

Chemie der Schlangengifte

Schlangen gehören zu den bekanntesten „giftigen Tieren“ auf der ganzen Welt. Obwohl lange nicht alle Schlangen giftig sind, gibt es in allen Familien der Ordnung *Serpentes* giftige Vertreter. Einige verfügen mit über die effektivsten Gifte der Tierwelt, bei anderen Arten verwendet die Pharmaindustrie Bestandteile der Gifte für Medikamente. Was macht nun die biologische Wirkung von Schlangengiften aus? Das ist insgesamt ein sehr komplexes Thema; einige chemische Aspekte finden sich in diesem Artikel.

1. Angriffsort und Wirkungsweise von Schlangengiften



Abb. 1: Königskobra

Anders als Pflanzen und Tiere anderer Gruppen, die vorrangig zum Schutz vor Freßfeinden Giftstoffe besitzen - für die schon verhältnismäßig „einfache“ organische Moleküle (Ameisensäure, Alkaloide) mit unspezifischer schädlicher Wirkung genügen - setzen giftige Schlangen ihre Gifte als Hauptwaffe beim Beutefang ein. Ziel ist dabei eine möglichst schnelle und vollständige Lähmung des Beutetieres (ohne dieses, wie andere Schlangenarten, z.B. zu erwürgen etc.) Um eine solche gezielte Wirkungsweise auf den Organismus effektiv zu erreichen, muß der Wirkstoff in hohem Maße spezialisiert sein und an genau bestimmten Orten im Körper angreifen. Die im folgenden dargestellten Angriffsmöglichkeiten gehören dabei zu den häufigsten.

a) Chemische Synapsen

Alle durch Nervenimpulse gesteuerten Muskeln verfügen über eine Kontaktstelle (*Synapse*) zwischen Nerv und Muskulatur. Während die Leitung der „Befehle“ im Nerv durch elektrische Impulse erfolgt, dienen an dieser Schaltstelle organische Moleküle als Überträger, die aus der Nervenzelle freigesetzt werden können und dann bei ihrer Aufnahme durch die Muskelzelle eine Reaktion verursachen. Solche Stoffe heißen *Neurotransmitter*. (Einige Beispiele zeigt Abb. 2.) Diese Substanzen werden also aus dem Inneren der Nervenzelle entlassen, durchqueren den Raum zwischen den Zellen (*synaptischer Spalt*) und treffen dann auf die

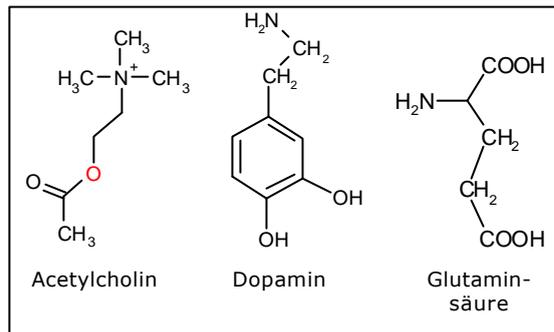
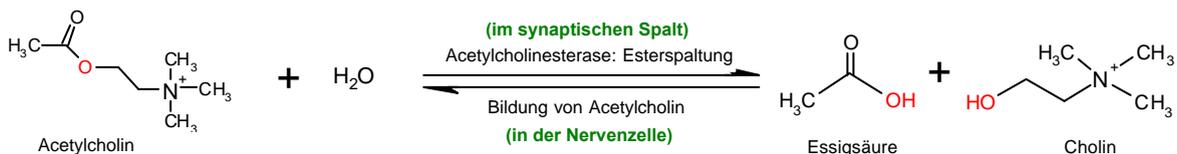


Abb. 2: Verschiedene Neurotransmitter.

Rezeptoren der Muskelzelle, wo sie einen Reiz auslösen, der zur Muskelkontraktion führt. Im synaptischen Spalt befinden sich jedoch Enzyme, die die Transmittermoleküle spalten und damit eine unaufhörliche Reizung der Muskelzelle beenden. Die desaktivierten Spaltprodukte werden von der Nervenzelle wieder aufgenommen. Einer der für solche Synapsen typischen Neurotransmitter ist das *Acetylcholin* (vgl. Abb. 2). Es handelt sich um einen Ester (Essigsäure-Cholin-Ester), ein Kondensationsprodukt aus einer Säure und einem Alkohol. Das Molekül kann umgekehrt unter Verbrauch von Wasser gespalten werden (*Hydrolyse*). Dafür ist als Katalysator z.B. H^+ notwendig, im Fall der Neurotransmitter erfolgt die Hydrolyse durch Enzyme (hier z.B. Acetylcholinesterase). Die Reaktion sieht also aus wie folgt:



Der schematische Ablauf der Signalübertragung und der Desaktivierung von Acetylcholin ist in Abb. 3 dargestellt. Giftstoffe können nun in den synaptischen Spalt gelangen (ohne in eine Zelle einzudringen) und dort an verschiedenen Punkten auf den Mechanismus einwirken (vgl. dafür ebenso Abb. 3).

- (1) Wenn die Nervenzelle an der Freigabe von Acetylcholin gehindert wird, kann überhaupt kein Reiz mehr an den Muskel weitergeleitet werden. Gifte, die sich mit dieser Wirkung an die Membran der Nervenzelle heften, heißen **b**Neurotoxine. Sie wirken lähmend. Beispiele: Ammodytoxin der Sandotter (*Vipera ammodytes*).
- (2) Wenn umgekehrt die Ausschüttung des Transmitters erzwungen wird, ist die Muskelzelle einem Dauerreiz ausgesetzt und ziwht sich zusammen. Solche Gifte (*Dendrotoxine*) führen zu Krämpfen. Sie finden sich z.B. im Gift der Mambas (*Dendroaspis*, vgl. Abb. 4).
- (3) Auch die Membran der Muskelzelle mit den Rezeptoren kann als Angriffspunkt dienen. **a**Neurotoxine heften sich an den Acetylcholin-Rezeptor, blockieren diese und stoppen so die Reizweiterleitung auf dieser Seite. Beispiele sind z.B. die Gifte der *Bungar*-Arten und das Cobratoxin (vgl. Abb. 1).
- (4) Schließlich gibt es auch Wirkstoffe, die den Abbau des Acetylcholins behindern. Das führt zu einer verlängerten und überhöhten Reizung der Muskelzelle. Dafür sind nicht komplexe Enzyme, sondern kleinere Moleküle verantwortlich, die mit dem Acetylcholin in Konkurrenz treten und die Esterase-Moleküle besetzen können (sog. *Inhibitoren*).

Für alle genannten Wirkstoffe (außer Punkt 4) kommen nur Enzyme und andere Polypeptide in Frage. Ihre molekulare Zusammensetzung ist äußerst komplex. Abb. 5 zeigt einen kleinen Ausschnitt aus einem solchen Biomolekül, um das Bauprinzip und die Größe zu verdeutlichen.

Die Substanzen, die derart spezifisch auf die chemischen Synapsen wirken können, sind auch für die medizinische Forschung interessant. Über radioaktiv markierte α -Neurotoxine kann man Aufschluß über das Vorhandensein und die Verteilung der Rezeptoren in einer Gewebeprobe erhalten. Dafür wird z.B. Bungarotoxin aus gezüchteten Schlangen isoliert.

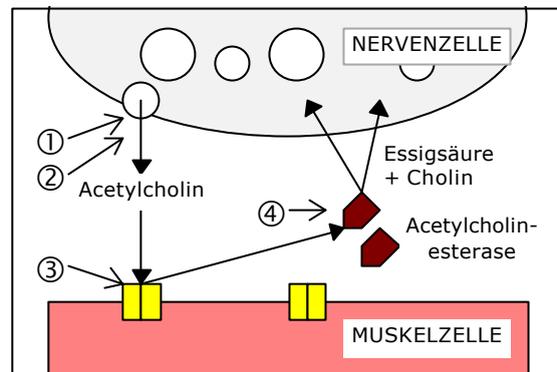
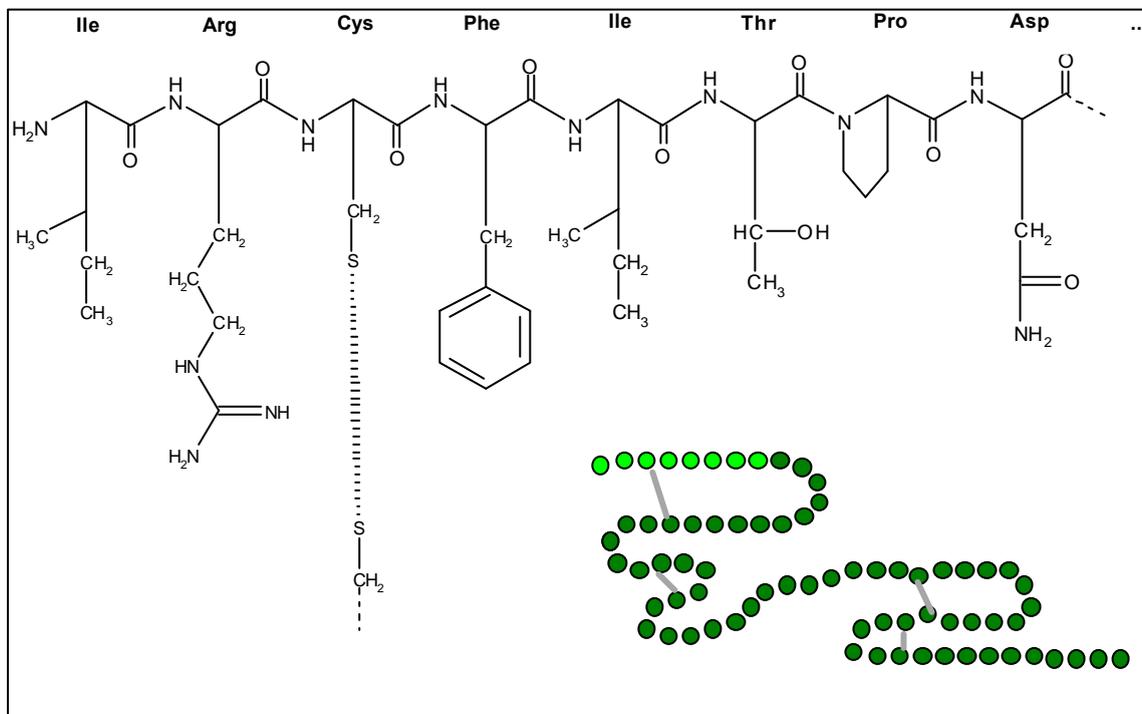


Abb. 4: Chemische Synapse.



Abb

.5: α -Toxin der Kobra *Naja nivea* (Ausschnitt und schematische Darstellung des gesamten Enzyms).

Erläuterung zu Abb. 5: Enzyme sind eine kettenartige Aneinanderreihung von relativ einfachen Bausteinen, den Aminosäuren. Deren Molekülformeln sind gut bekannt. Den Anfang der Kette eines solchen enzymatischen Giftwirkstoffs ist in der Abbildung als Formelausschnitt zu sehen. Die Codes der einzelnen Aminosäuren sind angegeben, das Baustein-Prinzip ist gut zu erkennen. Was aber die Komplexität (und damit auch die genau bestimmte biologische Wirkung ausmacht, zeigt das Schema des Gesamtmoleküls. Die im Formelausschnitt dargestellten Aminosäuren sind hell markiert; das gesamte Enzym besteht aus 72 solchen Einzeleinheiten. Zudem ist die Form (in Wirklichkeit dreidimensional!) nicht willkürlich, sondern durch die internen Wechselwirkungen genau festgelegt. Solche brückenartigen Verknüpfungen sind in der Abbildung angedeutet.

b) Muskeldegeneration

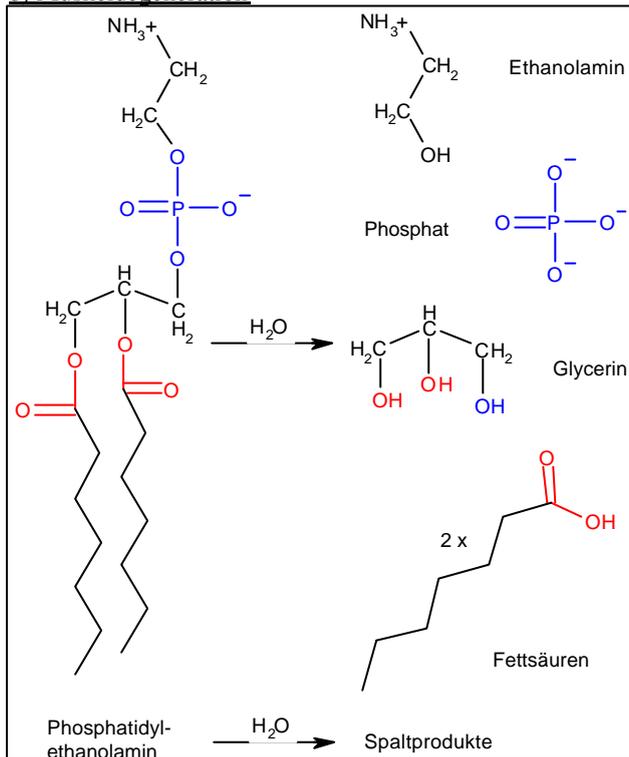


Abb. 6: Zerlegungsreaktionen eines Phospholipids.

Produkte entstehen dabei - je nachdem, welche und wieviele Ester-Bindungen hydrolysiert werden - Bruchstücke und im Extremfall alle einzelnen Komponenten (siehe Schema von Abb. 6). Die beteiligten Enzyme heißen Phospholipasen. Die Membran einer Zelle wird durch eine so zerstörerische Reaktion stark geschädigt. Solche Gifte zersetzen also unmittelbar die Muskelzellen selbst und werden (zusammen mit gewissen, nach anderem Mechanismus arbeitenden muskelschädigenden Giften) als *Myotoxine* zusammengefaßt. Diese Phospholipasen sind in den meisten Giften enthalten und ergänzen die toxische Wirkung anderer Giftbestandteile.

Als besondere Form sind die *Cardiotoxine* zu nennen; sie funktionieren nach demselben Muster, greifen aber nur bestimmte Zellen, z.B. die des Herzmuskels, selektiv an, lösen diese auf und führen dadurch zum Herzstillstand.

c) Andere Giftwirkungen

Bei Schlangenbissen stellen sich in der Regel neben der lähmenden und muskelschädigenden Wirkung verschiedenste andere Symptome ein:

Die Blutgerinnung kann gestört oder fast ganz unterbunden werden, oder es kommt zu Thrombosen; wenn Blutgefäße durch Myotoxine geschädigt werden, kommt es zu Anschwellungen und inneren Blutungen; der Kreislauf kann schwer beeinträchtigt werden. Für all diese Fälle sind ebenfalls komplexe enzymatische Mechanismen wie in den besprochenen Wirkungen verantwortlich. Dazu kommen Sekundärwirkungen, wie z.B. Blutarmut oder Überlastung der Nieren, Fieber, Übelkeit, im weitesten Sinne Folgen der Reaktion des Körpers auf die ausgelösten Störungen.

Es sei auch hier angemerkt, daß sich bestimmte, z.B. bei pflanzlichen Giftstoffen oder Industrie-Giften verbreitete Symptome nicht finden, wie Auslösung von Rauschzuständen, Krebsrisiken etc. Hier zeigt sich deutlich, daß

Neben dem Eingreifen in den Signalübertragungsprozeß, was zur Lähmung der Muskeln oder aber zu deren dauerhafter Kontraktion (Krämpfe) führt, gibt es einen weiteren effektiven Weg, den Organismus des Beutetiers massiv zu schädigen: die unmittelbare Zerstörung der Muskelzellen selbst.

Die Hülle aller Zellen, die Zellmembran, besteht generell aus Phospholipiden. Dabei handelt es sich um eine bestimmte Verknüpfungsform aus einer Phosphatgruppe mit einem variablen Rest und einem Glycerin-Grundkörper, an den zwei Fettsäuremoleküle gebunden sind. Abb. 6 zeigt ein Beispiel für ein Phospholipid. Diese Moleküle mit einer polaren Gruppe ("Kopf") und den langen unpolaren Fettsäureketten ("Schwanz") bilden eine Doppelschicht (*bilayer*) um die gesamte Zelle.

Bei Phospholipiden sind die einzelnen Gruppen wiederum durch Ester-ähnliche Bindungen verknüpft. In dieser Form werden sie auch von den Zellen aus niedermolekularen Komponenten synthetisiert. Im umgekehrten Weg können mit Hilfe von Enzymen und H_2O die Phospholipidmoleküle zerlegt werden. Als

Schlangengifte ausdrücklich für ihren Einsatzzweck, den Beutefang, angelegt sind. Bestimmte Effekte, wie der Einfluß auf die Blutgerinnung, dienen auch unmittelbar der späteren Aufnahme und Verdauung der Nahrung.

2. Gefährlichkeit von Giftschlangen

Bei der Beurteilung von Giftschlangen darf ein Punkt nicht übersehen werden: Die Beutetiere für Schlangen sind in aller Regel kleinere Tiere, Frösche, Vögel, Kleinsäuger, andere Schlangen etc. Auch der Beißmechanismus der Schlange spielt eine große Rolle; für eine gefährliche Wirkung ist nicht so sehr die Toxizität des Giftes, sondern die Effizienz der Giftzähne und der Injektion in bestimmte Stellen ausschlaggebend.



Abb. 7: Kopf von *Dendroaspis*.

Deshalb sind längst nicht alle Arten auch für den Menschen in gleichem Maße gefährlich. Bestimmte Gifte führen beim Menschen schlimmstenfalls zu mehrtägigen Nachwirkungen. In manchen Fällen bleiben dauerhafte Schäden zurück. Für viele Schlangen sind heute Antiseren bekannt, die, rechtzeitig verabreicht, die Folgen eines Bisses verhindern können. (Solche Seren werden aus körpereigenen Abwehrstoffen z.B. von gebissenen Pferden gewonnen.) Jedoch gibt es immer noch zahlreiche Todesopfer durch Schlangenbisse, z.B. ca. 12000 Tote pro Jahr in Indien. Zu bedenken ist dabei aber, daß dort durch mangelnde Hygienestandards Ratten - und damit als Jäger die Schlangen - in Städten auftreten, und zugleich die optimale medizinische Versorgung nicht garantiert ist; in den USA dagegen (trotz ungefähr gleichem Vorkommen an giftigen Schlangen) ist die Zahl der Todesopfer minimal.

In Deutschland kommen nur zwei giftige Schlangen vor: die bekannte Kreuzotter (*Vipera berus*) und ihre noch seltenere Verwandte, die Aspispiper (*Vipera aspis*). Nach Expertenmeinung kann ein Biß der Kreuzotter jedoch nur für kleine Kinder lebensbedrohend sein. Eine echte Gefahr geht im Grunde in Mitteleuropa von Schlangen nicht aus, die außerdem sehr scheu und empfindlich sind und - sofern nicht unmittelbar erschreckt, durch Darauftreten, Reizen usw. - im allgemeinen mit Flucht reagieren.

Quellen:

Schlangen von Roland Bauchot (Hrsg.), Weltbild Verlag 1998
Zoologie von R. Wehner, W. Gehring, Thieme Verlag 1995
Gifttiere, Springer Verlag 1994

© J. Riedl
06/2002

