



*Boomslang Dispholidus typus är en av de få snokar med bakre gifttänder som har orsakat dödsfall hos människor.  
Foto:Håkan Pohlstrand, Etiopien 2015.*

## Gifternas utveckling hos reptiler

Denna översiktsartikel handlar om hur reptilernas förmåga att utsöndra gift har utvecklats. Den är skriven av biologistudenten Jim Moberg, som tragiskt gick bort sommaren 2014. Sammanställningen bygger på ett stort antal vetenskapliga artiklar. Vi tror att många kommer att uppskatta Jims välskrivna artikel, och att han hade varit mycket glad över att få se sitt skolarbete i tryck.

---

JIM MOBERG

**B**land de nu levande reptilerna är det två grupper – ormar och ödlor – som har förmåga att producera och utsöndra gift. Bland ormarna är det endast de mest avancerade (de i familjerna Viperidae, Elapidae och Colubridae samt medlemmarna av släktet *Atractaspis* i familjen Lamprophiidae) som har giftkörtlar.

Hos ödlor är förmågan till giftproduktion begränsad till underordningen Iguania (kameleonter, agamer, leguaner m.fl.) samt infraordningen Anguimorpha (kopparödlor, varaner, giftödlor m.fl.). På grund av bristen på fossilt material och frånvaron av bevarad mjukvävnad är vi hänvisade till de nu levande representanterna för dessa grupper för att studera utvecklingen av organ som kan producera och utsöndra gift. Tillsammans bildar ormar, iguanider och anguimorfer en egen klad (dvs. en egen gren i det fylogenetiska trädet), och det finns starkt stöd för antagandet att mandibular- (underkäks-) eller maxillarkörtlar (överkäkskörtlar) med förmåga att utsöndra proteiner utvecklades hos deras gemensamma förfäder (Fry m.fl. 2006). Förmågan till giftproduktion har alltså utvecklats endast en gång bland reptilerna – inte två gånger, som man trodde förr. Detta innebär att ormarnas gift inte är en sekundär karaktär utan i själva verket en grundläggande egenskap bland reptilerna. Det är först under det senaste decenniet som man känt till att varaner och iguanider är giftiga, och den kunskapen har stor betydelse för förståelsen av både ekologin och utvecklingen hos såväl ormar som ödlor.

De gifter som produceras av ormar och ödlor är föremål för olika studier som huvudsakligen syftar till att utveckla motgifter och/eller utnyttja gifterna för medicinska ändamål. Forskningen har dock främst varit inriktad på de giftigaste grupperna, vilket innebär att majoriteten av de gifter som ormar och ödlor producerar fortfarande inte har studerats i detalj.

### Giftapparatusens utveckling hos reptiler

Hos giftormar generellt produceras gifterna i körtlar i huvudet nära gifttänderna, och hos de mer specialiserade giftormarna samlas giftet i särskilda giftreservoarer för att användas vid behov i jakt på byte. Hos vissa grupper av giftormar finns speciella giftkörtlar som sträcker sig ett långt stycke in i kroppen – men

det tillhör undantagen. Hos alla giftormar sitter gifttänderna i överkäken, men hos gilaödlorna sitter de i underkäken (Vonk m.fl. 2008). Fyra ormfamiljer – Viperidae, Elapidae, Hydrophiidae och Lamprophiidae har framtill i överkäken förstörade tänder som har en helt sluten giftkanal. En femte ormfamilj – snokar (Colubridae) – har aldrig förstörade gifttänder framtill i överkäken men har ofta förstörade tänder framtill eller baktill i överkäken. Ibland är de förstörade tänderna baktill försedda med fåror och har kontakt med giftproducerande vävnad; de räknas då till de opistoglyfa ormarna, som har bakre gifttänder (Vonk m.fl. 2008).

Hos giftiga ödlor sitter giftkörtlarna vanligtvis i underkäken, men hos vissa arter finns dessutom giftkörtlar i överkäken (Fry m.fl. 2005). Med tanke på skillnaden i giftkörtlarnas placering mellan giftiga ormar och ödlor skulle det vara naturligt att anta att giftkörtlarna hos dessa grupper utvecklats parallellt, oberoende av varandra. Studier där gifter och komplementärt DNA – cDNA – analyserats har emellertid visat att centrala giftgener uppstod redan hos föfadern till denna klad (Fry m.fl. 2009). Detta utgör alltså ett starkt argument för att giftkörtlarna är homologa (har samma ursprung), medan anatomin i fråga om giftkörtlarnas placering överensstämmer med hypotesen att giftkörtlarna utvecklats parallellt hos ormar och ödlor. Den nu ledande hypotesen är därför



*Puffadder eller pufform Bitis arietans är en av de farligaste ormarna i Afrika men brukar ge sig tillkänna genom mycket kraftiga väsningar (puffar) – därav namnet.*

*Foto: Torbjörn Peterson*

att kladens gemensamme förfader hade giftkörtlar i både över- och underkäken. Sedan behöll ormarna överkåkens giftkörtlar, medan ödlorna behöll underkåkens giftkörtlar (Fry m.fl. 2009).

**Hos ormar finns** fyra grundläggande typer av tanduppsättning. Hos aglyfa ormar är alla tänder solida, utan någon kanal eller öppen fära som leder gift (aglyf = utan urholkning, fära). Gifttänderna hos opistoglyfa ormar är alltid förstörade, men den relativa storleken kan variera och även placeringen i munnen. De sitter aldrig längst fram i munnen men inte alltid heller längst bak i munnen (även om opisto betyder bakre), och det finns en stor variation i storleken hos dem. Proteroglyfa ormar (t.ex. kobrör) har orörliga huggtänder långt fram i överkåken (protero = fram-till), medan solenoglyfa ormar (t.ex. huggormar) har huggtänder som ligger infällda långt fram i gomtaket och endast fälls fram när ormen hugger (soleno = ränna, rör, kanal). Det finns dessutom skillnader mellan dessa olika grupper i fråga om tandmorfologin samt mekanismerna för hur giftet lagras och avges. Ett exempel på detta är det sätt på vilket giftet lagras i giftkörtlarna. Hos proteroglyfa ormar lagras giftet både i giftkörtlarnas centrala hålighet (lumen) och inuti körtelcellerna, medan körtelcellerna hos solenoglyfa ormar släpper ut giftmolekylerna direkt och endast lagrar giftet i giftkörtlarnas lumen (Fry m.fl. 2009). Dessutom finns skillnader mellan grupperna i fråga om formen på giftkörtlarna och giftkanalerna.

Likheterna i giftapparatusens utformning mellan de tre ormgrupperna med främre gifttänder beror skenbart på konvergent evolution, men gruppernas fylogenetiska förhållande till varandra tyder inte på homologi (Vonk m.fl. 2008). Gifttänderna hos alla grupper av giftormar anläggs baktill i överkåken nära de befintliga giftkörtlarna. Sedan flyttar de framåt i munnen under embryonalutvecklingen, vilket även speglar den fylogenetiska utvecklingen (Vonk m.fl. 2008). Detta överensstämmer med "Haeckels biogenetiska lag" – ontogenin speglar fylogenin – eller annorlunda uttryckt: Den individuella embryonalutvecklingen rekapitulerar släktets evolutionära utveckling. Detta är en oomstridd biologisk princip hos ryggradsdjur och ses även hos mänskliga embryon, som under sin

utveckling har gälar, päls, svans, simhud och andra arkaiska drag som sedan återbildas. Emellertid utvecklas de främre gifttänderna och de bakre gifttänderna på olika platser baktill i överkåken vilket betyder att de inte är homologa (Vonk m.fl. 2008).

### **Gifternas ursprung och sammansättning**

Giftet hos ödlornas och ormarnas klad utvecklades från en gen som kodar för ett protein som är inblandat i centrala fysiologiska processer, troligen ett matsmältningensenzym (Fry m.fl. 2009). Genen förändrades gradvis och utsattes för selektion, vilket påverkade utvecklingen av salivkörtlarna så att de producerade ett alltmer toxiskt innehåll inriktat på olika bytesdjur hos olika grupper av ormar (Fry m.fl. 2008). I samband med talrika kopieringar av genen uppstod så småningom en multigen-familj av gifter, där de ingående generna antingen kom att bevaras eller omvandlas till s.k. pseudogener (dvs. gener som inte längre uttrycks i form av ett protein) enligt en princip som brukar benämnas "födelse- och dödsmodellen" (Fry m.fl. 2008). Genom mutationer har det uppstått en stor mångfald av toxiner inom multigen-familjerna. Nya multigen-familjer tenderar att bevara det ursprungliga toxinets grundläggande proteinstruktur, men det uppnår andra egenskaper genom modifikation av viktiga aminosyrastrar. Genom denna mekanism är det möjligt att anpassa giftets styrka och egenskaper till en viss typ av bytesdjur.

### **Giftighet efter behov**

Ormgifternas sammansättning varierar kraftigt mellan närbesläktade arter, ibland även inom arter. Grunden till detta är skillnader i olika ekologiska variabler, framför allt födoval (Barlow m.fl. 2009). Giftsammansättningen varierar mer hos landlevande ormar än hos havsormar. Några av havsormarnas närmaste landlevande släktingar, de asiatiska kobrorna, lever av gnagare, ödlor, fåglar, groddjur och t.o.m. insekter. Som en anpassning till det breda urvalet av tänkbara bytesdjur har dessa ormar utvecklat en blandning av ett stort antal gifter i sina giftkörtlar, vilket gör att åtminstone något ämne i giftblandningen fungerar, nästan oavsett vilket slags byte som angrips (Barlow m.fl. 2009). Havslevande ormar lever däremot endast

av ett slags ryggradsdjur, nämligen fiskar. Därför har de ett gift som består av endast ett fåtal komponenter som är speciellt effektiva mot just fiskar. Denna anpassning finns både hos havsormar och plattsvansormar (giftsnokar av släktet *Laticauda*), två ormgrupper utan närmare inbördes släktskap som övergått från att vara landlevande till ett liv i havet, och är således ett exempel på konvergent utveckling (Fry m.fl. 2003). Ormserum mot havslevande ormars bitt fungerar därför mot bitt av ett stort antal ormarter (Pahari m.fl. 2007). Hos landlevande ormar kan man däremot till och med behöva olika motgifter mot olika lokala populationer av en viss art, eftersom en giftblandning anpassade till bytesdjursfaunan inom ett visst geografiskt område kan ha utvecklats.

I Stilla havet finns en ormart vid namn Marbled Sea Snake *Aipysurus eydouxii*, vars gift är 50–100 gånger svagare än hos släktets övriga arter (Li m.fl. 2005). Flertalet havsormar lever av fiskar, men denna art har hittat en egen nisch och livnär sig uteslutande av fiskägg. Eftersom fiskar är så skickliga på att fly tillhör havsormarna generellt sett världens giftigaste ormarter (Li m.fl. 2005), men eftersom Marbled Sea Snake lever av orörliga ägg bortfaller problemet med snabbt undflyende bytesdjur för denna art. Detta har medfört att den utvecklat ett svagare gift, mindre giftkörtlar och mindre tandstorlek – inklusive de proteroglyfa huggtänderna (Li m.fl. 2005). När arten övergick till att leva av fiskägg försvann selektionstrycket för att producera ett starkt gift som används för att fånga bytesdjur. Därmed gynnas de mutationer i generna som styr tillverkningen av mindre potenta proteiner i giftet, vilket evolutionärt gynnar utvecklingen av ett svagare gift eftersom detta inte ger några negativa effekter med nuvarande födoval. Likaså visar det faktum att giftsammansättningen inte bevarades när arten bytte diet att giftet hos havsormar främst används för jakt snarare än försvar (Li m.fl. 2005).

De två varandra närstående landlevande släktena *Pseudonaja* och *Oxyuranus*, som båda lever i den australiska regionen, har utvecklat en komponent i sitt gift vid namn toxinfaktor V, som ökar den totala giftverkan. Men på grund av skillnader i bytesval skiljer de sig åt markant i fråga om giftkörtlarnas storlek och jaktstrategi (Fry m.fl. 2008). *Oxyuranus*-arterna lever



*Svart mamba Dendroaspis polylepis är en av de tio giftigaste ormarterna. Giftet innehåller kraftfulla, snabbverkande neurotoxiner och kardiotoxiner. Artens namn kommer från insidan av det svarta gapet, inte kroppsfärgen som kan variera från grått till olivgrönt eller svart. Foto: Håkan Pohlstrand, Etiopien 2007.*

av däggdjur som kan bitas ordentligt och har därför utvecklat en jaktmetod som minimerar deras kontakt med bytesdjuren. De utdelar en stor mängd snabba hugg med sina långa gifttänder, och musklerna som omger giftkörtlarna är kraftiga och sprutar ut giftet momentant – allt för att snabbt injicera en stor mängd gift i bytesdjuret med ett minimum av närbkontakt (Fry m.fl. 2008). Hos *Pseudonaja*-arterna har utvecklingen tagit en helt annan väg. De utnyttjar sin kraftfulla giftarsenal till att minimera giftkörtlarnas storlek och den energi som åtgår för att producera giftet (Fry m.fl. 2008). De lever huvudsakligen av ofarliga bytesdjur som ödlor och groddjur, håller fast bytesdjuren med hjälp av sina betydligt mindre huggtänder och pumpar in giftet successivt med betydligt svagare muskulatur runt giftkörtlarna (Fry m.fl. 2008).

### Immunitet mot ormgifter

Vissa djur som lever i nära anslutning till giftormar har utvecklat ett skydd mot det gift som den lokala ormpopulationen producerar. Detta gäller främst predatorer som livnär sig av ormar men i övrigt saknar säkra metoder för att döda dem, t.ex. vissa rovfåglar. Även många däggdjur har utvecklat ett kemiskt

försvar mot ormgifter. Hit hör bl.a. mungo och honungsgrävling, som båda äter ormar ibland. Deras inbyggda försvarssystem måste vara effektivt mot ett brett spektrum av gifter, eftersom de äter ett antal olika ormarter, som var och en har en ytterst komplicerad giftcocktail. Skydd mot nervgifter uppnås oftast genom en förändring av den receptor som giften binder till, vilket gör att giftverkan försvinner eller minskar drastiskt (Tsetlin 1999). En annan möjlighet är inblandning av lösa receptorer för giften i blodet, så att giftmolekylerna binds till dem istället för till nervsystemets receptorer (Perales m.fl. 2005).

Giftormar är immuna mot sitt eget gift. När ormhanar slåss om honor används därför inte det värdefulla giften som vapen, utan vanligtvis använder de sin muskelstyrka i något som liknar brottningsmatcher.

### Andra användningsområden

Även om ormgifternas främsta funktion är att döda bytesdjur är de också användbara i försvarssyfte, eftersom de kan skada eller döda angriparen. Vissa grupper av ormar sprutar i försvarssyfte ut gift mot eventuella angripare genom en kraftfull sammandragning av muskulaturen kring giftreservoiren. Mest kända bland dessa är spottkobror, men samma förmåga har också utvecklats av minst en huggormsart, nämligen Mangshan Pitviper *Protobothrops mangshanensis*. Hos vissa kobror har spottförmågan lett till förändringar i giftapparaten. Giftkörtlarna har förstörats och producerar lokalverkande cellgifter snarare än de nervgifter som används av flertalet kobraarter. Övergången från nervgift till lokalt verkande cellgift gör att giften vållar stark smärta och omedelbart börjar verka lokalt när det träffar ögonen eller ett sår.

Användandet av gift i försvarssyfte har lett till att arten *Rhabdophis tigrinus* i familjen Colubridae har utvecklat ett par långsträckta giftkörtlar i främre delen av kroppen. Körtlarna innehåller ett slags giftiga steroider, bufadienolider, som ormen förvärvar genom att äta paddor (Hutchinson m.fl. 2007). Systemet har utvecklats parallellt med de vanliga giftkörtlarna, och dessa långsträckta giftkörtlar härrör inte från spottkörtlar (Hutchinson m.fl. 2007). Giften påminner om det som finns hos pilgiftsgrödor (även de två giftiga fågelarterna i släktet *Pithou* på Nya Guinea får sitt



*Huggormar är tillsammans med näsgropsormarna de mest avancerade giftormarna i världen med långa fällbara gifttänder på ett kort ledat överkäksben. Bilden föreställer en huggorm Vipera berus från Sverige, vars gifttänder hos vuxna djur når en längd av cirka 5 mm. Årligen blir 200–300 personer bitna av huggorm i Sverige, men bara en person var 10:e år har dött av huggormsbett under de senaste 40 åren, och ännu ingen under 2000-talet.*

*Foto: Torbjörn Peterson*

gift via födan). Det extra försvarssystemet har även påverkat beteendet hos *Rhabdophis tigrinus*. Populationer av arten som lever på paddfria öar, och därför saknar den giftiga steroiden, tenderar att fly när man stöter på dem, medan ormar tillhörande fastlandspopulationerna inte är särskilt benägna att flytta på sig (Hutchinson m.fl. 2007). Giftkörtlarna i nacken har utvecklats trots att *Rhabdophis tigrinus* redan är en av världens giftigaste ormar, som definitivt är kapabel att utdela ett dödligt bett till djur av en människas storlek. Syftet med de giftiga nackkörtlarna är att göra ormarna själva illasmakande och giftiga att äta – en egenskap som ”vanligt” ormgift inte ger dem.

Matsmältning är antagligen inte det första man kommer att tänka på i samband med egenskaperna hos ormgifter. Men det förtjänar att påpekas att de första ormtoxinerna antagligen utvecklades från matsmältningenszymer som bildas i salivkörtlarna. Gifter med hemolytiska (som bryter ner röda blodkroppar)

och vävnadsnedbrytande egenskaper är bäst i det avseendet, eftersom bytesdjurets celler börjar brytas ned inifrån innan de ens når ormens mage. Giftet dödar även bakterier, vilket hindrar bytesdjuret från att svälja upp eller bli otjänligt som föda p.g.a. förruttnelse innan det brutits ned i magen. (Thomas & Pough 1979). Vid låga temperaturer arbetar matsmältningsenzymerna i ormens mage långsammare, och därför kan man förvänta sig att giftet hos ormar som lever i kalla miljöer ska vara anpassat för att hjälpa till med matsmältningen. Och mycket riktigt förekommer huggormar, som har hemolytiska och/eller vävnadsförstörande gifter, närmare polerna samt på högre höjder än några andra ormgrupper.

**Det finns många** fascinerande exempel på giftrelaterad evolution. Även om giftsystemet endast är en av många faktorer som påverkar överlevnaden har det stor påverkan på giftiga reptilers evolution, eftersom giftet kan spela en central roll för både bytesfångst och försvar. Här redogörs för den rådande uppfattningen som ligger nära den nutida forskningsfronten – men dessa rön kan komma att förfinas och modifieras ytterligare genom framtida forskning.

**Tack.** Redaktionen tackar Torbjörn Peterson för värdefulla kommentarer på manuskriptet. ■

**Jim Moberg**

## Litteratur

- Barlow, A., Pook, C.E., Harrison, R.A. & Wuster, W. 2009. Coevolution of diet and prey-specific venom activity supports the role of selection in snake venom evolution. – *Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences* 276(1666): 2443–2449.
- Fry, B.G., Lumsden, N.G., Wuster, W., Wickramaratna, J.C., Hodgson, W.C. & Kini, R.M. 2003. Isolation of a neurotoxin (alpha-cobrotoxin) from a nonvenomous colubrid: Evidence for early origin of venom in snakes. – *Journal of Molecular Evolution* 57: 446–452.
- Fry, B.G., Scheib, H., Weerd, L., Young, B., McNaughtan, J., Ramjan, S.F.R., Vidal, N., Poelman, R.E. & Norman, J.A. 2008. Evolution of an Arsenal: Structural and functional diversification of the venom system in advanced snakes (Caenophidians). – *Molecular & Cellular Proteomics* 7(2): 215–246.

- Fry, B.G., Vidal, N., Norman, J.A., Vonk, F.J., Scheib, H., Ramjan, S.F.R., Kuruppu, S., Fung, K., Hedges, S.B., Richardson, M.K., Hodgson, W.C., Ignjatovic, V., Summerhayes, R. & Kochva, E. 2006. Early Evolution of the venom system in lizards and snakes. – *Nature* 439(7076): 584–588.
- Fry, B.G., Vidal, N., Weerd, L., Kochva, E. & Renjifo, C. 2009. Evolution and diversification of the toxicofera reptile venom system. – *Journal of Proteomics* 72(2): 127–136.
- Hutchinson, D.A., Mori, A., Sawitzky, A.H., Burghardt, G.M., Wu, X., Meinwald, J. & Schroeder, F.C. 2007. Dietary sequestration of defensive steroids in nuchal glands in the Asian snake *Rhabdophis tigrinus*. – *The National Academy of Sciences of the USA* 104(7): 2265–2270.
- Li, M., Fry, B.G. & Kini, M.R. 2005. Eggs-Only Diet: Its Implications for the Toxin Profile Changes and Ecology of the Marbled Sea Snake (*Aipsurus eydouxii*). – *Journal of Molecular Evolution* 60(1): 81–89.
- Pahari, S., Bickford, D., Fry, B.G. & Kini, M.R. 2007. Expression pattern of three-finger toxin and phospholipase A2 genes in the venom glands of two sea snakes, *Lapemis curtus* and *Acalyptophis peronii*: Comparison of evolution of these toxins in land snakes, sea kraits and sea snakes. – *BMC Evolutionary Biology* 45(175).
- Perales, J., Neves-Ferreira, A.G.C., Valente, R.H. & Domont, G.B. 2005. Natural inhibitors of snake venom hemorrhagic metalloproteinases. – *Toxicon* 45(8): 1013–1020.
- Thomas, R.G. & Pough, F.H. 1979. The effect of rattlesnake venom on digestion of prey. – *Toxicon* 17(3): 221–228.
- Tsetlin, V. 1999. Snake venom –neurotoxins and other ‘three-finger’ proteins. – *European Journal of Biochemistry* 264(2): 281–286.
- Vonk, F.J., Admiraal, J.F., Jackson, K., Reshef, R., Bakker, M.A.G., Vanderschoot, K., Berge, I., Atten, I., Burgerhout, E., Beck, A., Mirtschin, P.J., Kochva, E., Witte, F., Fry, B.G., Woods, A. & Richardson, M.K. 2008. Evolutionary origin and development of snake fangs. – *Nature*: 454(7204): 630–633.



*Gifttand från puffadder Bitis arietans. Ståltråden är trådd genom giftkanalen och visar dess inlopp och utlopp. Längden på tanden (exklusive vidhängande överkäksben) utefter yttre båglinjen är 14 mm.*

*Foto: Torbjörn Peterson*