

ОЦЕНКА КОНФОРМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПЕРОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЦИТОХРОМА C ПРИ ТЕМПЕРАТУРАХ, ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ ГИПЕРТЕРМИИ

Харитонов Д.В., Алексеева А.О., Ерёмкина Я.В., Бадалов А.А., Волков В.В.,
Степанов Г.О., Осипов А.Н.

*Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия*

Гипертермия – одна из форм лечения онкологических заболеваний, включающая избирательное нагревание опухолевых тканей до температур в диапазоне от 39 до 45 °С. Последние разработки, основанные на терморациобиологическом обосновании гипертермии, указывают на то, что она является мощным радио- и хемосенсибилизатором [1].

Цель настоящего исследования: изучение структурных и функциональных изменений цитохрома *c* (CytC) при помощи методов спектрофотометрии, спектрофлуориметрии и хемилюминесценции комплексов цитохрома *c* с кардиолипином (CL), фосфатидной кислотой (PA) и фосфатидилхолином (PC) в зависимости от температуры.

Было обнаружено, что комплексы CytC с PC не показали четкой температурной зависимости, в отличие от комплексов с PA, для которых увеличение интенсивности флуоресценции триптофана было в 1,7 раза. Обнаружено также, что значительное изменение интенсивности полосы 695 нм цитохрома *c* наблюдается только в присутствии CL-содержащих липосом (на ~13,7% при 25 °С, ~19,4% при 37 °С и ~21,4% при 45 °С), но отсутствует как в присутствии PC, так и PA. Интенсивность хемилюминесценции при повышении температуры с 25 до 37 °С в присутствии DOPA увеличивается на 26%. При переходе с 37 на 45 °С увеличения интенсивности хемилюминесценции CytC в присутствии фосфолипидов обнаружено не было. Особенно интересно, что и методами спектрофлуориметрии и при оценке цитохром *c* индуцированного ПОЛ (хемилюминесценция с кумарином) было показано явление гистерезиса при нагревании комплексов CytC с CL. Данное явление проявлялось в том, что структурные и функциональные свойства цитохрома *c* при его нагревании до 45 °С с последующим охлаждением до 25 °С значительно отличались (примерно до 26%) от аналогичных образцов, которые не подвергались предварительному нагреванию. Данный эффект был выявлен только для образцов содержащих CL.

Таким образом, показано, что: 1. Увеличение температуры изменяет конформацию и пероксидазную активность CytC, 2. Пероксидазная активность в присутствии CL в 1,3 раза больше, чем с PA. 3. Температурная инкубация CytC с PA и CL привела к необратимым конформационным изменениям, в отличие от PC, что может служить объяснением молекулярных механизмов эффекта гипертермии.

Библиографические ссылки

1. Datta NR, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev.* 2015.