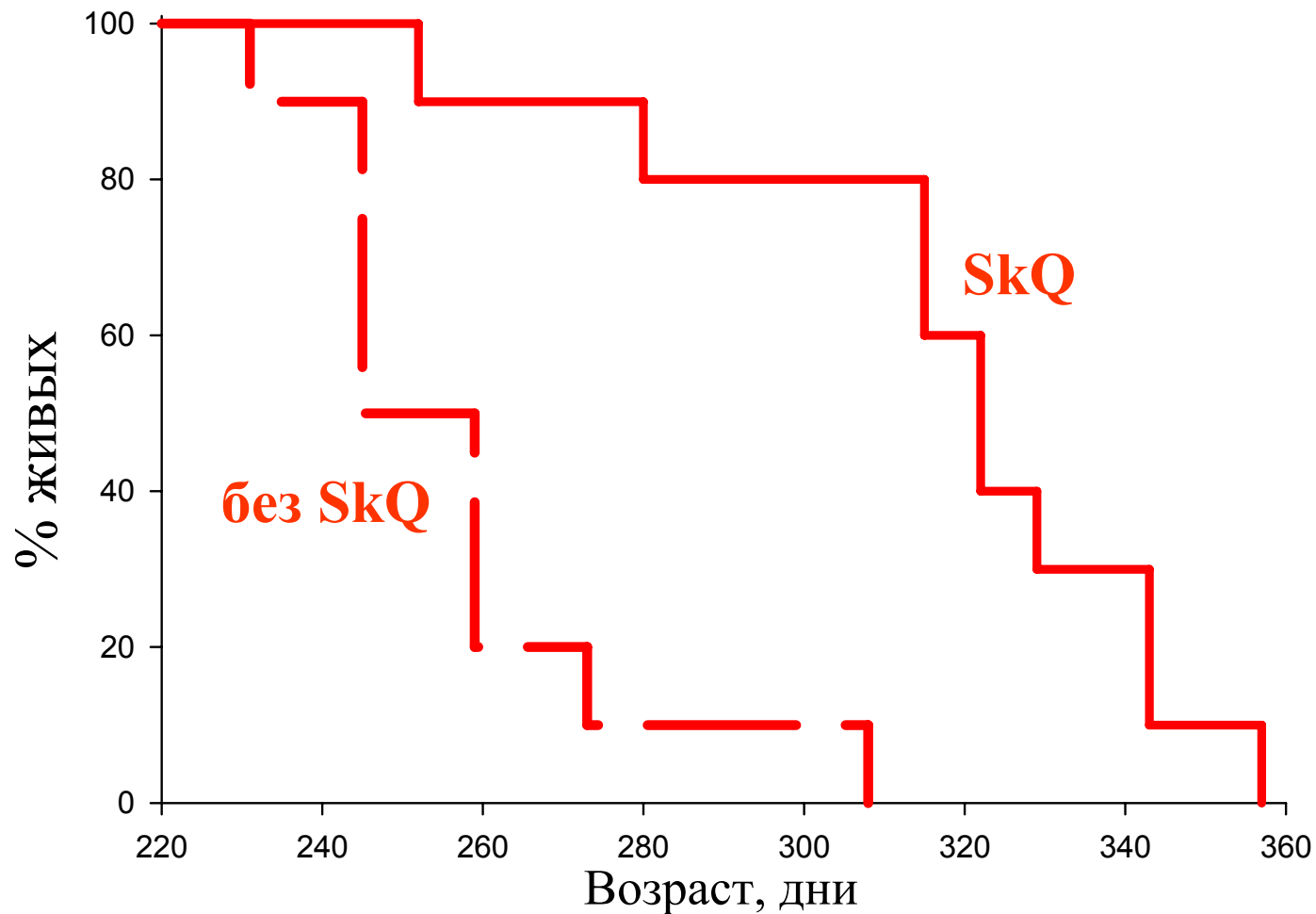
**без SkQ**



**SkQ**

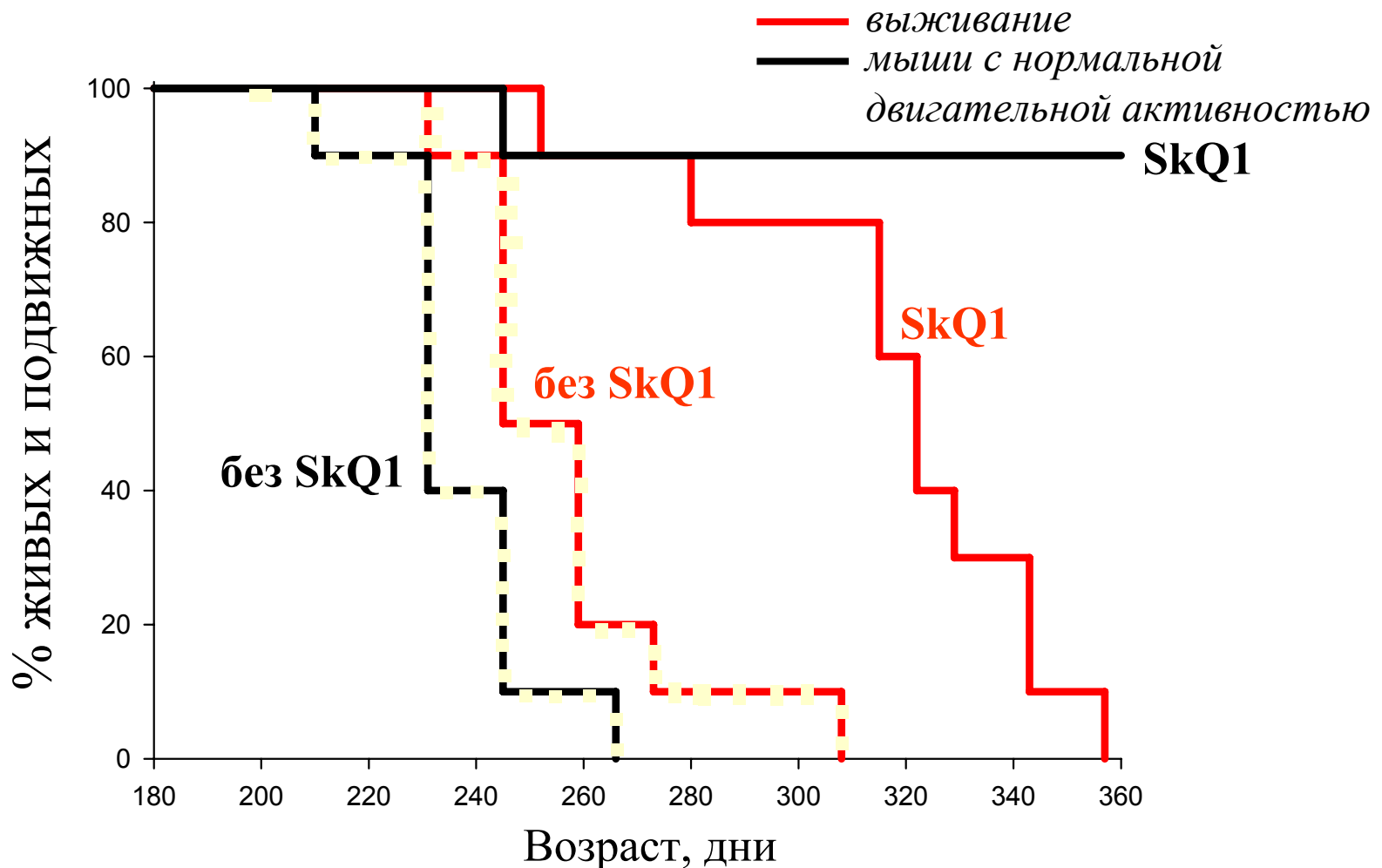
**(Б.Кэннон)**  
**Стокгольм,  
Швеция**

**SkQ1 предотвращает преждевременную гибель мышей мутантных по корректорской функции митохондриальной ДНК-полимеразы (18°C)**



*I.Schabalina, R.Csikasz, B.Cannon, J.Nedergaard, A.Pustovidko,  
Z.Rozhdestvenskaya, M.Vyssokikh, V.Skulachev*

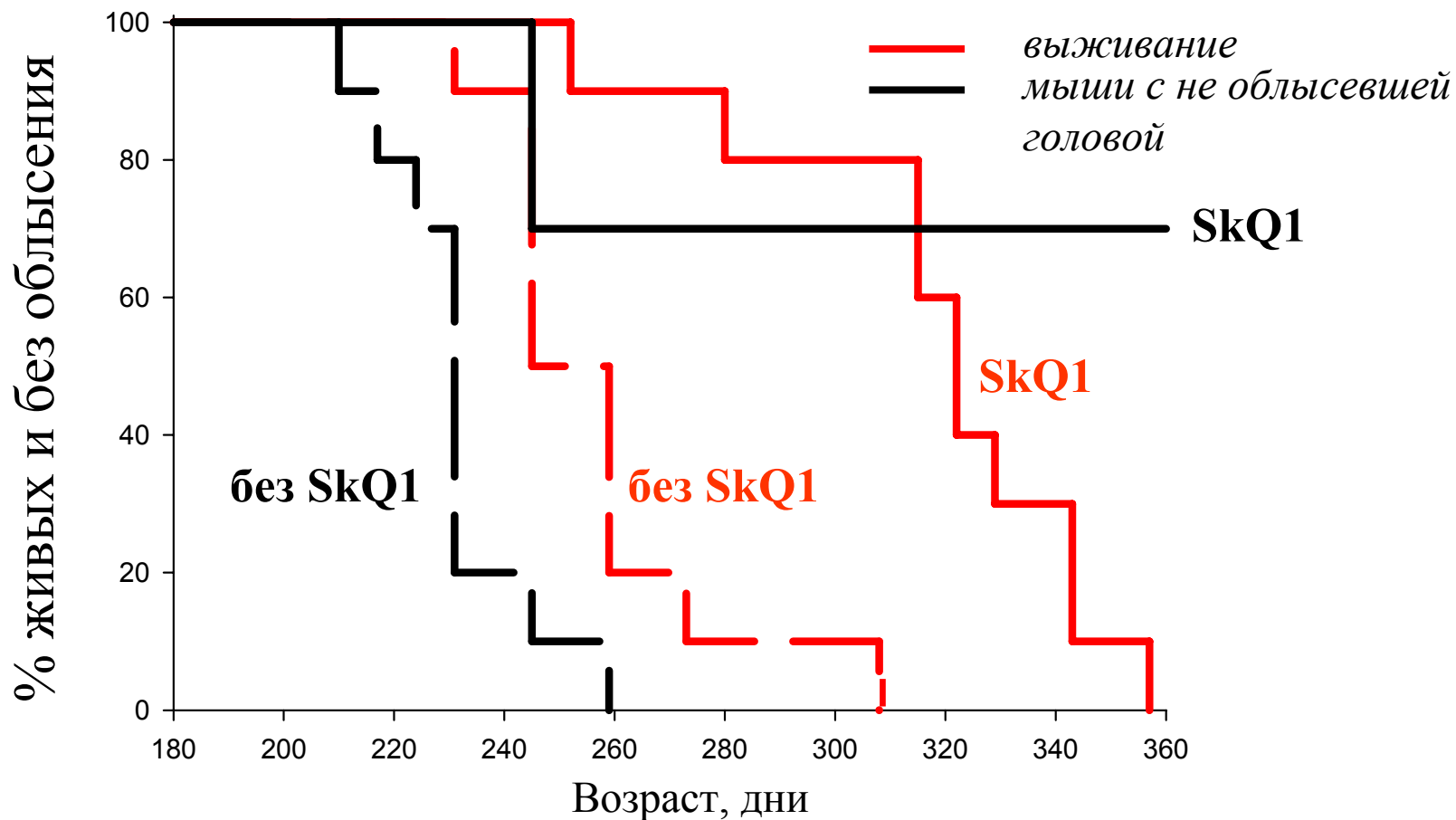
**SkQ1 предотвращает появление ступора у мышей, мутантных по корректорской функции митохондриальной ДНК-полимеразы**



*I.Schabalina, R.Csikasz, B.Cannon, J.Nedergaard, A.Pustovidko,  
Z.Rozhdestvenskaya, M.Vyssokikh, V.Skulachev*

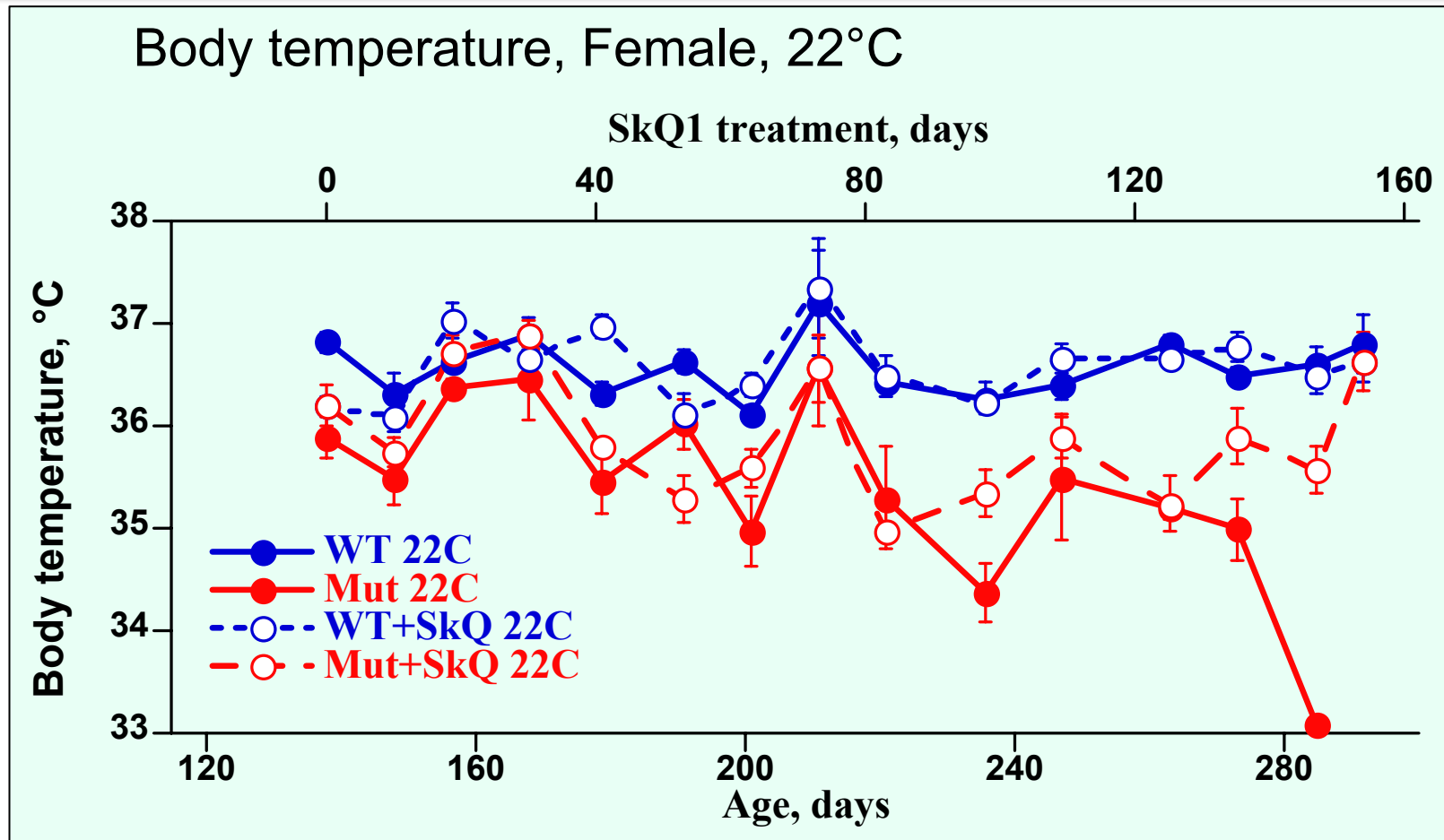


**SkQ1 предотвращает облысение головы мышей, мутантных по корректорской функции митохондриальной ДНК-полимеразы**



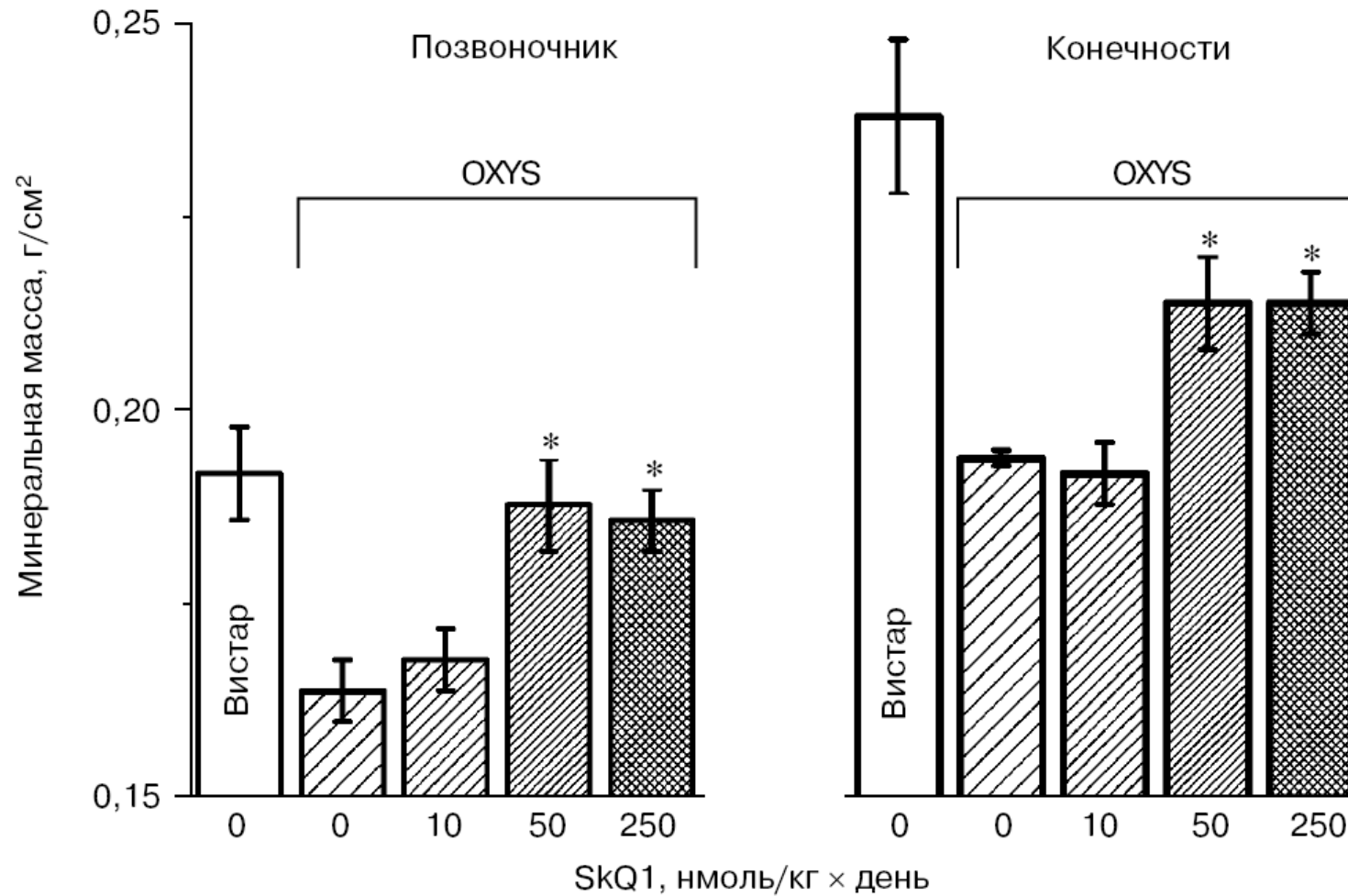
*I.Schabalina, R.Csikasz, B.Cannon, J.Nedergaard, A.Pustovidko,  
Z.Rozhdestvenskaya, M.Vyssokikh, V.Skulachev*

**SkQ1 предотвращает падение температуры тела мышей,  
мутантных по корректорской функции митохондриальной ДНК-  
полимеразы**



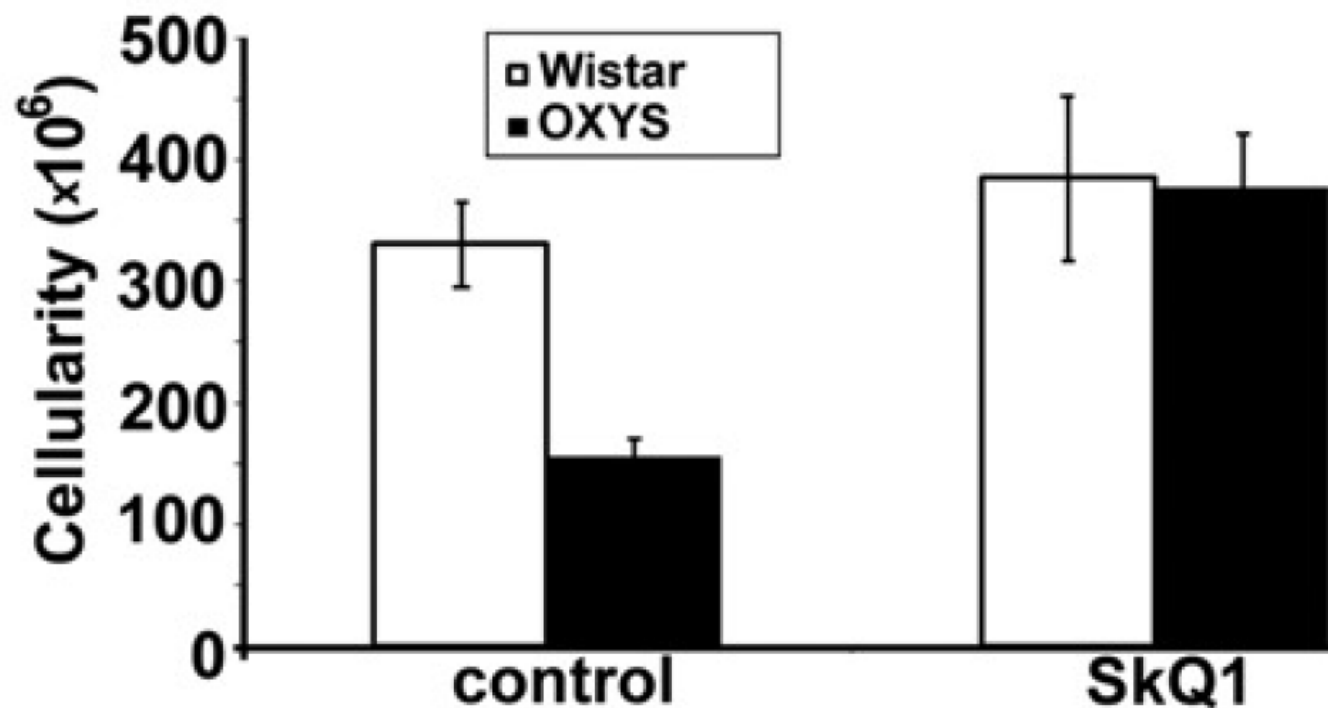
*I.Schabalina, R.Csikasz, B.Cannon, J.Nedergaard, A.Pustovidko,  
Z.Rozhdestvenskaya, M.Vyssokikh, V.Skulachev*

## Показатели минеральной массы костей у крыс OXYS на фоне приема SkQ1.



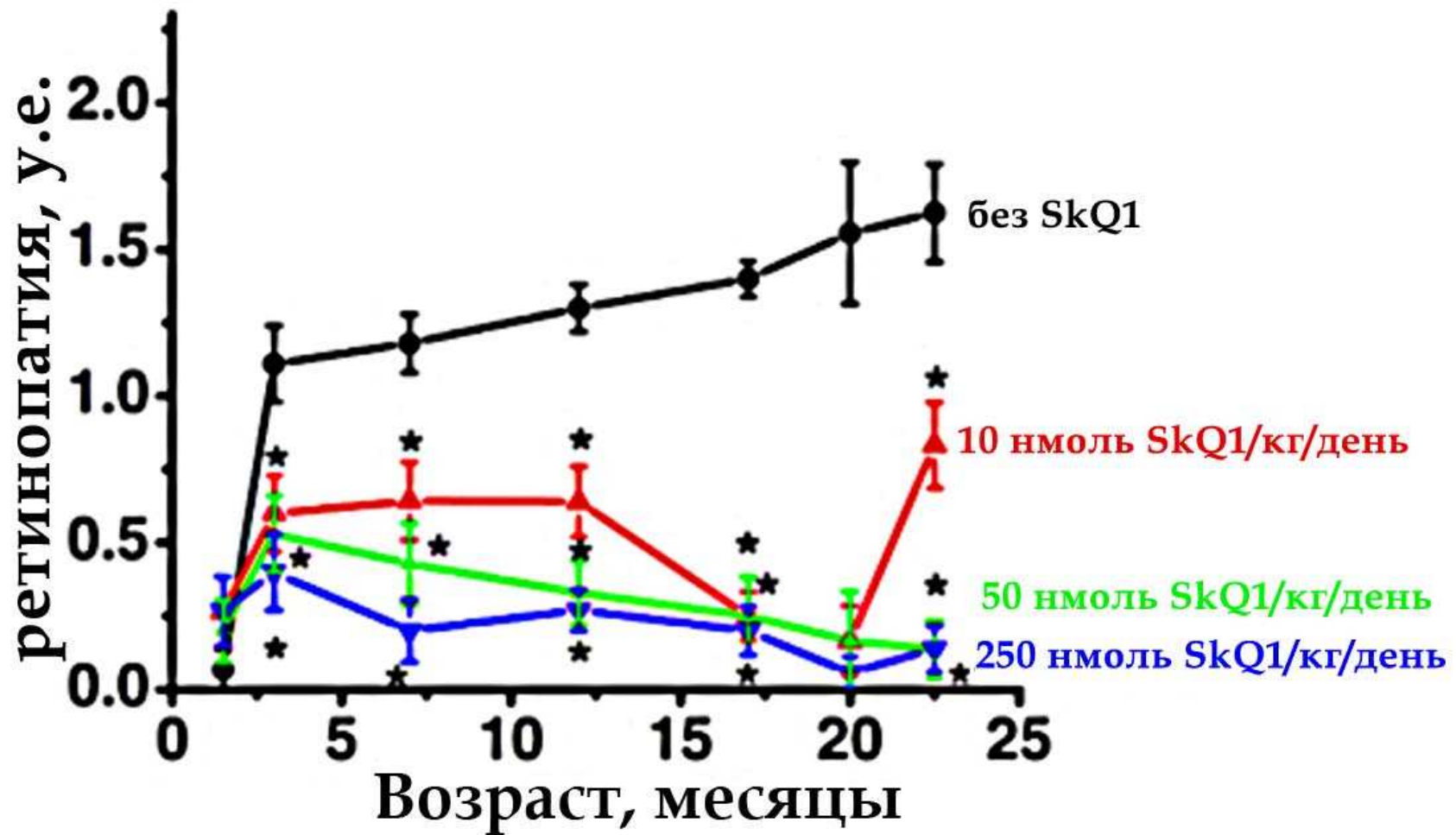
*Н.Г. Колосова*

## SkQ1 тормозит инволюцию тимуса у крыс OXYS



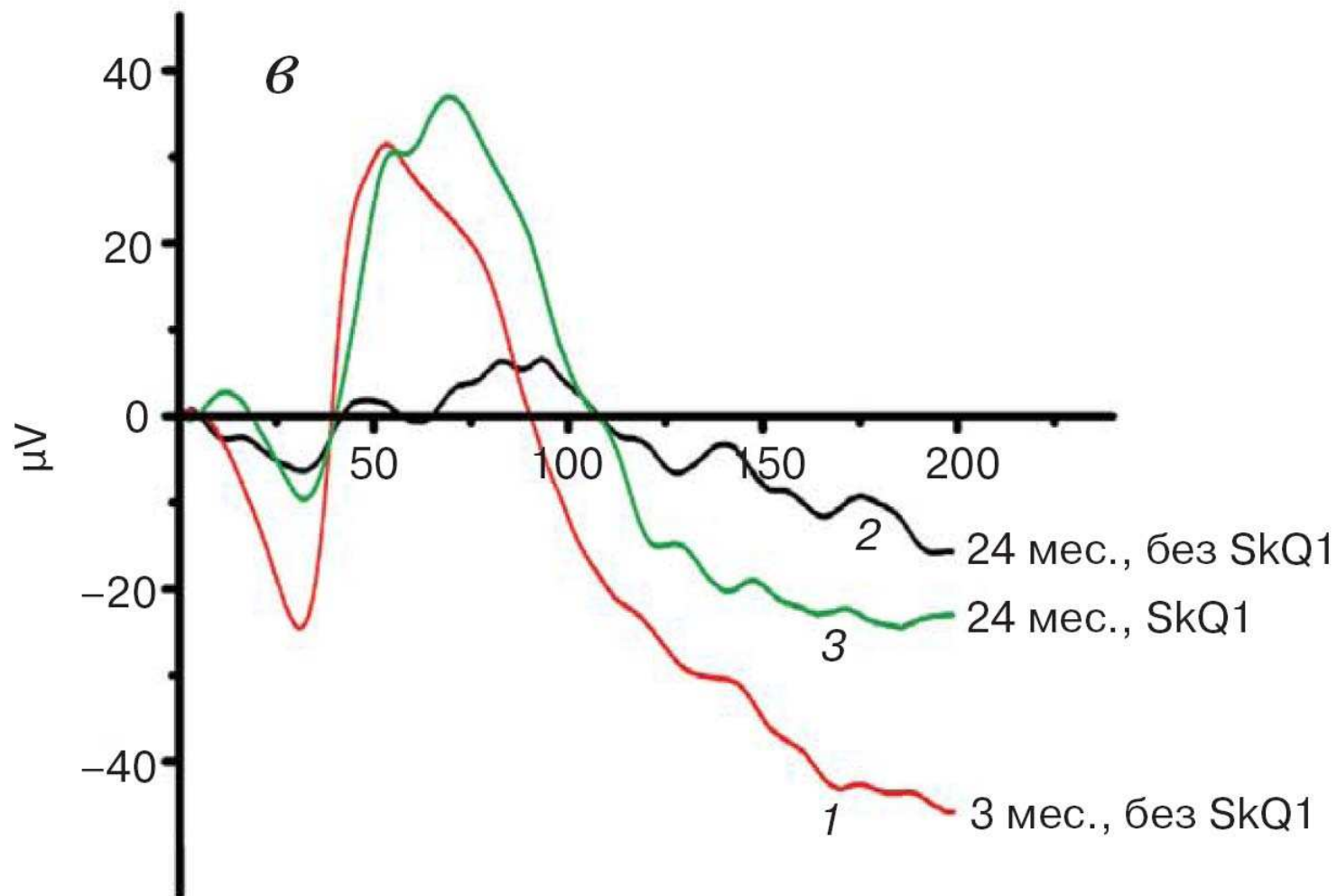
*Л.А. Обухова*

## SkQ1 тормозит развитие ретинопатии у крыс OXYS



*Н.Г. Колосова*

## SkQ1 предотвращает исчезновение электроретинограммы у крыс OXYS при старении.

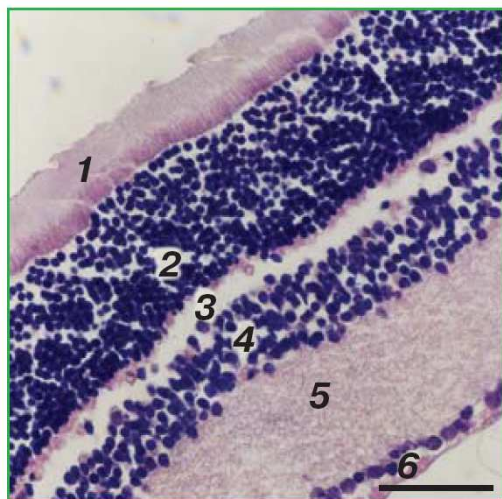


*Н.Г. Колосова*



**SkQ1 предотвращает исчезновение фоторецепторного  
слоя сетчатки у крыс OXYS при старении.**

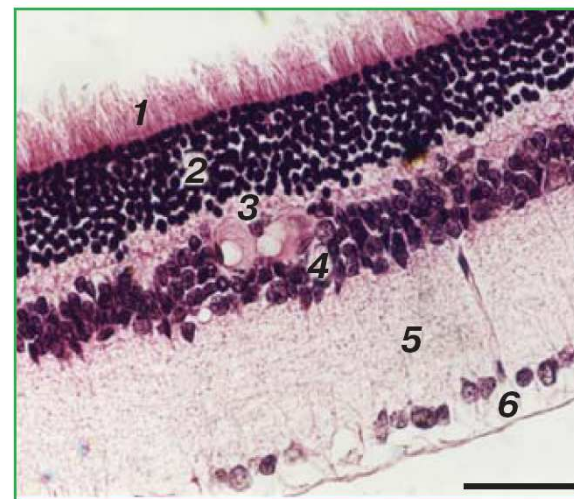
*a*



*б*

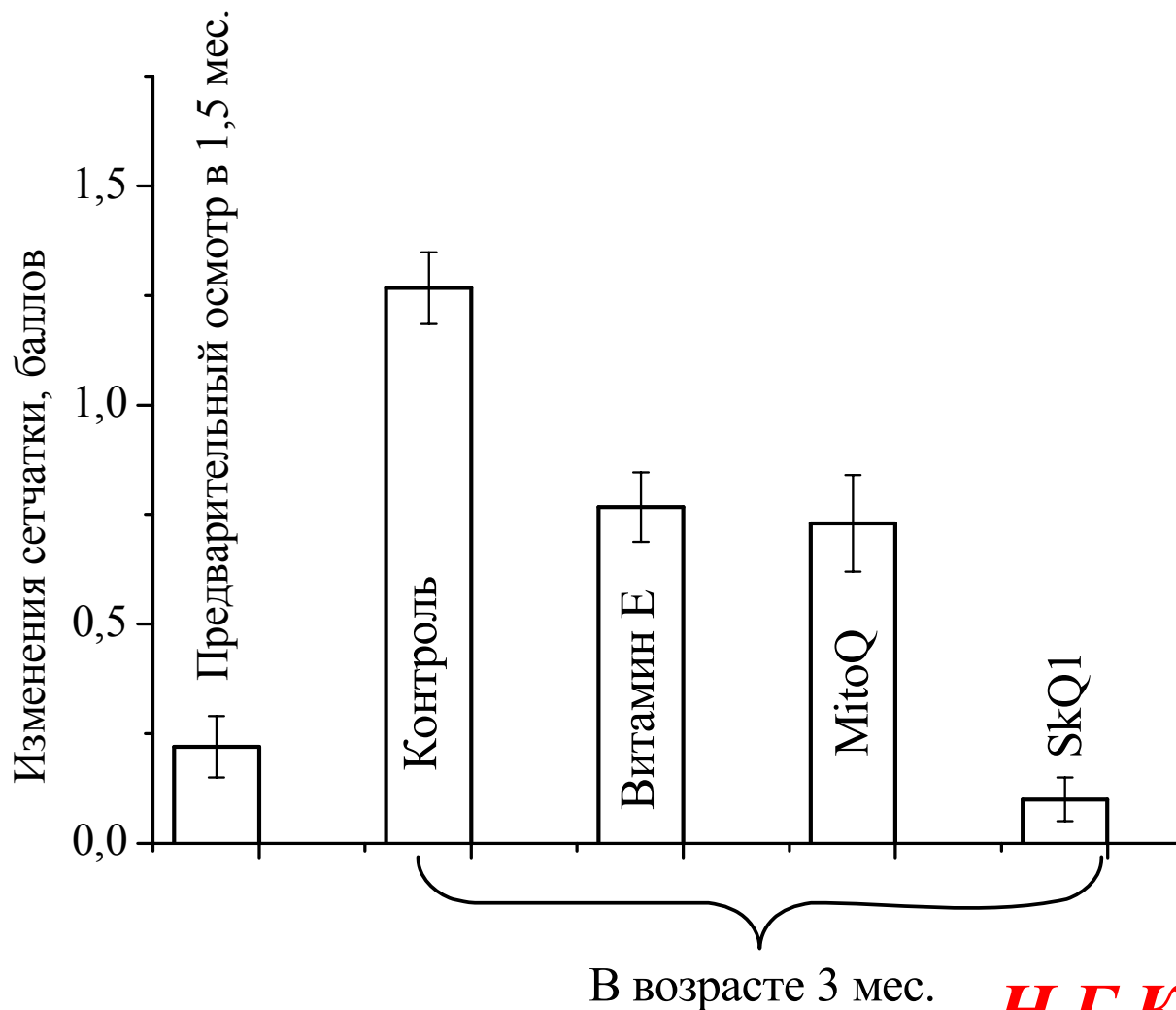


*в*



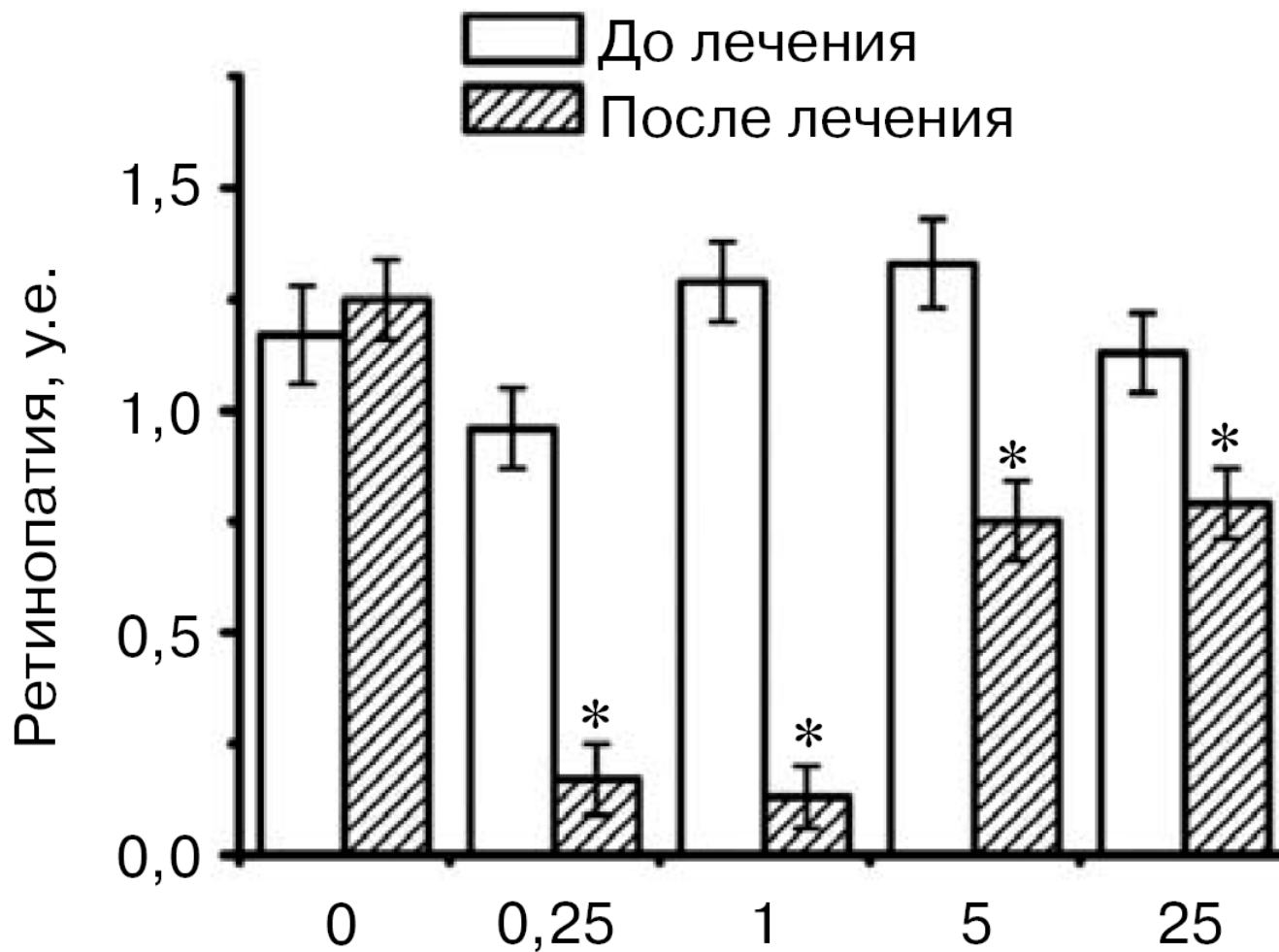
***И.П. Хорошилова-Маслова***

**Действие антиоксидантов на развитие дистрофии сетчатки у крыс ОХУС. По оси ординат – выраженность патологических изменений в баллах. Прием препаратов с возраста 1,5 до 3 мес.**



***Н.Г.Колосова***

## Лечебный эффект капель SkQ1 на ретинопатию у крыс OXYS.



*Н.Г.Колосова*

# Применение глазных капель SkQ в ветеринарной практике для лечения ретинопатий

Вид животного	Число животных					
	До лечения			После лечения		
	Слепые	Частичная потеря зрения	Суммарно	Возвращение зрения слепым животным	Улучшение зрения	Зрение не улучшилось
Собаки	58	19	77	46	19	12
Кошки	27	9	36	17	5	14
Лошади	4	18	22	4	18	0
Суммар-но	<b>89</b>	<b>46</b>	<b>135</b>	<b>67</b>	<b>42</b>	<b>26</b>

*(Е.П. Копёнкин)*

## **Признаки старения млекопитающих, которые удалось замедлить, остановить или обратить посредством SkQ**

- 1. Увеличение смертности с возрастом.**
- 2. Дистрофия сетчатки.**
- 3. Катаракта.**
- 4. Увеит.**
- 5. Глаукома.**
- 6. Инфаркт почки.**
- 7. Инсульт.**
- 8. Инфаркт миокарда.**
- 9. Аритмия сердца**
- 10. Остеопороз.**
- 11. Уменьшение тимуса.**
- 12. Возрастное снижение лимфоцитов в крови**
- 13. Уменьшение половой мотивации самцов.**
- 14. Нарушение полового цикла самок.**
- 15. Ослабление памяти.**
- 16. Рак, обусловленный инактивацией p53.**
- 17. Поседение.**
- 18. Облысение.**
- 19. Ухудшение заживления ран.**
- 20. Депрессия.**
- 21. Снижение температуры тела.**

# **Две поразительные особенности действия $SkQ$**

- 1) Множественность мишеней.**
- 2) Чрезвычайно низкие действующие концентрации**



EXTRACELLULAR MEDIUM

CYTOSOL

MEMBRANE OF A NON-MITOCHONDRIAL INTRACELLULAR ORGANELLE

10pM INTERIOR OF A NON-MITOCHONDRIAL SkQ INTRACELLULAR ORGANELLE

$2 \times 10^5$  pM SkQ  
 $2 \times 10^5$  pM SkQ

OUTER MITOCHONDRIAL MEMBRANE

INTERMEMBRANE SPACE

INNER MITOCHONDRIAL MEMBRANE

MITOCHONDRIAL MATRIX

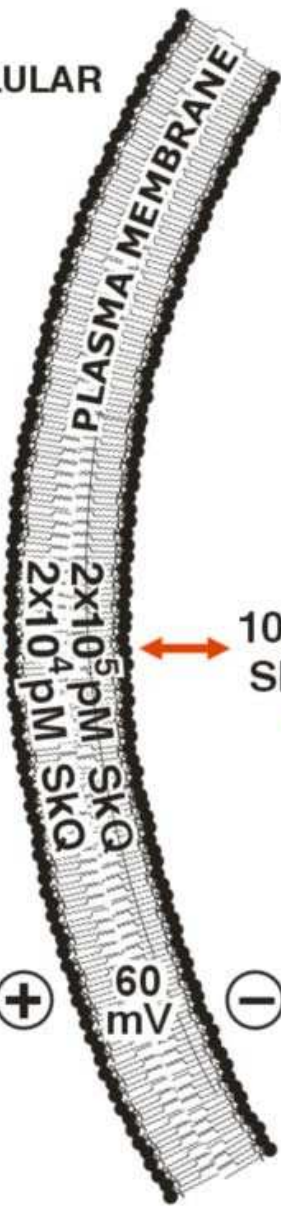
+ 180 mV -

$10^4$  pM SkQ

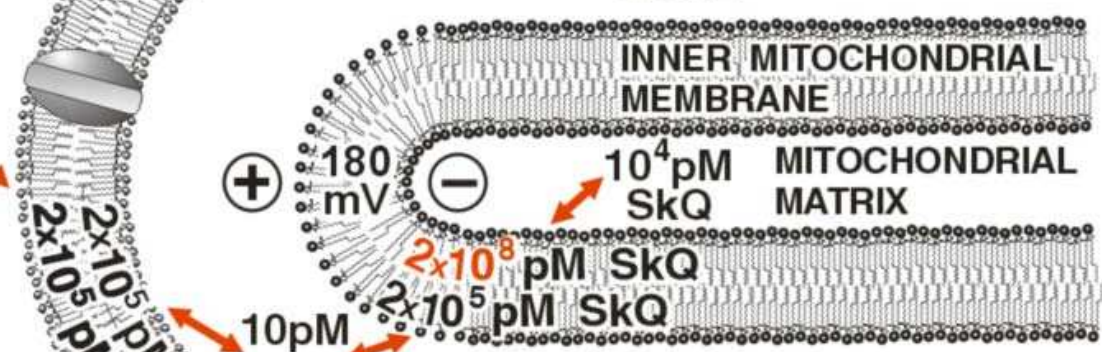
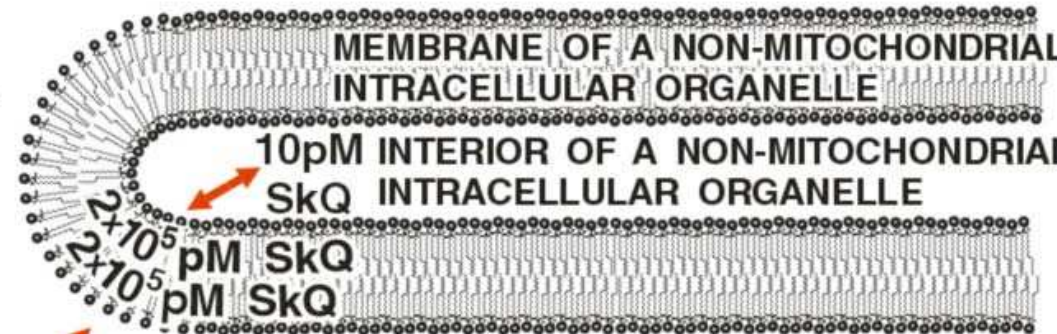
$2 \times 10^8$  pM SkQ  
 $2 \times 10^5$  pM SkQ

10pM SkQ  
 $2 \times 10^5$  pM SkQ  
 $2 \times 10^5$  pM SkQ

1 pM SkQ

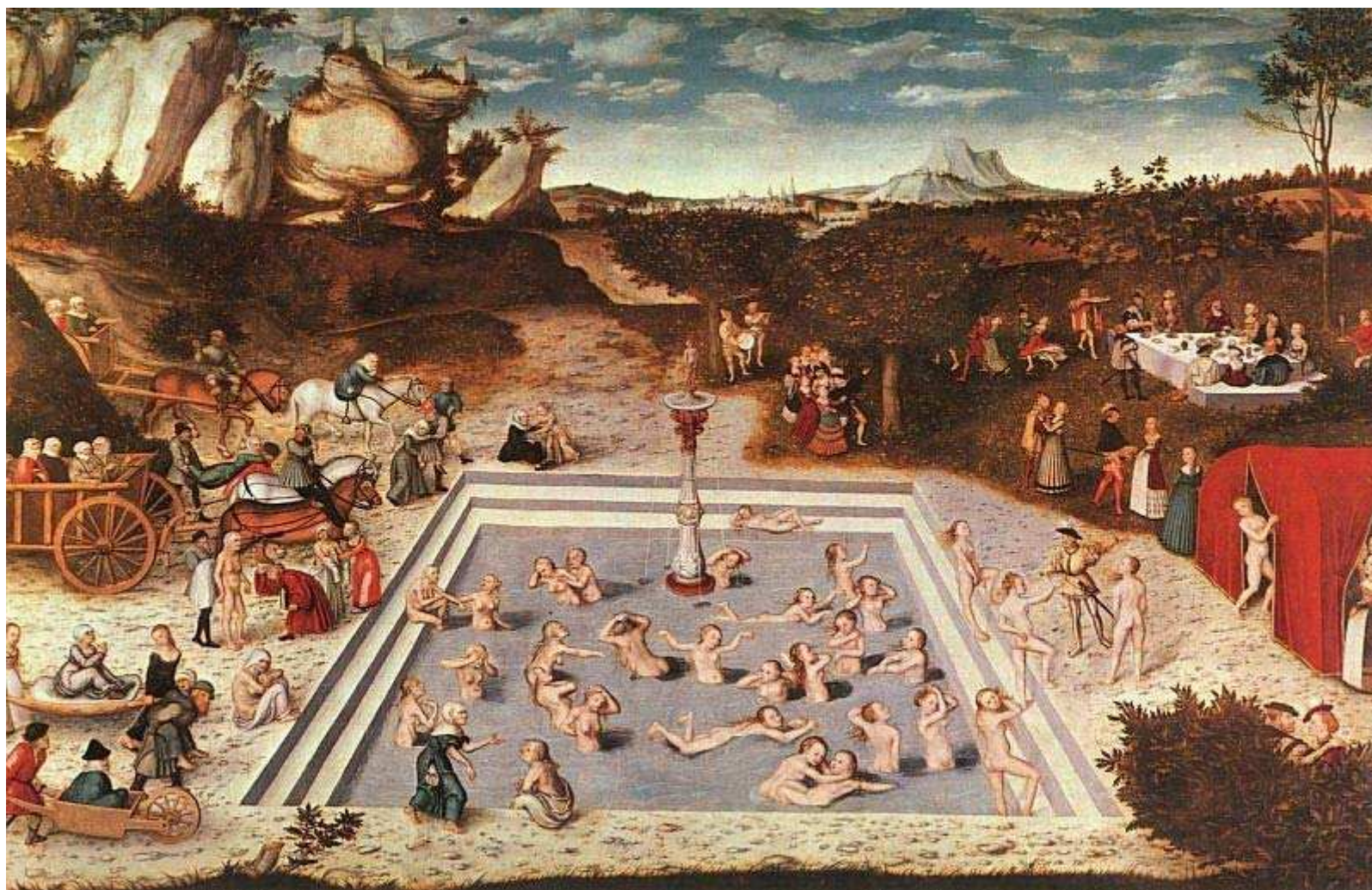


10pM SkQ





## "The Fountain of Youth" (Lucas Cranach, senior; 1546)



**Испанский мореплаватель  
капитан Леон организовал  
экспедицию в поисках  
«Фонтана Юности».  
В результате была открыта  
Флорида.**

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