

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-28

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОРФИРИНОВОГО КОЛЬЦА В СОСТАВЕ ЦИТОХРОМА C  
С КАРДИОЛИПИНОМ АКТИВИРОВАННОЙ КУМАРИНОМ C<sub>525</sub>  
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КОМПЛЕКСА

STUDY OF THE STRUCTURE OF THE PORPHYRIN RING  
WITHIN THE CYTOCHROME C-CARDIOLIPIN-ACTIVATED COUMARIN C<sub>525</sub>  
CHEMILUMINESCENCE UNDER THE ACTION OF THE COMPLEX

И. Н. Левченко<sup>1,5</sup>, В. С. Панкратов<sup>2</sup>, Г. К. Владимиров<sup>3</sup>, А. А. Левченко<sup>4</sup>, И. В. Володяев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup>Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

<sup>4</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет

<sup>5</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

I. N. Levchenko<sup>1,5</sup>, V. S. Pankratov<sup>2</sup>, G. K. Vladimirov<sup>3</sup>, A. A. Levchenko<sup>4</sup>, I. V. Volodyaev<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Moscow Aviation Institute (National Research University)

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>4</sup>Perm National Research Polytechnic University

<sup>5</sup>Lomonosov Moscow State University

✉ [irnlevchenko@yandex.ru](mailto:irnlevchenko@yandex.ru)

### Аннотация

Полученные нами результаты могут стать основой для создания лекарственных препаратов нового образца, которые являются элементами клетки и имеют терапевтический эффект. Модулирование и математическое моделирование порфиринового кольца в составе гетерогенного катализатора комплекса цитохрома C с кардиолипином в окружении флуоресцентного зонда физического активатора природного красителя кумарина C<sub>525</sub> показало, что хемилюминесценция люминола на 3–4 порядка выше, чем сами возбужденные кетоны, при этом сам кардиолипин — это «двойной» глицерофосфолипид, который считается протонной ловушкой и обладает иммунными свойствами.

### Abstract

Our results could become the basis for the creation of new drugs. Which are elements of the cell and have a therapeutic effect. Modulation and mathematical modeling of the porphyrin ring in as part of a heterogeneous catalyst of cytochrome C complex with cardiolipin, surrounded by a fluorescent probe of a physical activator of the natural dye coumarin C<sub>525</sub> showed that the chemiluminescence of luminol is 3–4 orders of magnitude higher than that of the excited ketones, with cardiolipin itself being a “double” glycerophospholipid that is is considered a proton trap and has immune properties.

Применение физических активаторов способствует усилению интенсивности свечения на 2–3 порядка, не влияя на химические процессы, проходящие в системе химических реакций. Физический активатор природный краситель кумарин C<sub>525</sub> перехватывает возбуждение у триплетно-возбужденных кетонов, образующихся при рекомбинации перекисных радикалов по механизму Рассела, и является флуоресцентным зондом. Модулирование и математическое моделирование порфиринового кольца в составе гетерогенного катализатора комплекса цитохрома C с кардиолипином в окружении флуоресцентного зонда физического активатора природного красителя кумарина C<sub>525</sub> показало, что хемилюминесценция люминола на 3–4 порядка выше, чем сами возбужденные кетоны, при этом сам кардиолипин — это «двойной» глицерофосфолипид, который считается протонной ловушкой и обладает иммунными свойствами.

Точность нашего исследования определяется наличием кардиолипина для стабилизации pH, тушением Fe<sup>2+</sup> и присутствием природного красителя физического активатора флуоресцентного зонда кумарина C<sub>525</sub>. Факторы, которые искажают параметры моделирования порфиринового кольца в окружении флуоресцентного зонда физического активатора кумарина C<sub>525</sub>: недостаточное добавление пероксида водорода, избыточное количество азота (II), метанола, денатурация белка, изменение конформации цитохрома C в комплексе цитохрома C с кардиолипином. Проанализированы системы липопероксидазной и квазилипоксигеназной реакций.

Гетерогенный катализатор цитохром *C* в комплексе с кардиолипином отличается от нативного цитохрома по следующим свойствам:

- 1) обладает флуоресценцией тирозиновых и триптофановых остатков;
- 2) теряет поглощение в полосе *Soret* (405–410 нм) в результате разрыва координационной связи железа гема с серой Met(80) в цитохроме *C*;
- 3) обладает ферментативной активностью;
- 4) катализирует образование липидных радикалов в мембране в окружении флуоресцентного зонда физического активатора природного красителя кумарина  $C_{525}$ ;
- 5) ферментативная активность зависит не только от концентрации цитохрома *C* с кардиолипином, но и от соотношения, определяющего процент абсолютного количества денатурированной формы;
- 6) микровязкость мембраны в окружении физического активатора природного красителя физического активатора кумарина  $C_{525}$  обладает разным коэффициентом поляризации;
- 7) при нейтральном pH гем в цитохроме *C* существует в низко-спиновой конфигурации, и железный центр шестиугольно координирован пирилическими азотами из порфиринового кольца и аксиальными лигандами Met(80) и His(18) апопротеина;
- 8) при образовании перекиси водорода в мембранном белке происходит удаление ацильной цепи, несущей перекисную группу.

Природный краситель кумарин  $C_{525}$  — «классический» физический активатор хемилюминесценции люминола — окисляется цитохромом *C* в комплексе с кардиолипином, при этом скорость этого окисления ограничивается лишь концентрацией самого цитохрома *C*, который тоже разрушается в составе цитохрома *C* в комплексе с кардиолипином под действием пероксида водорода.

Моделирование порфиринового кольца димерной структуры фермента — кардиолипина, катализирующей образование пероксида водорода кардиолипина, показало, что следствием его являются: 1) конформационные изменения последнего; 2) перемещение его на внешнюю митохондриальную мембрану; 3) образование поры, через которую выходит цитохром *C* в цитозоль.

Полученные нами результаты могут стать основой для создания лекарственных препаратов нового образца, которые являются элементами клетки, соответственно, влияют на раковые клетки и нечувствительны к синтетическим препаратам.