

## Создание селективного блокатора калиевого канала Kv1.3

Научный руководитель – Василевский Александр Александрович

Гиголаев А.М.<sup>1</sup>, Чугунов А.О.<sup>2</sup>, Табакмахер В.М.<sup>3</sup>

1 - Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: gig-andrey@yandex.ru*; 2 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: batch2k@yandex.ru*; 3 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: tabval@yandex.ru*

Потенциал-чувствительные калиевые каналы ( $K_v$ -каналы) - важная группа ионных каналов, участвующих в различных процессах, включая клеточную коммуникацию, передачу нервного возбуждения и формирование иммунного ответа, а также задействованных в развитии ряда патологий. Так, потенциал-зависимый калиевый канал  $K_v1.3$  связан с различными патологическими состояниями, такими как аутоиммунные, онкологические, хронические воспалительные и метаболические заболевания. Совокупность этих данных обуславливает интерес к  $K_v$ -каналам как перспективным фармакологическим мишеням. В нашей работе мы применили компьютерное моделирование для создания селективного и высокоаффинного блокатора этих каналов. Данный метод уже был нами опробован на примере токсина MeКТx 13-3 из яда скорпиона *Mesobuthus eupeus* [3].

Блокаторы  $K_v$ -каналов часто имеют в своем составе так называемую «функциональную диаду» из остатков лизина и тирозина, где остаток лизина взаимодействует с порой и физически блокирует прохождение ионов  $K^+$ , а остаток тирозина взаимодействует с вестибюлем канала и обеспечивает высокую аффинность. Ранее в нашей лаборатории были получены производные пептида Тк-АМР-Х2 пшеницы *Triticum kiharae*, в последовательность которого были введены остатки диады. Искусственные пептиды Тк-hefu и Тк-hefu-2 обладали способностью специфично блокировать каналы  $K_v1.3$  [1, 2]. Для повышения аффинности Тк-hefu-2 нами были созданы и проанализированы компьютерные модели взаимодействия пептида с  $K_v1.3$ , на основании которых были предложены дополнительные аминокислотные замены. Новые производные были получены в бактериальной системе экспрессии, их активность исследовалась методом двухэлектродной фиксации потенциала на панели  $K_v$ -каналов. В результате нескольких раундов моделирования и внесения замен нам удалось получить пептид Тк-hefu-10 с более чем в 200 раз большей аффинностью к каналам  $K_v1.3$  (концентрация полумаксимального ингибирования ИК<sub>50</sub> ~150 нМ) по сравнению с исходным Тк-hefu (ИК<sub>50</sub> ~32 мкМ).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-34-90158.

Список литературы:

1. Berkut A. A. [и др.]. Structural similarity between defense peptide from wheat and scorpion neurotoxin permits rational functional design // Journal of Biological Chemistry. 2014. № 20 (289). С. 14331-14340.
2. Berkut A. A. [и др.]. Protein surface topography as a tool to enhance the selective activity of a potassium channel blocker // Journal of Biological Chemistry. 2019. № 48 (294). С. 18349-18359.
3. Gigolaev A. M. [и др.]. Tuning Scorpion Toxin Selectivity: Switching From  $K_v1.1$  to  $K_v1.3$  // Frontiers in Pharmacology. 2020. № 1010 (11). С. 1-10.