



УДК 547.993.02:595.443.8-114.5.088

АНТАГОНИСТЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ИЗ ЯДА ПАУКА
ARGIOPE LOBATA

Гришин Е. В., Волкова Т. М., Арсеньев А. С.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва

Из яда паука *Argiope lobata* посредством ионообменной и высокоэффективной хроматографии на обращенной фазе выделено семейство гомологичных низкомолекулярных соединений, блокирующих постсинаптические глутаматные рецепторы. Методами ЯМР и масс-спектроскопии определено строение девяти различных блокаторов. Показано, что по своим структурным характеристикам эти соединения могут быть разделены на три группы: аргионины, аргиопнины и псевдоаргиопнины. Рассмотрены основные принципы структурной организации нового класса антагонистов глутаматных рецепторов.

Яды, продуцируемые некоторыми видами пауков, обладают блокирующим действием на глутаматные рецепторы нервной системы позвоночных и нервно-мышечной передачи членистоногих [1—3]. Ранее нами из яда паука *Argiope lobata* был выделен аргиопин, способный блокировать активируемые глутаматом постсинаптические ионные каналы [4, 5]. Настоящая работа посвящена выделению и структурному анализу других антагонистов глутаматных рецепторов из яда паука *A. lobata*. Все выделенные соединения обладают принципиально сходным с аргиопином механизмом действия, однако имеют некоторые особенности и разную эффективность взаимодействия с рецепторами глутамата. Результаты детального исследования механизма действия этих антагонистов глутаматных рецепторов из яда паука *A. lobata* будут опубликованы отдельно.

В настоящей работе для получения индивидуальных компонентов яда паука *A. lobata* в основном применялся метод, использованный для выделения аргиопина [4, 5]. Первоначально проводилось осаждение водного раствора цельного яда 60% этанолом. Супернатант, обладающий искомой биологической активностью, подвергался фракционированию с помощью ионообменной хроматографии на катионите. Фракция основных компонентов далее разделялась методом ВЭЖХ. При этом наиболее эффективное выделение индивидуальных компонентов достигалось при использовании обращенно-фазовой хроматографии на колонке TSK ODS 120T (рис. 1). Фракция 1 содержала аргиопин, химическая структура и биологическое действие которого охарактеризованы нами ранее [4, 5]. Фракции 3, 7—9 представляли собой индивидуальные соединения, остальные компоненты были выделены при рехроматографии фракций 4—6 и 10 на колонке с обращенной фазой в аналогичных условиях. Таким образом, из яда паука *A. lobata* удалось получить девять различных соединений, все они обладали весьма сходной биологической активностью. Компоненты фракции 2 в настоящей работе не исследовались.

В табл. 1 приведены некоторые характеристики выделенных индивидуальных соединений. Результаты УФ-спектроскопии (рис. 2) позволили разделить компоненты яда в зависимости от характера входящей в их состав хромофорной группы на три различных типа: аргионины, аргиопнины и псевдоаргиопнины. С помощью аминокислотного анализа в составе большинства этих веществ идентифицированы остатки аргинина и аспарагиновой кислоты, причем аргинин всегда обладал свободной α -аминогруппой. Молекулярные массы всех выделенных соединений были определены посредством масс-спектрометрии методом бомбардировки уско-

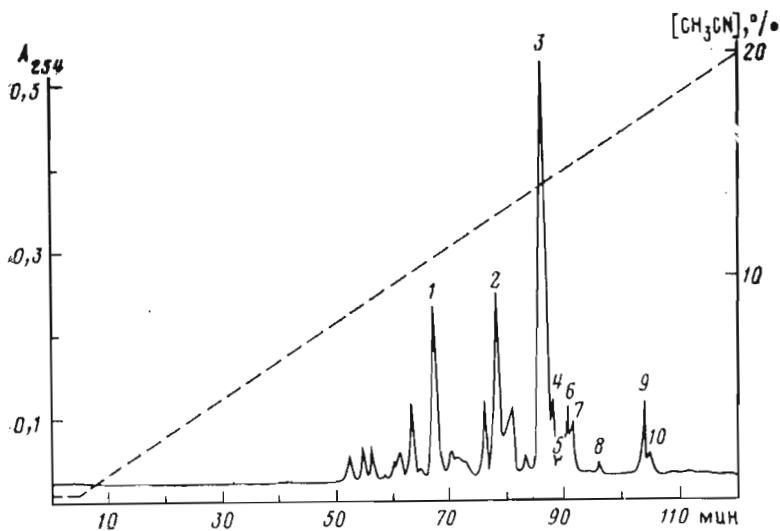


Рис. 1. Разделение компонентов яда *A. lobata* с помощью ВЭЖХ на колонке (22.5 × 250 мм) TSK ODS 120T в 0,1% трифторуксусной кислоте в градиенте концентрации ацетонитрила. Скорость элюции 10 мл/мин

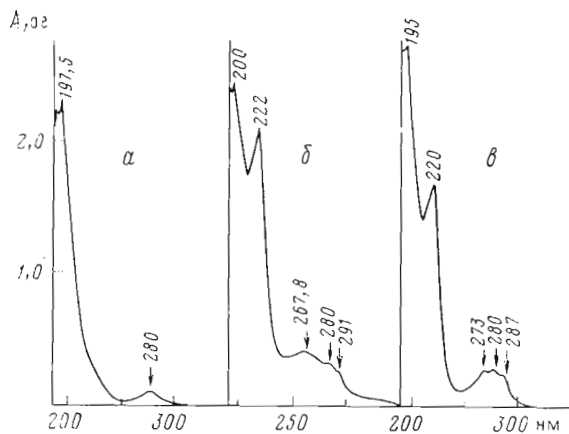


Рис. 2. УФ-спектры аргинина (а), аргининов (б) и псевдоагргининов (в)

ренными атомами. Значения молекулярной массы большинства соединений находились в интервале 630—759 и только псевдоагргинин III обладал более низкой массой — 373. Молекулярные формулы выделенных соединений (табл. 1) рассчитывались после определения полной химической структуры.

Для установления строения компонентов яда паука *A. lobata* использовалась спектроскопия ^1H -ЯМР. Структурный анализ проводился по единой схеме, все конкретные детали которой рассмотрены на примере аргинина III. Принципиальной особенностью использованного подхода явилось применение двумерной спектроскопии типа 2QF-COSY для идентификации спиновых систем протонов и разностной спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера для определения последовательности спиновых систем в составе изучаемых соединений. Дополнительно использовалась информация о зависимости химических сдвигов сигналов протонов от величины pH среды, посредством которой анализировалась природа и положение в структуре ионогенных групп.

На рис. 3 представлен 2QF-COSY-спектр аргинина III в воде и указано отнесение кросс-пиков протонов, связанных скалярными спин-спиновыми взаимодействиями через две или три химические связи. Не-

Характеристика компонентов яда паука *A. lobata*

Фракция	Название	Молекулярная масса *	Данные аминокислотного анализа	Максимумы поглощения в УФ-спектре, нм	Молекулярная формула **
1	Аргиопин	636	Asx, Arg	197,5; 280	C ₂₉ H ₅₂ N ₁₀ O ₆
6	Аргиопинин I	759	Asx, Arg	200; 222; 267,8; 280; 291	C ₃₆ H ₆₃ N ₁₂ O ₆
7	» II	744	Asx, Arg	200; 222; 267,8; 280; 291	C ₃₅ H ₆₀ N ₁₂ O ₆
3	» III	659	Asx, Arg	200; 222; 267,8; 280; 291	C ₃₁ H ₅₃ N ₁₁ O ₅
4	» IV	630	Arg	200; 222; 267,8; 280; 291	C ₃₁ H ₅₄ N ₁₀ O ₄
5	» V	658	Arg	200; 222; 267,8; 280; 291	C ₃₃ H ₅₆ N ₁₀ O ₄
9	Псевдоаргиопинин I	743	Asx, Arg	220; 273; 280; 287	C ₃₆ H ₆₃ N ₁₂ O ₅
10	» II	728	Asx, Arg	195; 220; 273; 280; 287	C ₃₅ H ₆₀ N ₁₂ O ₅
8	» III	373	Asx	220; 273; 280; 287	C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O ₃

* Определена на основании масс-спектрометрических данных и структуры соединений. Для аргиопинина I и псевдоаргиопинина I *m/z* молекулярного пика соответствует молекулярной массе, в остальных случаях в масс-спектре присутствуют пики протонированных молекулярных ионов.

** Рассчитана после определения полной химической структуры.

трудно видеть, что в состав изучаемой молекулы входят следующие спиновые системы протонов: —NH—C^αH—C^βH₂— (1); —HN—(CH₂)₅— (2); —(CH₂)₃— (3); —HN—(CH₂)₃— (4); —C^αH—(CH₂)₃—NH— (5); —CH₂— (6). Химические сдвиги сигналов протонов, входящих в состав указанных спиновых систем, приведены в табл. 2.

В одномерном спектре ¹H-ЯМР аргиопинина III (рис. 4) дополнительно обнаружены сигналы амидной группы (7,52 и 6,81 м. д.), широкие сигналы аминогрупп (8,50 м. д., ~ 3 протонные единицы; 8,22 м. д., 4—5 протонных единиц; 6,75 м. д., ~ 4 протонные единицы), сигналы ароматических протонов NH (10,21 м. д., 1 протонная единица) и CH (7,26 м. д., 1 протонная единица; 7,14 м. д., 2 протонные единицы, 6,61 м. д., 1 протонная единица). Следует отметить, что, по данным 2QF-COSY-спектра, наблюдается спин-спиновое взаимодействие между ароматическими протонами NH и CH (7,26 м. д.), а также между протоном CH (6,61 м. д.) и протонами CH (7,14 м. д.).

Поскольку по результатам аминокислотного анализа в состав молекулы аргиопинина III входит остаток Asx, спиновая система 1 была отнесена к этому остатку. При этом данные по изучению pH-зависимости химических сдвигов сигналов протонов свидетельствуют об отсутствии карбоксильных групп. Следовательно, в аргиопинине III присутствует остаток аспарагина, сигналы амидной группы которого наблюдаются при 7,52 и 6,81 м. д.

Сигналы спиновой системы 5 и широкий сигнал интенсивностью 6 протонных единиц (6,75 м. д.) принадлежат протонам гуанидиновой группы остатка аргинина, тоже идентифицированного аминокислотным анализом.

Таблица 2

Химические сдвиги (δ, м. д.) протонов аргиопинина III в воде при pH 3,0 и 32° С

Спиновая система	NH	C ^α H	C ^β H ₂	Другие протоны
1	8,28	4,65	2,80	N ^δ H ₂ : 7,52; 6,81
2	7,74	3,26; 3,14	1,41	C ^γ H ₂ : 1,16; C ^δ H ₂ : 1,55; C ^ε H ₂ : 2,84; N ^ε H ₂ : 8,22
3		3,18; 3,18	2,11	C ^γ H ₂ : 3,08
4	8,62	3,46; 3,36	2,00	C ^γ H ₂ : 3,15; N ^δ H ₂ : 8,22
5		4,04	1,98	C ^γ H ₂ : 1,74; C ^δ H ₂ : 3,29; N ^ε H: 7,27; C(NH ₂) ₂ ⁺ : 6,75
6		3,97; 3,89		N1H: 10,21; C2H: 7,26; C5H: 6,61; C6H: 7,14; C7H: 7,14

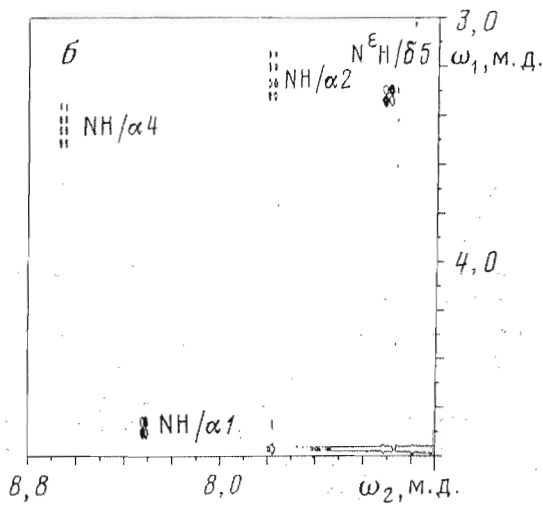
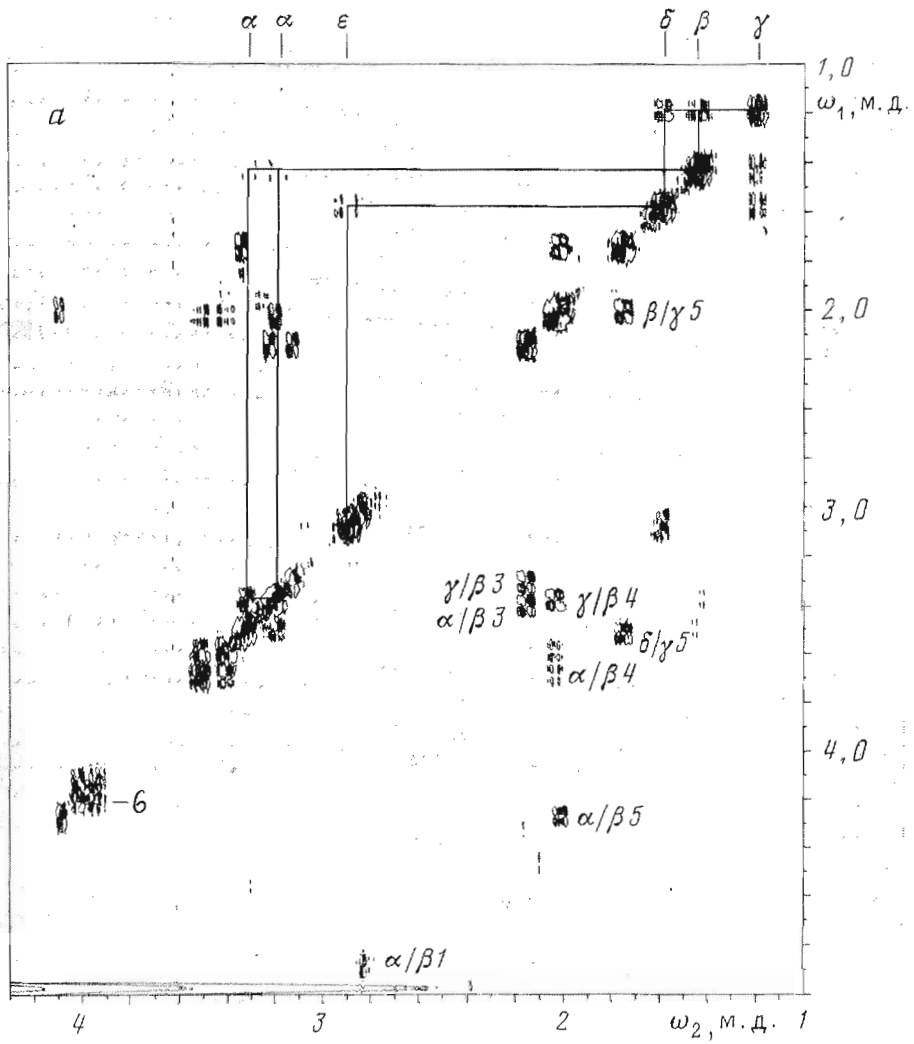


Рис. 3

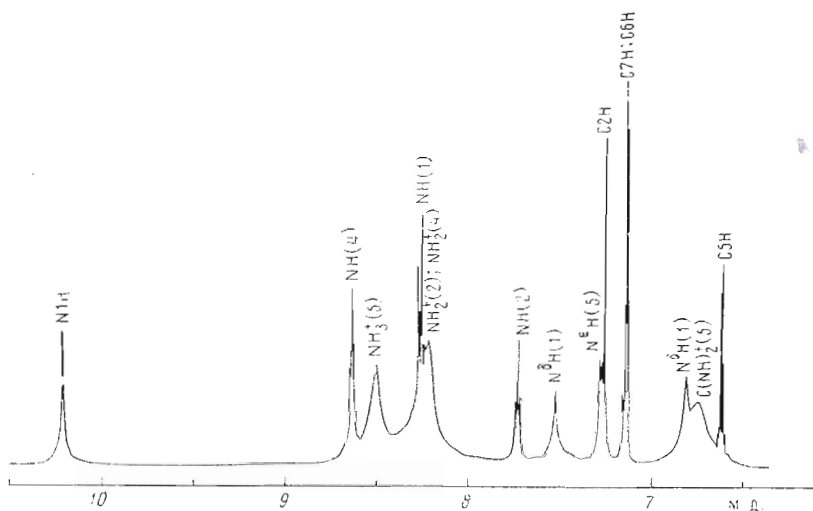


Рис. 4. Область 6,5—10,5 м. д. спектра ^1H -ЯМР 6,5 мМ раствора аргинина III в H_2O (pH 3; 30°C). Спектр получен без насыщения сигнала протонов H_2O как предложено в работе [6]. Здесь и далее цифрами в скобках указаны отнесения сигналов к спиновым системам протонов, приведенных в подписи к рис. 3

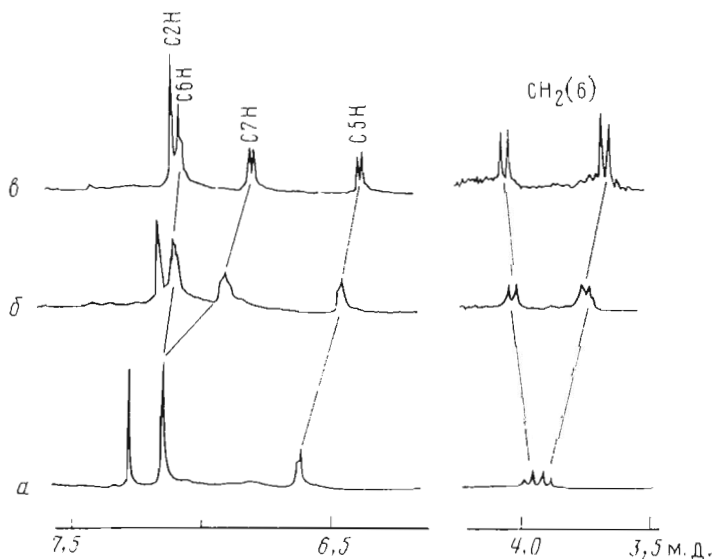


Рис. 5. Области сигналов ароматических протонов CII (слева) и протонов CH_2 -группы (справа) 6,5 мМ раствора аргинина III в D_2O (30°C) при значениях pH 8,57 (а), 10,98 (б), 12,02 (e)

Вероятно, широкий сигнал интенсивностью 3 протонные единицы (8,50 м. д.) относится к α -аминогруппе остатка аргинина. Изучение pH-зависимости химического сдвига сигнала протона C^αH аргинина позволило определить значение pK этой аминогруппы, равное $\sim 7,1$.

Ароматическая область спектра аргинина III при различных значениях pH представлена на рис. 5. При варьировании значений pH среды

Рис. 3. Двумерный 2QF-COSY-спектр 6,5 мМ раствора аргинина III в H_2O (pH 3; 30°C): а — алифатическая область спектра ($\omega_1 = 4,8$ —1,0 м. д., $\omega_2 = 4,3$ —1,0 м. д.); б — область спектра, в которой присутствуют кросс-пики с участием амидных протонов NH ($\omega_1 = 4,8$ —3,0 м. д., $\omega_2 = 8,8$ —7,1 м. д.). Цифры показывают спиновые системы протонов, обнаруженные в спектре: 1 — $\text{NH}-\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}_2$; 2 — $\text{NH}-\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}_2-\text{C}^\gamma\text{H}_2-\text{C}^\delta\text{H}_2-\text{C}^\epsilon\text{H}_2$; 3 — $\text{C}^\alpha\text{H}_2-\text{C}^\beta\text{H}_2-\text{C}^\gamma\text{H}_2$; 4 — $\text{NH}-\text{C}^\alpha\text{H}_2-\text{C}^\beta\text{H}_2-\text{C}^\gamma\text{H}_2$; 5 — $\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}_2-\text{C}^\gamma\text{H}_2-\text{C}^\delta\text{H}_2-\text{N}^\epsilon\text{H}$; 6 — CH_2

от 8,57 до 12,02 происходит заметное изменение химических сдвигов сигналов протонов. Анализ спектра при рН 12,02 позволяет сделать вывод о наличии в исследуемой ароматической системе трех протонов, последовательно связанных друг с другом скалярным спин-спиновым взаимодействием. Сигнал протона NH при 10,21 м. д. (рис. 4) весьма характерен для индольной группы. Принимая во внимание спин-спиновое взаимодействие между протоном NH (10,21 м. д.) и CH (7,26 м. д.) и ядерный эффект Оверхаузера между протоном NH и одним из протонов CH (7,14 м. д.) (спектр не приведен), следует предположить существование в молекуле аргиопинина III остатка дизамещенного индола, в четвертом положении которого расположена ионогенная группа с $pK \sim 10,6$, а в третьем — CH_2 -группа. В совокупности полученные результаты позволяют сделать вывод, что в составе аргиопинина III находится остаток 4-гидроксииндолилуксусной кислоты.

Для полной реконструкции структуры молекулы аргиопинина III использовалась разностная спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера. Так, было выяснено, что протон NH спиновой системы 4 и протоны C^αH и C^βH_2 остатка аргинина пространственно сближены (рис. 6). Поэтому эти фрагменты должны соединиться между собой пептидной связью. Аналогично наблюдается ядерный эффект Оверхаузера между NH-протоном остатка аспарагина и протонами CH_2 -группы 4-гидроксииндолилуксусной кислоты. Остаток аспарагина и спиновая система 2 также связана между собой, так как в молекуле аргиопинина III отсутствует свободная карбоксильная группа, а NH-группа спиновой системы 2 принимает участие в образовании пептидной связи. В этом случае использование спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера не представлялось возможным из-за перекрытия сигнала протона C^αH водой. Тем не менее на основании всех вышеперечисленных данных удалось однозначно установить строение аргиопинина III (рис. 7).

Значительным структурным сходством с аргиопинином III обладают аргиопинины I и II. Однако в составе их молекул вместо спиновых систем 2 и 3 (рис. 3) идентифицированы системы протонов $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}$ и $\text{C}^\alpha\text{H}-(\text{CH}_2)_4$ соответственно. Кроме того, в спектрах этих соединений наблюдались сигналы, характерные для метиламинов. В целом эти результаты, а также данные по рН-зависимости химических сдвигов сигналов протонов и по определению молекулярной массы позволили установить структуру аргиопининов I и II (рис. 7).

Особенностью строения аргиопининов IV и V является присутствие в их молекулах и N-метиллизина и N,N-диметиллизина соответственно. У всех других аргиопининов вместо этих модифицированных лизинов содержится остаток аспарагина. Так, в 2QF-COSY-спектре аргиопининов IV и V отсутствует спиновая система протонов аспарагина, но идентифицирована спиновая система $\text{NH}-\text{C}^\alpha\text{H}-(\text{CH}_2)_4$, характерная для остатков лизина (данные не приведены). В спектре ^1H -ЯМР аргиопинина IV был обнаружен сигнал одной метильной группы при атоме азота. Однако при аминокислотном анализе данного соединения лизин не выявлен, поэтому было сделано заключение о наличии остатка N-метиллизина и, следовательно, определено строение всей молекулы аргиопинина IV (рис. 7). В спектре ^1H -ЯМР аргиопинина V были идентифицированы сигналы уже трех метильных групп при атомах азота, что также предоставило недостающую информацию для доказательства структуры этого соединения (рис. 7).

При анализе спектров ^1H -ЯМР псевдоаргиопининов в составе их молекул была обнаружена индолилуксусная кислота. Так, в 2QF-COSY-спектрах этих соединений найдены спиновые системы протонов $\text{C}^4\text{H}-\text{C}^5\text{H}-\text{C}^6\text{H}-\text{C}^7\text{H}$ и $\text{N}^1\text{H}-\text{C}^2\text{H}$, причем между протонами N^1H и C^7H наблюдался ядерный эффект Оверхаузера. За исключением ароматической области спектров, спиновые системы аргиопинина I и псевдоаргиопинина I, а также аргиопинина II и псевдоаргиопинина II были абсолютно идентичны. Эти факты позволили однозначно определить строение псевдоаргиопининов I и II (рис. 8).

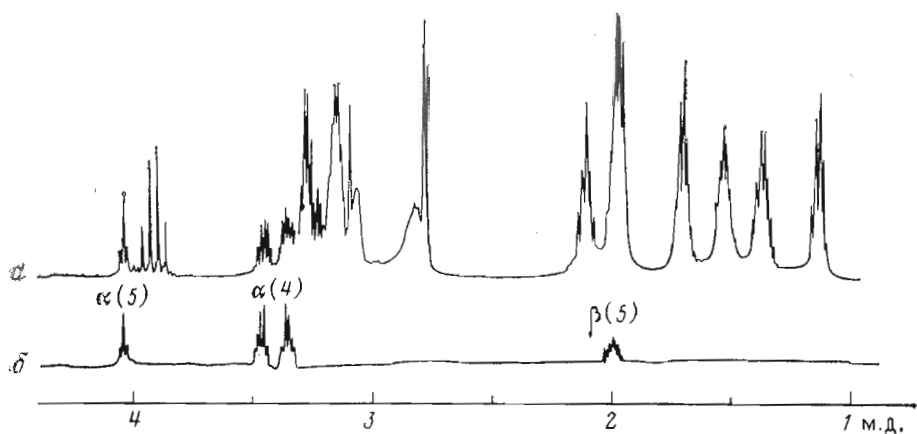


Рис. 6. Алифатическая область спектра 1,0—4,3 м. д. 6,5 мМ раствора аргиопинина III в H_2O (рН 3; 30° С) (а) и разностный спектр ядерного эффекта Оверхаузера, получивший при облучении протона NH (8,62 м. д., см. рис. 4) спиновой системы 4 (б)

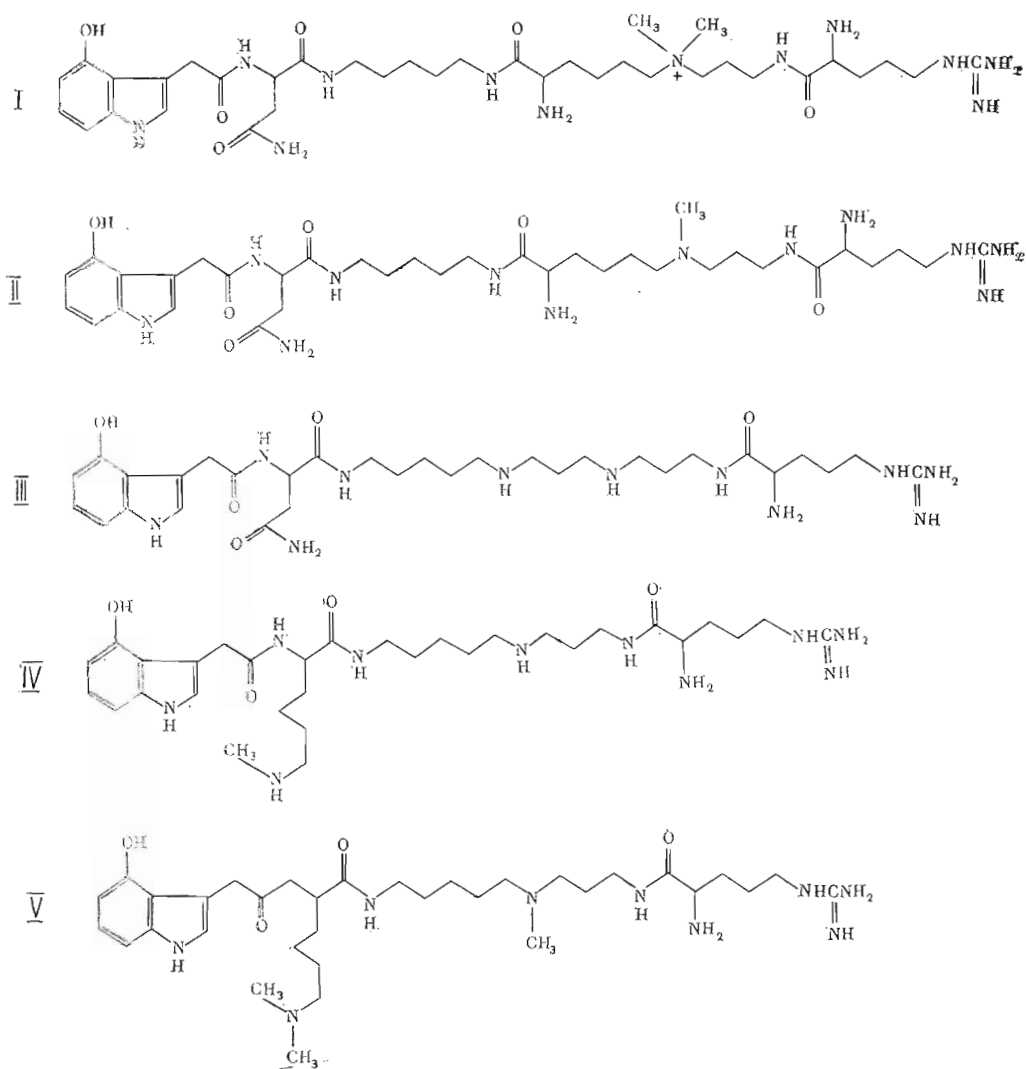


Рис. 7. Химические структуры аргиопининов I—V

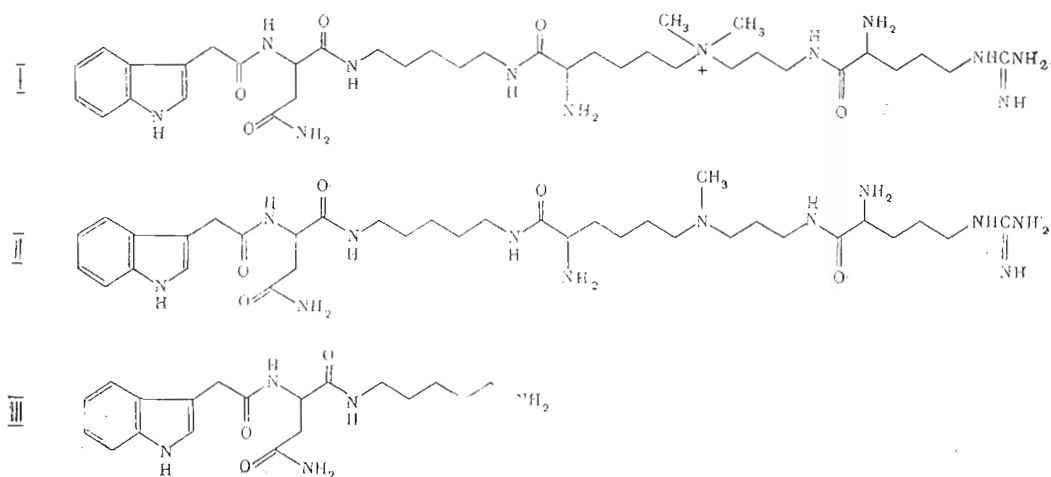


Рис. 8. Химические структуры псевдоаргининов I—III

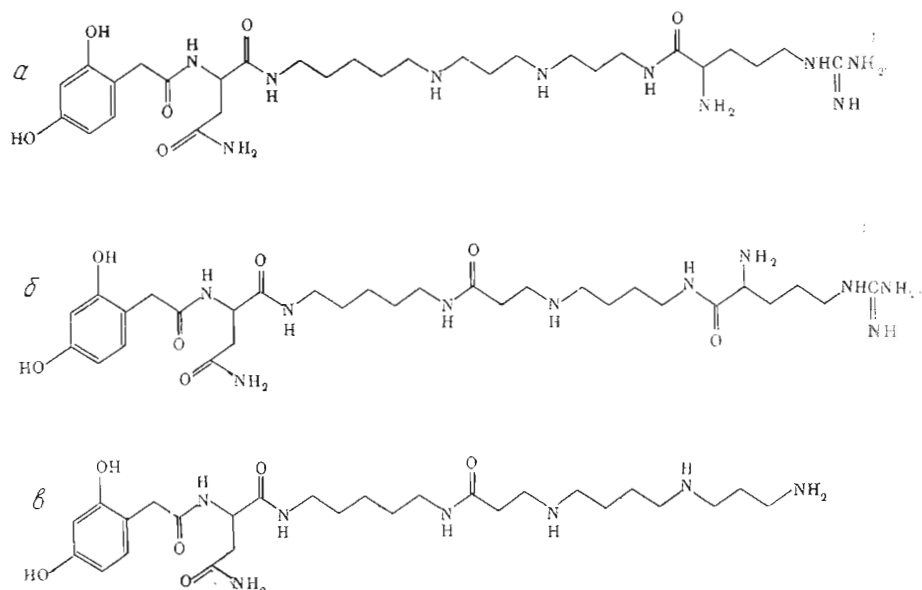


Рис. 9. Строение аргинина (а), а также антагонистов глутаматных рецепторов яда пауков *N. maculata* NSTX-3 (б) и *N. clavata* JSTX-3 (в)

В спектрах $^1\text{H-NMR}$ псевдоаргинина III кроме остатков индолилуксусной кислоты и аспарагина была идентифицирована только спиновая система $\text{NH}-(\text{CH}_2)_5$. Кроме того, наблюдался широкий сигнал протонами аминогруппы. В молекуле этого соединения отсутствует свободная карбоксильная группа, следовательно, аспарагин посредством пептидных связей соединен с остатком индолилуксусной кислоты и с кадаверином (рис. 8).

Таким образом, антагонисты глутаматных рецепторов яда паука *A. lobata* имеют большую структурную гомологию. Все они, кроме псевдоаргинина III, имеют в своем составе остаток аргинина и алифатические полиамины. Для всех характерно наличие хромофорной группировки, сопряженной с аспарагином или модифицированным лизином. Этот фрагмент молекулы антагонистов глутаматных рецепторов представляет наиболее важным для проявления биологической активности, поскольку псевдоаргинин III не содержит аргинина и части полиаминовой структуры, но все еще обладает способностью блокировать рецепторы глутамата. Пока остается неясной роль гидроксильных остатков в хромофорной группе блокаторов, так как отсутствие их у псевдоаргининов не приводит к существенному снижению биологической активности.

В настоящее время помимо компонентов яда паука *A. lobata* установлена также структура блокаторов глутаматных рецепторов из яда пауков *Nephila maculata* (NSTX-3) и *N. clavata* (JSTX-3) [7, 8]. Эти антагонисты глутаматных рецепторов являются аналогами аргиопина и содержат в своем составе остаток 2,4-дигидроксибензилуксусной кислоты, соединенной посредством пептидной связи с аспарагинилкадаверинном (рис. 9). Исследования синтетических производных позволили установить, что этот общий для всех блокаторов группы аргиопина фрагмент обладает биологической активностью. Однако удлинение полиаминной части сопровождается образованием более стабильного токсин-рецепторного комплекса и действие таких антагонистов глутаматных рецепторов становится практически необратимым [9]. Есть все основания полагать, что природные блокаторы глутаматных рецепторов из яда пауков и их синтетические аналоги будут ценными инструментами изучения мембранных рецепторов глутамата.

Экспериментальная часть

Цельный яд *A. lobata* получали из Среднеазиатского зонального зоокомбината. 500 мг лиофилизованного яда растворяли в 4 мл воды и после охлаждения до 4° С добавляли абсолютный этанол до 60%. Осадок отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 5000 об/мин. Супернатант упаривали, растворяли в 0,02 М натрий-фосфатном буфере, pH 6,5, наносили на колонку (1,5 × 7 см) с CM-Toyoparl 650S (Toyo Soda, Япония), предварительно уравновешенную тем же буфером [5]. Затем промывали колонку водой. Элюцию проводили 0,1% трифторуксусной кислотой. Элюированную фракцию подвергали разделению методом ВЭЖХ (см. рис. 1). Рекроматографию фракций 4—6 и 10 осуществляли в идентичных условиях. Разделение проводили на жидкостном хроматографе Altex с проточным спектрофотометром (модель 332) с объемом ячейки 8 мкл (Altex, США).

Аминокислотный анализ фракций яда осуществляли после 24-часового гидролиза в 6 н. HCl при 110° С на анализаторе D-500 (Dugum, США).

УФ-спектры выделенных соединений снимали на спектрофотометре Hitachi 150-20 (Hitachi, Япония).

Масс-спектры фракций яда получены на спектрометре MS-50TC (Kratos, Англия). Ионизация вещества проводилась в глицериновой матрице бомбардировкой ускоренными атомами ксенона с энергией 6—8 кэВ. В масс-спектре присутствовали пики молекулярных протонированных ионов, а в случае соединений, имеющих в молекуле четырехзамещенный азот, протонирования не происходило (аргиопинин I и псевдоаргиопинин I) и m/z пика соответствовал молекулярной массе.

Для определения pH в приготовленных образцах использовали pH-метр типа Orion 601 (Orion Research, США) с комбинированным электродом Ingold 405 M3. Приведенные значения pH соответствуют прямым измерениям прибора. Для изменения pH использовали 0,1 н. растворы NaOH и HCl.

Спектры ^1H -ЯМР (500 МГц) 0,3—1,5 мг фракций яда, растворенных в 0,35 мл H_2O или $^2\text{H}_2\text{O}$, снимали на спектрометре WM 500 (Bruker, ФРГ). Двумерные фазоизбирательные корреляционные спектры с двухквантовым фильтром DQF-COSY получены как описано в работе [10]. В каждом эксперименте после окончания времени t_2 перед началом следующей серии импульсов следовал временной интервал в 1,2 с для достижения равновесного состояния ядерной намагниченности. Для уменьшения динамического диапазона спектров сигнал растворителя (H_2O) насыщали селективным радиочастотным импульсом в течение всего эксперимента, за исключением времени наблюдения сигнала, t_2 . Матрицы данных во временной области $t_1 \times t_2$ имели размерность 512×4096 точек и перед преобразованием (Фурье дополнялись нулями таким образом, чтобы цифровое разрешение составляло 0,76 и 2,44 Гц на точку для направлений ω_1 и ω_2 соответственно. Разностные спектры ядерного эффекта Оверхаузера получены с помощью импульсной последовательности ($D1 - D2(F1) - 90^\circ - A Q^+ - D1 - D2(F2) - 90^\circ - A Q^-$) $_n$, где $D1 = 1,2$ с — интервал времени для приведения спиновой системы ядер к равновесному состоянию, $D2(F1)$ и $D2(F2)$ — интервалы времени 0,8 с соответственно для селективного насыщения резонанса протона радиочастотой F1 и для облучения свободного от сигналов участка спектра радиочастотой F2. После неселективного 90-градусного радиочастотного импульса происходило суммирование во время $A Q^+ = 0,8$ с или вычитание во время $A Q^- = 0,8$ с спада индуцированного сигнала. Для увеличения отношения сигнал — шум эксперимент повторяли $n = 2048$ раз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kawai N., Niwa A., Abe T. // Brain Res. 1982. V. 247. № 1. P. 169—171.
2. Усманов П. Б., Калыкулов Д., Шадыева П., Ташмухамедов Б. А. // Докл. АН СССР. 1983. Т. 273. № 4. С. 1017—1018.
3. Usherwood P. N. R., Duce J. R., Boden P. // J. physiol. 1984. V. 79. № 4. P. 241—245.

4. Гришин Е. В., Волкова Т. М., Арсеньев А. С., Решетова О. С., Онофrienко В. В., Магазаник Л. Г., Антонов С. М., Федорова И. М. // Биорг. химия. 1986. Т. 12. № 8. С. 1121—1124.
5. Магазаник Л. Г., Антонов С. М., Федорова И. М., Волкова Т. М., Гришин Е. В. // Биол. мембраны. 1986. Т. 3. № 12. С. 1204—1219.
6. Plateau P., Gueron M. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 25. P. 7310—7311.
7. Aramaki Y., Yasuhara T., Higashijima T., Yoshioka M., Miwa A., Kawai N., Nakajima T. // Proc. Jap. Acad. 1986. V. 62(B). № 9. P. 359—362.
8. Aramaki Y., Yasuhara T., Higashijima T., Miwa A., Kawai N., Nakajima T. // Biomed. Res. 1987. V. 8. № 3. P. 167—173.
9. Hashimoto Y., Endo Y., Shudo K., Aramaki Y., Kawai N., Nakajima T. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 30. P. 3511—3514.
10. Rance M., Sorensen O. W., Bodenhausen G., Wagner G., Ernst R. R., Wüthrich K. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1983. V. 117. № 2. P. 479—485.

Поступила в редакцию
9.11.1988

ANTAGONISTS OF GLUTAMATE RECEPTORS FROM THE VENOM OF *ARGIOPE LOBATA* SPIDER

GRISHIN E. V., VOLKOVA T. M., ARSENIYEV A. S.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Homologous low molecular weight compounds blocking postsynaptic glutamate receptors were isolated from the *Argiope lobata* spider venom by ion-exchange chromatography and reverse-phase HPLC. Structures of nine different blocking agents were determined by NMR and mass spectroscopy. They can be divided into three groups: argiopin, argiopinins and pseudoargiopinines. The major principles of the structural organization of the novel class of antagonists of glutamate receptors were considered.