

**Детерминанты функциональной активности кардиотоксинов кобр:
статистический анализ.**

Власенков Л. А.¹, Дубовский П. В.², Березовская Ю. В.¹, Чупин В. В.¹

¹Московский физико-технический институт (государственный университет)

²ФГБУН Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова

Кардиотоксины, известные также как цитотоксины (ЦТ) – цитолитические пептиды, составляющие до 60% белковой фракции яда кобр. Эти белки – высокоомологичные полипептиды длиной ~60 аминокислотных остатков, обладающие сходной пространственной структурой. Последняя характеризуется трехпетлевой укладкой полипептидной цепи, стабилизированной четырьмя дисульфидными связями [1].

ЦТ обладают широким спектром цитотоксических свойств [2]. Как и поликатионные линейные (дисульфидные связи отсутствуют) цитолитические пептиды, например, латарцины [3], ЦТ обладают антибактериальной активностью [4]. Более перспективным считается использование ЦТ в качестве цитотоксических агентов для антираковой терапии [5]. Показано, что в тех случаях, когда цитотоксическая активность ЦТ обусловлена дестабилизацией ими клеточных мембран, то имеется положительная корреляция между активностью и суммарной гидрофобностью остатков, формирующих мембранный мотив ЦТ, т.е. остатками, которыми молекула ЦТ встраивается в липидный бислой клеточных мембран [6]. Такими остатками являются окончания всех трех петель молекулы [7]. Их суммарная гидрофобность, определяемая в шкале Kyte-Doolittle, известна как величина НТЛ (Hydrophobicity of the Tips of the Loops, или гидрофобность окончаний петель) [2].

В данной работе мы предлагаем компьютерный способ расчета этой величины. Программа реализована в виде веб-сайта (<http://ctxsdb.pythonanywhere.com/>). Для любой заданной пользователем аминокислотной последовательности рассчитывается величина НТЛ. Для уже известных ЦТ НТЛ-величины уже рассчитаны и приведены в таблице, в которой сгруппированы также и другие молекулярные характеристики (электрический заряд, молекулярный вес, и приведены ссылки на другие базы данных, отражающие свойства этих молекул). Интересно отметить, что ЦТ довольно разнятся по своим НТЛ-значениям. На предлагаемом веб-сайте имеется статистика распределения этих значений для известных ЦТ, представленная в виде графиков. Эти данные могут быть основой для тонкой классификации молекул ЦТ. Ранее предлагалось разделять ЦТ только на два типа: Р- или S-, что делалось на

основании оценки мембранной активности этих молекул на модельных мембранах, сформированных из сфингомиелина [8]. Мы провели анализ этого разделения и показали, что оно основано на различии молекулярных характеристик (в основном, электрического заряда) в окончании второй петли молекул ЦТ. Предлагаемая нами классификация ЦТ затрагивает 26 аминокислотных остатков этих молекул (их гидрофобные свойства) и связана с цитотоксическими свойствами этих молекул, т.е. определяется на экспериментах *in vivo*. На этом и основана её новизна.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №13-04-02128.

Литература:

1. *Konshina AG, Dubovskii PV, Efremov RG. Structure and Dynamics of Cardiotoxins. // Curr Protein Pept Sci. - 2012. - 13 (6):570-584*
2. *Dubovskii PV, Konshina AG, Efremov RG. Cobra cardiotoxins: membrane interactions and pharmacological potential. // Curr Med Chem. - 2014 - 21 (3):270-287*
3. *Dubovskii PV, Vassilevski AA, Kozlov SA, Feofanov AV, Grishin EV, Efremov RG. Lataarcins: versatile spider venom peptides. // Cell Mol Life Sci. – 2015. - DOI 10.1007/s00018-00015-02016-x*
4. *Dubovskii PV, Utkin YN. Cobra cytotoxins: structural organization and antibacterial activity. // Acta Naturae. – 2014. - 6 (3):11-18*
5. *Dubovskii PV, Utkin YN. Antiproliferative activity of cobra venom cytotoxins. // Curr Top Med Chem. - 2015 - 15 (7):638-648*
6. *Dubovskii PV, Vorontsova OV, Utkin YN, Arseniev AS, Efremov RG, Feofanov AV. Cobra cytotoxins: determinants of antibacterial activity. // Mendeleev Commun. - 2015. - 21 (1):70-71*
7. *Dubovskii PV, Lesovoy DM, Dubinnyi MA, Konshina AG, Utkin YN, Efremov RG, Alexander SA. Interaction of three-finger toxins with phospholipid membranes: comparison of S- and P-type cytotoxins. // Biochem J – 2005 - 387 (Pt 3):807-815*
8. *Chien KY, Chiang CM, Hseu YC, Vyas AA, Rule GS, Wu W. Two distinct types of cardiotoxin as revealed by the structure and activity relationship of their interaction with zwitterionic phospholipid dispersions. // J Biol Chem - 1994. - 269 (20):14473-14483*