

Komponenter, funktion och medicinska tillämpningar av giftet hos den indiska kobran (*Naja naja*)

Johannes Van den Weghe

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2013
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Ormen ett djur som ofta inger respekt och fruktan. Deras gift som i många fall är dödligt för oss människor orsakar omkring 125 000 dödsfall per år i världen varav 5000-10 000 tros vara från den indiska kobran. Att studera gift hos olika ormar har förutom motgift redan gett en rad olika verktyg för att bättre förstå åkommor så som högt blodtryck, hjärt- och kärlsjukdomar, stroke, cancer och Alzheimers. Hos den indiska kobran har man upptäckt att isolerade delar av giftet kan bekämpa ett flertal olika cancertyper såsom leukemi, bröst-, lung- och levercancer hos människor men även Yohsida sarkom, Ascites hepatoma hos råttor.

Vad består giftet av och hur fungerar det?

Den vätska som produceras in kobrans giftkörtel består av toxiner och hos den indiska kobran (*Naja naja*) av finns det både neurotoxisiska och cytotoxiska toxiner. Det finns även proteiner som inte ingår i toxinet men ändå i giftet med potent verkan som fria peptider i giftvätskan. Toxinerna har ofta en specifik verkan medan de andra proteinerna som inte ingår i toxinerna har ofta en mer allmän verkan. De proteiner som inte ingår i toxinet men ändå i giftet är hyaluronidas, metalloproteas och fosfolipas A₂.

De toxiner som produceras i den indiska kobrans (*fig.1*) giftkörtel brukar klassificeras efter sin aminosyralängd. Alla toxinerna hos den indiska kobran består av 60-72 aminosyror. Det finns stora strukturella likheter mellan toxiner från olika kobraarter. De olika cytotoxiska toxiner som finns hos den indiska kobran är namngivna I, II och IIa De neurotoxiska är uppdelade i två grupper och har namnen långa neurotoxiner A,B, C och D och korta neurotoxiner I och II.

Indisk kobra (<i>Naja naja</i>)	
Klass:	Kräldjur (<i>Reptilia</i>)
Ordning:	Fjällbärande kräldjur (<i>Squamata</i>)
Underordning:	Ormar (<i>Serpentes</i>)
Familj:	Giftsnokar(<i>Elapidae</i>)
Släkte:	<i>Naja</i>
Utbredning:	Västra Asien och Indiska subkontinenten
Gifttyp:	Neurotoxiskt och cytotoxiskt
Giftmängd:	170-250 mg(torrsvikt)

Toxiner

Alla toxiner som har en neurologisk påverkan brukar kallas neurotoxiner. De neurotoxiner som finns i den indiska kobrans gift binder till specifika receptorer och genom



Figur 1: Den indiska kobran med sin nacksköld utspänd.
Bild av: R.S Pradeep Raj

att göra detta konkurrerar toxinet med det naturliga signalämnet som vanligtvis binder till denna receptor. När neurotoxinet väl bundit till receptorn, så upphör nervsignalen och på så vis kan förlamning av muskler ske. När muskler som styr andning förlamas uppstår ett kritiskt läge och risken för att avlida blir stor.

Cytotoxiner är en grupp toxiner som har en giftig effekt på celler. Ofta genom att starta processer i cellen som leder till att

den dör. Cytotoxiner från den indiska kobran förorsakar apoptos, alltså programmerad celledöd. Verkningsmekanismen för den indiska kobrans cytotoxiner är ännu ej känd. Man vet hur vissa delar av cytotoxinerna fungerar, men inte hur cytotoxinet i sin helhet verkar.

Proteiner som inte är toxiner

I giftkörtlarna produceras både toxiner och andra proteiner.

Fosfolipas A₂ är en grupp enzymer som bryter ned fosfolipider i cellmembranet. Fosfolipas A₂ finns naturligt i kroppen, men när ormen biter och sprutar in giftet får man en stor mängd fosfolipas A₂. Detta orsakar inflammation och smärta. Fosfolipas A₂ har även andra effekter där fosfolipaset interagerar med andra delar av giftet och orsakar koagulering av röda blodkroppar.

Hyaluronidas är även kallat "spridningsfaktor" på grund av dess förmåga att underlätta giftets spridning. Hyaluronidas är ett enzym vars uppgift är att bryta ned hyaluronsyra. När hyaluronsyra bryts ned kan giftet lätt sprida sig i vävnadens extracellulära matrix och på så vis snabbare nå blodomloppet.

Hyaluronsyra har även en uppgift i läkning av vävnad, men eftersom att hyaluronsyra bryts ned, försvinner även en del av kroppens förmåga att läka lokalt där ormbettet är lokaliserat.

Ett metalloproteas är ett enzym som med katalytisk verkan som involverar en metalljon som katalysator (Ca²⁺ och Zn²⁺ i giftet hos den indiska kobran). Metalloproteas i giftvätskan hos den indiska kobran har en antikoagulatorisk effekt, genom att bryta ned fibrinogen. Fibrinogen används vid bildning av fibrin som hjälper till att aggregera blodplättar.

Hur kan kunskap om giftets struktur och verkningsmekanism hjälpa oss?

Att använda ormgift för medicinska tillämpningar är inget nytt. Från andra ormarters gift har man kunnat skapa till exempel smärtstillande medel och medicin för att behandla hjärtattacker. Hur kan denna kunskap användas för giftet hos den indiska kobran?

Kunskap om hur giftet fungerar är viktigt, inte minst för att kunna skapa motgift mot de ormbett som sker i framförallt Indien. Nya studier visar att giftet faktiskt kan ha fler medicinska tillämpningar än så.

Man har isolerat två olika protein från den indiska kobrans cytotoxiner. Disintegriner är en grupp protein med storleken 49-84 aminosyror, alltså en rätt så stor skillnad i storlek mellan olika disintegriner. Ett annat protein som man har isolerat är en antioxidant vid namn NN-32. Båda isolerade proteiner har visat sig vara cytotoxiska mot cancerceller hos människor. De cancertyper som man har studerat är lungcancer, bröstcancer, levercancer och leukemi. NN-32 och disintegrin dödar cancercellerna genom att stoppa cellcykeln och inducera apoptos. Apoptos innebär att cellen begår programmerad celledöd. De mest intressanta med NN-32 är att proteinet har visat sig vara mer toxisk mot cancerceller än mot andra studerade celler.

Framtiden

De isolerade proteinerna som man fått fram från den indiska kobrans cytotoxin kan ha stor potential för att i framtiden bekämpa cancer. Många fler studier behövs för att avgöra exakt hur proteinerna verkar. Att avgöra om NN-32 faktiskt är mer toxisk mot cancerceller än mot andra celler och hur verkningsmekanismen som möjliggör detta verkar. Med hjälp av att veta hur NN-32 är selektiv i sin toxicitet skulle man potentiellt kunna ta fram en ny typ av cancermedicin.

Vidare läsning:

Van den Weghe J. 2013. Struktur, funktion och medicinska tillämpningar av giftet hos den indiska kobran (*Naja naja*).

Das T, Bhattacharya S, Halder B, Biswas A, Das Gupta S, Gomes A, Gomes A. 2011. Cytotoxic and antioxidant property of a purified fraction (NN-32) of Indian *Naja naja* venom on Ehrlich ascites carcinoma in BALB/c mice. *Toxicon*. 57: 1065–1072. doi: 10.1016/j.toxicon.2011.04.012.

Das T, Bhattacharya S, Biswas A, Das Gupta S, Gomes A, Gomes A. 2013. Inhibition of leukemic U937 cell growth by induction of apoptosis, cell cycle arrest and suppression of VEGF, MMP-2 and MMP-9 activities by cytotoxin protein NN-32 purified from Indian spectacled cobra (*Naja naja*) venom. *Toxicon*. 65: 1–4. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.01.004.

Thangam R, Gunasekaran P, Kaveri K, Sridevi G, Sundarraj S, Paulpandi M, Kannan S. 2012. A novel disintegrin protein from *Naja naja* venom induces cytotoxicity and apoptosis in human cancer cell lines in vitro. *Process Biochemistry*. 47: 1243–1249. doi: 10.1016/j.procbio.2012.04.020