



УДК 577.175.82:591.145.2

α -НЕЙРОТОКСИНЫ И α -КОНОТОКСИНЫ – БЛОКАТОРЫ НИКОТИНОВЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

© 1999 г. Ю. Н. Уткин[#], И. Е. Кашеверов, В. И. Цетлин

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/110

Поступила в редакцию 29.03.99 г. Принята к печати 04.06.99 г.

Обзор посвящен α -нейротоксинам из яда змей и α -конотоксинам морских улиток семейства Conidae, являющихся конкурентными блокаторами различных типов никотиновых холинорецепторов. Рассмотрена взаимосвязь между структурой и свойствами этих токсинов. Значительное внимание уделено современным данным о механизме взаимодействия α -нейро- и α -конотоксинов с никотиновыми холинорецепторами.

Ключевые слова: никотиновый холинэргический рецептор; α -нейротоксины змей; α -конотоксины.

Около 30 лет тому назад α -бунгаротоксин и другие α -нейротоксины (НТ) из яда змей помогли идентифицировать и выделить из электрических угрей и скатов никотиновый холинорецептор (нХР) – первый рецепторный белок, в настоящее время один из наиболее полно охарактеризованных рецепторов (см. обзоры [1–4]). При современном состоянии методов молекулярной биологии токсины уже не играют столь важной роли при обнаружении новых рецепторов. Однако рецепторы, принадлежащие к одному и тому же семейству или суперсемейству, различаются по фармакологической специфичности, и эти различия могут иметь принципиальное значение для понимания их функционирования в нормальных условиях или при патологиях. В этом отношении наборы нейротоксинов, способных уловить мельчайшие фармакологические различия, оказывают исследователям неоценимую услугу. Особенно полезными могут оказаться конотоксины [5, 6], которые, вследствие своей достаточно простой химической структуры, легко получают методами пептидного синтеза. Эти токсические соединения, выделенные из морских улиток Conidae, блокируют проведение нервного импульса на различных стадиях.

По сравнению с клонированием рецепторов и ионных каналов процесс установления их пространственной структуры идет намного медленнее. В то же время структуры многих пептидных и белковых токсинов установлены методами рентгеноструктурного анализа и ЯМР. В комбинации

с экспериментальными исследованиями нейротоксин-рецепторных взаимодействий пространственная структура нейротоксинов может пролить свет на трехмерную организацию соответствующих участков связывания в рецепторах.

Первичные структуры α -нейро- и α -конотоксинов. α -Нейротоксины из ядов змей, блокирующие нХР, содержат в своем составе 60–75 а. о. и 4–5 дисульфидных связей (рис. 1а). Различают НТ короткого (4 дисульфидные связи, 60–62 а. о.) и длинного (5 дисульфидных связей, 66–75 а. о.) типов. Токсины обоих типов, имея близкие равновесные константы связывания с нХР *Torpedo* и мышечными нХР, отличаются по кинетике ассоциации-диссоциации с рецептором. Недавно было показано, что только НТ длинного типа эффективно блокируют гомоолигомерные $\alpha 7$ -нейронные нХР. Было обнаружено также, что сохранность дополнительной дисульфидной связи в центральной петле II длинных НТ (рис. 2) является необходимым условием их прочного связывания с $\alpha 7$ -нХР [7]. Аналогичным образом удаление дисульфидной связи Cys27–Cys31 в к-бунгаротоксине (“нейронном бунгаротоксине”), селективном по отношению к нейронным нХР, состоящим из $\alpha 3$ - и $\beta 2$ -субъединиц, вызывает значительное падение сродства к рецептору [8].

К настоящему времени из морских улиток семейства Conidae выделено большое количество пептидных токсинов, действующих на различные системы нервных клеток [5, 6]. Это – α -конотоксины, блокирующие нХР, к-конотоксины, взаимодействующие с калиевыми каналами, μ -конотоксины – с натриевыми и ω -конотоксины – с кальциевыми каналами. Среди всех этих токсинов α -конотоксины (КТ) являются, пожалуй, наибо-

Сокращения: НТ – α -нейротоксины змей; КТ – α -конотоксины; нХР – никотиновый холинэргический рецептор.

[#] Автор для переписки (тел.: (095) 330-73-74; факс: (095) 335-57-33; e-mail: utkin@ibch.siobc.ras.ru).

(a)

α -Bgt IVCH-TTATSPISAVTCPPGENLCYRKMWCDAFCSRRGKVVVELGCAATCPSKK-PYEEVTCSTDKCNPHPKQRPG
 Cbt IRCF---ITPDITSKDCPNG-HVCYTKTWCDAFCSIRGKRVDLGAATCPTVK-TGVDIQCCSTDNCPFPTRKRP
 к-Bgt RTCLISPSSTPQT---CPNGQDICFLKAQCDKFCSIRGPFVIEQGCVATCPQFRSNYRSLLCCTTDNCNH
 Ebt b RICFNHQSSQPQTTKTCSPGESSCYHKQWSD-F---RGTIIERGC--GCPTVK-PGIKLSCCSEVCCNN
 NT II LECHNQSSQPPTTKTCS-GETNCYKKWSD-H---RGTIIERGC--GCPKVK-PGVNLNCCRTDRCNN

(б)

	1 5 10 14
GI	ECC-NPACGRHYSC
MI	GRCC-HPACGKNYSC
EI	RDOCCYHPTCNMNSNPQIC
ErI	GCCSDPRCNMNNPDXC
MII	GCCSNPVCHLEHNSLC
IMI	GCCSDPRCAWRC

Рис. 1. Аминокислотные последовательности α -нейротоксинов (a) (α -Bgt – α -бунгаротоксин, Cbt – кобратоксин, к-Bgt – к-бунгаротоксин, Ebt b – эрабутоксин b, NT II – нейротоксин II) и α -конотоксинов (б) (O – оксипролин; X – O-сульфотирозин; дефис – делеция).

лее хорошо изученными. КТ состоят из 12–19 (максимум 25) а. о. (рис. 1б), стабилизированных 2–3 дисульфидными связями. Сохранность дисульфидных связей является необходимым условием для проявления биологической активности КТ – их восстановление приводит к полной потере активности [9]. Следует отметить, что различные КТ имеют ярко выраженную видовую и фармакологическую специфичность, позволяющую различать с их помощью многочисленные типы и подтипы рецепторов. В частности, известные КТ позволяют специфически блокировать мышечные (конотоксины GI, MI и др.) или нейронные (конотоксины IMI, MII, ErI) типы никотиновых рецепторов. Способность ингибировать мышечные или нейронные нХР можно в какой-то степени соотнести со структурными особенностями КТ. Так, КТ, блокирующие нХР мышечного типа, содержат три аминокислотных остатка в первой петле и пять остатков во второй [10]. Токсины, специфичные по отношению к нейронным нХР, имеют четыре остатка в первой петле и три (IMI) [11] или семь (MII, ErI) [12, 13] во второй. Следует также отметить, что некоторые КТ, по видимому, подверглись посттрансляционной модификации. Так, ErI содержит остаток O-сульфотирозина, а EI – остаток гидроксипролина, при этом EI имеет такое же распределение аминокис-

лотных остатков между петлями, как и “нейронные” КТ, но блокирует нХР мышечного типа.

Пространственная структура α -нейро- и α -конотоксинов. Впервые кристаллическая структура α -НТ была определена около 20 лет тому назад. Это был эрабутоксин b [14, 15]. Последующее исследование структуры коротких и длинных НТ методами ЯМР и рентгеноструктурного анализа показало, что все эти белки имеют схожие конформации в кристалле и в растворе. Характерной особенностью всех НТ является расположение дисульфидных связей, формирующих гидрофобное ядро. Из этого ядра выступают три петли (I, II и III), ограниченные дисульфидными связями (рис. 2). В НТ практически нет α -спиральной структуры, в то время как содержание β -структуры достигает 40% [14–16]. Характерной особенностью конформации НТ является трехтяжевая β -структура, образованная двумя сегментами центральной петли II и фрагментом петли III.

Исследование пространственной структуры КТ проводили как методом рентгеноструктурного анализа [17–19], так и методом ЯМР [20–23]. Для КТ, взаимодействующих с нХР мышечного типа, характерна компактная, хорошо определенная структура (рис. 3) [18, 22], что не удивительно вследствие высокого содержания дисульфидных связей. При этом структуры этих токсинов в кристалле и в растворе весьма схожи. Единственным

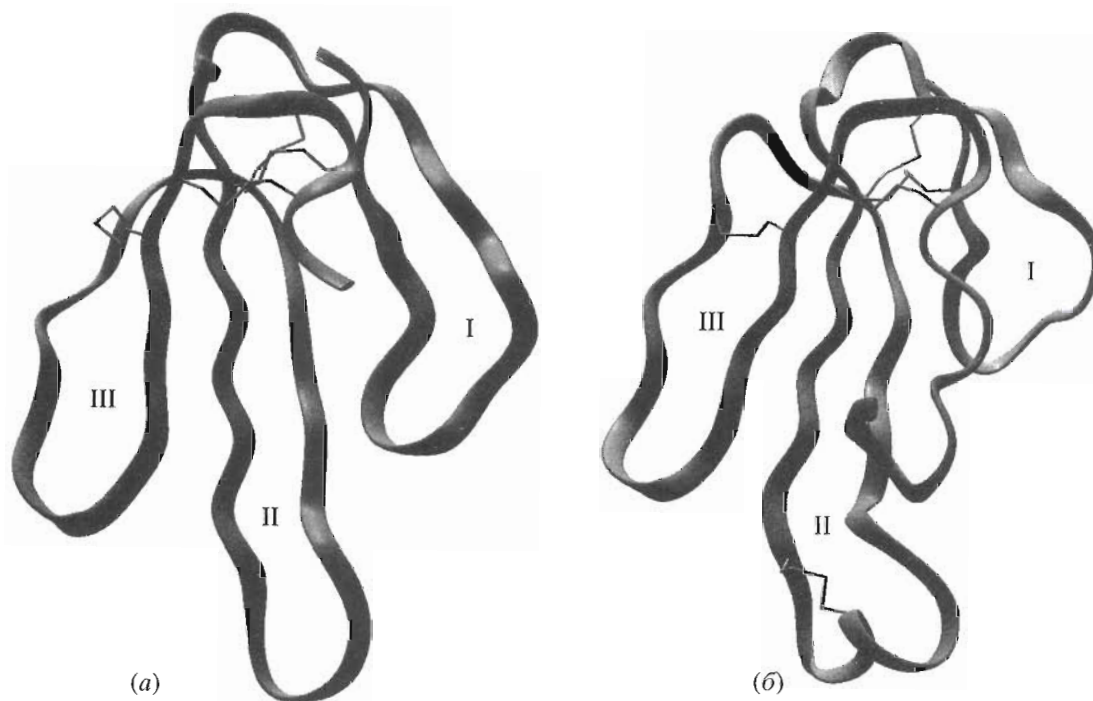


Рис. 2. Пространственная структура α -нейротоксинов: нейротоксина II *Naja naja oxiana* (а) и кобротоксина (б).

существенным отличием является, пожалуй, наличие двух различных конформаций КТ GI в водном растворе [22]. КТ, взаимодействующие с нейронными нХР также имеют компактную структуру, стабилизированную дисульфидными связями [19, 23]. Однако общая укладка полипептидной цепи и ориентация боковых цепей аминокислот значительно различаются в этих двух группах токсинов.

Как уже отмечалось ранее, короткие и длинные НТ имеют отличия в кинетике ассоциации-диссоциации с нХР *Torpedo*. Эту разницу пытались объяснить особенностями пространственной структуры: наличием в длинных токсинах дополнительной С-концевой аминокислотной последовательности или дополнительной дисульфидной связи в петле II. Конформационная роль последней становится ясной при сравнении пространственных структур НТ и КТ. Еще до установления трехмерных структур КТ предполагалось, что должно быть подобие в пространственной организации КТ, действующих на мышечный нХР, и петель II коротких НТ [24, 25]. Однако сравнение структуры КТ GI в кристалле [17] или в растворе [22, 26] не обнаружило ожидаемого сходства. Такое сходство было обнаружено для структуры КТ IMI [23], действующего на нейронные α 7-нХР (особенно в области, включающей функционально важную триаду Asp-Pro-Arg), и структуры центральной петли длинных НТ. Это значит, что конформация центральной части петли, стабилизированная дополнительным дисульфидным мос-

тиком, является определяющей для взаимодействия НТ с нейронными нХР.

Структурные аспекты взаимодействия α -коно- и α -нейротоксинов с нХР. Многие лаборатории использовали различные подходы для того, чтобы определить взаимодействующие участки КТ и НТ с одной стороны и нХР с другой. Так как большинство инвариантных функциональных групп НТ сосредоточено в петле II, после первых рентгеноструктурных данных ей была приписана основная или даже исключительная роль в связывании с нХР. Однако исследование взаимодействия нХР *Torpedo* с сериями производных нейротоксина II, содержащих спиновые, флуоресцентные и фотоактивируемые группы, показало, что все петли НТ находятся в контакте с рецептором [27–30]. Полученные недавно данные по исчерпывающему мутагенезу эрабутоксина *a* выявили важную роль определенных остатков, расположенных в петлях I и II, при этом петля III также вносит некоторый вклад в связывание с нХР [31].

Исследование функциональной важности отдельных аминокислотных остатков в КТ, взаимодействующих с мышечными нХР, показало, что замена аминокислотных остатков в положениях 1, 5, 11 и 12 практически не оказывает влияния на активность токсинов [9, 32, 33]. Напротив, положения 6, 9 и 10 являются весьма чувствительными к модификации. В “нейронном” КТ IMI существенным для сохранения активности является нали-

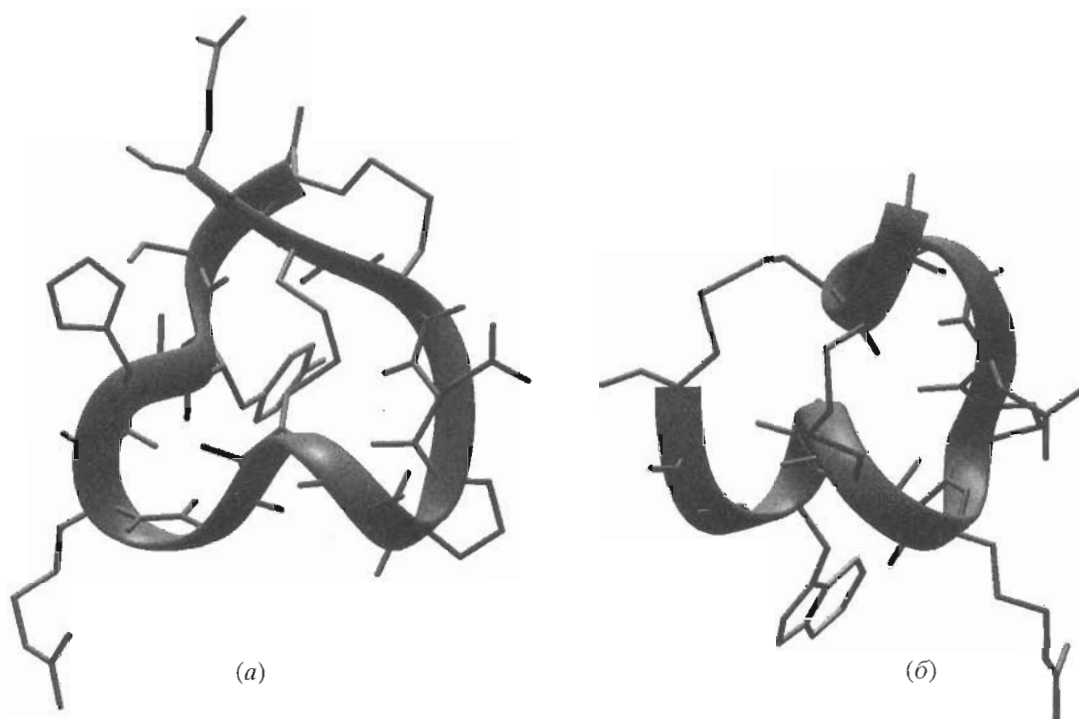


Рис. 3. Пространственная структура α -конотоксинов GI (а) и IMI (б).

чие триады Asp5-Prob-Arg7 и сохранение ароматической природы остатка в положении 10 [34, 35].

Что касается токсинсвязывающей поверхности рецептора, то до недавнего времени большая часть данных относилась к аминокислотным остаткам фрагмента 180–200 α -субъединицы. Так, например, было показано, что устойчивость змей и мангуст к действию α -бунгаротоксина – результат аминокислотных замен в этом фрагменте их нХР [36]. Кроме того, введение участков гликозилирования в этот фрагмент делает мышечный нХР менее чувствительным к НТ [37].

С другой стороны, использование фотоактивируемых производных НТ, содержащих метки различного типа в идентифицированных участках всех трех петель токсина, обнаружило их контакты с α - и не- α -субъединицами [38–41]. Участки связывания НТ расположены на границах между α/γ - и α/δ -субъединицами рецептора [30, 41], аналогично участкам связывания *d*-тубокурарина [42] или валгеринов (полипептидов из яда юго-восточной змеи *Trimeresurus walgeri*) [43]. Однако, в отличие от других токсинов, НТ не проявляют существенного различия в сродстве к этим двум участкам. Интересно, что такие различия появляются при введении некоторых изменений в структуру НТ, таких, как ацилирование всех аминогрупп в нейротоксине II *Naja naja oxiana* [27], или замена положительно заряженных остатков Lys27 или Arg33 на отрицательные (мутации K27E или R33E) в α -нейротоксине *N. mossambica mossambica* [44].

КТ, в отличие от НТ, весьма эффективно различают два лигандсвязывающих участка в нХР. Сродство КТ к тому или иному участку зависит как от конкретного токсина, так и от вида рецептора. Так, на рецепторе *Torpedo* токсины MI и GI связываются на границе α/γ -субъединиц в 10–100 раз более эффективно, чем с α/δ -участком [45, 46], в то время как на мышечном рецепторе MI связывается в 10000 раз эффективнее с α/δ -участком [37], а КТ SIA проявляет высокое сродство к α/γ -участку *Torpedo* и практически не связывается с α/δ [47].

С использованием химерных белков и мутаций было показано, что в формирование α/γ -участка вносят вклад остатки Lys34, Ser111 и Phe172 γ -субъединицы мышечного рецептора, а на границе α/δ в связывании КТ принимают участие остатки Ser36, Tyr113 и Ile178 δ -субъединицы [48]. Установлено также, что в α -субъединице фрагменты, расположенные вблизи остатков 93, 152–154 и 180–200, принимают участие в формировании КТ-связывающих центров.

Получено множество данных по идентификации аминокислотных остатков рецепторов, важных для связывания низкомолекулярных агонистов или антагонистов (см. обзоры [2, 4]), но имеется лишь несколько работ, в которых установлены остатки, непосредственно вовлеченные в связывание НТ. Так, остаток Ala268 δ -субъединицы образует фотоиндуцированную сшивку с фотометкой, присоединенной к остатку Lys25 нейротоксина II *Naja naja oxiana*, что позволяет оценить расстояние между нейротоксином и липидным

бислоем мембраны [49]. Недавно появились данные о том, что малеимидная группа, введенная в положение 33 мутанта α -токсина *N. nigricollis*, в рецепторном комплексе образует ковалентную связь с восстановленным дисульфидом Cys192-Cys193 α -субъединицы нХР [50]. С использованием двойных мутаций для идентификации парных взаимодействий было обнаружено, что инвариантный Arg33 α -нейротоксина *N. mossambica mossambica* в комплексе токсина с мышечным нХР мыши должен быть расположен вблизи Val188 его α -субъединицы [51].

До последнего времени была не ясна роль контактов НТ с не- α -субъединицами. Лишь недавно было показано [52], что мутации γ Leu119 и δ Leu121 существенно снижают сродство α -бунгаротоксина к олигомерному рецепторному комплексу.

При наличии целого ряда данных по ковалентным сшивкам и мутагенезу, до сих пор не получена кристаллическая структура интактного нХР или его комплекса с токсином, которая могла бы впрямую показать, какая группа молекулы НТ взаимодействует с каким остатком рецептора.

Исторически полипептидные нейротоксины были впервые использованы для всестороннего исследования структурной организации рецепторов на примере нХР. Однако этот гетероолигомерный ионный канал, по-видимому, является слишком сложным, чтобы реализовать все возможности токсинов как инструментов его исследования. Большой прогресс был достигнут с более "простыми" мишенями полипептидных токсинов. В 1995 г. две группы определили кристаллическую структуру комплекса фасцикулина с ацетилхолинэстеразой [53, 54]. Фасцикулин состоит из 61 а. о. с четырьмя дисульфидными связями, принадлежит к тому же структурному типу, что и НТ, а также имеет весьма сходную с ними пространственную структуру. В комплексе этот токсин в основном сохраняет свою структуру. Показано, что основной вклад в связывание с ферментом вносят токсинные петли II и I фасцикулина и что это связывание является многоточечным. Для НТ, как следует из вышеизложенного, на основании данных аффинного мечения и мутагенеза предложен подобный же способ связывания.

Таким образом, использование α -нейротоксинов и α -конотоксинов позволяет получить ценную информацию о структурной организации и функциональных особенностях никотинового холинорецептора. Возможно, поиск и выделение новых типов пептидно-белковых токсинов, специфически взаимодействующих с различными типами и подтипами холинорецепторов, даст возможность построить более подробную модель их структурной организации.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность И.В. Масленникову (ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН) за помощь в подготовке иллюстраций к данной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Endo T., Tamiya N. // Snake Toxins / Ed. A.L. Harvey. New York: Pergamon Press, 1991. P. 165–222.
2. Hucho F., Tsetlin V.I., Machold J. // Eur. J. Biochem. 1996. V. 239. P. 539–557.
3. Lena C., Changeux J.-P. // J. Physiology. 1998. V. 92. P. 63–74.
4. Уткин Ю.Н., Цетлин В.И., Хухо Ф. // Биол. мембраны. 1999. Т. 16. С. 118–134.
5. Myers R.A., Cruz L.J., Rivier J.E., Olivera B.M. // Chem. Rev. 1993. V. 93. P. 1923–1936.
6. Olivera B.M. // Mol. Biol. Cell. 1997. V. 8. P. 2101–2109.
7. Servent D., Winckler-Dietrich V., Hu H.Y., Kessler P., Drevet P., Bertrand D., Menez A. // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 24279–24286.
8. Grant G.A., Luetje C.W., Summers R., Xu X.L. // Biochemistry. 1998. V. 37. P. 12166–12171.
9. Gray W.R., Luque F.A., Galyean R., Atherton E., Shepard R.C., Stone B.L., Reyes A., Alford J., McIntosh M., Olivera B.M., Cruz L.J., Rivier J. // Biochemistry. 1984. V. 23. P. 2796–2802.
10. Groebe D.R., Gray W.R., Abramson S.N. // Biochemistry. 1997. V. 36. P. 6469–6474.
11. McIntosh J.M., Yoshikami D., Mahe E., Nielsen D.B., Rivier J.E., Gray W.R., Olivera B.M. // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 16733–16739.
12. Cartier G.E., Yoshikami D., Gray W.R., Luo S., Olivera B.M., McIntosh J.M. // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 7522–7528.
13. Loughnan M., Bond T., Atkins A., Cuevas J., Adams D.J., Broxton N.M., Livett B.G., Down J.G., Jones A., Alewood P.F., Lewis R.J. // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. P. 15667–15674.
14. Low B.P., Preston H.S., Sato A., Rosen L.S., Searl J.E., Rudko A.D., Richardson J.S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1976. V. 73. P. 2991–2994.
15. Tsernoglou D., Petsko G. // FEBS Lett. 1976. V. 68. P. 1–4.
16. Golovanov A.P., Lomize A.L., Arseniev A.S., Utkin Y.N., Tsetlin V.I. // Eur. J. Biochem. 1993. V. 213. P. 1213–1223.
17. Guddat L.W., Martin J.A., Shan L., Edmundson A.B., Gray W.R. // Biochemistry. 1996. V. 35. P. 11329–11335.
18. Hu S.-H., Gehrmann J., Guddat L.W., Alewood P.F., Craik D.J., Martin J.L. // Structure. 1996. V. 4. P. 417–423.
19. Hu S.-H., Gehrmann J., Alewood P.F., Craik D.J., Martin J.L. // Biochemistry. 1997. V. 36. P. 11323–11330.
20. Gouda H., Yamazaki K., Hasegawa J., Kobayashi Y., Nishiuchi Y., Sakakibara S., Hirano S. // Biochim. Biophys. Acta. 1997. V. 1343. P. 327–334.
21. Shon K.J., Koerber S.C., Rivier J.E., Olivera B.M., McIntosh J.M. // Biochemistry. 1997. V. 36. P. 15693–15700.
22. Maslennikov I.V., Sobol A.G., Gladky K.V., Lugovskoy A.A., Ostrovsky A.G., Tsetlin V.I., Ivanov V.T., Arseniev A.S. // Eur. J. Biochem. 1998. V. 254. P. 238–247.

23. Maslennikov I.V., Shenkarev Z.O., Zhmak M.N., Ivanov V.T., Methfessel C., Tsetlin V.I., Arseniev A.S. // FEBS Lett. 1999. V. 444. P. 275–280.
24. Gray W.R., Middlemas D.M., Zeikus R., Olivera B.M., Cruz L.J. // Peptides. Structure and Function. Proceedings of the Ninth American Peptide Symposium / Eds C.M. Deber, V.J. Hruby, K.D. Kopple. Rockford: Pierce Chemical Company, 1985. P. 823–832.
25. Dufton M.J., Bladon P., Harvey A.L. // J. Mol. Evol. 1989. V. 29. P. 355–366.
26. Gehrman J., Alewood P.F., Craik D.J. // J. Mol. Biol. 1998. V. 278. P. 401–415.
27. 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.
28. Tsetlin V.I., Karlsson E., Utkin Yu.N., Pluzhnikov K.A., Arseniev A.S., Surin A.M., Kondakov V.I., Bystrov V.F., Ivanov V.T., Ovchinnikov Yu.A. // Toxicon. 1982. V. 20. P. 83–93.
29. Tsetlin V. // Peptides. Structure and Function. Proceedings of the Ninth American Peptide Symposium / Eds C.M. Deber, V.J. Hruby, K.D. Kopple. Rockford: Pierce Chemical Company, 1985. P. 833–842.
30. Kreienkamp H.-J., Utkin Yu.N., Weise C., Machold J., Tsetlin V.I., Hucho F. // Biochemistry. 1992. V. 31. P. 8239–8244.
31. Tremeau O., Lemaire C., Drevet P., Pinkasfeld S., Ducancel F., Boulain J.C., Menez A. // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. P. 9362–9369.
32. Nishiuchi Y., Sakakibara S. // Peptide Chemistry / Ed. S. Sakakibara. Osaka: Protein Research Foundation, 1984. P. 191–196.
33. Zafaralla G.C., Ramilo C., Gray W.R., Karlstrom R., Olivera B.M., Cruz L.J. // Biochemistry. 1988. V. 27. P. 7102–7105.
34. Quiram P.A., Sine S.M. // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. P. 11007–11011.
35. Utkin Yu.N., Zhmak M.N., Methfessel C., Tsetlin V.I. // Toxicon. 1999. V. 37. P. 1683–1695.
36. Neumann D., Barchan D., Horowitz M., Kochva E., Fuchs S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. P. 7255–7259.
37. Kreienkamp H.-J., Sine S.M., Maeda R.K., Taylor P. // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 8108–8114.
38. Уткин Ю.Н., Вайзе К., Трутчер Е., Махольд Я., Франке П., Цетлин В.И., Хучо Ф. // Биоорган. химия. 1994. Т. 20. С. 1047–1059.
39. Utkin Yu.N., Hatanaka Y., Franke P., Machold J., Hucho F., Tsetlin V.I. // J. Prot. Chem. 1995. V. 14. P. 197–203.
40. Machold J., Weise Ch., Utkin Yu.N., Franke P., Tsetlin V.I., Hucho F. // Eur. J. Biochem. 1995. V. 228. P. 947–954.
41. Utkin Yu.N., Krivoshein A.V., Davydov V.L., Kasheverov I.E., Franke P., Maslennikov I.V., Arseniev A.S., Hucho F., Tsetlin V.I. // Eur. J. Biochem. 1998. V. 253. P. 229–235.
42. Pedersen S.E., Cohen J.B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. V. 87. P. 2785–2789.
43. Taylor P., Osaka H., Molles B.E., Sugiyama N., Marchot P., Ackermann E.J., Malany S., McArdle J.J., Sine S.M., Tsigelny I. // J. Physiology. 1998. V. 92. P. 79–83.
44. Ackermann E.J., Taylor P. // Biochemistry. 1997. V. 36. P. 12836–12844.
45. Utkin Yu.N., Kobayashi Y., Hucho F., Tsetlin V.I. // Toxicon. 1994. V. 32. P. 1153–1157.
46. Hann R.M., Pagan O.R., Eterovic V.A. // Biochemistry. 1994. V. 33. P. 14058–14063.
47. Hann R.M., Pagan O.R., Gregory L.M., Jacome T., Eterovich V.A. // Biochemistry. 1997. V. 36. P. 9051–9056.
48. Sine S.M., Kreienkamp H.-J., Bren N., Maeda R., Taylor P. // Neuron. 1995. V. 15. P. 205–211.
49. Machold J., Utkin Yu., Kirsch D., Kaufmann R., Tsetlin V., Hucho F. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. V. 92. P. 7282–7286.
50. Kessler P., Maurin S., Menez A. // J. Physiology. 1998. V. 92. P. 447.
51. Ackermann E.J., Ang E.T., Kanter J.R., Tsigelny I., Taylor P. // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. P. 10958–10964.
52. Sine S.M. // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 23521–23527.
53. Harel M., Kleywegt G.J., Ravelli R.B.G., Silman I., Sussman J.L. // Structure. 1995. V. 3. P. 1355–1366.
54. Bourne Y., Taylor P., Marchot P. // Cell. 1995. V. 83. P. 503–512.

α -Neurotoxins and α -Conotoxins, Blockers of Nicotinic Acetylcholine Receptors

Yu. N. Utkin[#], I. E. Kasheverov, and V. I. Tsetlin

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7 Moscow, 117871 Russia*

The review is devoted to the competitive blockers of different nicotinic acetylcholine receptors, α -neurotoxins from snake venoms, and α -conotoxins from marine snails of the Conidae family. The relationship between the structure and function of these toxins is discussed. Recent data on the mechanism of α -neurotoxin and α -conotoxin interaction with the nicotinic acetylcholine receptor are presented.

Key words: α -conotoxins, α -neurotoxins, nicotinic acetylcholine receptor

[#] To whom correspondence should be addressed; phone: +7 (095) 330-7374; e-mail: utkin@ibch.siobc.ras.ru.