

Новые блокаторы Na⁺-каналов из яда паука *Heriaeus mellotei*

Никольский А.С., Василевский А.А., Гришин Е.В.

Студент, м.н.с., член-корр. РАН

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

E-mail: academition_das@mail.ru

Потенциал-зависимые Na⁺-каналы играют ключевую роль в возникновении и проведении потенциалов действия в электровозбудимых клетках. Некоторые типы Na⁺-каналов специфически экспрессируются в нейронах, ответственных за болевую чувствительность. Перспективным направлением разработки современных обезболивающих средств является поиск природных лигандов, селективно действующих на подобные мишени.

В лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов ИБХ РАН были выделены из яда паука *Heriaeus mellotei* и охарактеризованы два новых полипептидных токсина Nm-1 и Nm-2, являющихся блокаторами Na⁺-каналов.

В результате двух стадий фракционирования цельного яда по методу высокоэффективной жидкостной хроматографии были выделены в индивидуальном состоянии два полипептида, проявляющие ингибирующую активность в отношении ряда изоформ потенциал-зависимых Na⁺-каналов в наномолярных концентрациях. Для полученных полипептидов методом MALDI масс-спектрометрии была измерена молекулярная масса, которая составила 4171,6 Да для Nm-1 и 4554,9 Да для Nm-2. Полные аминокислотные последовательности новых токсинов были установлены за счет комбинирования методов автоматического секвенирования по Эдману, масс-спектрометрии и селективной фрагментации полипептидной цепи по остаткам метионина и глутаминовой кислоты. Nm-1 и Nm-2 содержат 37 и 40 аминокислотных остатков, соответственно, 8 из которых являются остатками цистеина и образуют 4 внутримолекулярные дисульфидные связи. Для пептида Nm-1 также было установлено наличие другой пост-трансляционной модификации – С-концевого амидирования. Расположение остатков цистеина в полипептидной цепи позволяет предположить формирование пространственной структуры типа «цистинового узла» у найденных молекул, характерной также для других полипептидов из ядов пауков, действующих на ионные каналы. Для Nm-2 не было найдено ни одной сходной последовательности в базе данных UniProt. Последовательность Nm-1 показала низкую степень гомологии с уже известными полипептидами – агеленином и μ -агатоксином-2, – выделенными из ядов пауков *Agelena opulenta* и *Agelenopsis aperta* и активными в отношении потенциал-зависимых Ca²⁺ и Na⁺-каналов, соответственно.

Предполагается, что обнаруженные полипептиды могут быть полезными в качестве тонких инструментов исследования потенциал-зависимых Na⁺-каналов, а также станут основой для создания нового терапевтического препарата.