**Chapter 14 Main Components of Spider Venomsクモ毒の主成分**

ヴォルフガング・ネントビヒ，ルシア・クーン-ネントビヒ

**14.1 序論**

毒腺は，最も古いクモのグループであるハラフシグモ亜目(Mesothelae)に，既に存在する。毒腺は鋏角の基底部分の前部にあるが，非常に小さく，毒液が捕食者としての成功にどれだけ寄与するかは疑わしい。トタテグモ下目(mygalomorph)のクモにおいて，よく発達した毒腺は依然として鋏角の基礎部分にあって，餌食の中に鋏角の牙を通して注射される強力な毒を生産する。他の全てのクモ(クモ下目Araneomorphae)において，毒腺はより大きくなり，体の部分のかなりの割合をとる前体部に達する。ほんのわずかなクモのみが，部分的に，または完全に毒腺を退化させたか (通常ウズグモ科，シャモグモ科およびユアギグモ科が言及される)，かなり毒腺を修正している(ヤマシログモ科，Suter and Stratton 2013を参照)。

毒を使うだけでなく，クモは餌食を圧倒するために彼らの鋏角も使うかもしれない。クモが毒を適用することなく小さな節足動物をよくかむかどうかは，あるいは最初に毒を注入するかどうかは，主にサイズの問題である。非常に小さいか（かつまたは）防御のない節足動物は襲われ，鋏角で粉砕される。一方，より大きいか，危険かよく防御された餌食は注意深く接近され，毒液の注入で攻撃されるだけである。あるクモは，餌食のグループ，例えばヤガはコガネグモ科(Araneidae)のナゲナワグモのいくつかの属，造網性のクモはセンショウグモ科(Mimetidae)，アリはホウシグモ科(Zodariidae)のZodarion(アリ食クモの属)の種，カニグモ科のクモaphantochiline thomisids，ヒメグモ科(Theridiidae)，ハエトリグモ科(Salticidae)，フクログモ科(Clubionidae)およびワシグモ科(Gnaphosidae)の間のいくつかの属，そしてシロアリはハシエグモ科(Ammoxenidae)が専門とする。しかし，これらの多かれ少なかれ単食性である種はすべての既知のクモ種のおよそ2%だけであり， 一方98%は多食性である。これらの考慮から，大多数のクモの毒はいかなる所与の無脊椎動物または昆虫グループに適合されてはおらず，クモが自然に遭遇する広い範囲の餌食のタイプについて効果的であるためにむしろ専門化していないことになる。

専門化されたクモ種からの毒がそれほど調査されない合間に，我々にはいくつかのよく調査された種の毒の組成について幅広い概観がある。最近の総説によると(Vassilevskiほか2009; Kuhn-Nentwigほか2011)，組成の6つの主なグループはクモの毒によって区別される：低分子量の化合物，アシルポリアミン，線形ペプチド，システインが豊富な小型タンパク質，そして大型のタンパク質と酵素である(表14.1)。

**14.2 低分子量化合物**

クモの毒を調査している大部分の科学者は，研究の，通常，より側面的な結果である低分子量の化合物以外の物質に集中する。しかし現在知られていることからは，クモの毒がそのような膨大な種類の化合物を含むと記述される。それらは有機酸，ヌクレオチド，ヌクレオシド，アミノ酸，アミン，ポリアミンおよび他の物質からなる。そして，それらの多くが神経伝達物質として機能する。

ネッタイドクシボグモ*Cupiennius salei*(マルシボグモ科Ctenidae)の毒液中の陽イオン濃度は，Na+が9mM，K+が215mM，そしてCa2+が1mMである。ネッタイドクシボグモのヘモリンパ(およそ200mMのNa+、10mMのK+および4mMのCa2+)の陽イオン濃度と対照的に，それぞれ毒液のカリウムイオン濃度はヘモリンパに比べ20倍以上増加し，ナトリウムイオン濃度は減少することを，このことは意味している(Kuhn-Nentwigほか1994)。そのような濃度で，カリウムイオンは興奮することのできる細胞膜の脱分極を誘発することができ，餌食の麻痺を引き起こす。カリウムイオンはネッタイドクシボグモ*Cupiennius salei*の神経毒の効果的な共同物質としても知られている(Wullschlegerほか2004，2005)。比較可能なデータが他のクモにはないが，そのような逆転したイオン濃度がクモの間で広範囲にわたると我々は推定する。

クエン酸は16–147mMの濃度において16科からの48のクモ種で検出された(Kuhn-Nentwigほか2011)。それが存在するいくつかの理由がクモの毒にある：それは，細菌増殖を防止することができたであろうし，高度に陽イオン性である細胞溶解性ペプチドとアシルポリアミン(の電荷)を補償するための，毒腺の緩衝系の一部でありえただろうし[訳注：クエン酸イオンがカチオン性ペプチドやプロトン化されたアシルポリアミン陽イオンの対イオンとして存在する意味]，他の物質の効果を実施する増強剤として，あるいは二価金属イオン・キレート剤としてそれは機能することができただろう[訳注：クエン酸は分子内に3つのカルボキシ基をもつがそのうちの2つは分子の両端にありキレート配位子としてふるまう]。そして最後に，それは毒腺で亜鉛イオン・メタロプロテアーゼとCa2+依存酵素(すなわちホスホリパーゼA2)の部分的な抑制に関与することもできたであろう。餌食への注入の後，高いクエン酸濃度は希釈されるため，酵素を活性化させる(Odellほか1999)。クモの毒からみつかったさらなる有機酸は，乳酸とリン酸である。

硫酸イオンを含む物質や他のヌクレオシド[訳注：塩基と糖が化合したもの]は，11科30種のクモ毒から知られている(Schroederほか2008; Kuhn-Nentwigほか2011)。いくつかのイトグモ類*Loxosceles*の種(イトグモ科Sicariidae)の毒液で，これらの化合物は非常に一般的で，タナグモ類agelenidのクサチタナグモ*Tegenaria agrestis*(Taggiほか2004)の毒液において毒液の合計乾燥質量の最高約50%にものぼる。これらおよび関連した物質は，昆虫において麻痺のうえに致死的な影響を誘導することができる。

クモの毒からすべての生体アミノ酸が特定された。タウリンは，ネッタイドクシボグモ*Cupiennius salei*とクロゴケグモのジュウサンボシゴケグモ*Latrodectus tredecimguttatus*(ヒメグモ科Theridiidae)の毒で見つけられた。グルタミン酸塩とGABA，いくつかの生体アミン(例えばヒスタミン)，チラミン，セロトニン，オクトパミン，ドーパミンと5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT;セロトニン)，ポリアミン(スペルミン，スペルミジン，プトレシンおよびカダベリン)と同様にクモの毒から特定された。これらの物質は昆虫の神経系に影響するか，直接神経伝達物質のはたらきをする。アセチルコリン，コリン，ノルアドレナリンおよびアドレナリンは，いくつかのクモの毒からも特定された昆虫神経系の中のさらなる神経伝達物質である(RashおよびHodgson 2002; Schroederほか2008)。

ヒスタミンは，ミツバチとスズメバチの毒から知られる。脊椎動物において，それは痛みを生じ，それゆえ防御的物質とみなされる(Bettini 1978)。この「痛み理論」はクモにとっては本当に説得力がない。なぜなら，大型のクモ(マルシボグモ科Ctenidae，アシダカグモ科Sparassidae，オオツチグモ科Theraphosidae)のみが脊椎動物の捕食者により被害を受けるのであって，より小さなクモにとっては無脊椎動物のほうがより重要な捕食者だからである。昆虫において，ヒスタミンは神経伝達物質としてふるまい，イオンチャンネル型レセプターを標的とする。すなわち，イオンチャネルに影響を及ぼす小型タンパク質の影響を相乗作用で強化する(Wullschlegerほか2005)。

**14.3 アシルポリアミン**

アシルポリアミンは神経刺激性化合物類で，その末端に芳香族アシル末端部分(インドールまたはフェノールの)をしばしば含むポリアミン構造がある(分子量は350–1,000 Daである)。これらの化合物の中の高度な構造多様性はポリアミン鎖で異なるアシル基の組合せによって得られ，長さ，アミド結合と官能基の数で異なる。アシルポリアミン毒素の2つのグループがある；アミノ酸を含んでいるものと含んでいないものである(図14.1)。同様の方法で，それらの両方は，活性化された後シナプスグルタミン酸塩受容体チャネルをふさぐことによる可逆的な麻痺を引き起こす(McCormickおよびMeinwald 1993;Schäferほか1994;ItagakiおよびNakajima 2000)。ここまで，176の異なるアシルポリアミンが8科20種から特定され(Kuhn-Nentwigほか2011)，ターゲットの高い多様性へのバインディングを最適化するためのコンビナトリアル・ケミストリーの原理を満たすような，高い化合物多様性が見られる

アシルポリアミンを含んでいるアミノ酸は，これまで球状の網を張るコガネグモ科Araneidaeとジョロウグモ科Nephilidaeで見つかるのみであった。合計82の異なる毒素が記述された： 6つのオニグモ属*Araneus*とコガネグモ属*Argiope*からの18種，3つのジョロウグモ属*Nephila*と2つのジョロウグモモドキ属*Nephilengys*からの64種である(Itagakiほか1997；Palmaほか1998；McCormickおよびMeinwald 1993)。コガネグモ科Araneidaeとジョロウグモ科Nephilidaeは2科にわけられるが，密接に関連した科であり，彼らの主な毒素グループの1つとして明らかに発達させたアシルポリアミンを含んでいる。コガネグモ上科Araneoideaにおける科，すなわちアシナガグモ科Tetragnathidaeとサラグモ科Linyphiidaeからは，アシルポリアミン記録がない(この巻の付録も参照)。

アシルポリアミン毒素を含んでいる非アミノ酸は3つのトタテグモ下目mygalomorphの 科(トタテグモ科Ctenizidae，ジョウゴグモ科Hexathelidaeおよびオオツチグモ科Theraphosidae)と3つの他の科(タナグモ科Agelenidae，ガケジグモ科Amaurobiidaeおよびキシダグモ科Pisauridae)から特定されたが，コガネグモ上科Araneoideaからは特定されなかった。すべての科で，1種につき1~4つの異なる化合物のみが見つかるが，以下の大変よく調査された両方のタナグモ類agelenidsにおいて，非常により高い多様性が見つかった(タナグモ科の一種*Agelenopsis aperta*が 68種類，クサグモ科の一種*Hololena curta*が12種類の化合物) (Chesnovほか2001；Tzourosほか2005)。コガネグモ科Araneidaeおよびジョロウグモ科Nephilidaeとは対照的に，これらの6つの科は，主に他の毒成分(主に小型タンパク質)に頼る。我々が推定することは，アシルポリアミン毒素を含んでいる非アミノ酸はこれまで知られているよりもおそらく非常に広範囲にわたる場合があるということである。

**14.4 線形ペプチド**

多様な長さと陽イオンの電荷をもつ線形ペプチドは，いくつかのクモ種の毒液で特定された。これらのペプチドはα-へリックス構造をとり，原核および/または真核生物の細胞膜を破壊することができる(Kuhn-Nentwig 2003，2009)。したがって，それらは細胞溶解性，膜溶解性，あるいは抗菌性ペプチドとも呼ばれ，それらの陽イオンの電荷のために，小型陽イオン・ペプチドという表現も用いられる。シボグモ類ctenidのハラクロドクシボグモ*Phoneutria nigriventer*のみからしか分離されていない少数の小型線形ペプチドは，α-へリックスをとらないことにより特別である。

線形ペプチドは，通常システイン残基を含まず，より多量のリシンとアルギニン[訳注：塩基性アミノ酸で，側鎖がプロトン化され正電荷をもつ]をもつ；このように、彼らは+3と+10の間での比較的高い陽性な正味の電荷を持っている。線形ペプチドは水溶液中で無秩序であるが，負に帯電する膜がある場合，α-へリックス構造をとる。これらの基本的なペプチドは，細胞の表面に引き寄せられる。その理由は，線形ペプチドの正に帯電したリシンとアルギニン側鎖と，負に荷電した膜リン脂質頭部，細胞膜のリポ多糖類（グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であり，脂質及び多糖から構成される物質）またはタイコ酸（ホスホジエステル結合を介して連なった、グリセロールリン酸またはリビトールリン酸からなるポリマー）を含むリン酸残基の間にはたらく静電相互作用によるものである。異なる膜破壊モデルが考察された。しかし，それら全てが共通してもっているものは，膜が最終的に破壊されるということである(図14.2)。

ネッタイドクシボグモ*Cupiennius salei*から分離された細胞溶解性活性ペプチドは，いくつかのクピエニン（cupiennin）の仲間に分類される;ホウシグモ科の一種*Lachesana tarabaevi*において，短いペプチドは，ラタルシン（latarcins）と呼ばれ，大型の細胞性昆虫毒素（サイト・インセクトトキシン）である。両方の種において，これらのペプチドは餌食-殺害過程において非常に重要である（Kuhn-NentwigおよびNentwig (2013)を参照せよ）。それにもかかわらず，この作用は，他の毒素成分(低分子量の化合物，神経毒小型タンパク質と酵素)で支えられる。これらの結果がシボグモ科Ctenidae，コモリグモ科Lycosidae，ササグモ科Oxyopidaeおよび関連した科(コモリグモ上科Lycosoidea)に一般化されうるならば，細胞溶解性ペプチドの発展はこのホウシグモ科Zodariidaeのグループの新しい進化のステップを表現できるだろう。

**14.5 小型タンパク質**

小型タンパク質は， 2,650から14,800 Daの分子量のペプチドからなり，ほとんどが3,000から9,000 Daの毒素である。それらは6から14個のシステインを含み(表14.2)，ジスルフィド結合の架橋の典型的な複合的パターンを示す。最も一般のパターンは「インヒビター・システイン・ノット」(ICK)モチーフに続いており，2つの他の結合および関連のあるアミノ酸によってつくられる環状構造に侵入しているC3–C6結合によってつくられたβ-ヘアピンと「結び目」からなる空間構造を示す(NortonおよびPallaghy 1998)。6つのシステインをもつタンパク質において，ジスルフィド架橋はC1–C4，C2–C5，C3–C6として配置され，8つのシステインをもつものの配置はC1–C4，C2–C5，C3–C8およびC6–C7であり，第4のジスルフィド架橋C6–C7は拡張されたβ-ヘアピン構造に導入される。

ほぼ1,000種類の異なる小型タンパク質は20科に属している60のクモ種の毒液から知られている(Kuhn-Nentwigほか2011)。このことは小型タンパク質がクモで最も一般的な毒液の化合物として同定され，おそらくは大部分のクモ類の毒で起こっており，他の主成分(下記参照)に依存しているのはほんの少しのクモ類のみであるように思われる。増加しているトランスクリプトーム（特定の状況下において細胞中に存在する全てのmRNA（ないしは一次転写産物，transcripts）の総体を指す呼称）研究の数によると，1つの毒液において多くの異なる小型タンパク質が起こること，そして100種類以上の異なる毒素または2，3の異なる毒素タイプのバリエーションが一つの種でもまれでないことが示される。 (例えばTangほか2010；Zhangほか2010)。

小型タンパク質は選択的に特定の目標に対して作用し，堅固で安定な毒素-標的複合体を形成する。それらは，主に膜タンパク質で作用し，電気的興奮性細胞膜(ニューロンおよび筋肉細胞)で，第一にイオンチャネル，例えばカルシウムイオン(Ca2+)，ナトリウムイオン(Na+)およびカリウムイオン(K+)，のみならず機械的，化学的および熱感応性レセプターについても調整し，電位活性化チャンネルを抑制したり，活性化させたりあるいは遅延させ，これにより，それらの通常のイオン制御が影響を受ける(HerzigおよびKing 2013を参照)。

通常，これらの毒素は，ナノモル濃度ですでに非常に効果的であり，それは細胞溶解性ペプチドによるはっきりしていない膜破壊のために必要とされる平均濃度より少なくとも1桁よい。

興奮性細胞の間に沿ったインパルスの高速輸送は，電位型ナトリウムイオン(Nav)チャンネルを通して，興奮性細胞の膜全体を貫くナトリウム(Na+)イオンの動きによって引き起こされる。これらのイオンチャネルは移動の調整を可能にし，この理由のために，それらは通常神経と筋組織で最も豊富なイオンチャネルである。これは，ナトリウムチャネルを麻痺性神経毒の最初の目標ともする。少なくとも9つのメンバー（Nav1.1からNav1.9）でつくられるナトリウムチャネルのこの仲間には高い多様性がある。作用モードの正確性に従い，3つの毒素タイプが識別される：β-毒素はNavチャンネル活性化の電位依存性をシフトさせ，δ-毒素はNavチャンネルの不活化を遅らせ，そしてμ-毒素はNavチャンネルを抑制する。すべての機能的に同定された小型タンパク質のおよそ40%は，ナトリウムチャネル抑制剤である。

動物の大部分の組織において，特に神経系において，そして筋肉において，カルシウムイオンチャネルは神経伝達物質の放出を制御する。これらの前シナプス電位型カルシウムイオン(Cav)チャンネルの長期にわたる特定の閉塞を引き起こしている毒素によって，典型的にオメガ-毒素（-トキシン）とよばれるカルシウムイオンチャンネルが抑制されうる。電位型カルシウムイオン・チャネル(L，N，P，Q，RそしてT)の6つの認識されたタイプと多くのサブタイプがあり，それらは電気生理学的特徴において異なっており，異なる抑制剤または活性剤と異なる反応をしている(RashおよびHodgson 2002)。クモの毒において，すべての機能的に同定された小型タンパク質のおよそ35%はカルシウムイオン・チャネル抑制剤である。

カリウムイオン・チャネルはイオンチャネルの非常に多様で多数のグループからなる。そして，体の中で異なる細胞プロセスを制御している。電位型カリウムイオン(Kv)チャンネルは，イオン孔をつくるために，4つの主なサブユニットといくつかの付属的なサブユニットからなる。クモのκ-毒素は電位活性化されたカリウムイオン・チャネルを抑制し，すべての機能的に同定された小型タンパク質の25%を占める。

**14.6 大型タンパク質**

クモの毒で最も大きな化合物は，110から140 kDaの分子量をもつタンパク質である。それらは，これまでゴケグモ属*Latrodectus*(クロゴケグモ)，カガリグモ属*Steatoda*およびツリガネヒメグモ属*Achaearanea*(ヒメグモ科Theridiidae)のみで見つかった。ゴケグモ属*Latrodectus*種の毒液の調査は，主に北アメリカのクロゴケグモL. *mactans*，ユーラシアのジュウサンボシゴケグモ*L*. *tredecimguttatus*およびオーストラリアのセアカゴケグモL. hasseltiに関するものである。いずれの場合にも，毒液は3つのグループに対し選択的に有毒な7つの主要なタンパク質からなる：(1) -ラトロトキシン(-LTX)は，脊椎動物に対して選択的で，130 kDaの分子量をもつ；(2) 5つのラトロインセクトトキシン(LIT)，すなわちα-、β-、γ-、δ-およびε-LITであり，昆虫に対して選択的で，110から140 kDaの分子量をもつ；(3) 120 kDaのα-ラトロクラストトキシン(α-LTX)は，甲殻類に対し選択的である (Grishin 1998)。これらの1,000–1,200アミノ酸残基に対応する分子量は30%以上の残基の相同関係のずいぶん高いレベルの同一性がある(Vassilevskiほか2009)。

α-LTXは二量体を形成する高い親和性があり，四量体に集積し，神経細胞の脂質膜に陥入する。このようにして，中心チャンネルを形成する。この細孔は非選択的陽イオンチャンネルとして作用し，細胞外Ca2+の神経への大きな流入を許し，ベシクルのエキソサイトーシスに至る(Rohouほか2007)。言い換えると，これはいろいろな神経からの徹底的な神経伝達物質の解放を意味しており，シナプス小嚢を減少させ，信号伝達を妨げ，筋肉の麻痺を引き起こす。α-LTXはすべての既知の神経伝達物質タイプの分泌を引き起こし， ラトロインセクトトキシンとラトロクラストトキシンの効果はかなり類似している。有毒でなくて、単独で膜孔をつくることができない。ゴケグモ属*Latrodectus*毒の非常に毒性の高い効果は8 kDaのペプチドによって増強される。そのペプチドはそれ自身では有毒ではなく膜に細孔を形成できない。しかし，膜へのα-LTXの親和性を増す(Kiyatkinほか1995)。

**14.7 Enzymes　酵素**

14科に属する49種のクモの毒からいろいろな酵素が特定された(Kuhn-Nentwigほか2011)。これらの酵素の大部分は2つのグループに、分けられることができる。1つは細胞外基質においてポリマーを開裂させるもので，もう1つは膜中でリン脂質および関連する化合物を標的にするものである。餌食の組織への毒素と酵素の共注入の全体的な目的は明らかである：細胞外基質と細胞膜の障壁を破壊することによって，毒素はより速く目標に達することができる。その上，これらの酵素のいくつかのタンパク質分解活性は，それ以後の口の前での消化を容易にするかもしれない。

ヒアルロニダーゼ(歴史的にクモの毒液で見つかった最初の酵素)は，細胞外基質の主要な成分であるムコ多糖・ヒアルロナン(ヒアルロン酸)を開裂させる。これは毒素とさらなる毒液中の化合物の拡散を促進し，それゆえそれは「拡散因子」としばしば呼ばれた(例えばBettini 1978)。彼らの見かけの分子量が32から44 kDaの間を変化するため，ヒアルロニダーゼはクモ種間でわずかに異なる。細胞外基質を目標としている酵素の第2の主要なグループは，コラゲナーゼである。これらはマトリックス・メタロプロテアーゼである。そして、コラーゲン(動物性細胞外基質中の重要な化合物)においてプロリンと他のアミノ酸残基の間でペプチド結合を開裂させる。

生きている生物の細胞膜は主にリン脂質からなる脂質二重膜で構成される。内部および外部の表面は，化学組成において異なる。ホスファチジルコリン，スフィンゴミエリンそしていろいろな糖脂質は外面を決定している。これらの分子(ホスホジエステラーゼ)は，リン酸ジエステル結合を切断するいろいろな加水分解酵素の標的であり，スフィンゴミエリン(スフィンゴミエリン・ホスホジエステラーゼまたはスフィンゴミエリナーゼD)を分解させ，あるいはリン脂質(ホスホリパーゼ)を加水分解している。スフィンゴミエリナーゼDもまたリゾグリセロリン脂質あるいはリゾホスファチジン酸を加水分解するため，今はふつうホスホリパーゼDとよばれる。ホスホリパーゼDはクモの毒液酵素の間で有名なケースになった。なぜなら，イトグモ類は餌食を鎮圧するときにこれらの酵素の活性に最大限依存しているクモの科であるためである(Binfordほか2009；Binford 2013も参照)。

イトグモ属*Loxosceles*毒は非常に強力であり，その酵素の性質のために，人間で壊死の効果を引き起こす唯一の毒液である。

明らかに非常に効率的であることは，拡散を容易にする酵素による神経毒成分の効果を支えることである。現在までのところ，細胞外基質あるいは膜化合物を目標としている酵素は2，3のクモ種で見つかるのみであった。しかし，我々はそれがクモ毒ではずっと一般的であると推定する。

**14.8 クモ毒の進化戦略**

クモは彼らが主に餌食を麻痺かつ/または殺すために用いる毒液を生産するために毒腺を有する。これらのゴールに到達するための主要な戦略は，主に小型タンパク質に頼るようだ。ここまで調査された大部分のクモは，彼らの毒腺でいろいろな小型タンパク質を有する。しかしながら，小型タンパク質か低分子量の化合物がすべてのクモの相似形態のレパートリーを代表するかどうかについて決めることは難しい。それは，我々には最も相似形態のクモのグループ(ハラフシグモ亜目Mesothelae)の毒液組成に関する情報がないためである。

残念なことに，我々には，すべての既知のクモ種の約0.4%に由来する，既知の科の3分の1未満に属するクモの毒についてのまだ非常に限られた知識しかない。この研究の偏りは，大きく容易にアクセスできるクモおよび医学的に重要な種への選択によって駆動され，一方で他の重要で大きなグループは完全に無視された。現段階で，一般化は危険であるが若干の一般的な傾向はそれでもなお観察可能である。

多くのトタテグモ下目mygalomorph種からの毒が多くの小型タンパク質，いろいろな低分子量化合物と酵素を含むので，クモの毒の進化の初期に，これが非常によく機能し信頼できる混合物であることがわかったのだと我々は推測する。それでも，多数の修正，変化および置換が起こった。以下のように進化的変化の3本の主要なラインとしてここに我々はそれを要約する:

1. 小型タンパク質は，永久に修正される。構造的にいって，小型タンパク質は，外面的には類似したペプチドと考えることができる。そして，それらの最も多くは3–8 kDaの範囲である。しかし，分子標的(機能的多様性)，シーケンス・バリエーション，多くのシステインあるいはサイズ(構造的多様性)のようなほんの少しの特徴のバリエーションは，ほとんど終わりのない数の異なる毒素を産生する。多くのクモ種において，数ダースの小型タンパク質が存在し，ここまでの記録はオオツチグモ科theraphosidの*Haplopelma hainanum*（中国に生息するオオツチグモ科の一種）に関する1つのペプチドミクス研究から知られる166の小型タンパク質からなる (Tangほか2010)。かなり頻繁なことに，2つのペプチドの構造の違いは1つのアミノ酸の交換だけからなる。そして，それは有効性かつまたは選択性の劇的な変化を結果としてもたらしうる。

2. 小型タンパク質と他の構成成分，すなわち，低分子量化合物，線形ペプチドおよび酵素の間の支持メカニズムまたは共働は，それらの効果をしばしば増加させる。これは次のように達成されることができる。すなわち，ニューロンあるいは筋肉細胞を直接攻撃することによるか，またはそれらの膜または標的組織を破壊することによるのである。その結果，小型タンパク質はそれらの目標へ，より簡単に接近する。最初のものはいろいろな神経伝達物質とさらなる神経刺激性化合物によって，後者は線形ペプチドまたは酵素によって達成されるかもしれない。これはクモが同じ結果を得るためにより少ない毒液を射出するのを可能にし，エネルギー的な理由が主な駆動力であることを示唆する(Wullschlegerほか2004，2005)。

3. 小型タンパク質がよりよい何かによって代えられることができるならば，部分的に，または完全に，それらが置換されなければならないことは明らかだ。小型タンパク質が「より良い」化合物とより多くあるいはより少なく完全に置換されたクモのグループの少なくとも3つの例がある。最初の例はコガネグモ科Araneidaeとジョロウグモ科Nephilidaeによって与えられ，主にあるいは排他的にアシルポリアミンを含むアミノ酸に頼る。第2の例は，小型タンパク質を大きな神経毒タンパク質と置換したヒメグモ科Theridiidaeに関してである。3番目に，ヤリダマグモ科のクモsicariidsの毒液は非常に効果的なホスホリパーゼDを主に含む。シボグモ科のクモctenidsと一部の関連した科(コモリグモ上科Lycosoidea)における線形ペプチドの増加している外観もまたそのような細胞溶解性ペプチドによって毒成分を置換するアプローチと解釈されうる。

これらの変化および修正は永久的に毒組成を最適化する進化の軍備拡大競争の一部である。しかし，それらはどの種類の毒液が「よりよい」かについての問題も引き起こす。所定の餌食を抑圧するために必要な毒液の量が重要な要因であるので，比較をするバイオテストは答を与えるかもしれない。12科からの14種類のクモによるテストによると，ゴキブリの一種*Blatta orientalis*にとってのLD50は0.3から542 ng乾燥毒液／mg昆虫（すなわち大きさ3桁以上）の間を変化することが示された。しかしながら，最高の結果は，非常に異なる毒液戦略(小型タンパク質をもつオオツチグモ類theraphosidであるオオツチグモ属の一種*Avicularia metallica*，ホスホリパーゼDをもつイトグモ類のsicariidであるサバクイトグモ*Loxosceles deserta*と大きな神経毒タンパク質によるヒメグモ類theridiidのツヤクロゴケグモ*Latrodectus hesperus*)をもつ毒から達成され，0.9から10 ng乾燥毒液／mg昆虫の間の非常により少ない範囲において変化する(FriedelおよびNentwig 1989；Nentwigほか1992)。このことはクモの毒成分の異なる主要な分類は多少等しく有毒そして成功的でありうることを示す。しかし、毒成分またはクモ科内のバリエーションは非常により大きい。

**14.9　結論**

クモ毒は6つの主要なカテゴリーに分けられる化合物の巨大な多様性を含む：低分子量化合物，アシルポリアミン，線形陽イオン・ペプチド，システインを豊富に含む小型タンパク質，大きな神経毒タンパク質および酵素である。多くのトタテグモ下目mygalomorph種からの毒は，いくつかの小型タンパク質やいろいろな低分子量化合物と酵素を含んでおり，非常によい機能性と信頼できる混合物を表しており，クモ毒の基本的な形とみなされるかもしれない。それでも、数多くの修飾，変化および置換が起こった。少なくとも3つのクモのグループは，非常に異なる毒組成を発達させた：コガネグモ科Araneidaeとジョロウグモ科Nephilidaeは主にアシルポリアミンを含んでいるアミノ酸に頼り，ヒメグモ科Theridiidaeは大きな神経毒タンパク質を発達させ，そしてイトグモ科Sicariidaeの毒はホスホリパーゼDを主に含む。

**参考文献**

Bettini S (1978) Arthropod venoms. Handbook of experimental pharmacology. Springer, Berlin

Binford G (2013) The evolution of a toxic enzyme in Sicariid spiders. In: Nentwig W (ed) Spider ecophysiology. Springer, Heidelberg (this volume)

Binford GJ, Bodner MR, Cordes MH, Baldwin KL, Rynerson MR, Burns SN, Zobel-Thropp PA (2009) Molecular evolution, functional variation, and proposed nomenclature of the gene family that includes sphingomyelinase D in sicariid spider venoms. Mol Biol Evol 26:547–566

Chesnov S, Bigler L, Hesse M (2001) The acylpolyamines from the venom of the spider Agelenopsis aperta. Helv Chim Acta 84:2178–2197

Friedel T, Nentwig W (1989) Immobilizing and lethal effects of spider venoms on the cockroach and the common mealbeetle. Toxicon 27:305–316

Grishin EV (1998) Black widow spider toxins: the present and the future. Toxicon 36:1693–1701

Herzig V, King G (2013) The neurotoxic mode of action of venoms from the spider family Theraphosidae. In: Nentwig W (ed) Spider ecophysiology. Springer, Heidelberg (this volume)

Itagaki Y, Nakajima T (2000) Acylpolyamines: mass spectrometric analytical methods for Araneidae spider acylpolyamines. J Toxicol Toxin Rev 19:23–52

Itagaki Y, Fujita T, Naoki H, Yasuhara T, Andriantsiferana M, Nakajima T (1997) Detection of new spider toxins from a Nephilengys borbonica venom gland using on-line m-column HPLC continuous flow (FRIT) FAB LC/MS and MS/MS. Nat Toxins 5:1–13

Kiyatkin NI, Kulikovskaya IM, Grishin EV, Beadle DJ, King LA (1995) Functional characterization of black widow spider neurotoxins synthesised in insect cells. Eur J Biochem 230:854–859

Kozlov SA, Vassilevski AA, Feofanov AV, Surovoy AY, Karpunin DV, Grishin EV (2006) Latarcins, antimicrobial and cytolytic peptides from the venom of the spider Lachesana tarabaevi (Zodariidae) that exemplify biomolecular diversity. J Biol Chem 281:20983–20992

Kuhn-Nentwig L (2003) Antimicrobial and cytolytic peptides of venomous arthropods. Cell Mol Life Sci 60:2651–2668

Kuhn-Nentwig L (2009) Cytolytic and antimicrobial peptides in the venom of scorpions and spiders. In: de Lima ME (ed) Animal toxins: state of the art. Editora UFMG, Belo Horizonte

Kuhn-Nentwig L, Nentwig W (2013) The cytotoxic mode of action of the venom of Cupiennius salei (Ctenidae). In: NentwigW(ed) Spider ecophysiology. Springer, Heidelberg (this volume)

Kuhn-Nentwig L, Schaller J, Nentwig W (1994) Purification of toxic peptides and the amino acid sequence of CSTX-1 from the multicomponent venom of Cupiennius salei (Araneae:Ctenidae). Toxicon 32:287–302

Kuhn-Nentwig L, Sto¨cklin R, Nentwig W (2011) Venom composition and strategies in spiders:is everything possible? Adv Insect Physiol 40:1–86

McCormick KD, Meinwald J (1993) Neurotoxic acylpolyamines from spider venoms. J Chem Ecol 19:2411–2451

Nentwig W, Friedel T, Manhart C (1992) Comparative investigations on the effect of the venom of 18 spider species onto the cockroach Blatta orientalis (Blattodea). Zool Jb Physiol 96:279–290

Norton RS, Pallaghy PK (1998) The cystine knot structure of ion channel toxins and related polypeptides. Toxicon 36:1573–1583

Odell GV, Fenton AW, Ownby CL, Doss MP, Schmidt JO (1999) The role of venom citrate.Toxicon 37:407–409

Palma MS, Itagaki Y, Fujita T, Naoki H, Nakajima T (1998) Structural characterization of a new acylpolyaminetoxin from the venom of Brazilian garden spider Nephilengys cruentata. Toxicon 36:485–493

Rash LD, Hodgson WC (2002) Pharmacology and biochemistry of spider venoms. Toxicon 40: 225–254

Rohou A, Nield J, Ushkaryov YA (2007) Insecticidal toxins from black widow spider venom. Toxicon 49:531–549

Schäfer A, Benz H, Fiedler W, Guggisberg A, Bienz S, Hesse M (1994) Polyamine toxins from spiders and wasps. In: Cordell GA, Brossi A (eds) The alkaloids, chemistry and pharmacology. Academic, San Diego

Schroeder FC, Taggi AE, Gronquist M, Malik RU, Grant JB, Eisner T, Meinwald J (2008) NMRspectroscopic screening of spider venom reveals sulfated nucleosides as major components for the brown recluse and related species. Proc Natl Acad Sci USA 105:14283–14287

Suter RB, Stratton GE (2013) Predation by spitting spiders—elaborate venom gland, intricate delivery system. In: NentwigW(ed) Spider ecophysiology. Springer, Heidelberg (this volume)

Taggi AE, Meinwald J, Schroeder FC (2004) A new approach to natural products discovery exemplified by the identification of sulfated nucleosides in spider venom. J Am Chem Soc 126: 10364–10369

Tang X, Zhang Y, Hu W, Xu D, Tao H, Yang X, Li Y, Jiang L, Liang S (2010) Molecular diversification of peptide toxins from the tarantula Haplopelma hainanum (Ornithoctonus hainana) venom based on transcriptomic, peptidomic, and genomic analyses. J Proteome Res 9:2550–2564

Tzouros M, Chesnov S, Bienz S, Hesse M, Bigler L (2005) New linear polyamine derivatives in spider venoms. Toxicon 46:350–354

Vassilevski AA, Kozlov SA, Samsonova OV, Egorova NS, Karpunin DV, Pluzhnikov KA,Feofanov AV, Grishin EV (2008) Cyto-insectotoxins, a novel class of cytolytic and insecticidal peptides from spider venom. Biochem J 411:687–696

Vassilevski AA, Kozlov SA, Grishin EV (2009) Molecular diversity of spider venom. Biochemistry (Moscow) 74:1505–1534

Wullschleger B, Kuhn-Nentwig L, Tromp J, Ka¨mpfer U, Schaller J, Schu¨rch S, NentwigW(2004) CSTX-13, a highly synergistically acting two-chain neurotoxic enhancer in the venom of the spider Cupiennius salei (Ctenidae). Proc Natl Acad Sci USA 101:11251–11256

Wullschleger B, NentwigW, Kuhn-Nentwig L (2005) Spider venom: enhancement of venom efficacy mediated by different synergistic strategies in Cupiennius salei. J Exp Biol 208:2115–2121

Zhang Y, Chen J, Tang X, Wang F, Jiang L, Xiong X, Wang M, Rong M, Liu Z, Liang S (2010) Transcriptome analysis of the venom glands of the Chinese wolf spider Lycosa singoriensis. Zoology (Jena) 113:10–18

Spider Ecophysiology chapter14より(翻訳：野口大介)