

Обзорная статья

УДК 591.145.2

<https://doi.org/10.35885/1684-7318-2024-4-410-430>

ТОКСИНЫ ЯДА ПАУКОВ-ПТИЦЕЕДОВ (THERAPHOSIDAE, ARACHNIDA) В МЕЖВИДОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ

Д. Б. Гелашвили ✉, Е. Б. Романова

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н. И. Лобачевского*

Россия, 603950, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, д. 23

Поступила в редакцию 17.02.2024 г., после доработки 20.03.2024 г., принята 22.03.2024 г., опубликована 17.12.2024 г.

Аннотация. Пауки, как важнейшие энтомофаги экосистем, являются самыми многочисленными ядовитыми животными на планете и незаменимыми регуляторами численности популяций, истребляя, главным образом, насекомых и других мелких членистоногих. Пауки – неотъемлемая часть трофической цепи, они производят яд, который служит для обездвиживания добычи. Яды пауков являются «природной комбинаторной библиотекой» биологически активных веществ, с различной эффективностью и специфичностью. Особенностью биологического действия яда пауков является уникальное сочетание относительно низкой общей токсичности цельного яда, как для животных, так и для человека, с высокой селективностью взаимодействия нейротоксинов, входящих в состав яда, с молекулярными структурами ионных каналов и синаптических рецепторов нервной системы. Обзор знакомит с новыми фундаментальными фактами и идеями в активно развивающейся области изучения яда пауков-птицеедов и перспектив их практического применения в биомедицинских исследованиях для рационального конструирования лекарств (drug design). Рассмотрено современное состояние исследований уникального набора полипептидных токсинов, служащих химическими факторами (алломонами) межвидовых (аллелохимических) взаимодействий пауков-птицеедов семейства Thetaphosidae. Современная информация о структуре токсинов яда пауков-птицеедов анализируется по базе данных UniProt. Приведена новейшая биоэкологическая и токсинологическая характеристика пауков-птицеедов. Рассмотрена химическая природа и механизм действия уникальных токсинов, селективно действующих на ключевые процессы в нервной системе: синаптическую передачу и функционирование ионных каналов, что позволяет паукам-птицеедам не только взаимодействовать с различными молекулярными мишенями жертвы или хищника, но и реализовывать различные жизненные стратегии, приобретая эволюционное преимущество.

Ключевые слова: пауки-птицееды, Theraphosidae, алломоны, полипептидные токсины

Соблюдение этических норм. Исследования проводили без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Для корреспонденции. Институт биологии и биомедицины Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского.

ORCID и e-mail адреса: Гелашвили Давид Бежанович: <https://orcid.org/0009-0008-3664-8112>, gelashvili.david@gmail.com;
Романова Елена Борисовна: <https://orcid.org/0000-0002-1925-7864>, romanova@ibbm.unn.ru.

Для цитирования. Гелашивили Д. Б., Романова Е. Б. Токсины яда пауков-птицеедов (Theraphosidae, Arachnida) в межвидовых взаимодействиях // Поволжский экологический журнал. 2024. № 4. С. 410 – 430. <https://doi.org/10.35885/1684-7318-2024-4-410-430>

ВВЕДЕНИЕ

Пауки – универсальные хищники-генералисты, которых можно встретить во всех наземных экосистемах, за исключением Антарктиды. В основном они охотятся на других членистоногих, хотя некоторые виды иногда охотятся на позвоночных. Несмотря на то что у ряда групп пауков развилась трофическая специализация (стенофагия): питание другими пауками (аранеофагия, например, *Portia* spp.), муравьями (мирмекофагия, например, *Zodarion* spp.), мокрицами (онискофагия, например, *Dysdera* spp.), бабочками и мотыльками (лепидоптерофагия, например, *Mastophora* spp.) и даже иногда травоядными, большинство пауков питаются преимущественно насекомыми и, таким образом, занимают важную экологическую нишу, поддерживая равновесие в популяциях насекомых. В наземных экосистемах пауки – один из важнейших регуляторов численности насекомых, которых они ежегодно потребляют суммарно от 400 до 800 млн тонн (Pekar et al., 2011; Platnick, 2020; Lüddecke et al., 2022; Hesselberg, Galvez, 2023).

Ключевым компонентом значительного эволюционного успеха пауков, связанным с их ролью хищных членистоногих, является универсальный молекулярный инструментарий, позволяющий осуществлять химические атаки на добычу, представленный двумя основными уникальными компонентами – паутинным шелком и ядом. Если паутина характеризуется рекордными прочностными характеристиками, то яд пауков лидирует по молекулярному разнообразию компонентов: он может содержать до 3000 различных молекул, что позволяет предположить, что поиск всех сохранившихся видов пауков может дать 10 млн компонентов яда. Таким образом, пауки представляют собой гиперразнообразную группу хищников с ядом, который намного сложнее, чем у большинства других животных (Saez et al., 2010; Herzig, 2019; Pineda et al., 2020). Заметим, что, несмотря на кажущуюся избыточность в арсенале ядовитых средств, пауки весьма экономно используют яд, который является метаболически дорогим продуктом. Согласно «гипотезе оптимизации яда» ядовитые животные регулируют количество яда во время хищничества и / или защиты в зависимости от размера жертвы или хищника (Wigger et al., 2002).

С экологической точки зрения яды, вырабатываемые живыми организмами, служат химическими факторами, участвующими в межвидовых (аллелохимических) взаимодействиях. В свою очередь, вещества, участвующие в аллелохимических взаимодействиях и приносящие пользу организму-продуценту, называют алломонами (Whittaker, Feeny, 1971). К их числу относятся яды, вырабатываемые животными – зоотоксины. Предметом изучения зоотоксикологии являются яды, вырабатываемые различными животными, их химическая природа и механизмы токсического действия на организм человека и животных (Gelashvili et al., 2015). В круг задач зоотоксикологии входит также изучение особенностей биологии, эко-

логии и физиологии ядопродуцирующих животных, исследование ядов как химических факторов эволюции живых организмов, использование зоотоксинов в фундаментальных направлениях биологии и медицины, а также вопросы их практического применения. Зоотоксиналогия – составная часть токсиналогии – науки, изучающей природные яды (животного, растительного и микробного происхождения). Ядовитые пауки традиционно являются предметом внимания зоотоксиналогии, прежде всего в связи с их медицинским значением, но в настоящее время яды пауков привлекают пристальное внимание специалистов широкого профиля как «природные комбинаторные библиотеки» биологически активных веществ, в первую очередь полипептидов (Vassilevski et al., 2009). Такие «библиотеки» позволяют ядовитым животным реализовывать различные жизненные стратегии. Так, наличие в ядах широкого спектра молекул с различными функциональными свойствами обеспечивает богатство выбора потенциальных жертв с относительно низкой устойчивостью к яду. С другой стороны, альтернативой является возможность отбора селективно действующих токсинов.

Предлагаемый обзор мировой литературы позволит отечественным специалистам познакомиться с новыми фундаментальными фактами и идеями в активно развивающейся области изучения яда пауков-птицеедов¹ и перспектив их практического применения. Рассмотрению фактического материала целесообразно предпослать краткую биоэкологическую и токсиналогическую характеристику пауков-птицеедов.

Биоэкологическая и токсиналогическая характеристика пауков-птицеедов

Пауки (Araneae, Aranei) – отряд членистоногих, второй по числу известных представителей в классе паукообразных (Arachnida). Пауки – облигатные хищники, питаются, прежде всего, насекомыми или мелкими животными. Отряд делится на три инфраотряда: Mesothelae (Членистобрюхие пауки), Mugalomorphae (пауки-птицееды в широком смысле) и Araneomorphae (Аранеоморфные пауки). «Всемирный каталог пауков. Версия 25.0» включает в него 51930 видов (World Spider Catalog, 2024). В токсиналогическом плане интерес представляют последние два инфраотряда. Наиболее изученные представители мигаломорфных пауков принадлежат к сем. Theraphosidae (пауки-птицееды), включающее 1084 вида, на примере некоторых из них целесообразно рассмотреть особенности механизма действия различных групп токсинов пауков.

Пауки-птицееды населяют все континенты, кроме упоминавшейся Антарктиды. Ареал включает полностью Африку, Южную Америку, юго-запад США, Австралию и Океанию (Pérez-Miles, 2020). В Европе пауки-птицееды встречаются редко, их ареал включает южную половину Италии, Испанию и Португалию.

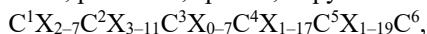
¹ В ряде европейских языков птицеедов, а иногда и всех крупных пауков, часто называют tarantula. В русском языке слово «тарантул» служит для обозначения пауков другой группы. В связи с этим часто возникает путаница при неграмотном переводе текстов. В современной биологической систематике таксоны «тарантулы» и «птицееды» не пересекаются; птицееды относятся к мигаломорфным паукам, а тарантулы – к аранеоморфным.

Встречаются как влаголюбивые виды, обитающие в кронах экваториальных лесов, так и засухоустойчивые полупустынные. Пауки-птицееды нередко достигают в размах ходильных ног 6 – 11 см и более. Живут на деревьях в паутинных трубках или полостях почвы, в дуплах деревьев или расщелинах скал. Паук-птицеед опасен для мелких животных в условиях дикой природы. Птицеед охотится на лягушек, ящериц и маленьких птиц, при этом он подкарауливает добычу из засады, а не использует паутину для изготовления ловушек. В природе птицееды едят только подвижную добычу, в неволе же отмечено употребление в пищу как молодыми пауками, так и взрослыми экземплярами, обездвиженных кормовых объектов, а также отдельных их частей, кусочков мяса и рыбы (индивидуально). Яд паука не убивает жертву, а всего лишь парализует ее. Паук схватывает жертву ортогнатными (подвижные когти направлены вперед и вниз параллельно друг другу) хелицерами – ротовыми придатками пауков, клещей, сольпуг, скорпионов, мечехвостов и др., по наличию которых эта группа членистоногих получила название хелицеровых. Они же служат для защиты и умерщвления добычи. На концах когтевидных члеников открываются протоки пары ядовитых желез, лежащих или в основных члениках хелицер, или заходящих в головогрудь.

В силу своих размеров и нередко агрессивного поведения пауки-птицееды могут представлять опасность и для человека: роды *Avicularia* (Гвиана, Суринам, Бразилия, Калифорния), *Acanthoscurria* и *Lasiadora* (Южная Америка), *Pterinochilus* (Восточная Африка), *Poecilotheria* (остров Цейлон). Пауки-птицееды, которых в последнее время все чаще стали содержать в домашних условиях, как правило, имеют яркую окраску, а размах ходильных ног достигает 25 см. Птицееды кусаются только в целях самозащиты. Укусы их не более опасны, чем укусы пчел. Большинство укусов приводит к слабой или сильной локальной боли, сильному зуду и болезненности, которые могут сохраняться в течение нескольких часов после укуса, отеку, эритеме, скованности в суставах, опухшим конечностям, чувству жжения и судорогам. В более тяжелых случаях сильные судороги и мышечные спазмы могут длиться несколько часов, прежде чем утихнуть. Боль после укуса может быть вызвана сочетанием механических повреждений от больших клыков, низкого уровня pH яда (обычно pH 5) и воздействия биогенных аминов (серотонина и гистамина), аденозина и АТФ и других компонентов яда (Schanbacher et al., 1973; Chan et al., 1975; Odell et al., 1987). Домашний паук-птицеед чаще всего кусает хозяина «сухим» способом, то есть не выпускает яд, а только повреждает кожные покровы. Кроме того, у пауков-птицеедов Нового Света тело покрыто особыми раздражающими (уртикуляционными) волосками. Если паука потревожить, он скредевает задние ноги над брюшком и потирает их друг об друга; волоски при этом разлетаются в стороны и, вонзаясь в кожу, вызывают образование зудящих папул.

Яды пауков – сложные смеси биологически активных веществ, представляющие собой «химическое оружие», используемое для нападения и защиты. По механизму действия в настоящее время выделяют три основные группы ядовитых веществ: нейротоксические и цитолитические полипептиды и ферменты. С химической точки зрения токсины яда пауков по молекулярной массе также можно разделить на три группы (Escoubas, Rash, 2004; Vassilevski et al., 2009; Kuhn-Nentwig et al., 2011). Первую группу представляют низкомолекулярные соединения

(<1 кДа), например ацилполиамины, встречающиеся в яде пауков кругопрядов (сем. *Aganeidae*). Вторая группа представлена пептидами с молекулярной массой 1 – 10 кДа, в ней выделяют две структурно-функциональные группы: цитолитические полипептиды и нейротоксины. Последние встречаются у большинства изученных пауков. Наконец, третья группа включает высокомолекулярные белки – ферменты и нейротоксины, например α -латротоксин из яда каракурта. Большинство изученных пауков производят яд с преобладанием дисульфид-содержащих пептидных нейротоксинов, которые в основном характеризуются общим цистеиновым «мотивом» первичной структуры и относятся к так называемым «ноттинам» (от англ. knot – узел) – пептидным молекулам, формирующим в пространстве структуру «цистинового узла» (inhibitor cystine knot, ИСК). Этот же мотив встречается у множества пептидов с разнообразными функциями, выделенными из самых разных источников: животных, растений, грибов, вирусов:



где X – любой аминокислотный остаток (а.о.). Расположение дисульфидных связей для всех молекул этого типа следующее: $C^1-C^4, C^2-C^5, C^3-C^6$. Пространственная структура пептидов с мотивом ИСК характеризуется наличием β -шпильки и своеобразного «узла» (отсюда их название): третья по счету дисульфидная связь (C^3-C^6) пронизывает кольцо, образованное двумя другими дисульфидами и атомами основной цепи, их соединяющими. В одном яде могут присутствовать до нескольких сотен молекул ноттинов со сходной пространственной структурой, стабилизированной инвариантными остатками полуцистина. Специфичность действия каждой молекулы определяется уникальной комбинацией варьируемых аминокислотных остатков, расположенных в петлевых участках между дисульфидными мостами. Следует подчеркнуть, что различные по структуре и механизму действия токсины могут усиливать действие друг друга (эффект синергизма), что позволило выдвинуть концепцию «групп заговорщиков» (англ. sabals). «Заговорщики» – разнокачественные компоненты яда – действуют согласованно для достижения определенного биологического эффекта.

Пауки, так же, как и другие ядовитые животные, например змеи или скорпионы, характеризуются не только межвидовой, но и внутривидовой гетерогенностью химического состава, а следовательно, и механизмов действия яда и его компонентов. Мишенями действия нейротоксинов яда пауков являются наиболее уязвимые, с точки зрения тяжести последствий структурно-функциональных нарушений, элементы нервной системы: ионные каналы электровозбудимых мембран, участвующие в генерации и распространении потенциалов действия, и синаптические структуры, обеспечивающие передачу сигнала между нейронами или между нейроном и эффекторным органом.

В настоящее время основные нейротоксические компоненты яда пауков-птицеедов рассматривают в рамках следующей классификации: токсины Na^+ -каналов, токсины K^+ -каналов, токсины Ca^{2+} -каналов, токсины TRPV1²-каналов, токсины ASIC-каналов (acid-sensing ion channels – протон-активируемые катион-

² Transient receptor potential channel vanilloid family member 1 – первый представитель ванилоидного семейства переменного рецепторного потенциала.

ные каналы) и токсины MSC-каналов (mechano-sensitive ion channels – механочувствительные ионные каналы).

Особенностью биологического действия яда пауков-птицеедов является уникальное сочетание относительно низкой общей токсичности цельного яда, как для животных, так и для человека, с высокой селективностью взаимодействия нейротоксинов, входящих в состав яда, с молекулярными структурами ионных каналов и синаптических рецепторов нервной системы. Это открывает широкие возможности для рационального конструирования лекарств (drug design), обеспечивающего ускорение и оптимизацию процесса нахождения новых биологически активных соединений – базовых структур новых лекарств.

Токсины, выделенные из яда пауков-птицеедов, в соответствии с рациональной номенклатурой (King et al., 2008) называются терафотоксины (theraphotoxins), однако в научной литературе широко применяются оригинальные названия, исторически закрепленные за тем или иным токсином и образованные созвучно латинскому названию (родовому или видовому) паука-продуцента, например, псалмотоксин-1, либо названию рецептора-мишени – ваниллотоксины, или механотоксины. Ниже будут кратко охарактеризованы основные группы терафотоксинов в соответствии с их оригинальными названиями и с учетом рекомендаций рациональной номенклатуры.

Токсины яда паука-птицееда *Psalmopoeus cambridgei*

Паук-птицеед *Psalmopoeus cambridgei* Роскок, 1895 – эндемик острова Тринидад. Дендробиальные птицееды живут поодиночке в специально построенной шелковистой паутине или в расщелинах, за рыхлой корой или среди эпифитных растений. *P. cambridgei* охотится на летучих мышей, лягушек, ящериц, кузнечиков, мышей, сверчков и других насекомых. Максимальный размах ходильных ног этого птицееда около 18 см при длине тела 6 – 7 см.

Ваниллотоксины (vanillotoxins) продуцируются пауком *P. cambridgei*, из яда которого выделено три паралогичных токсина³ – ваниллотоксины 1 – 3 (vanillotoxins 1 – 3) (табл. 1), представляющие собой полипептидные цепочки, состоящие из 34 – 35 а.о., стабилизированные тремя дисульфидными связями (табл. 2) (Cromer, McIntyre, 2008; Siemens et al., 2006).

Ваниллотоксины избирательно активируют каналы TRPV1 – суперсемейство трансмембранных белков, которые преобразуют химические и/или физические сигналы внешней среды в изменение потенциала клеточной мембраны и далее в колебания концентрации важнейшего вторичного мессенджера – внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) и представляют собой неселективный катионный канал млекопитающих, экспрессируемый сенсорными нейронами болевого пути (Gladkikh et al., 2021). TRPV1, или проще – ваниллоидный рецептор 1, назван так, потому что каналы TRPV1 активируются химическими соединениями, содержащими ванилиновую группу

³ Паралоги – это гомологичные белки, принадлежащие одному организму. Они возникают в результате дупликации гена и могут разойтись в процессе эволюции настолько, что начнут выполнять разные функции.

Таблица 1. Характеристика ваниллотоксинов из яда *P. cambridgei*
Table 1. Characteristic of the vanillotoxins from *P. cambridgei* venom

Рекомендуемое название / Recommended name	Рекомендуемая аббревиатура / Recommended abbreviation	Синоним / Synonym	Число а.о. / Number a.a.r.	M _r (Да) / M _r (Da)	UniProt
τ/κ-Theraphotoxin-Pc1a	τ/κ-TRTX-Pc1a	Vanillotoxin-1	35	4008.5	P0C244
τ-Theraphotoxin-Pc1b	τ-TRTX-Pc1b	Vanillotoxin-2	35	3842.0	P0C245
τ-Theraphotoxin-Pc1c	τ-TRTX-Pc1c	Vanillotoxin-3	34	4179.0	P0C246

Примечание. Число а.о. – число аминокислотных остатков; M_r (Да) – молекулярная масса, Да; UniProt – здесь и далее под логином UniProt даны ссылки на базу данных последовательностей белков (<https://www.uniprot.org/>).

Note. Number of a.a.r. – the number of amino acid residues; M_r (Da) – molecular mass, Dalton; UniProt – here and below under the UniProt login are links to the protein sequence database (<https://www.uniprot.org/>).

(например, капсаицином⁴). Кроме того, каналы TRPV1 активируются температурой свыше 43°C, низким значением pH, медиаторами воспаления. Поскольку ваниллотоксины неспецифически блокируют и калиевые каналы типа K_v2.1, было высказано предположение, что токсины могут играть двойную роль в яде: ингибирование калиевых каналов K_v2.1 вызывает паралич, а агонизм к каналам TRPV1 вызывает боль.

Табл. 2. Первичная структура терафотоксинов
Table 2. Primary structure of Theraphotoxins

№ / No.	Аминокислотная последовательность / Amino acid sequence	Название токсина и его продуцента / Name of toxin and it's of a producer
1	2	3
1	SECRWFMGGC DSTLDCCCKHL SCKMGLYYCA WDGTF Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 3–17; 10–22; 16–29	Ваниллотоксин 1(τ/κ-TRTX-Pc1a, UniProt P0C244) из яда <i>P. cambridgei</i> / Vanillotoxin 1(τ/κ-TRTX-Pc1a, UniProt P0C244) from <i>P. cambridgei</i> venom
2	EDCIPKWKGC VNRHGDCCFEG LECWKRRSF EVCVPKT Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 3–18; 10–23; 17–33	Псалмотоксин-1 (π-TRTX-Pc1a, UniProt P60514) из яда <i>P. cambridgei</i> / Psalmotoxin-1 (π-TRTX-Pc1a, UniProt P60514) from <i>P. cambridgei</i> venom
3	ECRYLFGGCS STSDCCCKHLS CRSDWKYCAW DGTFS Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 2–16; 9–21; 15–28	Гетероскодратоксин 1(δ-TRTX-Hm1a, UniProt P60992) из яда <i>H. maculate</i> / Heteroscodratoxin 1(δ-TRTX-Hm1a, UniProt P60992) from <i>H. maculate</i> venom
4	EGECGGFWWK CGSGKPACCP KYVCSPKWGL CNFPMP Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 4–19; 11–24; 18–31	Гуанкситоксин-1 (κ-TRTX-Pg1a, UniProt P84835) из яда <i>P. guangxiensis</i> / Guangxitoxin-1 (κ-TRTX-Pg1a, UniProt P84835) from <i>P. guangxiensis</i> venom
5	ECRYLFGGCK TTSDCCCKHLG CKFRDKYCAW DFTFS Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 2–16; 9–21; 15–28	Ханатоксин-1 (κ-TRTX-Gr1a, UniProt P56852) из яда <i>G. rosea</i> / Hanatoxin-1 (κ-TRTX-Gr1a, UniProt P56852) from <i>G. rosea</i> venom
6	DCVRFWGKCS QTSDCCPHLA CKSKWPRNIC VWDGSV Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 2–16; 9–21; 15–30	ω-граммотоксин SIA (ω-TRTX-Gr1a, UniProt P60590) из яда <i>G. rosea</i> / ω-grammotoxin SIA (ω-TRTX-Gr1a, UniProt P60590) from <i>G. rosea</i> venom
7	GCLFVWKKCN PNDDKCCRRK LKCSKLFKLC NFSF Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 2–17; 9–23; 16–30	Токсин GsMTx-4 (M-TRTX-Gr1a, UniProt Q7YT39) из яда <i>G. rosea</i> / GsMTx-4 toxin (M-TRTX-Gr1a, UniProt Q7YT39) from <i>G. rosea</i> venom
8	ECRYWLGGS AGQTCCCKHLV CSRRHGWCVW DGTFS Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 2–16; 9–21; 15–28	Протоксин-1 (β/ω-TRTX-Tp1a, UniProt P83480) из яда <i>T. pruriens</i> / Protoxin-1 (β/ω-TRTX-Tp1a, UniProt P83480) from <i>T. pruriens</i> venom

⁴ Капсаицин (ванилиламид 8-метил-6-ноненовой кислоты) – алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца *Capsicum*. Чистый капсаицин представляет собой бесцветное кристаллическое вещество со жгучим вкусом.

Окончание табл. 2
Table 2. Continuation

1	2	3
9	ECKGFGKSCV PGKNECCSGY ACNSRDKWCK VLL Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 2–17; 9–22; 16–29	Хаинантоксин- I (μ -TRTX-Hhn2b, UniProt D2Y1X8) из яда <i>C. hainanus</i> / Hainantoxin-I (μ -TRTX-Hhn2b, UniProt D2Y1X8) from <i>C. hainanus</i> venom
10	ACKGVFDACT PGKNECCPNR VCSDKHKWCK WKL Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 2–17; 9–22; 16–29	Хувентоксин-I (μ / ω -TRTX-Hs1a, UniProt P56676) из яда <i>C. schmidt</i> / Huventoxin-I (μ / ω -TRTX-Hs1a, UniProt P56676) from <i>C. schmidt</i> venom
11	ACGQFWWKCG EGKPPCCANF ACKIGLYLCI WSP Дисульфидные связи / Disulfide bonds: 2–17; 9–22; 16–29	Цзинчжаотоксин-1(δ -TRTX-Cg1a, UniProt P83974) из яда <i>C. guangxiensis</i> / Jingzhaotoxin-1(δ -TRTX-Cg1a, UniProt P83974) from <i>C. guangxiensis</i> venom

Псалмотоксин-1 (psalmotoxin-1, PcTx1), рекомендованное название π -theraphotoxin-Pc1a (π -TRTX-Pc1a), выделен из яда *P. cambridgei* и состоит из 40 а.о., стабилизированных тремя дисульфидными связями, с M_r 4695 Да (см. табл. 2) (Escoubas et al., 2000; Saez et al., 2011; Dawson et al., 2012). Псалмотоксин-1 образован тремя антипараллельными β -листами, скрученными в три петли, в центре которых лежит компактное ядро из трех дисульфидных мостиков. Таким образом, для псалмотоксина-1 характерна укладка полипептидной цепи, описываемая структурным мотивом ИСК, известным для многих полипептидных токсинов (ноттинов), в том числе для беспозвоночных, например, моллюсков (конусов), скорпионов или других пауков, блокирующих Na^+ -каналы, но PcTx1 является первым ноттином пауков, действующим на каналы ASIC1a (рис. 1).

Протон-активируемые катионные каналы семейства ASIC широко распространены в ЦНС позвоночных и играют важную роль в ряде физиологических и патологических процессов. Наиболее чувствительны к закислению внешней среды каналы ASIC1a, что и обуславливает интерес к их функции и лигандам. Псалмотоксин-1 селективно ингибирует ($IC_{50} = 0.9$ нМ) каналы подкласса ASIC1a, увели-

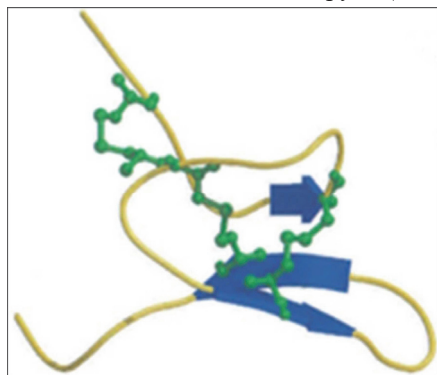


Рис. 1. Ленточное представление вторичной структуры псалмотоксина-1 из яда паука *P. cambridgei* (Escoubas et al., 2003)

Fig. 1. Ribbon diagram of the secondary structure of psalmotoxin-1 from the venom of *P. cambridgei* (Escoubas et al., 2003)

чивая чувствительность рецептора к протонам, но при этом сдвигая кривую инактивации рецептора к менее кислым значениям pH. Этот подтип каналов экспрессируется как в нейронах ЦНС, так и в сенсорных нейронах задних корешков спинного мозга.

Псалмотоксин-1 является первым высокоаффинным и высокоселективным фармакологическим агентом для каналов ASIC1a и избирательно блокирует только гомомультимерные сборки ASIC1a. Другие члены семейства ASIC и гетеромультимерные агрегаты ASIC1a с другими ASIC субъединицами нечувствительны к этому токсину. Поэтому PcTx1 является важным инструментом для характеристики нативных ASIC-каналов и изучения их физиологической роли.

Токсины яда паука-птицееда *Heteroscodra maculata*

Heteroscodra maculata Росcock, 1900 – вид пауков-птицеедов Старого Света, родом из Западной Африки и встречается преимущественно в Того и Гане. Эти пауки достигают своего полного размера примерно через 3 года, с размахом ходильных ног до 13 см. Будучи «старосветскими видами», эти пауки обладают очень сильным ядом и не рекомендуются для домашнего содержания. Кроме того, они не имеют раздражающих волосков, что еще больше побуждает их кусаться в качестве основной защиты.

Гетероскодратоксины (heteroscodratoxins) выделены из яда *H. maculata* в виде двух гомологичных полипептидов гетероскодратоксинов 1 и 2 (heteroscodratoxins 1 и 2, HmTx1 и HmTx2), состоящих из 35 и 38 а.о. и имеющих Mr 3994.57 и 4754.06 Да соответственно (Escoubas et al., 2002; Osteen et al., 2016; Richards et al., 2018). Оба полипептида стабилизированы тремя дисульфидными связями. С-концевая часть полипептида карбоксилирована у HmTx1 и амидирована у HmTx2. В соответствии с рекомендациями рациональной номенклатуры полипептиды HmTx1 и HmTx2 получили название δ -theraphotoxin-Hm1a (δ -TRTX-Hm1a; UniProt P60992) и κ -theraphotoxin-Hm2a (κ -TRTX-Hm2a; UniProt P60993) соответственно (см. табл. 2). Первоначально HmTx1 позиционировался как блокатор калиевых каналов с умеренным сродством к потенциал-управляемым каналам $K_v4.1$. Однако последующие исследования показали, что HmTx1 селективно ингибирует инактивацию потенциал-управляемого натриевого канала $Na_v1.1$ млекопитающих. Таким образом, токсин δ -TRTX-Hm1a действует подобно α -токсинам скорпионов, которые ингибируют инактивацию Na^+ -каналов. Токсин κ -TRTX-Hm2a (300 Нм) ингибирует потенциал-управляемые каналы $K_v2.1$, но не активен в отношении каналов $K_v2.2$, $K_v4.1$, $K_v4.2$ и $K_v4.3$. При внутрижелудочковом введении мышам κ -TRTX-Hm2a, в отличие от δ -TRTX-Hm1a, не вызывает заметных нейротоксических симптомов.

Токсины из яда паука-птицееда *Plesiophrictus guangxiensis*

Plesiophrictus guangxiensis Yin, Tan, 2000 (= *Chilobrachys guangxiensis*) встречается в Гуанси-Чжуанском автономном районе Китая. Несмотря на название, паук, вероятно, не встречается в провинции Гуанси. Отметим, что вид *C. jingzhao*, идентифицированный в 2001 г., был признан синонимом *C. guangxiensis* в 2008 г.

Гуанкситоксины (guangxitoxins) выделены из яда *P. guangxiensis* в виде полипептидных токсинов гуанкситоксина-1 (guangxitoxin-1, GxTx-1) и гуанкситоксина-2 (guangxitoxin-2, GxTx-2). GxTx-1 (см. табл. 2) существует в двух изоформах: GxTx-1E (guangxitoxin-1E, GxTx-1E) и GxTX-1D (guangxitoxin-1D, GxTX-1D), отличающихся N-концевым а.о. – глутаматом (E) в случае GxTx-1E и аспаратом (D) в случае GxTX-1D. GxTx-1E и GxTX-1D состоят из 36 а.о. и имеют Mr 3955 Да и 2941 Да соответственно, а GxTx-2 – из 33 а.о. (Mr 3.586 Да), все токсины стабилизированы тремя дисульфидными связями (Lee et al., 2010; Tilley et al., 2019). Наиболее подробно изучен GxTx-1E, который более эффективно модифицирует воротный механизм канала $K_v2.1$ ($IC_{50} = 5.1$ нМ), чем каналов $K_v2.2$ и $K_v4.3$ ($IC_{50} = 39$ нМ). Из-

вестно, что панкреатические β -клетки деполяризуются в ответ на глюкозу и вызывают кальций-зависимые потенциалы действия, которые запускают секрецию инсулина. Основной эффект, ответственный за реполяризацию потенциала действия в β -клетках, обеспечивают каналы $K_v2.1$ (Herrington et al., 2007). Следовательно, блокаторы каналов $K_v2.1$ могут удлинять потенциалы действия и усиливать всасывание кальция и секрецию инсулина. Поскольку GxTx-1E ингибирует ток каналов K_v в β -клетках, продлевая вызванный глюкозой потенциал действия, тем самым он усиливает глюкоза-зависимое повышение внутриклеточного кальция и секрецию инсулина. Вместе взятые, эти данные свидетельствуют о том, что блокаторы каналов $K_v2.1$, в том числе и GxTx-1E, могут быть полезными при разработке новых терапевтических средств для лечения диабета 2-го типа.

Токсины яда паука-птицееда *Grammostola rosea*

Grammostola rosea (Walckenaer, 1837) (= *Grammostola spatulata*) обитает в северной части Чили, Боливии и Аргентины. *G. rosea* – распространенный питомец среди любителей пауков-птицеедов. В прошлом существовала значительная путаница между этим видом и *G. porteri*, но в 2022 г. Всемирный каталог пауков пересмотрел его как младший синоним *G. rosea*. Естественная среда обитания *G. rosea* – высокогорные пустынные и кустарниковые районы северной части Чили, Боливии и Аргентины. У этого паука разнообразный рацион, включающий множество жуков, гусениц, сверчков, тараканов, кузнечиков, мучных червей, шелкопрядов, восковых червей и даже мелких ящериц и грызунов.

Ханатоксины (hanatoxins) выделены из яда *G. rosea* в виде полипептидных токсинов – ханатоксин-1 (hanatoxin-1, HaTx1; κ -theraphotoxin-Gr1a, κ -TRTX-Gr1a) и ханатоксин-2 (hanatoxin-2, HaTx2; κ -theraphotoxin-Gr1b, κ TRTX-Gr1b) (Fletcher et al., 1999; Swartz, MacKinnon, 1997; Takahashi et al., 2000). HaTx1 состоит из 35 а.о., стабилизирован тремя дисульфидными связями, Mr 4.1 кДа (см. табл. 2). HaTx2 также состоит из 35 а.о. и стабилизирован тремя дисульфидными связями, Mr 4.1 кДа. HaTx1 и HaTx2 отличаются друг от друга только а.о. в положении 13, где у HaTx1 находится S(Ser), а у HaTx2 – A(Ala). HaTx1 и HaTx2 ингибируют потенциал-управляемые калиевые каналы $K_v2.1$ и $K_v4.2$, смещая открытие канала в сторону более деполяризованных значений. Сайты связывания токсинов расположены на внеклеточном линкере S3 – S4 канала. Отличительной особенностью HaTx1 является наличие большого участка гидрофобных остатков Tyr(Y)4, Leu(L)5, Phe(F)6, Tyr(Y)27, Ala(A)29 и Trp(W)30, окруженных тремя основными остатками Lys(K)22, Arg(R)24 и Lys(K)26 и двумя кислотными остатками Asp(D)25 и Asp(D)31. Предполагается, что именно эта часть HaTx является стороной токсина, которая взаимодействует непосредственно с K-каналом (рис. 2).

В практическом плане перспективным является применение HaTx1 как блокатора каналов типа $K_v2.1$, так же, как и рассмотренного выше токсина GxTx-1E яда *P. guangxiensis* для разработки терапевтических средств коррекции диабета 2-го типа.

Грамматоксин (grammotoxin) – токсический полипептид – ω -граммотоксин SIA (ω -grammotoxin SIA, ω -GSTxSIA), или в соответствии с рациональной номен-

клатурой ω -theraphotoxin-Gr1a (ω -TRTX-Gr1a) (Lampe et al., 1993; Piser et al., 1995; Takeuchi et al., 2002). ω -Грамотоксин SIA ингибирует потенциал-управляемые кальциевые каналы P/Q-(Ca_v2.1) и N-(Ca_v2.2) типов. Селективно и обратимо блокирует кальциевые каналы, связанные с высвобождением глутамата. С меньшим сродством ингибирует калиевые каналы (K_v2.1).

Ингибиторы механочувствительных ионных каналов (inhibitors of mechanosensitive ion channels) представлены полипептидными токсинами GsMTx-4 (M-theraphotoxin-Gr1a; M-TRTX-Gr1a); GsAFII (κ-theraphotoxin-Gr2c; κ-TRTX-Gr2c) и GsMTx-2 (κ-theraphotoxin-Gr2a; κ-TRTX-Gr2a) (Suchyna et al., 2000; Ostrow et al., 2003; Bowman et al., 2007). GsMTx-4 состоит из 34 а.о., стабилизированных тремя дисульфидными связями, с Mr 4.0 кДа. GsAF II состоит из 31 а.о., стабилизированных тремя дисульфидными связями, Mr 3.9 кДа. GsMTx-2 состоит также из 31 а.о., с тремя дисульфидными связями и Mr 3.9 кДа. GsMTx-4 является селективным ингибитором механочувствительных ионных каналов (mechanosensitive channel, MSC), также называемых активизируемыми растяжением каналами (stretch-activated channels, SACs).

MSC присутствуют в мембранах бактерий, архей и эукариотов. Все организмы и, очевидно, все типы клеток чувствуют механические стимулы и реагируют на них. MSC функционируют как механотрансдукторы, способные генерировать как электрические, так и ионные сигналы потока в ответ на внешние или внутренние стимулы. Дефицит блокаторов MSC (кроме GsMTx-4 известны еще блокирующие свойства гадолиния) стимулирует интерес к имеющимся и к поиску других потенциальных блокаторов, в связи с ролью MSC в целом ряде актуальных патологий (сердечная аритмия, включая фибрилляцию предсердий, гипертрофия сердца, миодистрофия Дюшенна и другие сердечно-сосудистые заболевания).

Селективность GsAF II и GsMTx-2 в отношении MSC ниже, чем у GsMTx-4, поскольку они еще ингибируют, но с низкой эффективностью натриевые, калиевые и кальциевые каналы.

Токсины яда паука-птицееда *Thrixopelma pruriens*

Thrixopelma pruriens Schmidt, 1998 – обитает в Чили и Перу в Южной Америке. Несмотря на мирный характер, этот вид редко содержат в качестве домашнего животного, отчасти из-за его склонности выбрасывать раздражающие волоски при минимальной провокации.

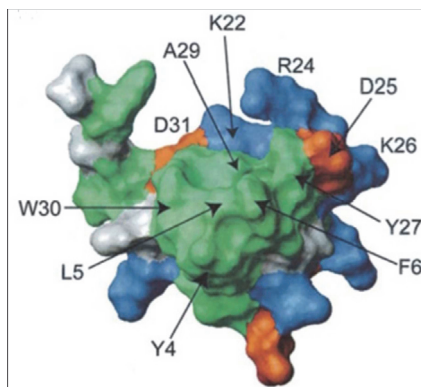


Рис. 2. Поверхностный профиль молекулы NaTx1. Гидрофобные аминокислотные остатки окрашены в зеленый цвет; основные и кислотные аминокислотные остатки в синий и красный цвет соответственно (Takahashi et al., 2000)

Fig. 2. NaTx1 molecular surface profile. Hydrophobic amino acid residues are colored green; basic and acidic amino acid residues are colored blue and red, respectively (Takahashi et al., 2000)

Протоксины (protoxins) – протоксин-I (protoxin-I, ProTx-I) и протоксин-II (protoxin-II, ProTx-II) выделены из яда *T. ruriens* (Middleton et al., 2002; Priest et al., 2007; Wright et al., 2017). В соответствии с рациональной номенклатурой они называются β/ω -theraphotoxin-Trp1a и β/ω -theraphotoxin-Trp2a соответственно. Протоксин-I состоит из 35 а.о., стабилизированных тремя дисульфидными связями, и имеет M_r 3994 Да (см. табл. 2). Протоксин-II также состоит из 30 а.о., стабилизированных тремя дисульфидными связями с M_r 3833 Да. С использованием твердофазного синтеза получены лантионин⁵-связанные аналоги ProTx-II, в которых одна из трех дисульфидных связей заменена на тиоэфирную связь, что открывает возможности оптимизации конструирования и синтеза конформационно ограниченных пептидов с улучшенными фармакокинетическими свойствами (рис. 3).

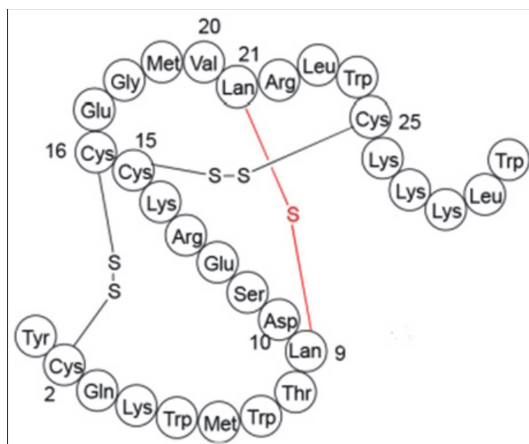


Рис. 3. Вариант замены дисульфидной связи Cys9-S-S-Cys21 на тиоэфирную связь Lan9-S-Lan21 в молекуле ProTx-II (Wright et al., 2017)

Fig. 3. An option to replace the Cys9-S-S-Cys21 disulfide bond with the Lan9-S-Lan21 thioether bond in the ProTx-II molecule (Wright et al., 2017)

Протоксин-I блокирует потенциал-управляемые Ca^{2+} -каналы $\text{Ca}_v3.1$ ($IC_{50} = 53$ нМ), K^+ -каналы $\text{K}_v2.1$ ($IC_{50} = 411$ нМ) и все тестированные Na^+ -каналы ($IC_{50} = 60 - 104$ нМ), а также TRPA1⁶ каналы ($IC_{50} = 389$ нМ). Протоксин-II блокирует потенциал-управляемые Na^+ -каналы $\text{Na}_v1.7$ ($IC_{50} = 1 - 1.5$ нМ). При этом протоксин-II по крайней мере в 100 раз более селективен для $\text{Na}_v1.7$ по сравнению с другими подтипами натриевых каналов, что позволяет рассматривать его как универсальный экспериментальный инструмент для изучения роли $\text{Na}_v1.7$. Помимо натриевых каналов, протоксин-II также ингибирует некоторые подтипы потенциал-управляемых кальциевых каналов, $\text{Ca}_v1.2$ и $\text{Ca}_v3.2$.

⁵ Лантионин – это непептидная аминокислота с химической формулой ($\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$). Обычно он образован остатком цистеина и остатком дегидратированного серина.

⁶ Ионный канал TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin) – одно из семейств ионных каналов TRP, отличающееся длинным N-концом, содержащим цистеин и состоящим из 18 повторяющихся анкириновых доменов. TRPA1 является мишенью для действия таких веществ, как горчичное масло и чеснок. Не исключается роль TRPA1 в реализации температурной (холодовой) и болевой чувствительности, боли воспаления, а также слуха. TRPA1 также является мишенью для таких внешних раздражителей, как акролеин (входит в состав слезоточивого газа и оказывает токсическое и воспалительное действие), выхлопные газы и побочные продукты метаболизма химиотерапевтических препаратов.

Токсины яда паука-птицееда *Cyriopagopus hainanus*

Cyriopagopus hainanus (Liang, Peng, Huang, Chen, 1999) (= *Selenocosmia hainana*, *Ornithoctonus hainana*, *Haplopelma hainanum*) обитает в Китае и Вьетнаме. *C. hainanus* похож на *C. schmidtii*, но отличается темно-коричневой окраской тела и более длинными «шипами» на обращенной вперед (пролатеральной) стороне максилл. *C. hainanus* делает норы, выстланные шелком, и часто с шелковыми сигнальными линиями, исходящими из рта. Паук остается в норе в течение дня, выходя только ночью, чтобы поймать добычу, в основном крупных насекомых.

Хаинантоксины (hainantoxins) в виде большого числа изоформ выделены из яда *C. hainanus*. В соответствии с рациональной номенклатурой они получили название терафотоксины (theraphotoxins). Наиболее полно изучены хаинантоксины I – V (hainantoxins I – V, HnTx-I-V) (Li et al., 2003; Liu et al., 2013; Cheng et al., 2016). Хаинантоксины I – V состоят из 33 – 37 а.о., с Mr 3.6 – 4.2 кДа. Хаинантоксины I (см. табл. 2), III и IV демонстрируют высокую гомологию, включая наличие трех дисульфидных связей, которые образуют мотив ингибиторного цистеинового узла (ICK).

Хаинантоксины являются блокаторами потенциал-управляемых Na⁺-каналов как у насекомых, так и у млекопитающих, но с разной эффективностью. Наиболее селективным антагонистом нейрональных тетродотоксин (TTX)-чувствительных потенциал-управляемых натриевых каналов (IC_{50} = 1270 нМ для Na_v1.1, 270 нМ для Na_v1.2, 491 нМ для Na_v1.3 и 232 нМ для Na_v1.7) является хаинантоксин-III, но он не влияет на каналы Na_v1.4 и Na_v1.5.

Токсины яда паука-птицееда *Cyriopagopus schmidtii*

Cyriopagopus schmidtii (von Wirth, 1991) (= *Haplopelma schmidtii*, *Selenocosmia huwena*, *Ornithoctonus huwena*, *Haplopelma huwenum*) обитает в провинции Гуанси на юге Китая. Также как представители рода *Cyriopagopus*, *C. schmidtii* оплетает норы шелковой паутиной. Паук охотится в основном на крупных насекомых.

Хувентоксины (huwentoxins). Как показали биохимические исследования, а также транскриптомный и протеомный анализы в яде *C. schmidtii* содержится большое число полипептидных токсинов и белков (Liang, 2004; Yuan et al., 2008; Deng et al., 2014; Agwa et al., 2017). Часть из них, получившие групповое название хувентоксинов (huwentoxins, HwTx), были очищены и охарактеризованы. Хувентоксины обладают разными биологическими активностями, включая ингибирование кальциевых и натриевых каналов, инсектицидной активностью, лектиноподобной агглютинацией и ингибированием трипсина. Эти различия нашли свое отражение в рекомендованных названиях согласно рациональной номенклатуре (табл. 3). Однако следует подчеркнуть, что для большого числа идентифицированных с химической точки зрения токсинов не установлена молекулярная мишень их действия, на что указывает префикс «U – unknown activity». Большинство хувентоксинов состоят из 28 – 55 а.о., сшитых тремя дисульфидными связями (см. табл. 3).

Как правило, типичные хувентоксины имеют компактную пространственную структуру, состоящую из небольших трехцепочечных антипараллельных бета-листов и бета-поворотов. На одной стороне молекулы расположен небольшой гид-

рофобный участок, три дисульфидные связи располагаются внутри молекулы. Структура содержит мотив «цистинового узла» (ICK).

Таблица 3. Примеры названия хувентоксинов

Table 3. Examples of Huwentoxins names

Рекомендованное название / Recommended name	Синоним / Synonym	Краткое название / Short name	Uniprot
μ/ω -theraphotoxin-Hs1a	Huwentoxin-I	HwTx-I	P56676
U1-theraphotoxin-Hs1a	Huwentoxin-II	HwTx-II	P82959
μ -theraphotoxin-Hs1a	Huwentoxin-III	HwTx-III	P61103
μ -theraphotoxin-Hs2a	Huwentoxin-IV	HwTx-IV	P83303
ω -theraphotoxin-Hs2a	Huwentoxin-V	HwTx-V	P61104
U3-theraphotoxin-Hs1a	Huwentoxin-VI	HwTx-VI	P68420
U1-theraphotoxin-Hs1a	Huwentoxin-VII	HwTx-VII	P68421
U1-theraphotoxin-Hs1f	Huwentoxin-VIII	HwTx-VIII	P68422
U4-theraphotoxin-Hs1a	Huwentoxin-IX	HwTx-IX	P68423
ω -theraphotoxin-Hs1a	Huwentoxin-X	HwTx-X	P68424
Kunitz-type $\kappa\tau$ -theraphotoxin-Hs1a	Huwentoxin-XI	HwTx-XI	P68425

Хувентоксины обладают широким спектром биологической активности. HwTx-I (см. табл. 2) ингибирует ТТХ-чувствительные Na^+ -каналы в нейронах спинного мозга крысы ($IC_{50} = 55 \text{ nM}$), а также активен при прямом тестировании на каналах $\text{Na}_v1.7$ ($IC_{50} = 25.1 \div 630 \text{ nM}$). Кроме того, ингибирует Ca^{2+} -каналы N-типа ($\text{Ca}_v2.2$; $IC_{50} = 100 \text{ nM}$). При интратекальном введении (под оболочки мозга) токсин вызывает анальгетический эффект на модели болевой реакции, вызванной формалином. Смертельные дозы для мышей: $LD_{50} 0.7 \text{ mg/kg}$ при в/б введении и $LD_{50} 9.40 \text{ мкг/кг}$ при внутрижелудочковом введении. HwTx-II является инсекто-токсином, блокирует нервно-мышечную передачу. Действует кооперативно, потенцируя активность хувентоксина-I. HwTx-III – блокатор Na^+ -каналов, подобный тетродотоксину. *In vivo* обратимо парализует тараканов. HwTx-IV – летальный нейротоксин, ингибирует потенциал-управляемые Na^+ -каналы $\text{Na}_v1.2$ ($IC_{50} = 10 \div 150 \text{ nM}$), $\text{rNa}_v1.3$ ($IC_{50} = 338 \text{ nM}$), $\text{Na}_v1.6$ ($IC_{50} = 117 \text{ nM}$) и $\text{hNa}_v1.7$ ($IC_{50} = 9.6 - 33 \text{ nM}$). HwTx-V блокирует Ca^{2+} -каналы таракана. Вызывает обратимый паралич у саранчи и тараканов, в высоких дозах приводит к летальному исходу. HwTx-XI – двухфункциональный токсин, ингибирующий как сериновые протеазы (например, трипсин), т.е. являющийся аналогом ингибитор типа Кунитца, так и потенциал-управляемые K^+ -каналы (K_v). Токсин активнее действует на $\text{K}_v1.1$ (78% ингибирования), чем на $\text{K}_v1.2$ (10% ингибирования) и $\text{K}_v1.3$ (28% ингибирования), но в высоких концентрациях (5 мкМ). При введении в четвертый желудочек мозга мыши токсичность (LD_{50}) HwTx-XI составляет $256 \pm 23 \text{ мкг/кг}$. HwTx-XVI специфически ингибирует Ca^{2+} -каналы N-типа в клетках ганглия заднего корешка спинного мозга крысы ($IC_{50} = 60 \text{ nM}$), а также семявыносящего протока (vas deferens) крысы, но не оказывает влияния на Ca^{2+} -каналы Т-типа, K^+ - и Na^+ -каналы. Внутрибрюшинное введение токсина HwTx-XVI вызывает значительный анальгетический ответ на вызванную формалином болевую реакцию, а также в тесте горячей пластинки. Полагают, что HwTx-XVI имеет терапевтический потенциал для разработки новых потенциальных анальгетиков.

Токсины яда паука-птицееда *Chilobrachys guangxiensis*

Chilobrachys guangxiensis (известный как «китайский тарантул») – вид птицееда, обитающий в Китае, в провинции Хайнань. Этот сравнительно крупный норный паук-птицеед достигает длины 8 – 9 см по телу, 16 – 18 см в размахе ходильных ног, имеет коричневую окраску.

Цзинчжаотоксины (jingzhaotoxins) – это групповое название полипептидных токсинов, выделенных из яда *C. guangxiensis*, взаимодействующих с различными Na^+ - и K^+ -ионными каналами (Chen et al., 2008; Liao et al., 2007; Xiao et al., 2004). Эти различия нашли свое отражение в рекомендованных, согласно рациональной номенклатуре, названиях (табл. 4).

Таблица 4. Примеры названия цзинчжаотоксинов

Table 4. Examples of Jingzhaotoxins names

Рекомендованное название / Recommended name	Синоним / Synonym	Краткое название / Short name	Uniprot
Delta-theraphotoxin-Cg1a1	Jingzhaotoxin-I	JZTX-I	P83974
U7-theraphotoxin-Cg1a	Jingzhaotoxin-II	JZTX-II	B1P1B9
Beta/kappa-theraphotoxin-Cg1a	Jingzhaotoxin-III	JZTX-III	P62520
Mu-theraphotoxin-Cg2a	Jingzhaotoxin-IV	JZTX-IV	B1P1F4
Beta/kappa-theraphotoxin-Cg2a	Jingzhaotoxin-V	JZTX-V	Q2PAY4
U18-theraphotoxin-Cg1a	Jingzhaotoxin-IX	JzTx-IX	B1P1F5
Kappa-theraphotoxin-Cg1a1	Jingzhaotoxin-XI	JZTX-XI	P0C247
Kappa-theraphotoxin-Cg2a	Jingzhaotoxin-XII	JZTX-XII	P0C5X7
Mu-theraphotoxin-Cg1a	Jingzhaotoxin-34	JZTX-34	B1P1F7

Большинство цзинчжаотоксинов состоят из 29 – 36 а.о., например, цзинчжаотоксин-1 сшит тремя дисульфидными связями (см. табл. 2) и имеет характерный ИСК мотив с шестью остатками цистеинов. Сырой яд *C. guangxiensis* при в/б введении мышам имеет $\text{LD}_{50} = 4.4$ мг/кг. Значения LD_{50} для токсинов, входящих в состав яда, варьируются от 0.23 мг/кг для JZTX-IX до 1.48 мг/кг для JZTX-I. Цзинчжаотоксины обладают multifункциональными свойствами, взаимодействуя с разными ионными каналами, в том числе потенциал-управляемыми ТТХ-чувствительными (ТТХ-S) и ТТХ-устойчивыми (ТТХ-R) натриевыми каналами (Na_v), а также потенциал-управляемыми калиевыми каналами (K_v) с разной степенью селективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подведем итог анализу химической природы и механизмов токсического действия яда пауков-птицеедов. Токсические полипептиды яда пауков способны селективно взаимодействовать с ионными каналами и синаптическими структурами. Рассмотренные примеры химического состава и механизмов действия яда пауков-птицеедов свидетельствуют, что их характерной особенностью является политропность: способность яда одного вида пауков взаимодействовать с различными молекулярными мишенями жертвы или хищника. Эта особенность обусловлена наличием в яде полипептидных токсинов, селективно действующих на ключевые процессы в нервной системе: синаптическую передачу и функционирование ион-

ных каналов. Миллионы лет молекулярной эволюции и селективного давления привели к созданию у животных ядовитых арсеналов, дополненных синергическими и взаимодополняющими токсинами для наиболее эффективного обездвиживания добычи, т. е. появлению фармакологически сложных ядов, имеющих в том числе и у пауков.

Учитывая вышесказанное, общую схему поражающего действия яда пауков на примере насекомых (наиболее распространённой добычи пауков-птицеедов) можно представить следующим образом. Действуя через ионотропные глутаматные рецепторы нервно-мышечной системы, яд вызывает быстрый, но обратимый паралич. Более стойкому обездвиживанию способствуют блокаторы K^+ -каналов, предотвращающие реполяризацию нервной мембраны, а также блокаторы Na^+ -каналов токсинами, которые подавляют инактивацию, еще больше активируя нервную ткань. Действие этих токсинов приводит к массивному выбросу и истощению нейротрансмиттеров в пресинаптических окончаниях, что дает время для более медленно действующих, но необратимых блокаторов Ca^{2+} -каналов, что полностью подавляет высвобождение нейротрансмиттеров и приводит к необратимому параличу насекомого с летальным исходом. Такое синергетическое действие токсинов («групп заговорщиков», *sabals*) не только повышает эффективность действия яда, но и приводит к его экономии. Следует учесть и болевой эффект, вызываемый компонентами яда и способный, например, отпугнуть хищника.

Молекулярная биология дает множество примеров успешного использования нейротоксинов. Так, основываясь на естественном для пауков-птицеедов взаимодействии в паре хищник – жертва с насекомыми, было логичным использовать инсектотоксины яда пауков для разработки биоинсектицидов в рамках «зеленой» биотехнологии. Такой подход оказался вполне продуктивным, уже получены трансгенные растения, продуцирующие токсины (Khan et al., 2006), а также вирусные векторы на основе бакуловирусов, содержащие гены токсинов и доставляющие токсины к своим мишеням в организме жертвы (Ardisson-Araújo et al., 2013).

Наблюдаемое в зоотоксинах разнообразие компонентов одного структурного типа сегодня называют уже упоминавшейся эволюционно отредактированной «комбинаторной библиотекой». Примеры этому дают токсины конусов – брюхоногих моллюсков, скорпионов и пауков. Эти зоотоксины обладают различной эффективностью и специфичностью в отношении широкого круга рецепторов, а результирующая смесь токсинов эффективна для разнообразных мишеней. Эти факты позволяют выдвинуть гипотезу эволюционного преимущества наличия такого богатого арсенала «химического оружия» – например, отслеживать способность жертвы мутировать и тем самым пытаться ускользнуть из-под воздействия хищника, однако у последнего есть «запасные» варианты токсинов, которые могут быть аффинными к мутирующему рецептору. В дальнейшем эта комбинация может быть подхвачена отбором, а источником является все та же «комбинаторная библиотека». Зоотоксины используются как для защиты, так и для нападения, но ни в одном из этих случаев не предусматривается щадящее отношение к жертве или агрессору: смертельный исход является самым эффективным. Но природа «мудрее» – она не дает ядовитым животным такого абсолютного преимущества, спо-

собного подорвать их ресурсную базу – жертва тоже эволюционирует и совершенствует защитные механизмы. Поэтому избыточность токсинов – это шанс сохранить паритет в эволюционной «гонке вооружений» хищника и жертвы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Agwa A. J., Lawrence N., Deplazes E., Cheneval O., Chen R. M., Craik D. J., Schroeder C. I., Henriques S.T. Spider peptide toxin HwTx-IV engineered to bind to lipid membranes has an increased inhibitory potency at human voltage-gated sodium channel hNav1.7. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2017, vol. 1859, no. 5, pp. 835–844. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2017.01.020>
- Ardissou-Araújo D. M. P., Morgado F. D. S., Schwartz E. F., Corzo G., Ribeiro B. M. A new theraphosid spider toxin causes early insect cell death by necrosis when expressed in vitro during recombinant baculovirus infection. *PLoS ONE*, 2013, vol. 12, no. 8, article no. e84404. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084404>
- Bowman C. L., Gottlieb P. A., Suchyna T. M., Murphy Y. K., Sachs F. Mechanosensitive ion channels and the peptide inhibitor GsMTx-4: History, properties, mechanisms and pharmacology. *Toxicon*, 2007, vol. 49, iss. 2, pp. 249–270. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.09.030>
- Chan T. K., Geren C. R., Howell D. E., Odell G. V. Adenosine triphosphate in tarantula spider venoms and its synergistic effect with the venom toxin. *Toxicon*, 1975, vol. 13, iss. 1, pp. 61–66.
- Chen J., Deng M., He Q., Meng E., Jiang L., Liao Z., Rong M., Liang S. Molecular diversity and evolution of cystine knot toxins of the tarantula *Chilobrachys jingzhao*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008, vol. 65, iss. 15, pp. 2431–2444. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8135-x>
- Cheng T.-C., Long R.-W., Wu Y.-Q., Guo Y.-B., Liu D.-L., Peng L., Li D.-Q., Yang D.-W., Xu X., Liu F.-X., Xia Q.-Y. Identification and characterization of toxins in the venom gland of the Chinese bird spider, *Haplophelma hainanum*, by transcriptomic analysis. *Insect Science*, 2016, vol. 23, iss. 3, pp. 487–499. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12305>
- Cromer B. A., McIntyre P. Painful toxins acting at TRPV1. *Toxicon*, 2008, vol. 51, iss. 2, pp. 163–173.
- Dawson R. J., Benz J., Stohler P., Tetaz T., Joseph C., Huber S., Schmid G., Hügin D., Pflimlin P., Trube G., Rudolph M.G., Hennig M., Ruf A. Structure of the acid-sensing ion channel 1 in complex with the gating modifier Psalmotoxin 1. *Nature Communications*, 2012, no. 3, article no. 936. <https://doi.org/10.1038/ncomms1917>
- Deng M., Luo X., Xiao Y., Sun Z., Jiang L., Liu Z., Zeng X., Chen H., Tang J., Zeng W., Liang S. Huwentoxin-XVI, an analgesic, highly reversible mammalian N-type calcium channel antagonist from Chinese tarantula *Ornithoctonus huwena*. *Neuropharmacology*, 2014, vol. 79, pp. 657–667. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.017>
- Escoubas P., Bernard C., Lambeau G., Lazdunski M., Darbon H. Recombinant production and solution structure of PcTx1, the specific peptide inhibitor of ASIC1a proton-gated cation channels. *Protein Science*, 2003, vol. 12, iss. 7, pp. 1332–1343. <https://doi.org/10.1110/ps.0307003>
- Escoubas P., De Weille J. R., Lecoq A., Diochot S., Waldmann R., Champigny G., Moinier D., Ménez A., Lazdunski M. Isolation of a tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na⁺-channels. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, vol. 275, iss. 33, pp. 25116–25121. <https://doi.org/10.1074/jbc.M003643200>
- Escoubas P., Diochot S., Celerier M.-L., Nakajima T., Lazdunski M. Novel tarantula toxins for subtypes of voltage-dependent potassium channels in the Kv2 and Kv4 subfamilies. *Molecular Pharmacology*, 2002, vol. 62, iss. 1, pp. 48–57. <https://doi.org/10.1124/mol.62.1.48>
- Escoubas P., Rash L. Tarantulas: Eight-legged pharmacists and combinatorial chemists. *Toxicon*, 2004, vol. 43, iss. 5, pp. 555–574. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.02.007>

Fletcher J. I., Wang X., Connor M., Christie M. J., King G. F., Nicholson G. M. Spider toxins: A new group of potassium channel modulators. *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 1999, vol. 15, iss. 1, pp. 61–69.

Gelashvili D. B., Krylov V. N., Romanova E. B. *Zootoxinology: Bioecological and Biomedical Aspects*. Nizhniy Novgorod, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod Publ., 2015. 770 p. (in Russian).

Gladkikh I. N., Sintsova O. V., Leychenko E. V., Kozlov S. A. TRPV1 ion channel: Structural features, activity modulators, and therapeutic potential. *Biochemistry*, 2021, vol. 86, suppl. 1, pp. 50–70. <https://doi.org/10.1134/S0006297921140054>

Herrington J. Gating modifier peptides as probes of pancreatic β -cell physiology. *Toxicon*, 2007, vol. 49, iss. 2, pp. 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.09.012>

Herzig V. Arthropod assassins: Crawling biochemists with diverse toxin pharmacopeias. *Toxicon*, 2019, vol. 158, pp. 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.11.312>

Hesselberg T., Galvez D. Spider ecology and behaviour—spiders as model organisms. *Insects*, 2023, vol. 14, no. 4, article no. 330. <https://doi.org/10.3390/insects14040330>

Khan S. A., Zafar Y., Briddon R. W., Malik K. A., Mukhtar Z. Spider venom toxin protects plants from insect attack. *Transgenic Research*, 2006, vol. 15, iss. 3, pp. 349–357. <https://doi.org/10.1007/s11248-006-0007-2>

King G. F., Gentz M. C., Escoubas P., Graham M. N. A rational nomenclature for naming peptide toxins from spiders and other venomous animals. *Toxicon*, 2008, vol. 52, iss. 2, pp. 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.05.020>

Kuhn-Nentwig L., Stocklin R., Nentwig W. Venom composition and strategies in spiders: Is everything possible? *Advances in Insect Physiology*, 2011, vol. 40, pp. 1–86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387668-3.00001-5>

Lampe R. A., Defeo P. A., Davison M. D., Young J., Herman J. L., Spreen R. C., Horn M. B., Mangano T. J., Keith R. A. Isolation and pharmacological characterization of omega-grammotoxin SIA, a novel peptide inhibitor of neuronal voltage-sensitive calcium channel responses. *Molecular Pharmacology*, 1993, vol. 44, iss. 2, pp. 451–460.

Lee S., Milesu M., Jung H. H., Lee J. Y., Bae C. H., Lee C. W., Kim H. H., Swartz K. J., Kim J. I. Solution structure of GxTX-1E, a high-affinity tarantula toxin interacting with voltage sensors in Kv2.1 potassium channels. *Biochemistry*, 2010, vol. 49, iss. 25, pp. 5134–5142. <https://doi.org/10.1021/bi100246u>

Li D., Xiao Y., Hu W., Xie J., Bosmans F., Tytgat J., Liang S. Function and solution structure of hainantoxin-I, a novel insect sodium channel inhibitor from the Chinese bird spider *Selenocosmia hainana*. *FEBS Letters*, 2003, vol. 555, iss. 3, pp. 616–622. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)01303-6](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)01303-6)

Liang S. An overview of peptide toxins from the venom of the Chinese bird spider *Selenocosmia huwena* Wang [= *Ornithoctonus huwena* (Wang)]. *Toxicon*, 2004, vol. 43, iss. 5, pp. 575–585. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.02.005>

Liao Z., Cao J., Li S., Yan X., Hu W., He Q., Chen J., Tang J., Xie J., Liang S. Proteomic and peptidomic analysis of the venom from Chinese tarantula *Chilobrachys jingzhao*. *Proteomics*, 2007, vol. 7, iss. 11, pp. 1892–1907. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600785>

Liu Z., Cai T., Zhu Q., Deng M., Li J., Zhou X., Zhang F., Li D., Liu Y., Hu W., Liang S. Structure and function of hainantoxin-III, a selective antagonist of neuronal tetrodotoxin-sensitive voltage-gated sodium channels isolated from the Chinese bird spider *Ornithoctonus hainana*. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, vol. 288, iss. 28, pp. 20392–20403. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.426627>

Lüddecke T., Herzig V., von Reumont B. M., Vilcinskas A. The biology and evolution of spider venoms. *Biological Reviews*, 2022, vol. 97, pp. 163–178. <https://doi.org/10.1111/brv.12793>

Middleton R. E., Warren V. A., Kraus R. L., Hwang J. C., Liu C. J., Dai G., Brochu R. M., Kohler M. G., Gao Y.-D., Garsky V. M., Bogusky M. J., Mehl J. T., Cohen C. J., Smith M. M. Two tarantula peptides inhibit activation of multiple sodium channels. *Biochemistry*, 2002, vol. 41, iss. 50, pp. 14734–14747. <https://doi.org/10.1021/bi026546a>

Odell G. V., Ownby C. L., Christian C. D., Hudiburg S. A., Herrero V., Swartz P. D., Hooper K. P. A review of research on tarantula colony maintenance, venom collection, composition and toxicity. *Toxicon*, 1987, vol. 25, iss. 2, pp. 151. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(87\)90219-4](https://doi.org/10.1016/0041-0101(87)90219-4)

Osteen J. D., Herzig V., Gilchrist J., Emrick J. J., Zhang C., Wang X., Castro J., Garcia-Caraballo S., Grundy L., Rychkov G. Y. Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain. *Nature*, 2016, vol. 534, no. 7680, pp. 494–499. <https://doi.org/10.1038/nature17976>

Ostrow K. L., Mammoser A., Suchyna T., Sachs F., Oswald R., Kubo S., Chino N., Gottlieb P. A. cDNA sequence and in vitro folding of GsMTx4, a specific peptide inhibitor of mechanosensitive channels. *Toxicon*, 2003, vol. 42, iss. 3, pp. 263–274. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(03\)00141-7](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(03)00141-7)

Pekar S., Coddington J. A., Blackledge T. A. Evolution of stenophagy in spiders (Araneae): Evidence based on the comparative analysis of spider diets. *Evolution*, 2011, vol. 66, iss. 3, pp. 776–778. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01471.x>

Pérez-Miles F. Introduction to the Theraphosidae. In: Pérez-Miles F., ed. *New World Tarantulas: Taxonomy, Biogeography and Evolutionary Biology of Theraphosidae*. Cham, Springer Nature, 2020, pp. 1–24. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48644-0_1

Pineda S. S., Chin Y. K. Y., Undheim E. A. B., King G. F. Structural venomomics reveals evolution of a complex venom by duplication and diversification of an ancient peptide-encoding gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, vol. 117, no. 21, pp. 11399–11408. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914536117>

Piser T. M., Lampe R. A., Keith R. A., Thayer S. A. Complete and reversible block by ω -grammotoxin SIA of glutamatergic synaptic transmission between cultured rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*, 1995, vol. 201, iss. 2, pp. 135–138. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12169-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12169-2)

Platnick N. I., ed. *Spiders of the World: A Natural History*. Princeton, Princeton University Press, 2020. 257 p. <https://doi.org/10.1525/9780691204987>

Priest B. T., Blumenthal K. M., Smith J. J., Warren V. A., Smith M. M. ProTx-I and ProTx-II: Gating modifiers of voltage-gated sodium channels. *Toxicon*, 2007, vol. 49, iss. 2, pp. 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.09.014>

Richards K. L., Milligan C., Richardson R. J., Jancovski N., Grunnet M., Jacobson L. H., Undheim E. A. B., Mobli M. Selective Nav1.1 activation rescues Dravet syndrome mice from seizures and premature death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, vol. 115, no. 34, pp. 8077–8085. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804764115>

Saez N. J., Mobli M., Bieri M., Chassagnon I. R., Malde A. K., Gamsjaeger R., Mark A. E., Gooley P. R., Rash L. D., King G. F. A dynamic pharmacophore drives the interaction between Psalmotoxin-1 and the putative drug target acid-sensing ion channel 1a. *Molecular Pharmacology*, 2011, vol. 80, iss. 5, pp. 796–808. <https://doi.org/10.1073/pnas.180476411510.1124/mol.111.072207>

Saez N. J., Senff S., Jensen J. E., Er S. Y., Herzig V., Rash L. D., King G. F. Spider-venom peptides as therapeutics. *Toxins*, 2010, vol. 2, iss. 12, pp. 2851–2871. <https://doi.org/10.3390/toxins2122851>

Schanbacher F. L., Lee C. K., Wilson I. B., Howell D. E., Odell G. V. Purification and characterization of tarantula, *Dugesia hentzi* (Girard) venom hyaluronidase. *Comparative Biochemistry & Physiology*, 1973, vol. 44, iss. 2, pp. 389–396.

Siemens J., Zhou S., Piskorowski R., Nikai T., Lumpkin E. A., Basbaum A. I., King D., Julius D. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain. *Nature*, 2006, vol. 444, pp. 208–212.

Suchyna T. M., Johnson J. H., Hamer K., Joseph F., Leykam D. A., Gage H. F., Clive C., Baumgarten M., Sachs F. Identification of a peptide toxin from *Grammostola spatulata* spider venom that blocks cation-selective stretch-activated channels. *Journal of General Physiology*, 2000, vol. 115, iss. 5, pp. 583–598. <https://doi.org/10.1085/jgp.115.5.583>

Swartz K. J., MacKinnon R. Hanatoxin modifies the gating of a voltage-dependent K⁺ channel through multiple binding sites. *Neuron*, 1997, vol. 18, iss. 4, pp. 665–673. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80306-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80306-2)

Takahashi H., Kim J. I., Min H. J., Sato K., Swartz K. J., Shimada I. Solution structure of hanatoxin1, a gating modifier of voltage-dependent K⁺ channels: Common surface features of gating modifier toxins. *Journal of Molecular Biology*, 2000, vol. 297, iss. 3, pp. 771–780. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.3609>

Takeuchi K., Park E. J., Lee C. W., Takeuchi K., Park E. J., Lee C. W., Kim J. I., Takahashi H., Swartz K. J., Shimada I. Solution structure of ω-grammotoxin SIA, a gating modifier of P/Q and N-type Ca²⁺ channel. *Journal of Molecular Biology*, 2002, vol. 321, iss. 3, pp. 517–526. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(02\)00595-8](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(02)00595-8)

Tilley D. C., Angueyra J. M., Eum K. S., Kim H., Chao L.H., Peng A.W., Sack J.T. The tarantula toxin GxTx detains K⁺ channel gating charges in their resting conformation. *Journal of General Physiology*, 2019, vol. 151, iss. 3, pp. 292–315. <https://doi.org/10.1085/jgp.201812213>

Vassilevski A. A., Kozlov S. A., Grishin E. V. Molecular diversity of spider venom. *Biochemistry*, 2009, vol. 74, no. 13, pp. 1505–1534. <https://doi.org/10.1134/S0006297909130069>

Whittaker R. H., Feeny P. P. Allelochemicals: Chemical interactions between species. *Science*, 1971, vol. 17, no. 3973, pp. 757–770. <https://doi.org/10.1126/science.171.3973.757>

Wigger E., Kuhn-Nentwig L., Nentwig W. The venom optimisation hypothesis: A spider injects large venom quantities only into difficult prey types. *Toxicon*, 2002, vol. 40, iss. 6, pp. 749–752. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(01\)00277-x](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(01)00277-x)

World Spider Catalog. Version 25.0. Bern, Natural History Museum, 2024. Available at: <http://wsc.nmbe.ch/> (accessed January 21, 2024). <https://doi.org/10.24436/2>

Wright Z. V. F., McCarthy S., Dickman R., Reyes F. E., Sanchez-Martinez S., Cryar A., Kilford I., Hall A. The role of disulfide bond replacements in analogues of the tarantula toxin ProTx-II and their effects on inhibition of the voltage-gated sodium ion channel Nav1.7. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, vol. 139, no. 37, pp. 13063–13075. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b06506>

Xiao Y., Tang J., Hu W., Xie J., Maertens C., Tytgat J., Liang S. Jingzhaotoxin-I, a novel spider neurotoxin preferentially inhibiting cardiac sodium channel inactivation. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, vol. 280, iss. 13, pp. 12069–12076. <https://doi.org/10.1074/jbc.m411651200>

Yuan C. H., He Q. Y., Peng K., Diao J.-B., Jiang L.-P., Tang X., Liang S.-P. Discovery of a distinct superfamily of Kunitz-type toxin (KTT) from tarantulas. *PLoS ONE*, 2008, vol. 3, no. 10, article no. e3414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003414>

Toxins of the venom of tarantulas (Theraphosidae, Arachnida) in interspecies interactions

D. B. Gelashvili ✉, E. B. Romanova

*Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod
23 Gagarin Avenue, Nizhni Novgorod 603950, Russia*

Received: February 17, 2024 / revised: March 20, 2024 / accepted: March 22, 2024 / published: December 17, 2024

Abstract. Spiders are the most important entomophages in ecosystems. They are the most numerous poisonous animals on the planet, indispensable regulators of populations' numbers by killing mainly insects and other small arthropods. Spiders are an integral part of the food chain; they produce venom serving to immobilize the prey. Spider venoms are a "natural combinatorial library" of biologically active substances, with varying effectiveness and specificity. A feature of the biological effect of spider's venom is a unique combination of the low toxicity of the whole venom, for both animals and humans, with high selectivity of the interaction of the neurotoxins, which are part of the venom, with the molecular structures of ion channels and synaptic receptors of the nervous system. The present review introduces the reader to new fundamental facts, ideas and perspective of the practical application of spider's venoms in biomedical research and drug design. The current state of research on a unique set of polypeptide toxins which serve as chemical factors (allomons) of the interspecific (allelochemical) interactions of spiders of the family Theraphosidae is considered. Modern information on the structure of spiders' venom toxins is analyzed using the UniProt database. The latest bioecological and toxicological characteristics of tarantulas are presented. The chemical nature and mechanism of action of some unique toxins selectively acting on key processes in the nervous system are considered. The toxins act upon synaptic transmission and the functioning ion channels, which allow spiders not only to interact with various molecular targets of the prey or predator, but also to implement various life strategies, gaining an evolutionary advantage.

Keywords: spiders, Theraphosidae, allomons, polypeptide toxins

Ethics approval and consent to participate: This work does not contain any studies involving human and animal subjects.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

For citation: Gelashvili D. B., Romanova E. B. Toxins of the venom of tarantulas (Theraphosidae, Arachnida) in interspecies interactions. *Povolzhskiy Journal of Ecology*, 2024, no. 4, pp. 410–430 (in Russian). <https://doi.org/10.35885/1684-7318-2024-4-410-430>

✉ *Corresponding author.* Department of Ecology of Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Russia.

ORCID and e-mail addresses: David B. Gelashvili: <https://orcid.org/0009-0008-3664-8112>, gelashvili.david@gmail.com; Elena B. Romanova: <https://orcid.org/0000-0002-1925-7864>, romanova@ibbm.unn.ru.