



УДК 577.112.6

ОТ ПЕПТИДОВ К РЕЦЕПТОРАМ¹

© 2023 г. В. И. Цетлин*, #

*ФГБУН “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Макляя, 16/10

Поступила в редакцию 27.11.2022 г.

После доработки 05.12.2022 г.

Принята к публикации 09.12.2022 г.

В 1960–1970-х гг. в Институте химии природных соединений разрабатывался топохимический подход для конструирования новых биологически активных пептидных соединений, применимость которого к созданию ингибиторов и эффективных субстратов протеолитических ферментов автор этого обзора показал под непосредственным руководством В.Т. Иванова. Следующей задачей было установление конформации белковых нейротоксинов из ядов змей и изучение топографии их связывания с мишенью – никотиновым ацетилхолиновым рецептором (нАХР) из электрического органа ската *Torpedo marmorata*. С помощью селективно меченых производных нейротоксинов, содержащих на установленных аминокислотных остатках по одной флуоресцентной или спиновой метке, впервые были идентифицированы остатки нейротоксина, контактирующие с нАХР. Позднее в сотрудничестве с лабораторией В.Т. Иванова были синтезированы новые аналоги α -конотоксинов (пептидных нейротоксинов из ядовитых моллюсков *Conus*), включая их фотоактивируемые производные, с помощью которых было показано участие всех субъединиц нАХР *Torpedo* в связывании α -конотоксинов. В заключительной части обзора кратко представлены недавние достижения отдела молекулярной нейроиммунной сигнализации (руководитель В.И. Цетлин), касающиеся выделения и синтеза новых пептидных и белковых нейротоксинов и исследования механизма их действия.

Ключевые слова: пептиды, нейротоксины, никотиновый ацетилхолиновый рецептор, α -конотоксины

DOI: 10.31857/S0132342323030235, EDN: PECU10

ВВЕДЕНИЕ

В Институте химии природных соединений (в настоящее время – ФГБУН “Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН) при участии Вадима Тихоновича Иванова в 1960–1970-х гг. разрабатывался топохимический подход, позволявший направленно создавать новые структурные типы биологически активных молекул. В этом подходе применялось обращение направления ацилирования, замена сложноэфирных и амидных связей, изменение конфигурации асимметрических центров. Возможности разработанного подхода были ярко продемонстрированы при установлении химической и пространственной структуры таких антибиотиков, как валиномицин и энниатин, а также при изучении осуществляемого ими транспорта ионов через биологические мембраны. Эти работы получили широкое признание в мире, о чем свидетельствовала их презентация на международных конгрессах и публикации в пре-

стижных высокорейтинговых журналах (см., например, [1]). В рамках выполнения кандидатской диссертации В.И. Цетлина была проведена проверка применимости этого подхода к созданию эффективных ингибиторов и субстратов протеолитических ферментов. Затем в лаборатории В.Т. Иванова была выполнена работа с природными белковыми нейротоксинами: анализ пространственной структуры, разработка методов селективной модификации и изучение взаимодействия токсинов с их мишенью – никотиновым ацетилхолиновым рецептором (нАХР). Следующим этапом был анализ взаимодействия нАХР с α -конотоксинами, проводившийся в лаборатории рецепции нейропептидов (возглавляемой автором этого обзора) в сотрудничестве с лабораторией химии пептидов В.Т. Иванова.

Установлено, что изменение конфигурации отдельных аминокислотных остатков в линейных пептидах отражается на эффективности их взаимодействия с протеолитическими ферментами химо tripsином и пепсином [2]. Наиболее интересные результаты были получены для циклопептидов: ранее считалось, что пептидные связи в циклических пептидах недоступны для расщепления протеолитическими ферментами, и циклопептиды могут играть роль только ингибиторов,

¹ Статья посвящается памяти академика РАН Иванова Вадима Тихоновича.

Сокращения: АХСБ – ацетилхолин-связывающий белок; нАХР – никотиновый ацетилхолиновый рецептор.

Автор для связи: (эл. почта: victortsetlin3f@gmail.com).

однако в нашей работе была синтезирована серия циклических пептидов, содержащих чувствительный к действию пепсина и химоทริปсина фрагмент Leu-Тур, но различающихся по числу входящих в состав пептида остатков Gly (4–8). В результате было установлено, что гекса- и октапептиды – ингибиторы, тогда как циклодекапептид оказался субстратом, превосходящим по эффективности имевшиеся тогда линейные субстраты этих ферментов [3]. Современные методы компьютерного моделирования позволяют конструировать лиганды с желаемыми структурой и функциональными свойствами на основании баз данных ЯМР и рентгеноструктурного анализа о пространственных структурах пептидных и белковых соединений, а также об их комплексах с ферментами, рецепторами и иными мишенями. Однако следует отметить, что синтез пептидных аналогов с ретро- и ретро-энантиостроением и их циклизация продолжают применяться, например, для получения пептидов, устойчивых к протеолизу, а также для пептидов, используемых для внутриклеточной доставки разнообразных прикрепленных к ним соединений [4]. Этот же подход был применен для синтеза пептида, устойчивого к протеолизу, взаимодействующего с рецептором трансферрина и способного проникать через гематоэнцефалический барьер [5]. Ретро-энантио-пептиды рассматриваются и как перспективные соединения-кандидаты для предупреждения проникновения вируса HIV-1 (вирус иммунодефицита человека 1-го типа) [6]. Поскольку ниже пойдет речь о нейротоксинах из яда змей, уместно отметить недавнюю работу, в которой ретро-энантио-пептидные фрагменты кроталицидина из яда гремучей змеи рассматриваются как возможные антимикробные средства [7].

Следующим этапом работы под руководством В.Т. Иванова было исследование конформации природных белковых нейротоксинов змей и изучение топографии их связывания с мишенью – nAChR. Работы в ИБХ РАН по токсинной тематике были инициированы академиком Ю.А. Овчинниковым. В лаборатории В.Т. Иванова была синтезирована серия избирательно меченых производных нейротоксинов змей, и в сотрудничестве с лабораторией, руководимой В.Ф. Быстровым, методом ^1H -ЯМР была получена первая информация о пространственном строении нейротоксина, в частности установлена сближенность петель II и III нейротоксина [8]. В те годы полная структура такого белка не могла быть установлена методом ^1H -ЯМР, но годом позже полная пространственная структура родственного нейротоксина была определена методом рентгеноструктурного анализа [9], в ней было детально охарактеризовано расположение трех петель нейротоксина (из-за чего позднее появилось название этих нейротоксинов как “трехпетельных”); с кристаллической структурой согласовывался и сделанный нами вывод.

В лаборатории В.Т. Иванова были проведены исследования природных α -нейротоксинов и их химически модифицированных производных различными спектральными методами [10]. Принципиальное значение имело выполненное нами впервые восстановление природного α -нейротоксина длинного типа и разработанные условия его последующего реокисления с полным восстановлением исходной токсичности [11].

Важной задачей выступило получение информации о том, какими участками нейротоксин контактирует с его мишенью – nAChR. Для этого в лаборатории В.Т. Иванова с помощью избирательной химической модификации была получена серия производных, содержащих по одной спиновой или флуоресцентной метке на идентифицированных остатках α -нейротоксина II из яда среднеазиатской кобры *Naja oxiana*. Привлечение шведского ученого Эверта Карлссона, впервые очистившего рецептор nAChR из электрического ската *Torpedo marmorata* аффинной хроматографией на колонке со змеиным токсином, предоставило нам этот рецептор и позволило методами флуоресценции и электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в сотрудничестве с лабораторией В.Ф. Быстрова впервые идентифицировать ряд аминокислотных остатков нейротоксина, контактирующих с рецептором [12]. Следует отметить, что тогда информация о пространственном строении самого рецептора отсутствовала.

В настоящее время имеются данные рентгеноструктурного анализа и криоэлектронной микроскопии для nAChR мышечного типа из электрического органа ската *Torpedo* и для некоторых nAChR нейронального типа. Кристаллические структуры комплексов α -нейротоксина с такими моделями, как ацетилхолин-связывающий белок (АХСБ), который имитирует лиганд-связывающий домен nAChR, а также с гетерологически экспрессированными лиганд-связывающими доменами $\alpha 1$ - и $\alpha 9$ -субъединиц nAChR ранее были сделаны с α -бунгаротоксином, нейротоксином длинного типа; с этим же токсином позднее были решены комплексы с полноразмерными *Torpedo* и $\alpha 7$ nAChR. Рассмотренное выше изучение топографии связывания было выполнено нами на нейротоксине короткого типа – представленные токсины несколько отличаются от нейротоксинов длинного типа по избирательности связывания с различными типами никотиновых рецепторов. Однако совсем недавно была установлена криоэлектронная структура рецептора *Torpedo* в комплексе с нейротоксином короткого типа [13]. Как и в случае с α -бунгаротоксином, главную роль в связывании играет центральная петля II нейротоксина. Однако в установленных ранее структурах боковая петля III α -бунгаротоксина не контактировала с рецептором, но в случае короткого нейротоксина она существенна для взаимодействия. Заключение о роли этой петли было

сделано нами в ранних работах, что отмечено и авторами цитируемой работы [13].

В дополнение к флуоресцентным и спин-меченым производным позднее в лаборатории рецепции нейропептидов (руководитель В.И. Цетлин) были получены разнообразные фотоактивируемые производные нейротоксинов короткого и длинного типов. При этом было установлено участие в связывании α -нейротоксинов не только α -субъединиц рецептора *Torpedo*, но и других его субъединиц, а в сотрудничестве с профессором Ф. Хухо (Свободный университет, Берлин) была идентифицирована одна из точек контакта в самом рецепторе [14].

Наш интерес к ядам животных не ограничивался только их белковыми компонентами. Так, в яде пчелы присутствует пептид апамин, мишенью действия которого служат Ca^{2+} -активируемые K^{+} -каналы. В лаборатории В.Т. Иванова разрабатывались различные варианты синтеза биологически активных пептидов и впервые были получены радиоактивные производные этого пептида [15].

В современных исследованиях никотиновых рецепторов важную роль играют α -конотоксины – нейротоксические пептиды из ядовитых морских моллюсков *Conus*. Они не только позволяют различить мышечные и нейрональные подтипы nAHP, но и служат прекрасными идентификаторами индивидуальных подтипов нейрональных nAHP. В сотрудничестве с лабораторией В.Т. Иванова была синтезирована серия различных α -конотоксинов [16], получены их фотоактивируемые производные, и для последних установлены фотоиндуцируемые контакты со всеми субъединицами рецептора *Torpedo* [17]. Важным достижением стало первое установление кристаллической структуры α -конотоксина в комплексе с ацетилхолин-связывающим белком [18], выполненное в совместном исследовании с голландскими учеными, открывшими этот белок, выступающий прекрасной структурной моделью лиганд-связывающих доменов не только nAHP, но и остальных рецепторов семейства лиганд-управляемых каналов.

Следует упомянуть еще один пример сотрудничества с лабораторией В.Т. Иванова – речь идет о бактериородопсине, рецепторе света и протонном канале. Мы впервые применили метод тритиевой планиграфии к мембранному белку, что позволило по уровню включенной радиоактивности отличить участки полипептидной цепи, находящиеся на поверхности, от участков, расположенных внутри мембраны [19].

Работы по токсинной тематике, начатые в лаборатории химии пептидов, руководимой В.Т. Ивановым, достаточно успешно продолжают и в настоящее время в отделе молекулярной нейромимунной сигнализации (руководитель В.И. Цетлин), в сотрудничестве главным образом с другими отделами нашего института, а также с зарубежными лабораториями. Протеом-

ные и транскриптомные исследования выполняются в лаборатории молекулярной токсинологии (руководитель проф. Ю.Н. Уткин): так, недавно в яде многополосного крайта *Bungarus multicinctus* были обнаружены новые аналоги α -бунгаротоксина, которые, в отличие от него, способны различать два ортостерических центра в nAHP *Torpedo californica* [20]. Были проведены детальные исследования ядов ряда гадюк (в том числе обитающих в России) и, в частности, охарактеризованы находящиеся в них различные фосфолипазы A2 [21]. Недавно в совместной работе с ФГБУ “Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи” было установлено, что некоторые димерные фосфолипазы A2 из яда гадюк проявляют вирулицидную активность, препятствуя взаимодействию рецептор-связывающего домена S-белка вируса SARS-CoV-2 с клеточным рецептором ACE2 и разрушая липидный бислой вируса [22].

В лаборатории лиганд-рецепторных взаимодействий (руководитель д.х.н. И.Е. Кашеверов) проводится анализ взаимодействия α -конотоксинов с различными подтипами нейрональных nAHP, выступающими мишенями для поиска лекарств против нейродегенеративных заболеваний. С использованием нового метода компьютерного моделирования, разработанного проф. Р.Г. Ефремовым с сотр., были предложены, а затем синтезированы новые аналоги α -конотоксинов, значительно превышающие природные соединения по сродству к $\alpha 7$ нейрональному nAHP [23], играющему важную роль в регулировании воспалительных процессов.

Совместно с китайскими учеными И.Е. Кашеверов и сотр. анализировали кристаллические структуры АХСБ с теми α -конотоксинами, которые имеют различное сродство к определенным подтипам нейрональных nAHP. Так, для α -конотоксина LvIA был выполнен рентгеноструктурный анализ комплекса с АХСБ, затем аланиновое сканирование α -конотоксина и установлены кристаллические структуры выбранных аналогов в комплексе с АХСБ. Затем проведено компьютерное моделирование комплекса уже с $\alpha 3\beta$ nAHP, мутагенез $\beta 2$ -субъединицы, и с помощью электрофизиологического метода оценена эффективность ингибирования – в итоге впервые идентифицированы контакты $\beta 2$ -субъединицы с токсином, ответственные за его специфичность именно к данному подтипу рецептора [24].

В проводившихся под руководством академика В.Т. Иванова работах пептиды использовались не только в качестве удобных инструментов в самых разнообразных фундаментальных исследованиях, но и для разработки возможных лекарственных средств, что прекрасно иллюстрируется созданием на основе глицозаминилмураминдипептида (GM DP) [25] широко используемого иммуностимулирующего препарата ликопада. В совместной работе с академиком В.Т. Ивано-

вым была проверена возможность использования пептидных фрагментов α -субъединицы nAHR как возможных лекарственных соединений для лечения нейродегенеративных заболеваний [26].

Пептидные и белковые нейротоксины из ядов животных не только служат прекрасными инструментами для выяснения роли соответствующих рецепторов в физиологических и патофизиологических процессах, но и открывают пути к созданию новых лекарств. Здесь следует упомянуть капотен (каптоприл), который представляет собой модифицированный остаток пролина. Этот препарат был создан более 30 лет назад на основе пептида из яда бразильской змеи *Bothrops jaraca*, ингибирующего ангиотензин-превращающий фермент (АСЕ) и понижающего кровяное давление. В настоящее время имеются данные о том, что модифицированные производные природного α -конотоксина RgIA, мишенью которого выступают $\alpha 9/\alpha 10$ nAHR, проходят испытания как средства против нейропатической боли [27]. С учетом значительного числа и важной роли остатков аргинина в α -конотоксинах нами были проанализированы олигоаргинины различной длины (известные средства для внутриклеточной доставки различных присоединяемых к ним соединений) и установлено, что олигоаргинины представляют собой новый класс ингибиторов nAHR [28]. В недавней нашей работе [29] было показано, что сходную с α -конотоксином RgIA анальгетическую активность проявляет и октаолигоаргинин R8, эффективный ингибитор $\alpha 9/\alpha 10$ nAHR, синтез которого значительно проще синтеза α -конотоксинов. Другой пример – аземиопсин – линейный пептид из яда гадюки *Azemiops feae*, не имеющий дисульфидных связей, но тем не менее способный ингибировать мышечные nAHR. Проведенные доклинические испытания [30] показали, что по своей миорелаксатной активности аземиопсин превосходит такие использующиеся сейчас соединения, как рокурониум.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор показывает, что исследование пептидов и белков, начатые под руководством академика В.Т. Иванова (когда он был старшим научным сотрудником), выполнялись достаточно успешно, получили международное признание и активно проводятся сейчас на фоне быстро развивающихся нейрохимии и нейробиологии, поддерживаемых современными генно-инженерными и спектральными методами. Работы широко ведутся в ИБХ РАН, в том числе в отделе молекулярной нейроиммунной сигнализации (руководитель В.И. Цетлин, ученик академика В.Т. Иванова). Отметим, что тремя лабораториями в отделе молекулярной нейроиммунной сигнализации руководят проф. Ю.Н. Уткин, д.х.н. И.Е. Кашеверов и д.х.н. И.В. Шелухина, научная

биография которых начиналась в ИБХ РАН и здесь же успешно продолжается.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-24-00769).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shemyakin M.M., Ovchinnikov Yu.A., Ivanov V.T. // *Angew. Chem.* 1969. V. 14. P. 523–529.
2. Цетлин В.И., Шепель Е.Н., Иванов В.Т., Овчинников Ю.А. // *Биохимия.* 1975. Т. 40. С. 347–352.
3. Цетлин В.И., Иванов В.Т., Овчинников Ю.А. // *Биохимия.* 1975. Т. 40. С. 694–697.
4. Lucana M.C., Arruga Y., Petrachi E., Roig A., Lucchi R., Oller-Salvia B. // *Pharmaceutics.* 2021. V. 13. P. 2065. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122065>
5. Prades R., Oller-Salvia B.S., Selva J., Moros M., Balbi M., Grazú V., M de La Fuente J., Plesnila N., Teixidó M., Giralt E. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2015. V. 54. P. 3967–3972. <https://doi.org/10.1002/anie.201411408>
6. Gomara M.J., Perez Y., Gomez-Gutierrez P., Herrera C., Ziprin P., Martinez J.P., Meyerhans A., Perez J.J., Haro I. // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. P. 14430. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71404-0>
7. Carrera-Aubesart A., Defaus S., Pérez-Peinado C., Sandín D., Torrent M., Jiménez M.Á., Andreu D. // *Bio-medicines.* 2022. V. 10. P. 2110. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092110>
8. Arseniev A.S., Balashova T.A., Utkin Yu.N., Tsetlin V.I., Bystrov V.F., Ivanov V.T., Ovchinnikov Yu.A. // *Eur. J. Biochem.* 1976. V. 71. P. 595–606. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1976.tb11150.x>
9. Tsernoglou D., Petsko G.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1977. V. 74. P. 971–974. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.3.971>
10. Tsetlin V.I., Arseniev A.S., Utkin Yu.N., Gurevich A.Z., Senyavina L.S., Bystrov V.F., Ivanov V.T., Ovchinnikov Yu.A. // *Eur. J. Biochem.* 1979. V. 94. P. 337–346.
11. Уткин Ю.Н., Цетлин В.И., Иванов В.Т. // *Биоорг. химия.* 1979. Т. 5. С. 1033–1044.
12. Tsetlin V.I., Karlsson E., Arseniev A.S., Utkin Yu.N., Surin A.M., Pashkov V.S., Ivanov V.T., Bystrov V.F., Ovchinnikov Yu.A. // *FEBS Lett.* 1979. V. 106. P. 47–52. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(79\)80692-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(79)80692-4)
13. Nys M., Zarkadas E., Brams M., Mehregan A., Kambara K., Kool J., Casewell N.R., Bertrand D., Baenziger J.E., Nury H., Ulens C. // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. P. 4543. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32174-7>
14. Machold J., Utkin Yu., Kirsch D., Kaufmann R., Tsetlin V., Hucho F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92.

- P. 7282–7286.
<https://doi.org/10.1073/pnas.92.16.7282>
15. Нуриддинов А.Р., Цетли В.И., Иванов В.Т. // Биоорг. химия. 1981. Т. 7. С. 165–178.
 16. Жмак М.Н., Кашеверов И.Е., Уткин Ю.Н., Цетлин В.И., Вольпина О.М., Иванов В.Т. // Биоорг. химия. 2001. Т. 27. С. 83–88. [Zhmak M.N., Kasheverov I.E., Utkin Yu.N., Tsetlin V.I., Vol'pina O.M., Ivanov V.T. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2001. V. 27. P. 67–71.]
<https://doi.org/10.1023/A:1011319101676>
 17. Kasheverov I., Rozhkova A., Zhmak M., Utkin Yu., Ivanov V., Tselin V.I. // Eur. J. Biochem. 2001. V. 268. P. 3664–3673.
<https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.02272.x>
 18. Celie P.H.N., Kasheverov I.E., Mordvintsev D.Y., Hogg R.C., van Nierop P., van Elk R., van Rossum-Fikkert S.E., Zhmak M.N., Bertrand D., Tsetlin V., Sixma T.K., Smit A.B. // Nat. Struct. Mol. Biol. 2005. V. 12. P. 582–588.
<https://doi.org/10.1038/nsmb951>
 19. Tsetlin V.I., Alyonycheva T.N., Shemyakin V.V., Neiman L.A., Ivanov V.T. // Eur. J. Biochem. 1988. V. 178. P. 123–129.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1988.tb14437.x>
 20. Utkin Y.N., Kuch U., Kasheverov I.E., Lebedev D.S., Cederlund E., Molles B.E., Polyak I., Ivanov I.A., Prokopen N.A., Ziganshin R.H., Jorvall H., Alvelius G., Chanhome L., Warrell D.A., Mebs D., Bergman T., Tsetlin V.I. // Biochem. J. 2019. V. 476. P. 1285–1302.
<https://doi.org/10.1042/BCJ20180909>
 21. Babenko V.V., Ziganshin R.H., Weise C., Dyachenko I., Shaykhutdinova E., Murashev A.N., Zhmak M., Starkov V., Hoang A.N., Tsetlin V., Utkin Y. // Biomedicines. 2020. V. 8. P. 249.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines8080249>
 22. Siniavin A.E., Streltsova M.A., Nikiforova M.A., Kudryavtsev D.S., Grinkina S.D., Gushchin V.A., Mozhaeva V.A., Starkov V.G., Osipov A.V., Lummis S.C.R., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. // Cell. Mol. Life Sci. 2021. V. 78. P. 7777–7794.
<https://doi.org/10.1007/s00018-021-03985-6>
 23. Kasheverov I.E., Chugunov A.O., Kudryavtsev D.S., Ivanov I.A., Zhmak M.N., Shelukhina I.V., Spirova E.N., Tabakmakher V.M., Zelepuga E.A., Efremov R.G., Tsetlin V.I. // Sci. Rep. 2016. V. 14. P. 36848.
<https://doi.org/10.1038/srep36848>
 24. Zhu X., Pan S., Xu M., Zhang L., Yu J., Yu J., Wu Y., Fan Y., Li H., Kasheverov I.E., Kudryavtsev D.S., Tsetlin V.I., Xue Y., Zhangsun D., Wang X., Luo S. // J. Med. Chem. 2020. V. 63. P. 13656–13668.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00975>
 25. Meshcheryakova E.A., Mineev K.S., Volynski P.E., Andronova T.M., Ivanov V.T. // J. Pept. Sci. 2015. V. 9. P. 717–722.
<https://doi.org/10.1002/psc.2796>
 26. Kamynina A.V., Volpina O.M., Medvinskaya N.I., Aleksandrova I.J., Volkova T.D., Koroev D.O., Samokhin A.N., Nesterova I.V., Shelukhina I.V., Kryukova E.V., Tsetlin V.I., Ivanov V.T., Bobkova N.V. // J. Alzheimer's Dis. 2010. V. 21. P. 249–261.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091474>
 27. Hone A.J., McIntosh J.M. // FEBS Lett. 2018. V. 592. P. 1045–1062.
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.12884>
 28. Lebedev D.S., Kryukova E.V., Ivanov I.A., Egorova N.S., Timofeev N.D., Spirova E.N., Tufanova E.Y., Siniavin A.E., Kudryavtsev D.S., Kasheverov I.E., Zouridakis M., Katsarava R., Zavrashvili N., Iagorshvili I., Tzartos S.J., Tsetlin V.I. // Mol. Pharmacol. 2019. V. 96. P. 664–673.
<https://doi.org/10.1124/mol.119.117713>
 29. Dyachenko I.A., Palikova Y.A., Palikov V.A., Korolkova Y.V., Kazakov V.A., Egorova N.S., Garifulina A.I., Utkin Y.N., Tsetlin V.I., Kryukova E.V. // Biochimie. 2022. V. 194. P. 127–136.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.12.013>
 30. Shelukhina I.V., Zhmak M.N., Lobanov A.V., Ivanov I.A., Garifulina A.I., Kravchenko I.N., Rasskazova E.A., Salmova M.A., Tikhovskaya E.A., Rykov V.A., Slashcheva G.A., Egorova N.S., Muzyka I.S., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. // Toxins (Basel). 2018. V. 10. P. 34.
<https://doi.org/10.3390/toxins10010034>

From Peptides to Receptors

V. I. Tsetlin*, #

E-mail: victortsetlin3f@gmail.com

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

In the 1960s and 1970s, the Institute of Chemistry of Natural Compounds developed a topochemical approach for designing new biologically active peptide compounds, the applicability of which to the creation of inhibitors and effective substrates of proteolytic enzymes was shown by the author of this review under the direct supervision of V.T. Ivanov. The next task was to establish the conformation of protein neurotoxins from snake venoms and to study the topography of their binding to the target, the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) from the electric organ of the *Torpedo marmorata* ray. With selectively labeled derivatives containing one fluorescent or spin label on established amino acid residues, neurotoxin residues in contact with nAChR were identified for the first time. Later, in collaboration with the laboratory of V.T. Ivanov, new analogues of α -conotoxins (peptide neurotoxins from poisonous mollusks *Conus*), were synthesized including their photoactivated derivatives, which showed the participation of all *Torpedo* nAChR subunits in the binding of α -conotoxins. The final part of the review briefly presents the recent achievements of the Department of Molecular Neuroimmune Signaling (headed by V.I. Tsetlin) concerning the isolation and synthesis of new peptide and protein neurotoxins and the study of their mechanism of action.

Keywords: peptides, neurotoxins, nicotinic acetylcholine receptor, α -conotoxins