

Verzweigte 1-Methoxyalkane sind bisher nur von Spinnen bekannt. Eine ihrer Aufgaben ist möglicherweise die Arterkennung.

Die Chemie von Spinnengift und Spinnseide

Stefan Schulz*

Spinnen umgibt aufgrund ihrer räuberischen und versteckten Lebensweise eine Aura des Gefährlichen und Geheimnisvollen. So glaubte man im Altertum, Spinnen seien aus dem Blut eines Ungeheuers hervorgegangen, und im Christentum hielt man sie für Symbole des Satans. Nur die Kreuzspinne galt wegen ihres sichtbaren Zeichens als glückbringendes Tier, das Haus und Hof vor Blitzschlag bewahrte. Zum erfolgrei-

chen Überleben entwickelten die Spinnen ein ausgefeiltes System, das auf den Gebrauch von Gift und Spinnseide aufbaut. Ausgehend von den ersten Untersuchungen Anfang dieses Jahrhunderts und weiteren in den fünfziger Jahren gelang es erst in neuerer Zeit, die Chemie sowohl der Seide als auch der Gifte zu enträtseln. Dabei zeigte sich, daß neben Proteinen und Protein-Toxinen niedermolekulare Verbindungen sowohl im

Gift als auch auf der Seide vorkommen. Gerade bei diesen kleineren Molekülen finden sich Strukturen, die sonst in der Natur nicht auftreten. Aus diesem Grund werden hier besonders die niedermolekularen Inhaltsstoffe der Spinnseide und des Spinnengiftes sowie ihre Funktion behandelt werden.

Stichworte: Acylpolyamine · Lipide · Naturstoffe · Pheromone · Spinnengifte

1. Einleitung

Zu Spinnen haben die Menschen seit jeher ein besonderes Verhältnis, das zumeist von Furcht geprägt ist.^[1] Dies spiegelt sich in unserer Kultur vielfach wider. Ein besonders eindrucksvolles Werk, in dem diese Furcht literarisch verarbeitet wurde, ist Jeremias Gotthelfs Erzählung „Die schwarze Spinne“.^[2] Andererseits faszinieren Spinnen durch ihre delikaten Netzkonstruktionen und ausgefeilten Jagdtechniken. Ihre Lebensweise ist offenbar sehr erfolgreich, denn sie kommen in allen terrestrischen Ökosystemen vor. In vielen dieser Systeme sind sie die wichtigsten räuberisch lebenden Tiere.

Von den Insekten unterscheiden sich Spinnen (Araneae) insbesondere durch ihre acht Beine und den nur zweigeteilten Körper. Zusammen mit den Milben und Zecken, Weberknechten, Skorpionen und einigen anderen Ordnungen bilden sie die Klasse der Spinnentiere (Arachnida), die artenreichste nach den Insekten und Pilzen. Bisher sind über 30000 Arten beschrieben worden. Besonders zwei Merkmale zeichnen Spinnen aus: Sie leben räuberisch, meist von Insekten, und nutzen zur Jagd Cheliceren. Dieses erste Gliedmaßenpaar befindet sich vor dem Mund und enthält eine Giftklaue, aus der die Spinnen ein hochwirkiges Gift in ihre Opfer injizieren können. Die zweite Eigenheit, der universale Gebrauch von Spinnseide, ist in keiner anderen Tierordnung dermaßen perfektioniert. Diese

Seide wird sehr vielseitig verwendet, z. B. für Sicherungsfäden, Fangnetze, Schutzgespinste für Eier und Beute sowie als Baumaterial.

Die chemische Zusammensetzung von Giften und Seide ist schon länger Gegenstand der Forschung. Hauptbestandteile der Gifte sind Proteine; die Seide besteht ebenfalls aus Gerüstproteinen. In den letzten Jahren ist jedoch sowohl im Gift als auch auf der Seide eine Reihe neuer, zumeist niedermolekularer Inhaltsstoffe gefunden worden. Besonders auf diese Verbindungen wird hier eingegangen werden.

2. Spinnengifte

Für den Menschen sind bei genauer Betrachtung nur wenige Spinnenarten gefährlich. Folgenschwere Bisse werden meist von unscheinbaren kleinen Spinnen wie der Schwarzen Witwe (*Latrodectus sp.*) zugefügt. Weitere gefährliche Gattungen sind *Atrax*, *Loxosceles*, *Phoneutria* (Bananenspinne) und *Harpactirella*. Das Gift von Spinnen verursacht oft starke Schmerzen, führt aber bei richtiger Behandlung selten zum Tode.^[3]

Seit den ersten Untersuchungen von Fischer und Bohn vor knapp 40 Jahren^[4] wurden die Gifte von etwa 90 Spinnenarten untersucht, aber erst wenige chemisch charakterisiert. Ihre Hauptbestandteile sind Polypeptide und Proteine, die neurotoxisch, cytotoxisch oder enzymatisch wirken. Daneben finden sich niedermolekulare Verbindungen und anorganische Salze.^[5] Ihre Strukturen und Wirkungsweisen werden zur Zeit intensiv untersucht, da sie als Instrument der biochemischen Forschung und möglicherweise als Therapeutika eingesetzt werden können,

[*] Dr. S. Schulz

Institut für Organische Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-20146 Hamburg
Telefax: Int. +40/4123-3834
Email: sschulz@chemie.uni-hamburg.de

aber auch als Insektizide interessant sind.^[16] Seltener wurden bisher die Enzyme des Spinnengiftes untersucht, von denen einige hydrolytisch wirken und die Verdauung der Beute bereits außerhalb des Magens der Spinne vorantreiben. Ist dieser Vorgang genügend weit fortgeschritten, saugt die Spinne ihre Beute aus.^[17]

2.1. Proteine als Gifte

Die meisten bisher charakterisierten Proteine und Peptide der Spinnengifte wirken neurotoxisch. Ihre Strukturen und Wirkungsmechanismen sind zumeist art- oder gattungsspezifisch. Einige der bekannten Verbindungen sollen hier kurz beschrieben werden.

In der Schwarzen Witwe *Latroductus mactans* kommen zwei einander ähnelnde Proteine vor, α -Latrotoxin (130 kDa)^[8] und α -Latroinsectotoxin (120 kDa).^[9, 10] Beide Proteine binden an präsynaptische Membranen und bilden dort Ca-Ionenkanäle. Dies führt zu einer massiven Freisetzung von Neurotransmittern aus der Zelle.^[9, 11] Bei gleichem Wirkungsmechanismus sind die beiden Toxine jedoch sehr unterschiedlich selektiv: Während α -Latrotoxin ausschließlich für Warmblüter toxisch ist,^[8] wirkt α -Latroinsectotoxin nur auf Insekten.^[10] Offenbar binden sie an unterschiedliche Stellen der präsynaptischen Membran. Neuerdings lassen sich diese Neurotoxine gentechnisch mit Hilfe von Insektenzellen gewinnen.^[12]

Auch kleinere Peptide wie das aus 42 Aminosäuren bestehende Robustoxin der äußerst gefährlichen australischen Trichternetzspinne *Atrax robustus* führen zu einer verstärkten Erregung von motorischen und autonomen Nerven.^[13] Robustoxin wird aus einem größeren Vorläufermolekül freigesetzt.^[14] Weitere Peptide dieser Art wurden wegen ihrer insektiziden Wirkung bereits patentiert.^[15]

Anders wirken dagegen die Peptide (Agatoxine), die aus der Trichternetzspinne *Agelenopsis aperta* (Agelenidae) isoliert wurden. Sie blockieren präsynaptische Ca-Ionenkanäle und unterdrücken so die Freisetzung von Neurotransmittern. Das aus 48 Aminosäuren bestehende Peptid ω -Aga-IVA wirkt dabei besonders auf Kanäle vom P-Typ,^[16, 17] während ω -Aga-IA (66 Aminosäuren) Ca-Ionenkanäle vom L- und N-Typ blockiert.^[18] Die Strukturen von ω -Aga-IVA und dem verwandten ω -Aga-IVB in Lösung sind inzwischen bekannt.^[19, 20] Danach kommt in den Peptiden eine dreisträngige, antiparallele β -Faltblatt-

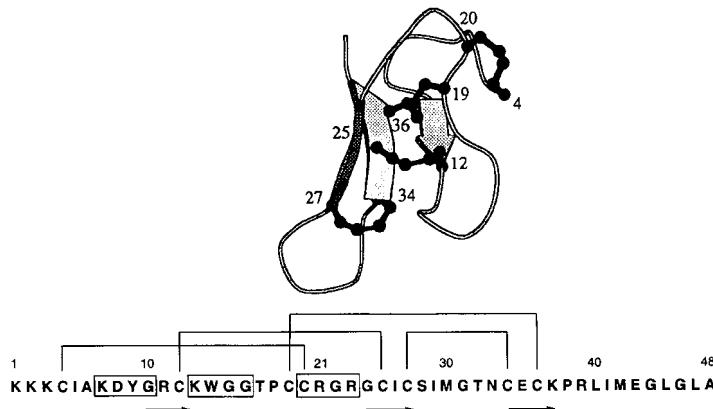


Abb. 1. Schematische Darstellung der Struktur (oben) und der Aminosäuresequenz (unten) von ω -Aga-IVA [20]. Das dreisträngige, antiparallele β -Faltblatt ist durch Pfeile dargestellt. In der Sequenz sind die drei β -Turns durch Kästen angegeben und die vier Disulfidbrücken durch Verbindungslinien hervorgehoben (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung des Verlages).

struktur vor, die durch flexible Bereiche verbunden ist (Abb. 1). Die Moleküle enthalten vier Disulfidbrücken. Am C-terminalen Ende befinden sich eine Region mit Zufallsknäuel (Random-coil-Region) und in deren Nähe drei positiv geladene Argininreste. Anhand dieser Struktur wurde ein Modell für die Wirkungsweise des Peptids postuliert. Danach binden die erwähnten positiv geladenen Aminosäurereste an negativ geladene Gruppen des Ionenkanals, die sich in der Nähe seines Eingangs befinden. Das hydrophobe Ende des Peptids blockiert dann den Zugang zum Kanal.^[19] Das selektiv auf Na-Ionenkanäle der Insekten wirkende Peptid μ -Aga-I (36 Aminosäuren, vier Disulfidbrücken) hat eine sehr ähnliche dreidimensionale Struktur, aber eine völlig andere Aminosäuresequenz und Wirkung.^[21] Es verändert die Neurotransmitterfreisetzung an der motorischen Endplatte und führt zu wiederholten Aktionspotentialen der Nervenzellen, offenbar durch Verschiebung des Aktivierungspotentials zu negativeren Werten.^[22] Überraschenderweise zeigen auch neurotoxische Peptide aus Schnecken und Skorpionen eine ähnliche räumliche Anordnung, aber andere Primärstrukturen und Wirkungen. In *Segestria florentina* (Segestriidae) wurde das 49 Aminosäuren enthaltende Peptid SNX-325 identifiziert, das selektiv Ca-Ionenkanäle des N-Typs blockiert.^[23]

Einige Toxine der aggressiven amerikanischen Bananenspinne *Phoneutria nigriventer* (PhTx2-5 und PhTx2-6) zeigen ähnliche Wirkungen wie die μ -Agatoxine auf Na-Ionenkanäle, wäh-



Stefan Schulz wurde 1957 in Hamburg geboren. Er studierte Chemie an der Universität Hamburg und promovierte dort 1987 bei Wittko Francke. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Cornell University bei Jerrold Meinwald habilitierte er sich 1994 in Hamburg und wurde kurz darauf zum Privatdozenten ernannt. Sein Forschungsbereich ist die Chemische Ökologie. Sein besonderes Interesse gilt dabei chemischen Kommunikationssystemen von Spinnentieren und Insekten. Die Joachim Jungius-Gesellschaft für Wissenschaften verlieh ihm 1989 den Förderpreis der Greve-Stiftung für Wissenschaften.

rend PhTx3 Ca-Ionenkanäle blockiert.^[24] Es handelt sich dabei um Peptide mit 32 bis 55 Aminosäuren,^[25] von denen einige den Agatoxinen stark ähneln. Die Aminosäuresequenzen von etwa 35 Neurotoxinen aus 10 Arten sind bisher bekannt.^[24]

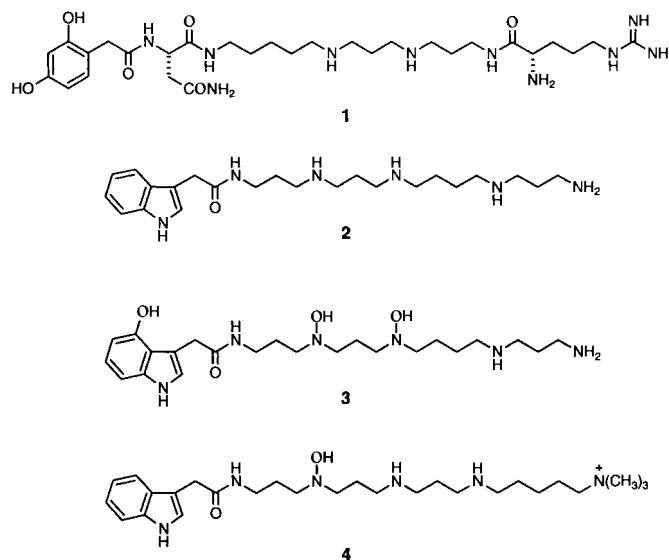
Neben diesen Neurotoxinen findet sich eine Reihe von Enzymen in Spinnengiften, die allerdings weniger gut untersucht sind. Amerikanische *Loxosceles*-Arten (z.B. der gefürchtete brown recluse spider in Nordamerika) produzieren eine Nekrosen hervorrufende Sphingomyelinase D.^[26] Dieses Enzym ist eine Phospholipase D, die im Unterschied zu pflanzlichen Phospholipasen D spezifisch Sphingomyelin spaltet und damit die Aggregation von Blutplättchen hervorruft. Es kommt in tierischen Giften sonst nicht vor, ist aber aus einigen Bakterien bekannt.^[27] Auch andere Phospholipasen,^[28] Hyaluronidasen,^[29] Collagenasen,^[30] Peptidisomerasen^[31] und Proteasen^[32] sind in den letzten Jahren gefunden worden.

2.2. Niedermolekulare Bestandteile des Spinnengiftes

Neben den Proteinen und Peptiden wurden im Spinnengift niedermolekulare Verbindungen (relative Molekülmasse unter 1000 Da) und anorganische Salze identifiziert.^[5] Einige dieser Verbindungen wirken als Neurotransmitter und verstärken die Effektivität des Giftes. Bekannt sind biogene Amine wie 5-Methoxy- und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), Histamin und Tyramin sowie die Aminosäuren γ -Aminobuttersäure, Asparagin- und Glutaminsäure.^[33] Auch Citronensäure kommt in den Giftdrüsen vor^[34] und wirkt offenbar als Inhibitor darin enthaltener Phospholipasen. Sie bindet Ca-Ionen, die für die Enzymwirkung benötigt werden. Dadurch wird die Selbstvergiftung der Spinne verhindert.^[35]

In den achtziger Jahren wurde eine neue Substanzklasse in den Spinnengiften gefunden, die Acylpolyamine.^[36, 37] Freie Polyamine wie Spermin wurde schon in den fünfziger Jahren im Gift von Taranteln^[4] und später auch in anderen Arten nachgewiesen.^[38] Die daraus abgeleiteten Acylpolyamine haben ein α, ω -Diaminopolyazalkan-Gerüst, das aus einer bis neun Aminopropyl-, Aminobutyl- oder Aminopentyleinheiten aufgebaut ist. Manchmal treten auch amidartig gebundene β -Alanin- oder Lysineinheiten in der Kette auf. Einige der N-Atome können methyliert oder hydroxyliert sein.

Charakteristisch ist die an einem Ende der Polyazaalkankette amidartig gebundene aromatische Carbonsäure. Bisher wurden mehrere hydroxylierte Benzoesäuren, 3-Indolylessigsäure, hydroxylierte 3-Indolylessigsäuren sowie 3-Indolylmilchsäure als solche lipophilen Kopfgruppen nachgewiesen. Die aromatische Carbonsäure und die Polyazaalkankette kommen in allen Acylpolyaminen vor. Bei einigen Substanzen sind die Säure und die Kette nicht direkt, sondern über eine Brücke aus ein oder zwei der Aminosäuren Asparagin, Asparaginsäure, Ornithin oder ω -Methyllysin miteinander verbunden. Die komplexesten Acylpolyamine, z.B. das aus mehreren *Argiope*-Arten isolierte Arg 636 **1**^[*] (Argiotoxin 636, Argiopin, Schema 1), enthalten



Schema 1. Argiopin **1** und Acylpolyamine der Agelenidae.

am anderen Ende der Polyazaalkankette einen basischen Aminosäurerest aus bis zu drei Aminosäuren. Etwa 70 dieser Verbindungen sind bisher beschrieben worden. Über die Strukturen und die Synthesen einiger dieser Acylpolyamine,^[33, 35, 39] ihre Isolierung und Analyse^[35] sowie ihre biologische Funktion^[40–42] sind neuere Übersichtsartikel erschienen.

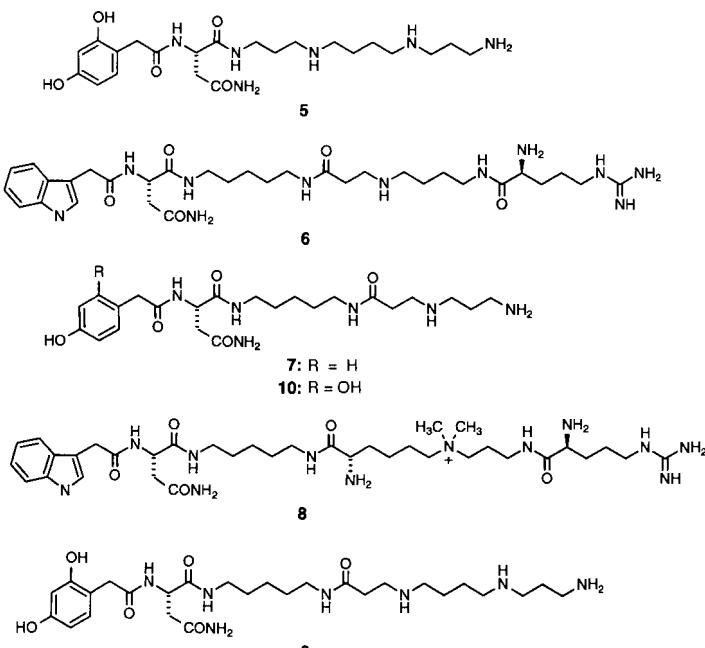
Am intensivsten wurden bisher Toxine der Spinnenfamilien Agelenidae und Araneidae untersucht. Die Toxine der Agelenidae gehören alle zum einfachsten Typ der Acylpolyamine. Sie sind aus dem Polyazaalkangerüst und einer aromatischen Kopfgruppe aufgebaut, beispielsweise Agel 416 **2**.^[43, 44] Weitere Merkmale dieser Familie sind eine gelegentliche Oxidation von N-Atomen der Ketten zu Hydroxyaminogruppen (Agel 464 **3**)^[44] und die Kopfgruppen 4-Hydroxybenzoësäure und 2,5-Dihydroxybenzoësäure. Teilweise finden sich methylierte oder permethylierte Derivate, z.B. Agel 489 a **4**, dessen Struktur 1992 revidiert wurde.^[45] Insgesamt konnten bisher 17 Verbindungen aus den beiden Arten *Hololena curta* und *Agelenopsis aperta* isoliert werden, aus deren Gift auch einige der in Abschnitt 2.1 erwähnten Peptide stammen.

Die meisten bekannten Acylpolyamine wurden aus Giften von Radnetzspinnen (Araneidae) isoliert. Bei ihnen ist die Kopfgruppe nicht direkt, sondern über eine Aminosäure mit der Polyazaalkankette verbunden, beispielsweise bei JSTX 1 **5** aus *Nephila clavata*.^[46, 47] Zusätzlich befindet sich bei einigen Toxinen am Ende die basische Aminosäure Arginin oder ein kurzes Peptid, das ebenfalls Arginin am Aminoende trägt, wie in dem besonders gut untersuchten Toxin **1**.^[37, 47–49] Besonders bei Toxinen der Gattung *Nephila* finden sich in der Polyazaalkankette häufig die Aminosäuren β -Alanin und Lysin. Dazu gehören NPTX 10 **6**^[47] und Joram 7^[50, 51] aus *Nephila clavata* sowie Arg 743 (Pseudoargiopin I **8**) aus *Argiope lobata*^[49, 52] (Schema 2). Auch Methylierungen von N-Atomen in der Kette kommen vor (z.B. bei **8**), aber keine oxidierten N-Atome. Bislang wurden knapp 40 Toxine aus 7 Arten isoliert.

Andere Spinnenfamilien wurden nur sporadisch untersucht. Aus Taranteln (*Harpactirella* sp., Theraphosidae) und *Hebestatis theveniti* (Ctenizidae) wurden die Toxine Het 389 und Het 403

[*] Viele dieser Acylpolyamine werden durch eine Kombination aus Buchstaben, die sich aus dem Artnamen der Spinne ableiten, und einer Zahl, die die relative Molekülmasse angibt, bezeichnet. Andere haben nur oder zusätzlich Eigennamen, z.B. Clavamin, oder werden in der Reihenfolge ihrer Entdeckung durchnumeriert, z.B. NSTX1, NSTX 2.

AUFSÄTZE



Schema 2. Acylpolyamine der Araneidae.

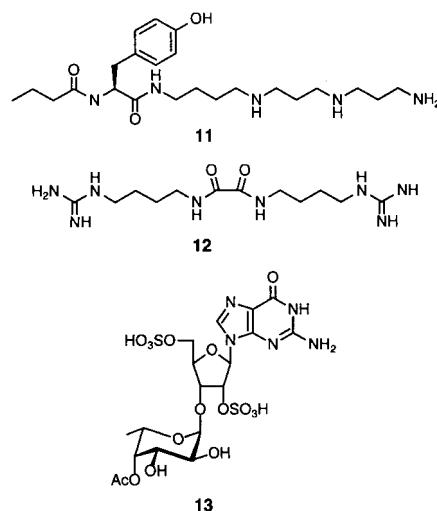
isoliert,^[53] während aus der im Wasser lebenden Spinne *Dolomedes okefinokensis* die Verbindung CNS 2103 stammt.^[54] Alle sind den Toxinen der Agelenidae sehr ähnlich und bestehen aus einer unfunktionalisierten Polyazaalkan-Kette, an die eine aromatische Kopfgruppe gekuppelt ist.

Besonderes Interesse weckten die Acylpolyamine wegen ihrer biologischen Aktivität, speziell der charakteristischen Hemmung von Ca-Ionenkanälen. Sie sind in der Lage, Glutamatrezeptoren selektiv zu blockieren. Im Säugetiergehirn ist Glutamat ein häufig vorkommender, erregender Neurotransmitter. Ionotrope Glutamatrezeptoren sind an einen Ionenkanal gekoppelt, der den Einstrom von Kationen in eine Zelle regelt. Andere ionotrope Rezeptoren werden durch Serotonin, Glycin oder γ -Aminobuttersäure geschaltet. Die Glutamatrezeptoren lassen sich in Untertypen einteilen. Der NMDA-Rezeptor (selektiver Agonist *N*-Methyl-D-aspartat) spielt bei einigen neurologischen Erkrankungen eine Rolle, unter anderem bei Schlaganfällen, der Alzheimer-Krankheit und der Epilepsie.^[55] Spinnentoxine waren die ersten natürlichen Blocker solcher Rezeptoren. Möglicherweise lassen sich die Acylpolyamine therapeutisch nutzen^[56] oder als Leitstrukturen für neue pharmakologische oder insektizide Wirkstoffe verwenden.

Nicht alle Acylpolyamine wirken auf die gleichen Rezeptoren. Die Toxine JSTX und NPTX aus *Nephila clavata* sind effektive Antagonisten von Glutamatrezeptoren.^[57] Das Toxin JSTX 3 9, eine Hauptkomponente des Giftes von *Nephila clavata*, ist ein potenter spezifischer Blocker von anderen Glutamatrezeptoren, den AMPA- und KA4-Rezeptorkanälen (AMPA = α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionat, KA4 = Kaininsäure (=3-Carboxymethyl-4-isopropenylprolin)).^[58] Für das bisher am besten untersuchte Toxin, Arg 636 1, wurde eine selektive Hemmung des NMDA-Rezeptors gefunden. Andere Untersuchungen von 1 zeigten dagegen eine selektive Hemmung der AMPA- und KA-Rezeptoren. Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse wurden an anderer Stelle detailliert diskutiert.^[40, 42]

Die Acylpolyamine wirken naturgemäß insektizid, da ihre primäre Funktion die Lähmung von Beutetieren ist. In Insekten spielen ionotrope Glutamatrezeptoren eine Hauptrolle bei der Signalübertragung im peripheren Nervensystem. Der wichtigste Rezeptortyp wird durch Quisqualinsäure (L - α -Amino-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-propionsäure, QUIS) selektiv stimuliert. Offenbar paralysieren die Spinnen ihre Beute, indem sie die Glutamatrezeptoren in den Muskeln durch ihr Gift blockieren. Über die genaue Wirkung des Giftes auf den QUIS-Rezeptor gibt es unterschiedliche Ansichten. So wurde berichtet, daß die Blockierung des Rezeptors leicht reversibel, langsam reversibel oder fast völlig irreversibel ist.^[40] Auch zeigen nicht alle Acylpolyamine gleiche Effekte. Schon geringe Strukturunterschiede können eine Änderung des Wirkungsmechanismus hervorrufen. So blockiert Joramin 7 die neuromuskuläre Synapse von Hummern reversibel, während Spidamin 10, das sich von 7 nur durch eine zusätzliche Hydroxyfunktion an C-2 der aromatischen Kopfgruppe unterscheidet, irreversibel blockiert.^[51] Wie aus den NMR-Spektren der beiden Verbindungen ersichtlich, führt die zusätzliche OH-Gruppe zu einer ganz anderen Konformation des Moleküls in Lösung. Ob dies für die unterschiedliche Wirkung wichtig ist, ist unbekannt. Die hauptsächlich insektizid wirkende Verbindung aus *N. clavata* ist Clavamin, das Spidamin strukturell ähnelt, aber zusätzlich das Tripeptid Arginyl-glycyl-alanin am Ende der Polyzaaalkan-Kette trägt.^[59] Es hemmt im Gegensatz zu 7 und 10 die Erregungsleitung der Synapsen von Hummern nicht.

Außer aus Spinnen konnten Acylpolyamine nur aus der Giftdrüse der solitären Wespe *Philanthus triangulum* isoliert werden (Philanthotoxine, PhTx).^[60] Neben Glutamatrezeptoren werden von einigen Acylpolyaminen auch nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR) gehemmt. Anhand von Untersuchungen dieser Rezeptoren mit radioaktiv markierten oder photoaffinitätsmarkierten Derivaten von natürlichem PhTx 433 11 (Schema 3) wurde ein Bindungsmodell für die Interaktion zwischen Rezeptor und Toxin entwickelt. Danach richten sich die Acylpolyamine im Ionenkanal so aus, daß die hydrophobe aromatische Kopfgruppe zum Zellinneren zeigt und der Ionenkanal durch die lange Polyzaaalkan-Kette blockiert wird (Abb. 2). Eine längere Kette führt zu einer besseren Bindung im Rezeptor, da

Schema 3. PhTx 433 11, Bestandteil des Giftes der Wespe *Philanthus triangulum*, 12, ein Oxalamid aus *Plectrewrys tristis*, und HF 7 13 aus *Hololena curta*.

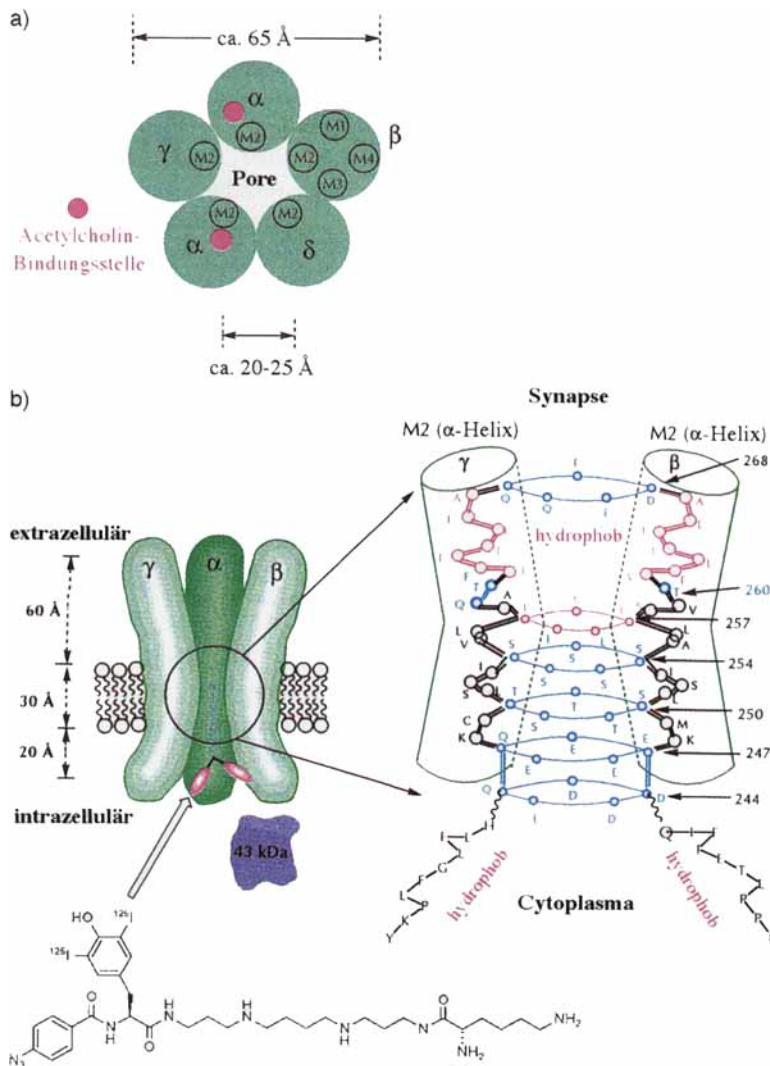


Abb. 2. a) Der nicotinische Acetylcholinrezeptor (nAChR). Fünf Untereinheiten mit jeweils vier Transmembransegmenten (M1-M4) bilden einen Ionenkanal. Die ambiphenen Helices M2 begrenzen den Eingang. Acetylcholin öffnet durch Bindungstellen in den α -Untereinheiten (dunkle Punkte) den Kanal. b) Bindungsmodell für Philanthoxine an den nAChR. Das abgebildete Derivat wurde für die Bindungsstudien verwendet. Es bindet an die intrazelluläre Seite des Rezeptors. Die aromatische Kopfgruppe zeigt nach außen und die Polyzaalkankette in den hydrophilen Teil des Kanals. Die unteren Ringe bilden die hydrophile Region der fünf M2- α -Helices. Wie das Toxin an diese Stelle gelangt, ist noch nicht klar (mit Genehmigung des Verlages nach Lit. [61]).

mehr N-Atome in der Kette vorhanden sind, die mit Aminosäuren der Ionenkanalproteine elektrostatische Wechselwirkungen eingehen können.^[61]

Die Isolierung und strukturelle Charakterisierung der Acylpolyamine ist wegen der meist geringen verfügbaren Materialmenge und der oft komplexen Mischungen der Gifte schwierig. Als erfolgreich erwiesen sich Isolierungen mittels Umkehrphasen-HPLC. Nur durch Kombination mehrerer Verfahren lässt sich die Struktur der Acylpolyamine aufklären. So waren zur Ermittlung der Struktur von Arg 636 1 UV-Spektroskopie, NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und eine Aminosäurenanalyse nötig.^[37, 62] In vielen Fällen ist die absolute Konfiguration der Aminosäuren der Toxine noch ungeklärt.^[35] Für die Aufklärung der Abfolge der N- und C-Atome in der Kette hat sich die Tandem-Massenspektrometrie als besonders nützlich erwiesen. FAB-MS-MS-Spektren des Moleküls weisen auf Fragmentierungen durch Spaltung der C-N-Bindungen

hin (Abb. 3). Aus ihnen lassen sich die Positionen der N-Atome in der Kette gut ableiten, während diagnostische Brüche in normalen FAB-MS-Spektren nur in geringer Intensität nachweisbar sind.^[54, 63]

Für die physiologischen Untersuchungen der Eigenschaften der identifizierten Toxine werden meist größere Substanzmengen benötigt, als durch die Isolierung zur Verfügung stehen. Daher wurden Verfahren zur Synthese entwickelt, über die einige neuere Übersichtsartikel detailliert berichten.^[33, 35, 39] Bislang konnten etwa 25 Substanzen de novo synthetisiert werden. Seit 1993 veröffentlichte Synthesen, die konzeptionell auf den bekannten aufbauen, sind in Lit.^[64] aufgeführt.

In der primitiven Jagdspinne *Plectreurys tristis* kommen keine Acylpolyamine vor. Neben einigen Peptiden finden sich größere Mengen von Bis(agmatin)oxalamid 12. Es kann durch seine Guanidino-Endgruppe und das kettenartige Gerüst als Prototyp der Acylpolyamine angesehen werden. In ersten Untersuchungen erwies sich die Verbindung allerdings nicht als toxisch gegenüber Insekten, und ihre Funktion ist bisher unbekannt.^[65]

Polyamine werden unter physiologischen Bedingungen leicht protoniert. Sie können dadurch elektrostatische Bindungen zu negativ geladenen Gruppen in Proteinen bilden, woraus zum Teil ihre Aktivität resultiert. Eine völlig andere Struktur weist die vor kurzem aus dem Gift der Agelenidae *Hololena curta* isolierte Verbindung HF-7 13 auf. Dieses acetylierte Bissulfat von Guanosinfuryranosid ist anionisch und die bisher einzige Verbindung dieser Substanzklasse, die aus der Natur isoliert werden konnte.^[66] Auch 13 ist polyvalent, kann ein Mono- oder Dianion bilden und blockiert Ca-Ionenkanäle. Einfache Nucleotide wie Inosin sind in Spinnengiften ebenfalls identifiziert worden.^[67]

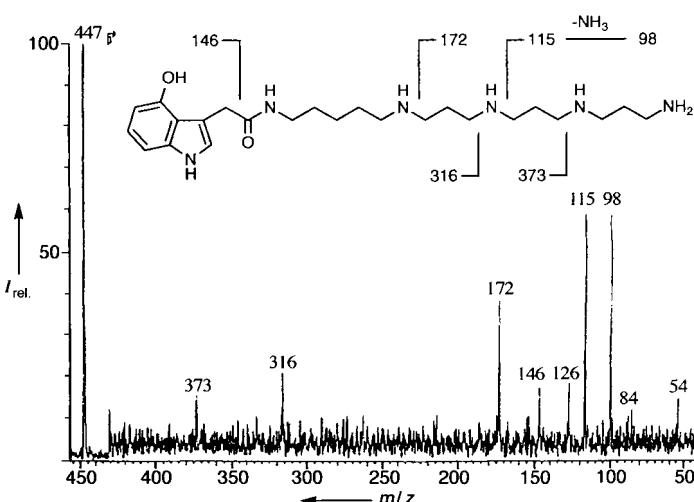


Abb. 3. FAB-MS-MS-Spektrum des Moleküls von CNS 2103 und zugehöriges Zerfallsschema (aus Lit. [54] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Science).

3. Spinnseide

Alle Spinnen sind in der Lage, Seide zu produzieren, die für unterschiedliche Aufgaben verwendet wird. Bis zu acht seidenproduzierende Drüsentyphen sind von einigen Radnetzspinnen bekannt. Für Haftpunkte, Leitfäden, Rahmenfäden, Beutefestfäden, die Kokonseide, die Kokonaßenwand, die Fäden der Fangspirale und den Klebstoff der Fangspirale wird unterschiedliches Material benötigt und produziert.^[68, 69] Seit der ersten Analyse der Spinnseide durch Emil Fischer,^[70] der sieben Aminosäuren in Hydrolysaten identifizierte, ist bekannt, daß der Faden aus Proteinen aufgebaut ist. Neben den proteinogenen Gerüstsubstanzen kommt eine Reihe weiterer Stoffe vor, auf die in den folgenden Abschnitten näher eingegangen werden soll.

3.1. Aufbau des Fadens

Ebenso wie bei der Seide der Seidenraupe *Bombyx mori* handelt es sich bei der Seide der Spinnen um Keratin. Das in den Spinndrüsen produzierte α -Keratin wird im Spinndrüsenkanal unter Druck in ein flüssigkristallines Material mit nematischer Phase umgewandelt. Beim Austritt der Seide durch eine enge Ventilöffnung ordnet sich das Protein teilweise in β -Faltblattstruktur an. Es bilden sich so kristallartige Domänen, die in ungeordnete Regionen eingebettet sind.^[71] Die viskoelastischen Eigenschaften ergeben sich aus dieser Anordnung: Wird der Faden gestreckt, resultiert ein höherer Ordnungszustand. Aufgrund seiner hohen Entropie kehrt das System bei nachlassender Belastung wieder in seinen Ausgangszustand zurück.

Die Seide ist sehr reißfest und bruchsicher. Durch die kristallinen Domänen werden Brüche gut abgefangen, ein Prinzip, das in der Technik bei Kompositwerkstoffen, beispielsweise Glasfaserharzen, verwendet wird.^[72] Für Sicherungsfäden, die auch zur Konstruktion des Rahmens von Fangnetzen verwendet werden, wurde eine Reißfestigkeit von $1 \times 10^9 \text{ N m}^{-2}$ (Kevlar: $4 \times 10^9 \text{ N m}^{-2}$, Gummi: $1 \times 10^6 \text{ N m}^{-2}$) und eine Bruchenergie von $1 \times 10^5 \text{ J kg}^{-1}$ (Kevlar: $3 \times 10^4 \text{ J kg}^{-1}$, Gummi: $8 \times 10^4 \text{ J kg}^{-1}$) ermittelt.^[73] Dabei ist die Seide siebenmal so elastisch wie Kevlar. Im wässrigen Medium weisen die Fäden die Fähigkeit zur Superkontraktion bereits bei Raumtemperatur auf, eine für Polymere ungewöhnliche Eigenschaft. Da sich der Faden dabei auf 60 Prozent seiner ursprünglichen Länge zusammenzieht, wird das Netz durch Feuchtigkeit immer wieder gespannt.^[74]

Andere Eigenschaften zeichnen Fangfäden von Radnetzspinnen der Gattung *Nephila* oder der gemeinen Gartenkreuzspinne *Araneus diadematus* aus. Die Seide ist hier von einer hygroskopischen, viskos-klebrigen Flüssigkeit umgeben, die aus Wasser, Glycoproteinen und niedermolekularen Verbindungen (siehe nächster Abschnitt) besteht. Durch die Aufnahme von Wasser wird der Faden sehr viel elastischer und dehnbarer als im trockenen Zustand. Auf ihm ordnet sich die Flüssigkeit aufgrund der Oberflächenspannung in kleinen Tröpfchen an.^[75] Dies ist ein wichtiges Konstruktionsprinzip des Fangsystems, denn bei plötzlicher Belastung dehnt sich der Faden, so daß das Netz, ohne zu reißen, weit auslenkbar ist. Läßt die Belastung nach, rollt er sich aufgrund der Oberflächenspannung der Tröpfchen in diese ein und zieht sich dort langsam zusammen. Beim Rück-

schwingen ist bereits so viele Energie im Netz absorbiert worden, daß die Beute nicht wieder herauskatapultiert wird. Insgesamt resultiert ein sehr belastbares System, das auf den viskoelastischen Eigenschaften des Fadens und der Oberflächenspannung der wässrigen Tröpfchen auf seiner Oberfläche beruht.^[72]

Die Seidenproteine setzen sich hauptsächlich aus den Aminosäuren Alanin, Serin und Glycin zusammen, die von Glutamin, Tyrosin, Leucin, Valin und Prolin begleitet werden.^[71] Sie unterscheiden sich damit deutlich von den Proteinen der Seide des Seidenspinners, die im wesentlichen aus den drei erstgenannten Aminosäuren bestehen. Bisher konnten zwei Proteine des Sicherungsfadens von *Nephila clavipes*, Spidroin I und II (MaSp 1 und MaSp 2), mittels rekombinanter DNA-Techniken teilweise charakterisiert werden.^[76, 77] Spidroin I hat eine relative Molekülmasse zwischen 275 und 720 kDa^[76] und ein wiederkehrendes, nicht immer streng eingehaltenes Motiv, das aus der Folge (Gly-Gly-X)_n(Ala)_n oder (Gly-X-Gly)_n(Ala)_n besteht, wobei X Glutamin, Tyrosin oder Leucin sein kann.^[77] Wahrscheinlich befinden sich einige Disulfidbrücken im Molekül.^[76] Die Polyalaninregionen bilden kristalline Bereiche mit β -Faltblattstruktur im Polymer, wobei hochgeordnete, dicht gepackte und weniger streng ausgerichtete Bereiche vorkommen^[78] (Abb. 4). Die kristallinen Domänen sind über glycinreiche Regionen miteinander verbunden, in denen β -Turns auftreten. Zudem kommen in den Glycindomänen Bereiche mit einer 3_{10} -Helix-Anordnung vor. Diese Anordnung ermöglicht die Vernetzung zweier Ketten über intermolekulare Wasserstoffbrücken.^[79] Das Protein enthält auch Phosphatgruppen: O-Phosphotyrosin, Dihydrogenphosphat und einige andere Phosphorverbindungen konnten in Seidenhydrolysaten nachgewiesen werden.^[122] Das weniger gut charakterisierte Spidroin II weist einen höheren Prolinanteil auf und hat möglicherweise Elastin-ähnliche Eigenschaften.^[80]

Bereits Anfang des 18. Jahrhunderts untersuchte der Physiker Réaumur im Auftrag der Académie Royale, ob eine kommerzielle Produktion der Seide wie mit Seidenspinneraupen durchführbar wäre. Die Académie war durch eine Dissertation von Bon de Saint-Hilaire auf diese Möglichkeit aufmerksam geworden. Zwar wurde ein Paar Handschuhe aus der Seide der Radnetzspinne *Nephila madagascariensis* für die Kaiserin angefertigt, aber wegen der sehr hohen Kosten sah man von einer Fortführung des Projektes ab.^[81] Anwendung fand die Seide seither besonders in optischen Instrumenten, beispielsweise als Fadenkreuz in Zielfernrohren. Vor kurzem gelang die Kloneierung und Expression der Gene für die Seidenproteine in Bakterien, ein wichtiger Schritt zur Gewinnung größerer Seidenmengen.^[82] Gegenwärtig besteht ein großes Interesse an Spinnseide, da ihre große Reißfestigkeit und Elastizität viele Anwendungen nahelegen, unter anderem die Verwendung in der Medizin als Nahtmaterial und die Herstellung von Hochleistungsseilen.

3.2. Die Rolle niedermolekularer Inhaltsstoffe für die Funktion der Seide

Wie erwähnt ist die wässrige Umhüllung des Fangfadens von Radnetzspinnen für die Funktion des Radnetzes essentiell. Schon bei der ersten Analyse dieser Flüssigkeit von *Araneus diadematus*, die 1960 erschien, konnten hohe Konzentrationen an γ -Aminobuttersäureamid nachgewiesen werden. Daneben

```

-----QGAGAAAAAA-GGAGQGGYGGLGQQG
-----AGQGAGAAAAAAAGGAGQGGYGGLGSQG
AGR---GGQGAGAAAAAA-GGAGQGGYGGLGSQG
AGR---GGQ---GAAAAAA-GGAGQGGYGGLGSQG
AGRGGLGGQ-AGAAAAAA-GGAGQGGYGGLGGQG
-----AGQGGYGGLGSQG
AGRGGLGGQGAGAAAAAAAGGAGO---GGLGGOG
-----AGQGAGASAAA-GGAGQGGYGGLGSQG
AGR---GGEAGAGAAAAAA-GGAGQGGYGGLGSQG
-----AGQGGYGGLGSQG
AGRGGLGGQGAGAAAAA---GGAGQ---GGLGGQG
-----ACQGAGAAAAAA-GGAGQGGYGGLGSQG
AGRGGLGGQGAGAVAAAAGGAGQGGYGGLGSQG
AGR---GGQGAGAAAAAA-GGAGQRGYGGLGNQG
AGRGGLGGQGAGAAAAAAAGGAGQGGYGGLGNQG
AGR---GGQ---GAAAAA---GGAGQGGYGGLGSQG
AGR---CGQGAGAAAAAA-VGACORGR---GOG
-----AGQGGYGGLGSQG
SGRGGLGGQGAGAAAAAA-GGAGQ---GGLGGQG
-----ACQGAGAAAAAA-GGVRQGGYGGLGSQG
AGR---GGQGAGAAAAAA-GGAGQGGYGGLGSQG
VGRGGLGGQGAGAAAAA---GGAGQGGYGGV-GSG
-----ASAASAAAASRLSS-----

```



Abb. 4. Teil der Aminosäuresequenz des Seidenproteins von *Nephila clavipes*. Die dunklen Bereiche stellen die kristallinen, alaninreichen β -Faltblattstrukturen dar, die Pfeile β -Turns (mit freundlicher Genehmigung wiedergegeben aus Lit. [78]; Copyright © 1996 American Association for the Advancement of Science).

wurden die Aminosäuren Lysin, Serin, Cysteinsäure, ein nicht näher beschriebenes Taurinderivat sowie Kaliumnitrat und Kaliumdihydrogenphosphat identifiziert.^[83] Neuere Untersuchungen eines wässrigen Extraktes des Fangfadens durch ^1H -NMR-Spektroskopie zeigten, daß beträchtliche Mengen der teilweise hygroskopischen Verbindungen Cholin, Betain, Isethionsäure, *N*-Acetyltaurin und γ -Aminobuttersäureamid vorkommen. Die Konzentrationen der Verbindungen auf dem Fangfaden reichen bis zu 2 mol L^{-1} . Durch diese konzentrierten Salzlösungen, die nicht zum Kristallisieren neigen, wird die Geschwindigkeit, mit der das Wasser aus den einzelnen Tröpfchen des Fangfades verdampft, erniedrigt.^[84]

Einige der Substanzen sind als Neurotransmitter bekannt. Ob sie in dieser Eigenschaft zur Überwältigung im Netz gefangener Beute beitragen, ist unbekannt.

In früheren Untersuchungen wurde Pyrrolidon identifiziert,^[85] das aber möglicherweise aus γ -Aminobuttersäureamid während der Probenaufbereitung entstand.^[86] In mehreren Arten der Familien Linyphiidae, Araneidae und Theridiidae konnten mit schonenden Untersuchungsmethoden sowohl Pyrrolidon als auch γ -Aminobuttersäureamid nachgewiesen werden.^[87] Die Zusammensetzung des wasserlöslichen Anteils der Netze anderer Radnetzspinnen ist der von *Araneus diadematus*

recht ähnlich; Glycin und *N*-Acetylputrescin kommen als zusätzliche Netzkomponenten vor.^[88]

Unter der Salzlösung befinden sich Glycoproteine auf dem Fangfaden, die als Klebstoff wirken.^[89] Sie bilden um den Faden herum kleine Ringe. Eine erste Charakterisierung eines phosphorylierten Glycoproteins von *Argiope aurantia* zeigte, daß es eine relative Molekülmasse von mehr als 200 kDa hat. Es besteht vorwiegend aus Glycin, Threonin und Prolin. *N*-Acetylgalactosamin konnte als einzige Kohlenhydratkomponeute identifiziert werden. Sie ist über das Sauerstoffatom von Threonin mit dem Protein verbunden, das Mucinen ähnelt.^[90]

3.3. Signalstoffe

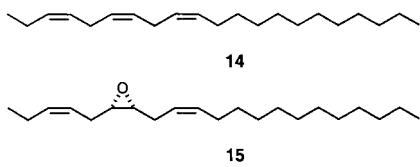
Signalstoffe werden von vielen Spinnen zur Kommunikation verwendet. Obwohl in etlichen Arten die Existenz von Pheromonen^[*] und Allomonen^[**] schon vor längerem nachgewiesen oder postuliert wurde, gelang die chemische Charakterisierung

[*] Substanzen, die zur Kommunikation zwischen Individuen einer Art genutzt werden und eine Verhaltensänderung bewirken können.

[**] Substanzen, die der Kommunikation zwischen verschiedenen Arten dienen und für den Emittenten vorteilhaft sind.

erst in jüngster Zeit. Ein Grund dafür ist in der überwiegend solitären Lebensweise der Spinnen zu suchen. Es ist daher schwierig, genügend Tiere im Labor zu halten, um ausreichend Material zur chemischen Analyse gewinnen zu können.

Mitte der achtziger Jahre wurden Allomone bei Bolaspinnen identifiziert.^[91] Diese ungewöhnlichen, zu den Araneidae gehörenden Spinnen bauen statt eines großen Netzes nur noch einen Haltefaden, von dem aus sie einen Klebstofftropfen abseilen. Kommt ein Nachtfalter in die Nähe des Tropfens, schwenken sie diesen in Richtung des Falters, so daß er festklebt.^[92] Angelockt wird die Beute, indem die Spinne Sexualpheromone von Nachtfaltern abgibt. *Mastophora cornigera* verwendet (*Z*)-Tetradec-9-enylacetat, (*Z*)-Tetradec-9-enal und (*Z*)-Hexadec-11-enal.^[91] Diese Verbindungen sind Komponenten der Sexualpheromone von Weibchen der Arten, deren Männchen von *M. cornigera* gefangen werden. *Mastophora hutchinsoni* fängt vier Nachtfalterarten, von denen drei ebenfalls die erwähnten Aldehyde und Acetate als Pheromone verwenden. Die vierte Art, *Tetanolita mynesalis*, nutzt dagegen eine Mischung aus (*Z,Z,Z*)-Henicosa-3,6,9-trien **14** und (*6S,7R*)-6,7-Epoxy-(*Z,Z*)-henicosa-3,9-dien **15** als Pheromon^[93] (Schema 4). Die Spinne kann offenbar beide Pheromontypen, die unterschiedlichen Biosynthesewegen entstammen, synthetisieren und so ihren Fangerfolg steigern.



Schema 4. Sexualpheromone des Nachtfalters *Tetanolita mynesalis*.

Ein direkter Nachweis von **14** und **15** in *M. hutchinsoni* steht allerdings noch aus. Die ersten juvenilen Stadien der Bolaspinnen verwenden andere, bisher unbekannte Lockstoffe, um männliche kleine Fliegen der Familie Psychodidae anzulocken.^[94]

Auch in anderen Gattungen der Familie Araneidae kommen Arten vor, die sich auf die chemische Anlockung von Insekten spezialisiert haben.^[92] Einzelne Beobachtungen weisen darauf hin, daß einige Spinnen, die normale Fangnetze bauen, ebenfalls Allomone zur Unterstützung des Beutefangs nutzen können.^[95] In Netzen von Linyphiiden, die den Araneiden nahe stehen, kommen (*Z*)-Octadec-11-enylacetat und (*Z*)-Tricos-9-en vor,^[96] Sexualpheromone verschiedener Fliegen.^[97]

Die spezialisierte Jagdspinne *Habronestes bradleyi* (Zodariidae) nutzt dagegen das chemische Kommunikationssystem ihrer Beute aus. Sie lokalisiert die ausgesprochen wehrhafte Ameise *Iridomyrmex purpureus* anhand von deren Alarmpheromon, 6-Methylhept-5-en-2-on (Sulcaton), das in diesem Fall als Kairomon^[*] wirkt.^[98]

Pheromone werden von mehreren Baldachinspinnen (Linyphiidae) genutzt. Diese sehr artenreiche Familie baut horizontale Fangnetze. Adulte Weibchen der Art *Linyphia triangularis* locken durch auf die Seide aufgetragene Pheromone Männchen

an. Wenn ein Männchen ein solches Netz erreicht, beginnt es, die Spinnfäden zu durchtrennen und das Netz einzurollen. Nach Beendigung dieser etwa 15minütigen Prozedur fängt das Männchen an zu balzen, und die bis zu fünf Stunden dauernde Kopulation beginnt.^[99] Danach baut das Weibchen ihr Netz wieder auf, das nun kein Pheromon mehr enthält und daher nicht mehr attraktiv für die Männchen ist.

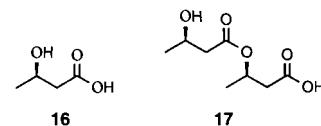
Durch das Einrollen des Netzes wird die Netzoberfläche verkleinert und damit die Konzentration des Pheromons in der Luft reduziert. Auf diese Weise verringert das zuerst angekommene Männchen die Chance für Rivalen, das Netz zu finden und um das Weibchen zu konkurrieren.^[100] Treffen zwei Konkurrenten auf einem Weibchennetz zusammen, kämpfen sie, wodurch eine begonnene Balz unterbrochen wird.^[101]

Das Netzreduktionsverhalten der Männchen wird durch (*R*)-3-Hydroxybuttersäure **16** und sein Kondensationsprodukt (*R,R*)-3-(3-Hydroxybutyryloxy)buttersäure **17** (Schema 5) ausgelöst.^[102] Dabei nutzen die Weibchen offenbar die leichte Zersetzunglichkeit von **17** aus, das während des Netzbau in größeren Mengen (bis zu 5 µg pro Netz) auf die Seide aufgebracht wird. Unter natürlichen Bedingungen

beginnt sich **17**, katalysiert durch die Carbonsäuregruppe, zu zersetzen, wodurch das Monomer **16** und Crotonsäure entstehen. Crotonsäure wirkt in einem anderen Linyphiiden, *Neriene montana*, anlockend auf die Männchen.^[96] Dieses ausgeklügelte System weist eine Reihe von Vorteilen für die Spinnen auf: Die Weibchen brauchen nicht aktiv aus einer Drüse eine Substanz abzugeben, wie es häufig bei Insekten der Fall ist. Statt dessen werden die flüchtigen Lockstoffe permanent durch die autokatalytische Zersetzung von **17** gebildet. Dies hat den Vorteil, daß die Spinne jederzeit für den Beutefang vorbereitet ist. Verfährt sich ein Insekt in der Seide, kann das Weibchen sofort reagieren und die Beute überwältigen.

Die Substanzen, die das Netzreduktionsverhalten der Männchen von *L. triangularis* auslösen, werden auch von einer Reihe weiterer Linyphiiden verwendet. So kommen in mindestens einer amerikanischen^[103] und sechs europäischen^[96] Arten der Gattung *Linyphia*, *Microlinyphia* und *Neriene* die Verbindungen **16** und **17** in den Netzen unbegatteter Weibchen vor. *L. tenuipalpis* lebt teilweise im gleichen Habitat wie *L. triangularis*, ist zur gleichen Zeit sexuell aktiv und verwendet die gleichen Pheromone. Trotzdem können beide Arten erkennen, ob sie sich im richtigen Netz befinden^[102] – möglicherweise infolge der unterschiedlichen Lipidmuster der Netze, über die im folgenden Abschnitt berichtet wird.

Die Männchen mehrerer *Xysticus*-Arten (Krabbenispinnen, Thomisidae) werden im Feld durch (*E*)-Oct-2-enal oder (*E*)-Dec-2-enal angelockt, Weibchen jedoch nicht. In den Weibchen konnten die Verbindungen bisher nicht nachgewiesen werden.^[104] Es bleibt daher zweifelhaft, ob die Aldehyde tatsächlich Pheromone sind und als Sexuallockstoff von den Weibchen abgegeben werden. Krabbenispinnen warten auf Blättern oder in Blüten auf Insekten und können ihre Farbe derjenigen des Untergrundes anpassen. Inwieweit die Aldehyde bei der Anlockung der Beute eine Rolle spielen, ist noch ungeklärt.



Schema 5. Sexualpheromone der Baldachinspinne *Linyphia triangularis*.

[*] Substanz, die der Kommunikation zwischen verschiedenen Arten dient und für den Empfänger vorteilhaft ist.

3.4. Lipide

Bei den Pheromonuntersuchungen stellte sich heraus, daß auf den Netzen der Linyphiiden und anderer Spinnen Lipide vorkommen, die unterschiedlichen Substanzgruppen angehören. Vorherrschend sind Kohlenwasserstoffe, die meist in größeren Mengen auf der Cuticula von Gliedertieren auftreten.^[105] Hauptkomponenten bei den Spinnen sind unverzweigte, ungeradzahlige Alkane und geradzahlige 2-Methylalkane, z.B. 2-Methyloctacosan. Biosynthetisch werden solche Alkane durch Decarboxylierung entsprechender Fettsäuren gebildet, die wiederum durch Kondensation von Acetyl- oder Malonyl-Coenzym-A-Einheiten aufgebaut werden. Bei Verwendung von aus Valin gebildetem Isobutyryl-Coenzym A als Starter entstehen zunächst ungeradzahlige Fettsäuren mit einer Methylverzweigung an der ($\omega-1$)-Position, die nach Kettenverlängerung und Decarboxylierung entsprechende 2-Methylalkane bilden.^[106] Verzweigte Fettsäuren konnten in den Seidenlipiden nachgewiesen werden: Neben größeren Mengen Palmitin-, Stearin- und Ölsäure kommen auf der Seide von *Microlinyphia impigra* 4-Methyl-, 13-Methyl-, 14-Methylpentadecansäure und Homologe vor.^[87] Kleinere Mengen Aldehyde, Ketone, Fettsäureamide und Wachsester finden sich ebenfalls oft.

Ungewöhnlicher sind auf der Spinnseide vorkommende Methylether. Dabei handelt es sich um langketige, methylverzweigte 1-Methoxyalkane mit Kettenlängen zwischen C₂₃ und C₃₇, ein Verbindungstyp, der bisher nur von der Spinnseide bekannt ist.^[107] Bei den Linyphiiden stellen sie neben den Kohlenwasserstoffen die Hauptmenge der Seidenlipide. In allen untersuchten Arten sind ungeradzahlige ($\omega-3$)- und geradzahlige

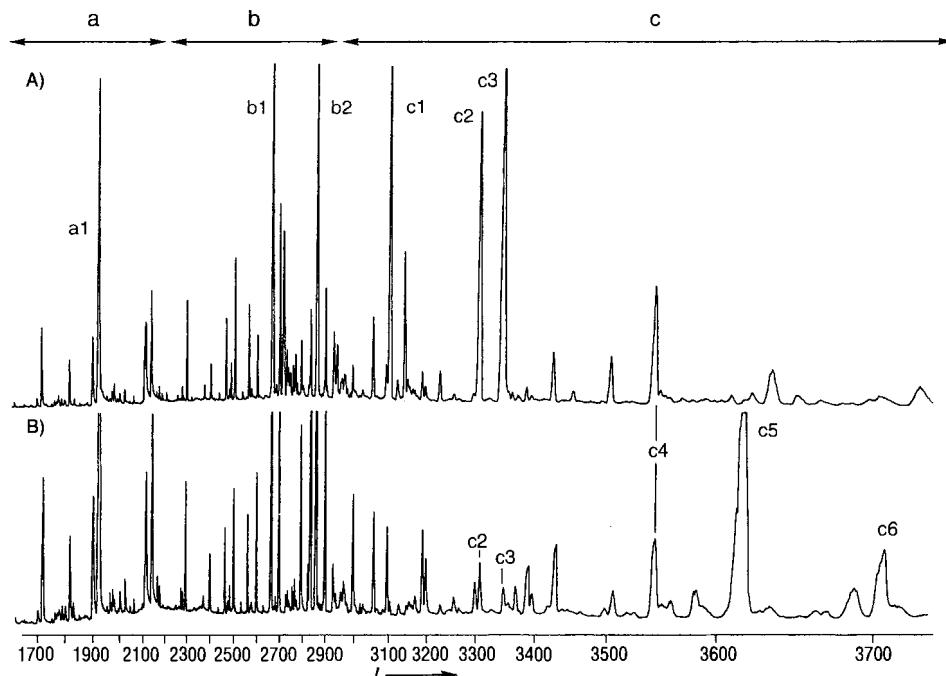
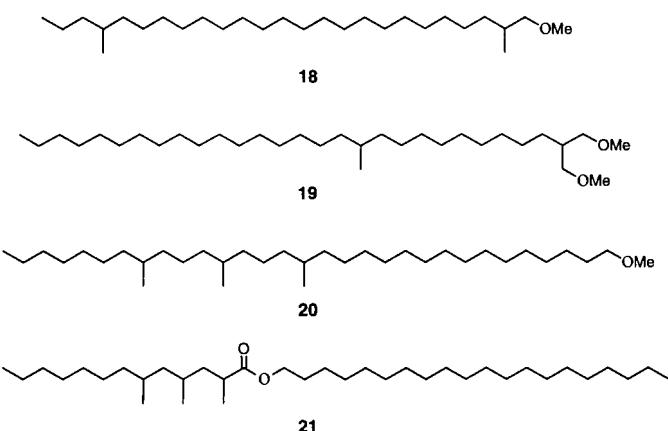


Abb. 5. Gaschromatogramme von methylierten Dichlormethanextrakten der Spinnseide der Linyphiiden *Neriene montana* (A) und *Microlinyphia impigra* (B). a: Carbonsäuremethylester, Hauptkomponente Methylpalmitat (a 1); b: Kohlenwasserstoffe, Hauptkomponenten 2-Methylhexacosan (b 1) und 2-Methyloctacosan (b 2); c: Methylether. Hauptkomponenten bei *N. montana* sind geradzahlige ($\omega-2$)-verzweigte Ether: 1-Methoxy-26-methyloctacosan (c 1), 1-Methoxy-28-methyltricosan (c 2), 1-Methoxy-2,28-dimethyltricosan (c 3) und 1-Methoxy-2,30-dimethyltriakontan (c 4). Bei *M. impigra* finden sich die gleichen Verbindungen, daneben aber auch ungeradzahlige, ($\omega-3$)-verzweigte Ether: 1-Methoxy-2,30-dimethyltriacontan (c 5) und 1-Methoxy-32-methyltetracontan (c 6). I: Retentionsindex.

($\omega-2$)-verzweigte Ether sowie die entsprechenden 2-methylverzweigten Ether Hauptkomponenten, beispielsweise 1-Methoxy-2,22-dimethylpentacosan **18** (Schema 6). Die Kohlenwasserstoffe weisen andere Verzweigungsmuster als die Methylether auf. Daher müssen sich die Biosynthesewege zu den beiden Verbindungsklassen schon früh trennen. Eine weitere Methoxygruppe kommt in einigen Ethern von *Labulla thoracica* vor. 1-Methoxy-2-(methoxymethyl)-12-methylnonacosan **19** und höher methylierte Homologe bilden zusammen mit 1-Methoxyalkanen und Kohlenwasserstoffen die Lipidschicht der Spinnseide dieser Art. Insgesamt konnten bisher über 100 Ether in 15 Spinnenarten identifiziert werden.^[96] Vergleicht man die Zusammensetzung der Lipide mehrerer Spezies, so zeigt sich, daß artspezifische Unterschiede im wesentlichen durch Methylether entstehen, die Zusammensetzung der Kohlenwasserstoffe und Carbonsäuren dagegen ähnlich ist (Abb. 5). Geringe Mengen der Ether sind auf der Cuticula der Spinnen zu finden, deren Hauptlipide allerdings wie bei Insekten die Kohlenwasserstoffe sind.

Bei *Nephila clavipes* und anderen *Nephila*-Arten besteht die Lipidschicht der Netze zu etwa 80 Prozent aus 1-Methoxyalkanen.^[108] Hier dominieren Ether mit Verzweigungen im Ketteninneren, z.B. 1-Methoxy-16,20,24-trimethyltriakontan **20**, wobei zwischen zwei Methylverzweigungen zumeist drei Methyleinheiten liegen. Solch eine Anordnung der Methylgruppen findet sich oft bei Polymethylalkanen der Cuticula von Gliedertieren.^[105] Die absolute Konfiguration dieser verzweigten Verbindungen ist ungeklärt, da bisher kein Verfahren zur Enantio-merentrennung von langketigen, chiralen, kaum funktionalisierten Substanzen bekannt ist. Weitere spezifische Kompo-



Schema 6. Lipide der Seide verschiedener Spinnenarten.

nenten der *Nephila*-Seide, hauptsächlich Tetracosanol, Tetracosan-1,3-diol, Heptacosa-9,13-dien und *N*-Hydroxyethylölsäureamid, entstammen anderen Verbindungsklassen.

Die Lipidschicht des Fangnetzes der Zitterspinne *Pholcus phalangioides* (Pholcidae) besteht nicht aus einer komplexen Mischung, sondern zu 90 Prozent aus dem verzweigten Wachsester Icosyl-2,4,6-trimethyltridecanoat 21, der von geringen Mengen homologer Verbindungen begleitet wird.^[109] Solche methylverzweigten Wachsester sind typische Bestandteile der Uropygialdrüse von Wasservögeln und kommen in einigen Säugetieren vor.^[110]

3.4.1. Identifizierung der Seidenlipide

Die Mengen der von der Spinnseide extrahierbaren Lipide sind sehr gering und liegen im Bereich von einigen Mikrogramm pro Netz. Nur mit Hilfe von Gaschromatographie und Massenspektrometrie gelingt es, die Zusammensetzung der komplexen Mischungen mit bis zu 150 Komponenten aufzuklären. Während eine Charakterisierung von Kohlenwasserstoffen, Carbonsäuren und anderen Lipiden anhand ihrer Massenspektren oder der von Derivaten zumeist gut möglich ist, weisen die einzelnen Methylether sehr ähnliche Massenspektren auf. Hilfreich zur Strukturaufklärung sind gaschromatographische Retentions-

indices. Mit Inkrementrechnungen und der aus den Massenspektren erhaltenen Molekülmasse kann man die Zahl der Methylverzweigungen im Molekül bestimmen.^[107]

Methylverzweigungen am Kettenende lassen sich anhand der Massenspektren erkennen,^[111] solche in der Nähe der Ethergruppe oder in der Kettenmitte jedoch nicht eindeutig. Aus dem Molekülion wird leicht Methanol abgespalten und ein Alken gebildet, welches den massenspektrometrischen Zerfall dominiert. Dadurch geht die Information über das funktionalisierte Ende der Kette verloren, da relativ unspezifische Zerfallswege vorherrschen. Die Position der Methylgruppen in den Ethern lässt sich jedoch gut anhand der Massenspektren von Derivaten bestimmen, die mit Mikroreaktionen erhalten werden können. Durch Oxidation mit RuO₄ werden selektiv Methylester erhalten, die Verzweigungen an der C-2-, C-3- oder C-4-Position zweifelsfrei anzeigen.^[112, 113] Durch Umwandlung der Ether in die Iodide mit Trimethylsilyliodid und nachfolgende Behandlung mit Tetrabutylammoniumcyanid entstehen Cyanide, deren Massenspektren wiederum Verzweigungen in der Kettenmitte erkennen lassen.^[87] Abbildung 6 zeigt die verschiedenen Massenspektren. Die Iodide lassen sich auch durch Lithiumaluminiumhydrid oder -deuterid in Kohlenwasserstoffe umwandeln, die eine eindeutige Erkennung von Verzweigungen ermöglichen.^[105] Es ist hierbei jedoch zu beachten, daß

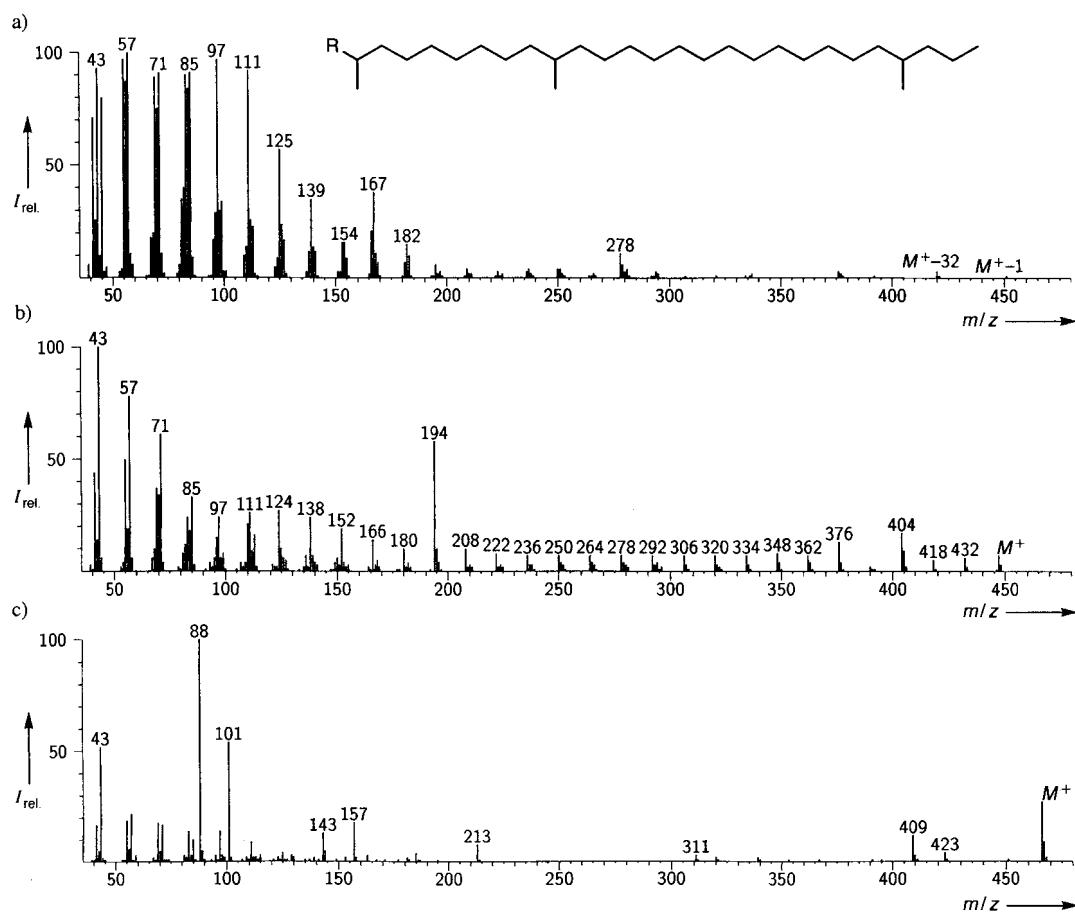


Abb. 6. Massenspektren von a) 1-Methoxy-2,10,24-trimethylheptacosan ($R = -\text{CH}_2\text{OMe}$), b) Methyl-2,10,24-trimethylheptacosanoat, $R = -\text{COOMe}$ und c) 2,10,24-Trimethylheptacosylcyanid, $R = -\text{CH}_2\text{CN}$. Die Methylgruppen an C-10 und C-24 lassen sich durch die intensiven, die CN-Gruppe enthaltenden Ionen mit m/z 194, 376 und 404 im Spektrum b) ableiten. Das Ionenpaar mit m/z 88 und 101 in c) zeigt eine Methylgruppe an C-2-an, während das Ion mit m/z 213 auf die Verzweigung an C-10 hinweist. Nicht alle verzweigten Methylester weisen jedoch solch eindeutig zuordnbaren Ionen auf, [112, 113] da deren Signale teilweise durch die unspezifischen Ionenserien mit m/z $143 + n \times 56$ und $157 + n \times 56$ überlagert werden.

in den Extrakten verzweigte Kohlenwasserstoffe ursprünglich schon vorhanden sein können, so daß eine zweifelsfreie Zuordnung der Ether zu einem Alkan nicht in jedem Fall möglich ist.

3.4.2. Funktion der Lipidschicht

Es ist seit langem bekannt, daß die Cuticula von Gliedertieren mit einer Lipidschicht bedeckt ist, die den Wasserhaushalt der Tiere regelt. Hauptbestandteil dieser Schicht sind im allgemeinen langkettige, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Fettsäuren sowie in geringerem Ausmaß Wachsester, langkettige aliphatische Alkohole und Aldehyde, Glyceride und Cholesterin.^[114, 115] Wie bereits gezeigt, sind ähnliche Mischungen auch auf der Spinnseide vorhanden. In Abschnitt 3.2 wurde dargelegt, daß für die Funktion des Netzes ein optimaler Wasserhaushalt essentiell ist. Der richtige Wassergehalt hält die Spinnseide unter Spannung und verhilft ihr zu den elastischen Eigenschaften, die für den Beutefang nötig sind. Durch die Umhüllung der Spinnseide mit einer dünnen Lipidschicht werden die Aufnahme und die Abgabe von Wasser verringert. Die Methylverzweigungen der Komponenten führen dazu, daß Domänen, die sich bei unverzweigten Lipiden bilden,^[116] vermindert entstehen und daher die Mobilität von Substanzen innerhalb der Lipidschicht zunimmt. Bei plötzlicher Ausdehnung des Fadens, hervorgerufen durch ein einfliegendes Insekt oder durch Wind, kann dessen gleichmäßige Bedeckung eher durch eine bewegliche Lipidschicht erreicht werden.

Eine weitere Funktion ist sicherlich der Schutz des Fadens – eines Hochleistungswerkstoffs – vor Umwelteinflüssen. Jedes angreifende Agens, sei es chemischer oder belebter Natur, muß zunächst die Lipidbarriere überwinden, bevor es den Faden erreicht. So wird seit langem vermutet, daß die proteinreiche Spinnseide gegen einen Angriff von Mikroorganismen chemisch geschützt ist.^[185] Dies könnte durch Lipidbestandteile erreicht werden. Von den neben anderen Säuren auf der Spinnseide vorkommenden 14-Methylhexadecansäure ist beispielsweise bekannt, daß sie stark antimikrobiell wirkt.^[117] Dies ist auf die Methylverzweigung zurückzuführen, die sich wie bei einigen Methylethern in der ($\omega-2$)-Position befindet.

Die Lipidschicht wirkt zusätzlich als Lösungsmittel für die Pheromone der Linyphiiden. Durch Einführung einer polaren Kopfgruppe wie der Methyletherfunktion in die Lipide wird die Assoziation oder Lösung der polaren Pheromone erleichtert und somit eine gleichmäßige Verteilung auf der Spinnseidenoberfläche erreicht. Dies beeinflußt die Geschwindigkeit des Zerfalls der Hydroxycarbonsäuren **16** und **17**. Eine Verminde rung der Verdampfungsgeschwindigkeit resultiert, so daß insgesamt das chemische Signal länger wirkt. Die Tatsache, daß die Lipidschichten der einzelnen Arten unterschiedlich zusammengesetzt sind, kann möglicherweise zur Arterkennung genutzt werden. Die angelockten Männchen treffen auf dem Netz auf Pheromone, die in eine artspezifische Lipidmatrix eingebettet sind. Durch Mustererkennung könnte damit die Artzugehörigkeit des Netzes bestimmt werden. Mit Kohlenwasserstoffmustern bestimmen einige Insektenarten ihre Art- oder Kastenzugehörigkeit.^[105, 118] Daß durch die chemische Zusammensetzung der Cuticula und besonders der Lipidschicht bei Spinnen Informationen übertragen werden können, wurde von Suter

et al. gezeigt: Von der Cuticula ausgehende chemische Signale lösen bei dem Linyphiiden *Frontinella pyramitela* eine Reihe von Verhaltensweisen aus und werden zur Erkennung der Geschlechtszugehörigkeit genutzt.^[119] Spinnen der Art *Argyrodes trigonum* leben kleptoparasitär in Netzen von *F. pyramitela*. Gelegentlich ernähren sie sich von den Gastgebern, tolerieren sich jedoch gegenseitig. Entfernt man dagegen die Lipide durch Waschen mit Hexan, werden auch Artgenossen angegriffen.^[120] Offensichtlich ist die Lipidschicht für die Arterkennung entscheidend. In den Cuticularextrakten der Winkelspinne *Tegenaria atrica*, die in Hauskellern lebt und dort aufgrund ihrer Größe oft die Bewohner erschreckt, wurden 75 Alkane, Carbonsäuren und deren Methylester identifiziert. Die Zusammensetzung der Mischung verändert sich mit dem Alter. Möglicherweise lösen diese Muster eine Änderung des intraspezifischen Verhaltens der Individuen von Toleranz zu Aggression aus.^[121] Die folgende Hypothese mag erklären, wie die spezifischen 1-Methoxyalkane zur Arterkennung bei Linyphiiden verwendet werden könnten: Auf natürlichen Spinnennetzen finden sich neben der Spinnenlipiden viele pflanzliche Stoffe, Reste der unverdaulichen Cuticula von Beutetieren, also meist Insekten, sowie volatile Verbindungen, die aus der Umgebung aufgenommen wurden. Wenn die Arterkennung bei den Linyphiiden durch Kohlenwasserstoffmuster vermittelt würde, könnten sich durch die unvermeidbaren Verunreinigungen Fehler einschleichen, da bestimmte Komponenten selektiv angereichert sein können. Werden jedoch spinnenspezifische Verbindungen genutzt, so verringert sich die Fehlerhäufigkeit, weil durch die Verschmutzung des Spinnennetzes keine dieser Substanzen eingetragen werden kann. Da die Methylether bisher nur von Spinnen bekannt sind, liegt es nahe anzunehmen, daß gerade diese Verbindungen zur Arterkennung genutzt werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Chemie der Spinnen ist bisher erst wenig erforscht. Die Ergebnisse zeigen, daß sie originäre Biosyntheseleistungen erbringen können und sowohl Gifte als auch Lipide herstellen, die aus anderen Naturstoffquellen nicht bekannt sind. Erst recht wenige Gattungen sind eingehender untersucht worden, besonders die Radnetzspinnen *Nephila* und die Trichternetzspinnen *Agelenopsis* und *Hololena*, so daß sich noch ein weites Feld für künftige Forschungen öffnet. Im Vergleich zu den chemischen Kenntnissen über Insekten sind die über Spinnen minimal. So führen Untersuchungen neuer Arten zu überraschenden Ergebnissen. Viele Aspekte der Funktion der Verbindungen sind noch ungeklärt. So ist die besonders interessante chemische Ökologie der Spinnen kaum bekannt. Ein großes Hindernis bei der Erforschung der Eigenschaften, der Funktion im natürlichen Kontext und der Strukturaufklärung ist die Schwierigkeit, genügend Material zu beschaffen. Nur durch die Anwendung und Fortentwicklung mikrochemischer Analysemethoden und der Synthese der identifizierten Verbindungen werden neue Erkenntnisse zu gewinnen sein.

Schon jetzt zeichnet sich ab, daß ausgehend von den hier vorgestellten Stoffen und Materialien in der Zukunft Anwendungen möglich werden, die dem Menschen nützlich sein mögen.

Ich danke Herrn Prof. F. Vollrath, Universität Aarhus, Dänemark, und Prof. W. Francke, Universität Hamburg, für hilfreiche Anregungen und interessante Diskussionen. Frau M. Steffensky danke ich für Zeichnungen.

Eingegangen am 10. Juni 1996 [A 168]

- [1] R. F. Foelix, *Bull. Soc. Frib. Sci. Nat.* **1988**, *77*, 5–16.
- [2] „Die schwarze Spinne“: J. Gotthelf in *Bilder und Sagen aus der Schweiz, Bd. 1*, Solothurn, **1842**, neuere Ausgabe z.B. Schöningh, Paderborn, **1979**.
- [3] G. G. Habermehl, *Gift-Tiere und ihre Waffen*, 5. Aufl., Springer, Berlin, **1994**, S. 38; D. Mebs, *Gifftiere*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1992**, S. 137.
- [4] F. G. Fischer, H. Bohn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *603*, 232–249; *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1957**, *306*, 265–268.
- [5] C. R. Gerent, G. V. Odellin in *Handbook of Natural Toxins*, Vol. 2 (Hrsg.: A. Tu), Dekker, New York, **1984**, S. 441.
- [6] K. J. Krapcho, J. R. H. Jackson, J. H. Johnson, E. G. Delmar (FMC Corp., USA; NPS Pharmaceuticals, Inc.), WO 9315192 A1, **1993**; J. R. H. Jackson, K. J. Krapcho, R. M. J. Kral (FMC Corp., USA; NPS Pharmaceuticals, Inc.), WO 9501996 A1, **1995**.
- [7] K.-G. Collatz in *Ecophysiology of Spiders* (Hrsg.: W. Nentwig), Springer, Berlin, **1987**, S. 229.
- [8] N. I. Kiyatkin, I. E. Dulubova, I. A. Chekhovskaya, E. V. Grishin, *FEBS Lett.* **1990**, *270*, 127–131.
- [9] O. V. Bulgakov, T. M. Volkova, T. G. Galkina, V. N. Pashkov, K. A. Pluzhnikov, E. V. Grishin, *Bioorg. Khim.* **1992**, *18*, 871–874; L. G. Magazanik, I. M. Fedorova, G. I. Kovalevskaya, V. N. Pashkov, O. V. Bulgakov, E. V. Grishin, *Neuroscience* **1992**, *46*, 181–188.
- [10] G. I. Kovalevskaya, V. N. Pashkov, O. V. Bulgakov, I. M. Fedorova, L. G. Magazanik, E. V. Grishin, *Bioorg. Khim.* **1990**, *16*, 1013–1018.
- [11] A. Finkelstein, L. L. Rubin, M.-C. Tzeng, *Science* **1976**, *193*, 1009–1011.
- [12] N. I. Kiyatkin, I. M. Kulikovskaya, E. V. Grishin, D. J. Beadle, L. A. King, *Eur. J. Biochem.* **1995**, *230*, 854–859.
- [13] D. D. Sheumack, R. Claassens, N. M. Whitley, M. E. H. Howden, *FEBS Lett.* **1985**, *181*, 154–156; E. J. Mylecharane, I. Spence, D. D. Sheumack, R. Claassens, M. E. H. Howden, *Toxicol.* **1989**, *27*, 481–492.
- [14] S. P. Collins, A. Comis, M. I. Tyler, M. Marshall, M. E. H. Howden, *Comp. Biochem. Physiol. C: Comp. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* **1995**, *110*, 89–93.
- [15] R. K. Atkinson, M. I. Tyler, E. J. Vonarx (Deakin University; University of Southern Queensland; Rural Industries Research and Development Corp.; Deakin Research Ltd.), WO 9315108 A1, **1993**.
- [16] R. J. Miller, *Curr. Biol.* **1993**, *3*, 481–483.
- [17] I. M. Mintz, V. J. Venema, K. M. Swiderek, T. D. Lee, B. P. Bean, M. E. Adams, *Nature (London)* **1992**, *355*, 827–829.
- [18] M. E. Adams, V. P. Bindokas, L. Hasegawa, V. J. Venema, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 861–867; A. D. Santos, J. S. Imperial, T. Chaudhary, R. C. Beavis, B. T. Chait, J. P. Hunsperger, B. M. Olivera, M. E. Adams, D. R. Hillyard, *ibid.* **1992**, *267*, 20701–20705.
- [19] H. Yu, M. K. Rosen, N. A. Saccomano, D. Phillips, R. A. Volkmann, S. L. Schreiber, *Biochemistry* **1993**, *32*, 13123–13129.
- [20] J. I. Kim, S. Konishi, H. Iwai, T. Kohno, H. Gouda, I. Shimada, K. Sato, Y. Arata, *J. Mol. Biol.* **1995**, *250*, 659–671.
- [21] D. O. Omecinsky, K. E. Holub, M. E. Adams, M. D. Reilly, *Biochemistry* **1996**, *35*, 2836–2844.
- [22] M. E. Adams, E. E. Herold, V. J. Venema, *J. Comp. Physiol.* **1989**, *164*, 333–342; M. E. Adams, V. P. Bindokas, E. Zlotkin in *Insecticide Action. From Molecules to Organism* (Hrsg.: T. Narahashi, E. Chambers), Plenum, New York, **1989**, S. 189.
- [23] R. Newcomb, A. Palma, J. Fox, S. Gaur, K. Lau, D. Chung, R. Cong, J. R. Bell, B. Horne, L. Nadasi, J. Ramachandran, *Biochemistry* **1995**, *34*, 8341–8347.
- [24] M. do N. Cordeiro, M. Richardson, J. Gilroy, S. G. de Figueiredo, P. S. L. Beirao, C. Ribeiro Diniz, *J. Toxicol. Toxin Rev.* **1995**, *14*, 309–326.
- [25] M. do N. Cordeiro, S. G. de Figueiredo, A. do C. Valentim, C. R. Diniz, V. R. D. von Eickstedt, J. Gilroy, M. Richardson, *Toxicol.* **1993**, *31*, 35–42; M. do N. Cordeiro, C. R. Diniz, A. do C. Valentim, V. R. D. von Eickstedt, J. Gilroy, M. Richardson, *FEBS Lett.* **1992**, *310*, 153–156; L. R. P. Troncone, I. Lebrun, F. Magnoli, T. Yamane, *Neurochem. Res.* **1995**, *20*, 879–883.
- [26] M. A. Rekow, D. J. Cavello, C. J. Gerent, *Toxicol.* **1983**, *21*, 441–444.
- [27] A. W. Bernheimer, B. J. Campbell, L. J. Forrester, *Science* **1985**, *228*, 590–591.
- [28] F. A. Nuritova, A. S. Isamukhamedov, P. B. Usmamov, *Khim. Prir. Soedin.* **1993**, *613*–614.
- [29] S.-Y. Li, S.-P. Liang, *Shengwu Huaxue Zazhi* **1995**, *11*, 155–160.
- [30] R. K. Atkinson, L. G. Wright, *Comp. Biochem. Physiol. C: Comp. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* **1992**, *102*, 125–128.
- [31] Y. Shikata, T. Watanabe, T. Teramoto, A. Inoue, Y. Kawakami, Y. Nishizawa, K. Katayama, M. Kuwada, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 16719–16723.
- [32] C. R. Tugmon, E. K. Tillinghast, *Naturwissenschaften* **1995**, *82*, 195–197.
- [33] K. D. McCormick, J. Meinwald, *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 2411–2451.
- [34] C. Lange, C. Paris, M. L. Celerier, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1992**, *6*, 289–292; P. H. Duffield, A. M. Duffield, P. R. Caroll, D. Morgans, *Biomed. Mass Spectrom.* **1979**, *6*, 105–108.
- [35] A. Schäfer, H. Benz, W. Fiedler, A. Guggisberg, S. Bienz, M. Hesse in *The Alkaloids*, Vol. 45 (Hrsg.: G. Cordell, A. Brossi), Academic Press, New York, **1995**, S. 1.
- [36] Y. Aramaki, T. Yashuhara, T. Higashijima, M. Yoshioka, A. Miwa, N. Kawai, T. Nakajima, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **1986**, *62*, 359–362.
- [37] E. V. Grishin, T. M. Volkova, A. S. Arseniev, O. S. Reshetova, V. V. Onoprienko, L. G. Magazanik, S. M. Antonov, I. M. Fedorova, *Bioorg. Khim.* **1986**, *12*, 1121–1124.
- [38] C. Lange, C. Paris, M. L. Celerier, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1992**, *6*, 517–519, zit. Lit.
- [39] I. Moya, I. S. Blagbrough in *The Neuropharmacology of Polyamines* (Hrsg.: C. Carter), Academic Press, London, **1994**, S. 167.
- [40] A. L. Mueller, R. Roeloffs, H. Jackson in *The Alkaloids*, Vol. 45 (Hrsg.: G. Cordell, A. Brossi), Academic Press, New York, **1995**, S. 63.
- [41] I. S. Blagbrough, P. T. H. Brackley, M. Bruce, B. W. Bycroft, A. J. Mather, S. Millington, H. L. Sudan, P. N. R. Usherwood, *Toxicol.* **1992**, *30*, 303–322; P. N. R. Usherwood, I. S. Blagbrough, *Pharmacol. Ther.* **1991**, *52*, 245–268.
- [42] *The Neuropharmacology of Polyamines* (Hrsg.: C. Carter), Academic Press, London, **1994**; L. G. Magazanik, *J. Toxicol. Toxin Rev.* **1996**, *15*, 59–76.
- [43] G. B. Quistad, C. C. Reuter, W. S. Skinner, P. A. Dennis, S. Suwanrumpha, E. W. Fu, *Toxicol.* **1991**, *29*, 329–336.
- [44] N. A. Saccomano, R. A. Volkmann, *Eur. Pat. Appl.* **436332**, **1991** [Chem. Abstr.] **115**, 231996p.
- [45] V. J. Jasys, P. R. Kelbaugh, D. M. Nason, D. Phillips, K. J. Rosnack, J. T. Forman, N. A. Saccomano, J. G. Stroh, R. A. Volkmann, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1814–1820.
- [46] Y. Aramaki, T. Yashuhara, K. Shimazaki, N. Kawai, T. Nakajima, *Biomed. Res.* **1987**, *8*, 241–245.
- [47] T. Toki, T. Yashuhara, Y. Aramaki, Y. Hashimoto, K. Shudo, N. Kawai, T. Nakajima, *Jpn. J. Sanit. Zool. (Eisei Dobutsu)* **1990**, *11*, 9–14.
- [48] M. E. Adams, R. L. Carney, F. E. Enderlin, E. T. Fu, M. A. Jarema, J. P. Li, C. A. Miller, D. A. Schooley, M. J. Shapiro, V. J. Venema, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *148*, 678–683.
- [49] E. V. Grishin, T. M. Volkova, A. S. Arseniev, *Toxicol.* **1989**, *27*, 541–549; T. Budd, P. Clinton, A. Dell, I. R. Duce, S. J. Johnson, D. L. J. Quickie, G. W. Taylor, P. N. R. Usherwood, G. Usoh, *Brain Res.* **1988**, *448*, 30–39.
- [50] T. Chiba, T. Akizawa, M. Matsukawa, H. Pan-Hou, M. Yoshioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1864–1869.
- [51] T. Chiba, T. Akizawa, M. Matsukawa, H. Pan-Hou, N. Kawai, M. Yoshioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2177–2181.
- [52] E. V. Grishin, T. M. Volkova, A. S. Arseniev, *Bioorg. Khim.* **1988**, *14*, 883–892.
- [53] W. S. Skinner, P. A. Dennis, A. Lui, R. L. Carney, G. B. Quistad, *Toxicol.* **1990**, *28*, 541–546.
- [54] K. D. McCormick, K. Kobayashi, S. M. Goldin, N. L. Reddy, J. Meinwald, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11155–11168.
- [55] P. L. Herrling in *The NMDA Receptor* (Hrsg.: J. C. Watkins, G. L. Collingridge), IRL Press, Oxford, **1989**, S. 177.
- [56] M. J. Sheardown, E. O. Nielsen, A. J. Hansen, P. Jacobsen, T. Honore, *Science* **1990**, *247*, 571–574.
- [57] N. Kawai, *J. Toxicol. Toxin Rev.* **1991**, *10*, 131–167.
- [58] M. Blaschke, B. U. Keller, R. Rivosecchi, M. Hollmann, S. Heinemann, A. Konnerth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6528–6532.
- [59] M. Yoshioka, N. Narai, N. Kawai, M. Numata, T. Nakajima, *Bio. Amines* **1990**, *7*, 375–384.
- [60] A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, K. Konno, N. A. Mansour, K. Nakanishi, E. Oltz, P. N. R. Usherwood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 4910–4913; H. Karst, R. H. Fokkens, N. De Haan, G. Heuver, B. Hue, C. Kruck, N. M. M. Nibbering, T. Piek, W. Spanjer, Y. C. Tong, W. Van der Vliet, *Comp. Biochem. Physiol. C* **1990**, *97*, 317–327.
- [61] S.-K. Choi, A. G. Kalivretenos, P. N. R. Usherwood, K. Nakanishi, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 23–32.
- [62] L. G. Magazanik, S. M. Antonov, I. M. Federova, T. M. Volkova, E. V. Grishin, *Biol. Membr.* **1986**, *3*, 1204–1209.
- [63] G. B. Quistad, S. Suwanrumpha, M. A. Jarema, M. J. Shapiro, W. S. Skinner, G. C. Jamieson, A. Lui, E. W. Fu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *169*, 51–56.
- [64] I. S. Blagbrough, E. Moya, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2057–2060; M. Matsushita, T. Kanemura, S. Hatakeyama, H. Irie, T. Toki, M. Miyashita, *ibid.* **1995**, *36*, 5231–5234; I. S. Blagbrough, E. Moya, *ibid.* **1995**, *36*, 9393–9396; I. S. Blagbrough, E. Moya, S. P. Walford, *ibid.* **1996**, *37*, 551–554; M. Matsushita, T. Kanemura, S. Hatakeyama, H. Irie, T. Toki, M. Miyashita, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10687–10698; M. Miyashita, M. Matsushita, H. Sato, T.

- Toki, T. Nakajima, H. Irie, *Chem. Lett.* **1993**, 6, 929–932; T. Chiba, T. Akizawa, M. Matsukawa, M. Nishi, N. Kawai, M. Yoshioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 972–979.
- [65] G. B. Quistad, W. W. Lam, J. E. Casida, *Toxicol.* **1993**, 31, 920–924.
- [66] J. Meinwald, T. Eisner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 14–18.
- [67] Y. She, B. Xu, S. Liang, S. Li, *Fenxi Huaxue* **1995**, 23, 1081–1083.
- [68] R. F. Focilix, *Die Biologie der Spinnen*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1992**.
- [69] E. K. Tillinghast, M. K. Townley in *Silk Polymers (ACS Symp. Ser. 544, 1994)*, S. 29.
- [70] E. Fischer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1907**, 53, 126–139.
- [71] R. V. Lewis, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 392–398.
- [72] F. Vollrath, *Sci. Am.* **1992**, Nr. 3, S. 70–76 (in Deutsch: *Spektrum der Wissenschaft* **1992**, Nr. 5, S. 82–89); F. Vollrath in *Silk Polymers (ACS Symp. Ser. 544, 1994)*, S. 17; F. Vollrath, D. Edmonds, *Naturwissenschaften* **1995**, 82, 379–380.
- [73] J. M. Gosline, M. E. DeMont, M. W. Denny, *Endeavor* **1986**, 10, 37–43.
- [74] J. M. Gosline, M. W. Denny, M. E. DeMont, *Nature (London)* **1984**, 309, 551–552.
- [75] F. Vollrath, D. Edmonds, *Nature (London)* **1989**, 340, 305–307.
- [76] C. M. Mello, K. Senecal, B. Yeung, P. Vouros, D. Kaplan in *Silk Polymers (ACS Symp. Ser. 544, 1994)*, S. 67; C. Jackson, J. P. O'Brien, *Macromolecules* **1995**, 28, 5975–5977.
- [77] M. Xu, R. V. Lewis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 7120–7124; M. B. Hinman, R. V. Lewis, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 19320–19324; M. B. Hinman, S. L. Stauffer, R. V. Lewis in *Silk Polymers (ACS Symp. Ser. 544, 1994)*, S. 222.
- [78] A. H. Simmons, C. A. Michal, L. W. Jelinski, *Science* **1996**, 271, 84–87.
- [79] J. Kuemmerlen, J. D. van Beek, F. Vollrath, B. H. Meier, *Macromolecules* **1996**, 29, 2920–2928.
- [80] M. A. Colgin, R. V. Lewis, *Chem. Ind. (London)* **1995**, 1009–1012.
- [81] R. A. de Réaumur, *Hist. Acad. R. Sci. Mem.* **1712**, 368–408; F. X. Bon de Saint-Hilaire, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1710**, 27, 2–15.
- [82] J. T. Prince, K. P. McGrath, C. M. DiGirolamo, D. L. Kaplan, *Biochemistry* **1995**, 34, 10879–10885; R. V. Lewis, M. Colgin (University of Wyoming, USA), WO 9525165 A1, **1995**.
- [83] F. G. Fischer, J. Brander, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1960**, 320, 92–102.
- [84] F. Vollrath, W. J. Fairbrother, R. J. P. Williams, E. K. Tillinghast, D. T. Bernstein, K. S. Gallagher, M. A. Townley, *Nature (London)* **1990**, 345, 526–528.
- [85] H. Schildknecht, P. Kunzelmann, D. Krauss, C. Kuhn, *Naturwissenschaften* **1972**, 59, 98–99.
- [86] E. K. Tillinghast, R. J. Huxtable, W. H. Watson III, M. A. Townley, *Comp. Biochem. Physiol. B* **1987**, 88, 457–460.
- [87] S. Schulz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [88] M. A. Townley, D. T. Bernstein, K. S. Gallagher, E. K. Tillinghast, *J. Exp. Zool.* **1991**, 259, 154–165.
- [89] F. Vollrath, E. K. Tillinghast, *Naturwissenschaften* **1991**, 78, 557–559.
- [90] E. K. Tillinghast, M. A. Townley, T. N. Wight, G. Uhlenbruck, E. Janssen, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **1993**, 292, 9–23.
- [91] M. K. Stowe, J. H. Tumlinson, R. R. Heath, *Science* **1987**, 236, 964–967.
- [92] K. V. Yeargan, *Annu. Rev. Entomol.* **1994**, 39, 81–99.
- [93] K. F. Haynes, K. V. Yeargan, J. G. Millar, B. B. Chastan, *J. Chem. Ecol.* **1996**, 22, 75–89.
- [94] K. V. Yeargan, L. W. Quate, *Oecologia* **1996**, im Druck.
- [95] C. C. Horton, *J. Arachnol.* **1979**, 7, 88.
- [96] S. Schulz, S. Toft, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [97] D. A. Carlson, M. S. Mayer, D. L. Silhacek, J. D. James, M. Beroza, B. A. Bierl, *Science* **1971**, 174, 76–78; A. M. Schaner, R. J. Bartelt, L. L. Jackson, *J. Chem. Ecol.* **1987**, 13, 1777–1786.
- [98] R. A. Allan, M. A. Elgar, R. J. Capon, *Proc. R. Soc. London Ser. B* **1996**, 263, 69–73.
- [99] P. J. van Helgelingen, *Zool. Meded. Rijks Mus. Nat. Hist. Leiden* **1965**, 41, 15–42.
- [100] P. J. Watson, *Science* **1986**, 233, 219–221.
- [101] S. Toft, *Bull. Br. Arachnol. Soc.* **1989**, 8, 33–37.
- [102] S. Schulz, S. Toft, *Science* **1993**, 260, 1635–1637.
- [103] S. Schulz, P. J. Watson, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [104] J. R. Aldrich, T. M. Barros, *J. Arachnol.* **1995**, 23, 212–214 und persönliche Mitteilung von J. R. Aldrich.
- [105] D. R. Nelson, G. J. Blomquist in *Waxes: Chemistry, Molecular Biology and Functions* (Hrsg.: R. J. Hamilton), The Oily Press, Dundee, **1995**, S. 1.
- [106] T. T. Blailock, G. J. Blomquist, L. L. Jackson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1976**, 68, 841–849.
- [107] S. Schulz, S. Toft, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6805–6820.
- [108] S. Schulz, H. Tichy, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [109] S. Schulz, G. Uhl, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [110] J. Jacob in *Chemistry and Biochemistry of Natural Waxes* (Hrsg.: P. E. Kolattukudy), Elsevier, Amsterdam, S. 93; P. E. Kolattukudy, *Methods Enzymol.* **1981**, 720, 714–720; J. S. Buckner, P. E. Kolattukudy, L. Rogers, *Arch. Biochem. Biophys.* **1978**, 186, 152–163; Y. Seyama, H. Otsuka, A. Kawaguchi, T. Yamakawa, *J. Biochem.* **1981**, 90, 789–797.
- [111] K.-A. Karlsson, B. E. Samuelsson, G. O. Steen, *Chem. Phys. Lipids* **1973**, 11, 17–38.
- [112] R. Ryhage, E. Stenhammar, *Ark. Kemi* **1961**, 15, 291–304.
- [113] E. Simon, W. Kern, G. Spiteller, *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* **1990**, 19, 129–136.
- [114] K. H. Lockey, *Comp. Biochem. Physiol. B* **1988**, 89, 595–645.
- [115] G. J. Blomquist, D. R. Nelson, M. de Renobales, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1987**, 6, 227–265.
- [116] M. Riederer, L. Schreiber in *Waxes: Chemistry, Molecular Biology and Functions* (Hrsg.: R. J. Hamilton), The Oily Press, Dundee, **1995**, S. 131.
- [117] M. Hattori, K. Miyachi, S. Hada, U. Kakiuchi, F. Kiuchi, K. Tsuda, T. Namba, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3507–3513.
- [118] K. E. Espelie, E. A. Bernays, J. J. Brown, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1991**, 17, 223–233; S. Takahashi, A. Gassa, *J. Chem. Ecol.* **1995**, 21, 1837–1845.
- [119] R. B. Suter, C. M. Shane, A. J. Hirscheimer, *J. Arachnol.* **1987**, 15, 157–162.
- [120] R. B. Suter, C. M. Shane, A. J. Hirscheimer, *J. Arachnol.* **1989**, 17, 237–240.
- [121] M. Trabalon, A. G. Bagneres, N. Hartmann, A. M. Vallet, *Insect Biochem. Mol. Biol.* **1996**, 26, 77–84.
- [122] C. A. Michal, A. H. Simmons, B. G. M. Chew, D. B. Zax, L. W. Jelinski, *Biophys. J.* **1996**, 70, 489–493.