

SONDERDRUCK  
aus

1 | 2022

**VBIO**

Verband | Biologie, Biowissenschaften  
& Biomedizin in Deutschland



**WÜSTEN-  
FORSCHUNG**  
Pioniere in der  
Atacama

**KULTUR-  
GESCHICHTE**  
Rauschpflanzen  
der Antike

**ANTARKTIS-  
FORSCHUNG**  
Artenvielfalt  
in der Tiefsee

# BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT

## Die Gifte der Hundertfüßer





## Giftevolution in aktiv giftigen Chilopoden

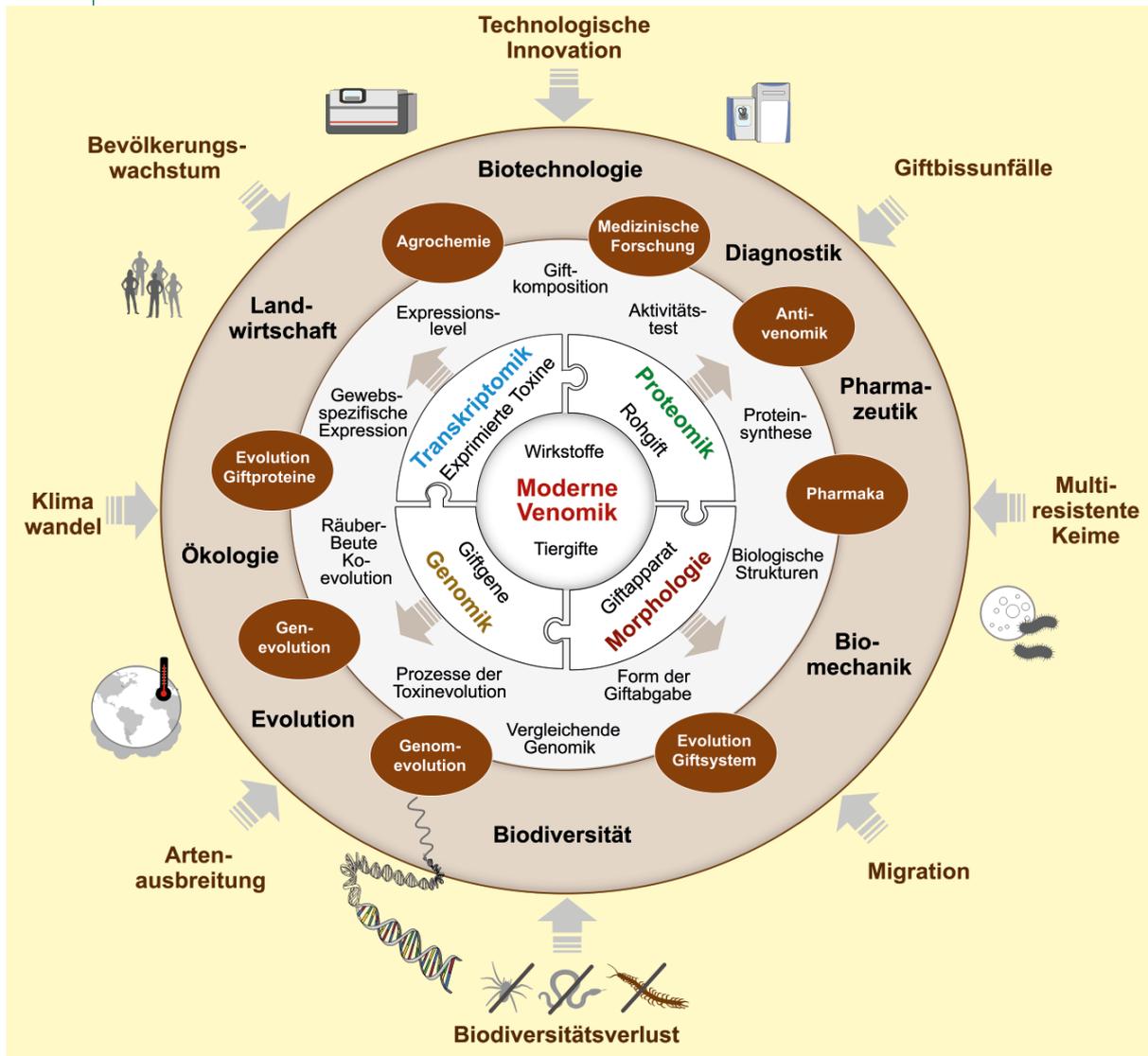
# Die unerwartet diversen Gifte der Hundertfüßer

BJÖRN M. VON REUMONT | NIKOLAUS SZUCSICH | ANDY SOMBKE

*Wussten Sie, dass viele Hundertfüßer (Chilopoda) nicht nur aktiv, sondern auch passiv giftig sind und in über 400 Mio. Jahren Evolution zwei hoch effektive Waffensysteme entwickelt haben? Neue Erkenntnisse der modernen Venomik (Tiergiftforschung) zeigen, dass diese faszinierenden Gliedertiere aus der Gruppe der Vielfüßer ein viel komplexeres und unterschiedlicheres Arsenal an Giften entwickelt haben, als bisher bekannt war. Ein Grund ist vermutlich die Adaption des Giftapparates an sehr unterschiedliche Lebensweisen und Beutetiere. Auch scheinen vielfältige Mechanismen der Entstehung und Anpassung der Peptide und Proteine als Giftkomponenten eine große Rolle zu spielen.*

Gifttiere faszinieren und beeinflussen seit jeher in vielen Facetten wirtschaftliche und kulturelle Aspekte der Menschheit [1]. Ihre Gifte verwenden sie aktiv, indem sie mit einer morphologischen Struktur – ihrem Giftapparat – Gifte in andere Organismen injizieren, um Beute zu erjagen oder sich offensiv zu verteidigen. Im Gegensatz zu den aktiv giftigen Tieren schützen sich passiv giftige Tiere vor Beutegreifern, indem sie Toxine unspezifisch meist über Hautdrüsen absondern, so dass diese einen Angreifer bei Berührung handlungsunfähig machen. Einige Tiergruppen wie zum Beispiel Schlangen, Spinnen und Skorpione sind berüchtigt für ihre aktive Giftigkeit und ausgeklügelten Giftapparate. Durch Klimaerwärmung und Bevölkerungswachstum häufen sich zunehmend ungewollte Zusammenstöße mit Gifttieren, die manchmal zu fatalen Folgen führen. Dadurch entsteht die Notwendigkeit, die Gifte spezifischer Arten zu verstehen, um Gegengifte und Antiseren zu entwickeln. Die im Laufe der Evolution angepasste und oft hochspezifische Wirkung von Proteinen, die als Toxine die Hauptbestandteile von aktiven Tiergiften sind, hat überdies ein Begehren der angewandten For-

ABB. 1 | DAS FELD DER MODERNEN TIERGIFTFORSCHUNG (VENOMIK)



Die vier methodischen Hauptsäulen, um Evolution, Zusammensetzung und Aktivität von Giften und ihren Einzelkomponenten – den Protein- und Peptidtoxinen – zu verstehen, sind Proteomik, Transkriptomik, Morphologie und Genomik. Viele angewandte Forschungsbereiche wie Landwirtschaft, Biotechnologie, Pharmazeutik und Diagnostik schließen an. Abb. Björn M. von Reumont.

schung geweckt [1, 2]. Viele der zum Teil tödlichen Toxine werden in langwierigen Studien getestet, um diese dann biotechnologisch – leicht verändert und optimiert – heilend pharmakologisch, nutzbringend agrochemisch oder klinisch als Medikament, Bioinsektizid oder in der Diagnostik einzusetzen (Abbildung 1) [3].

Im ursprünglichen Ansatz zur Gewinnung und Analyse von Rohgiften werden Gifttiere stimuliert, damit sie (mehr oder weniger freiwillig) ihr Gift in größeren Mengen abgeben. Am bekanntesten ist das etablierte Melken von Schlangen. Hier beißen Tiere kontrolliert durch eine Membran und setzen ihr reines Gift in ein steriles Gefäß ab, welches dann im Labor recht einfach proteomisch untersucht werden kann. Zur Separierung und Identifizierung

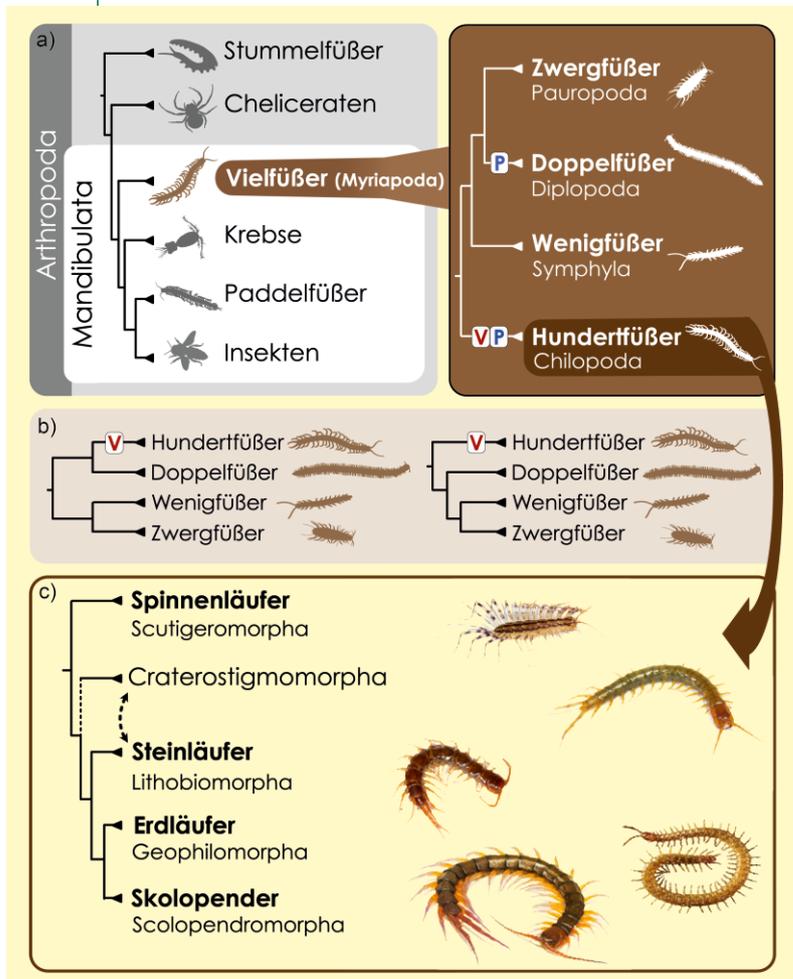
von einzelnen Giftkomponenten (Toxinen) werden diese nach Größe und Ladung durch Gelelektrophorese, Flüssigkeitschromatographie und je nach Fragestellung mittels Massenspektrometrie aufgetrennt. Diese Ansätze funktionieren allerdings bei kleineren Tierarten in dieser Form nur schlecht, da oft keine ausreichenden Giftmengen gewonnen werden [4]. Aus diesem Grund sind lange nur wenige Arten von giftigen Spinnen, Insekten und Hundertfüßern untersucht worden.

Jüngste technologische Entwicklungen in der modernen Venomik schaffen hier nun Abhilfe. Neue Generationen von hochempfindlichen proteomischen Plattformen operieren mit extrem kleinen sekretierten Giftmengen. Parallel sind auch sensitive Technologien etabliert, die es

## IN KÜRZE

- Hundertfüßer sind eine der **ältesten aktiv giftigen terrestrischen Tiergruppen**, die schon vor ca. 400 Mio. Jahren einen Giftapparat besaßen.
- Die **Evolution der Tausendfüßer (Myriapoda)**, zu welchen die Hundertfüßer (Chilopoda) gehören, ist noch nicht abschließend aufgeklärt.
- Auch in Hundertfüßern sind **einige Verwandtschaftsbeziehungen noch offen**. Als geklärt kann das Schwestergruppenverhältnis der Scutigeromorpha zu allen anderen Gruppen gelten.
- Neue Erkenntnisse aus der modernen Tiergiftforschung (Venomik) zeigen, dass Vorfahren der Hundertfüßer **vermutlich ein sehr ursprüngliches Gift** zur Jagd nutzen.
- Diese **einfache Giftzusammensetzung besitzen noch die Spinnenläufer**, die Schwestergruppe aller übrigen Hundertfüßer.
- In den **Skolopendern finden wir die komplexesten Gifte** mit zahlreichen spät evolvierten neurotoxischen Peptiden.
- Das unerwartete Ergebnis von neuen Studien ist, dass es **nicht das eine Hundertfüßergift gibt**, sondern verschiedene Arten in den fünf Ordnungen diverse Gifte einsetzen, die stark an ihre Lebensweise angepasst sind.
- **Tatsächlich gibt es keine Toxinfamilie**, die in Arten aus allen fünf Ordnungen gemeinsam vorkommt; die Prozesse, wie die Giftproteine entstehen, **werden noch weiter untersucht**.

**ABB. 2 | DIE EVOLUTIONÄREN VERWANDTSCHAFTSVERHÄLTNISSSE DER HUNDERTFÜßER (CHILOPODA) UND VIELFÜßER (MYRIAPODA)**



**a) Einordnung der Vielfüßer (Myriapoda) innerhalb der Gliedertiere (Arthropoda).** Das Vorkommen von passiven Abwehrgiften der Doppelfüßer, die oft auch als Tausendfüßer bezeichnet werden, ist mit einem blauen P, die aktiven Gifte der Hundertfüßer mit einem roten V hervorgehoben. **b) Alternative Hypothesen der Verwandtschaftsverhältnisse der Vielfüßer insbesondere auf molekularen Daten beruhend [8].** **c) Die zurzeit favorisierten Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb der Hundertfüßer.** Noch nicht vollständig geklärt ist die Stellung der Craterostigmomorpha. Abb. Björn M. von Reumont, adaptiert nach [6, 8]. Fotos der Hundertfüßer in c) mit kollegialer Genehmigung von Eivind Undheim.

ermöglichen, im Giftdrüsengewebe exprimierte Giftkomponenten (RNA-Transkripte) zu sequenzieren und zu identifizieren (Abbildung 1). Beide Methoden werden daher aktuell als Standardverfahren oft kombiniert, um Gifte zu analysieren. In diesem proteotranskriptomischen Ansatz werden die RNA-Sequenzen als spezifische Datenbanken genutzt, um Massen der sekretierten Giftproteine und kurzen Peptide aus dem Massenspektrometer den Sequenzen zuzuordnen [1, 3, 4]. Diese modernen Methoden ermöglichen es nun erstmals, auch Gifte aus allen Hundertfüßergruppen, zu welchen sehr kleine und auch seltene Arten zählen, kombiniert auf proteotranskriptomischer Ebene zu analysieren [5].

### Systematik und Evolution der Hundertfüßer

Interessanterweise bleiben die internen Verwandtschaftsbeziehungen zwischen den vier Gruppen der Vielfüßer (Zwergfüßer, Wenigfüßer, Doppelfüßer und Hundertfüßer) eine Herausforderung in der Rekonstruktion der Evolution der Arthropoden. Insbesondere morphologische und molekulare Daten sind teilweise immer noch widersprüchlich [6, 7, 8]. Eine jüngste Studie illustriert, dass molekulare Daten sehr vorsichtig interpretiert werden müssen, da einige Sequenzbereiche verschiedene, sich widersprechende Verwandtschaften unterstützen. In molekularen Sequenzen befinden sich auch immer Signale, die keine evolutionäre Verwandtschaft widerspiegeln. Diese werden erst durch sorgfältige Tests sichtbar [8]. Neben ihrer ungeklärten Stellung innerhalb der Vielfüßer (Myriapoda) ist für die Hundertfüßer (Chilopoda) auch die Verwandtschaft der fünf Untergruppen noch fragwürdig (Abbildung 2).

Innerhalb der Vielfüßer (Myriapoda) sind Gifte bei zwei Gruppen bekannt, den saprophagen Doppelfüßern oder Diplopoda und den räuberischen Hundertfüßern. Von den saprophag lebenden Zwergfüßern (Symphyla) und den nahrungstechnisch noch wenig untersuchten, aber sich wohl primär von Pilzhyphen ernährenden und extrem kleinen Wenigfüßern (Paupoda), ist aktuell kein Gift beschrieben. An dieser Stelle ist es wichtig, sich die eingangs erläuterte funktionale Differenzierung von aktiven und passiven Tiergiften vor Augen zu führen. Beide

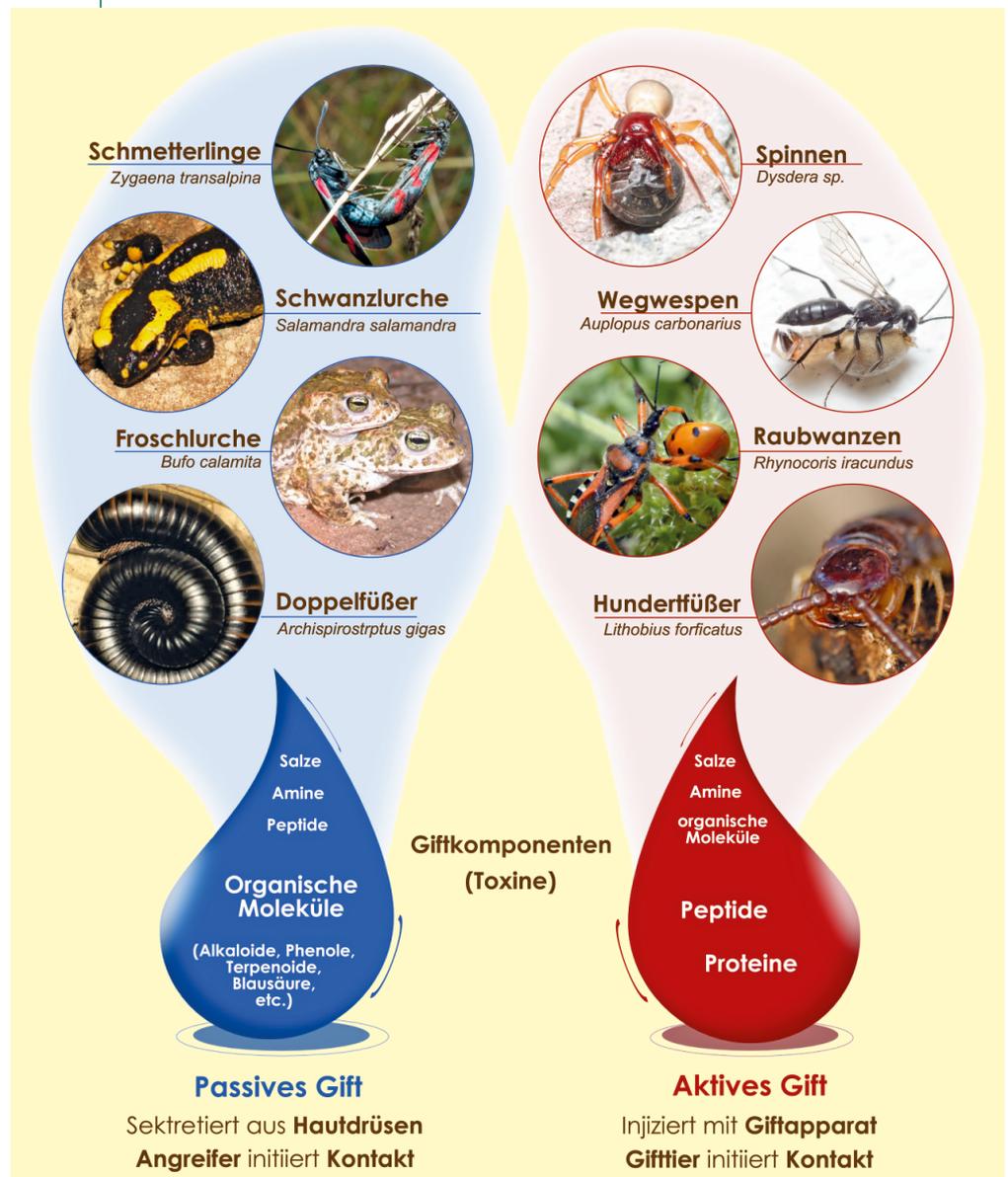
Giftarten kommen in Myriapoda vor, und manchmal treten sie sogar zusammen in einigen Arten auf. Doppelfüßer (Diplopoda) sind passiv giftige Tiere, die typischerweise ihre Toxine in epidermalen Hautdrüsen sekretieren und diese rein defensiv als Schutz oder Abwehr bei Gefahr abgeben. Charakteristisch sind hier niedermolekulare und organische Moleküle wie Alkaloide, Phenole, Ketone oder Blausäure, die als sekundäre Stoffwechselprodukte biosynthetisiert werden (Abbildung 3). Diese kleinen Moleküle wirken effektiv bei Kontakt und diffundieren passiv durch die Haut von Angreifern.

### Hundertfüßer sind aktiv und passiv giftig

Aktiv giftige Arten besitzen im Unterschied zu passiv giftigen Arten morphologische Strukturen, um ihre Toxine über eine Wunde in den Organismus eines Tieres zu injizieren. Die Giftsysteme der aktiv giftigen Arten sind oft extrem komplex und viel komplizierter aufgebaut, als man annimmt. Aus einer Giftdrüse wird der eigentliche Giftcocktail meist mit Hilfe von Muskelsystemen über einen Giftleiter durch eine Struktur wie einen Giftzahn, eine Giftklaue oder einen Giftstachel gepumpt [1]. Diese Struktur übernimmt dann aktiv die Aufgabe, die Haut einer Beute oder eines Angreifers zu durchschlagen und das Gift direkt in den Organismus zum Beutefang oder zur Abwehr zu injizieren [1, 3]. Durch Anpassung im Laufe des Evolutionsprozesses entstanden mechanisch und anatomisch oft unglaublich komplexe Mechanismen. Diese applizieren das Gift direkt in einen Organismus, wodurch als Toxine rekrutierte Peptide und Proteine effizient und wirksam an die Physiologie der Beute oder des Angreifers angepasst sind. Hierbei kommt es oft zu einem regelrechten Wettrüsten (ein sogenanntes *arms race*) durch Koevolution zwischen Abwehrstrategien der Beute und der Giftwirkung des Angreifers.

Bei Hundertfüßern, die alle aktiv giftig sind, hat sich das erste Laufbeinpaar des Körpers in Giftklauen (Maxillipeden) umgewandelt, in welchen sich die Giftdrüsen befinden (Abbildung 4). Entwicklungsbiologisch sind die großen, sekretierenden Giftdrüsen vermutlich aus epider-

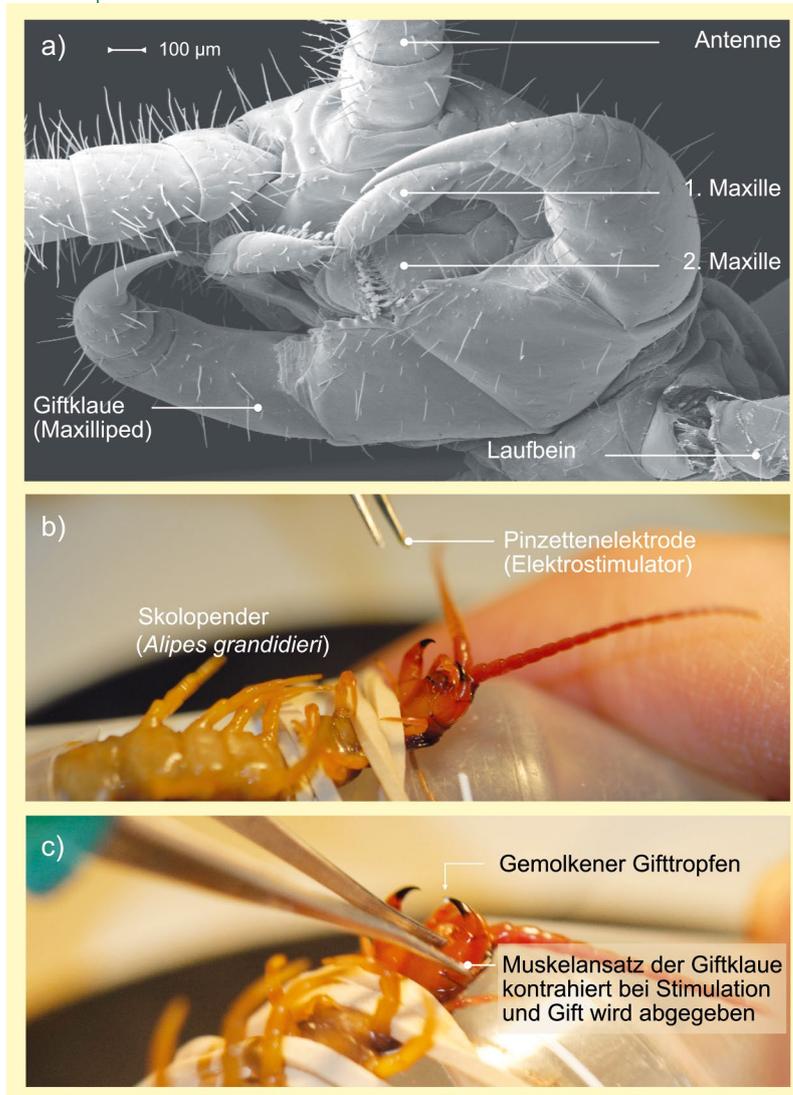
ABB. 3 | UNTERSCHIED VON AKTIVEN (ROT) UND PASSIVEN (BLAU) GIFTEN



Den tropischen Doppelfüßer ausgenommen sind alle abgebildeten Arten in Deutschland und Mitteleuropa heimisch. Passives Gift nutzen Hufeisenklee-Widderchen (*Zygaena transalpina*), Feuersalamander (*Salamandra salamandra*), Kreuzkröte (*Bufo calamita*) und Riesentaufentfüßer (*Archispirostreptus gigas*). Aktiv Gift injizieren Asselspinne (*Dysdera sp.*), hier mit ihrer bevorzugten Beute einer Kellerassel, Wegwespe (*Auplopus carbonarius*) mit Beute, Rote Mordwanze (*Rhynocoris iracundus*) mit Beute und Steinläufer (*Lithobius forficatus*). Fotos und Grafik: Björn M. von Reumont.

malen Hautdrüsen entstanden. Durch Invagination einer Falte des Außenskeletts münden die Poren nicht mehr direkt nach außen und wurden zu einem Teil des Giftapparates umfunktioniert. Aus Fossilfunden können wir zudem ableiten, dass die Umwandlung des ersten Laufbeinpaars in robuste und oft mächtige Giftklauen bereits vor ca. 400 Millionen Jahren stattgefunden hat [1, 9]. Seitdem wurde diese morphologische Struktur als Trägersystem der Gifte in den verschiedenen Hundertfüßergruppen optimiert und in Koevolution mit der Beute an verschiedene

**ABB. 4 | MORPHOLOGIE DES GIFTAPPARATES DER HUNDERTFÜßER UND MELKEN DES GIFTES DURCH ELEKTROSTIMULATION**



Fotos: Andy Sombke (a) und Björn M. von Reumont (b, c).

Lebensweisen angepasst. Eine Klimax ist bei den bis zu 30 cm langen Skolopendern (Abbildung 5) zu sehen, die sehr kräftige Giftklauen mit großen Giftdrüsen besitzen und mit diesen durchaus in der Lage sind, Reptilien, Säugtiere und Vögel zu erbeuten.

Spannend ist zudem, dass einige der ca. 3200 Hundertfüßerarten nach wie vor epidermale Drüsen in ihrer ursprünglichen Form als Abwehrsystem einsetzen – vor allem an den Endbeinen [10], wodurch sie sowohl aktiv als auch passiv giftig sind. Vertreter der Geophilomorpha (Abbildung 5) nutzen zum Beispiel einerseits aktiv ihren Giftapparat zur Jagd und auch zur Verteidigung, andererseits sondern sie aus ihren Bauchdrüsen passiv ein Abwehrsekret aus Klebstoffen und Toxinen ab. Bei näherer Betrachtung macht diese physiologisch kostenintensive Investition evolutionär Sinn, da die Giftklauen gegen zahl-

reiche kleinere Angreifer, wie zum Beispiel einen Trupp Ameisen, bei einem langgestreckten Körperbau nicht sehr effektiv eingesetzt werden können, um sich selber oder das Gelege mit Nachkommen zu verteidigen.

### Gifte evolvieren extrem unterschiedlich in den Hundertfüßergruppen

Gifte stellen ein ideales Modellsystem dar, um die Anpassung von komplexen, voneinander unabhängigen Merkmalen auf morphologischer und molekularer Ebene sowie die Rekrutierung und Adaption von Proteinen und Proteinfunktionen zu Toxinen zu untersuchen [2]. Allerdings ist durch den bisherigen Fokus auf wenige giftige Tiergruppen unser allgemeines Verständnis und generelles Wissen sehr unvollständig. Dies betrifft die Biologie von Gifttieren und die Diversität ihrer Gifte und Prozesse, durch welche die unterschiedlichen Toxine entstehen, sich zusammensetzen und sich anpassen. Da sich die diversen Gifte in Tieren konvergent (unabhängig voneinander) entwickelten, sind detailliertere und vergleichende Studien von Giften aus verschiedenen, vor allem bisher wenig untersuchten Arten entscheidend, um die Prozesse der Giftevolution besser zu verstehen [1, 11]. Oft zeigt sich nach Studien von vormals nicht untersuchten Gruppen ein anderes oder neues Bild der Giftevolution.

Über längere Zeit sind primär Skolopender (Scolopendromorpha) als eine der fünf Ordnungen der Hundertfüßer untersucht worden. Ein Grund dafür ist, dass sie durch ihre Größe einfacher zu handhaben sind. Ihr Gift ist damit leichter für proteomische Untersuchungen zu gewinnen und parallel kann ausreichend Giftdrüsen-gewebe zur Sequenzierung der exprimierten Protein-vorläufermoleküle (RNA-Transkripte) isoliert werden [5]. Erst relativ spät wurden Gifte von Vertretern aller fünf Ordnungen in einer Studie miteinander verglichen, was auch erst durch die neuen Entwicklungen der modernen Proteom- und Transkriptomtechnologien ermöglicht wurde. Die Ergebnisse dieser proteotranskriptomischen Analysen zeichnen ein unerwartet diverses Szenario der Giftevolution innerhalb der Hundertfüßer [5]. Im Gift der Hundertfüßer finden wir auf Proteomebene (im Rohgift) eine Zusammensetzung aus fast 100 verschiedenen Toxin-gruppen aus Proteaseinhibitoren, Enzymen, porenbil-denden Proteinen (Beta-PFTx), zahlreichen cysteinreichen sekretorischen Proteinen, überwiegend cysteinreichen neurotoxischen Peptiden und diversen neuen Familien [5]. Von den neu beschriebenen Toxinen waren 14 vorher in Hundertfüßern unbekannt. Neun Toxine waren gänzlich unbekannt und wurden bisher nur in Hundertfüßern identifiziert. Dass wir also nicht von einem oder dem charakteristischen Gift der Hundertfüßer sprechen können, war folglich eine unerwartete und neue Erkenntnis. Es gibt überraschenderweise keine Toxinfamilie, die in allen Ordnungen der Chilopoda vorkommt. Auch haben alle untersuchten Arten der fünf Ordnungen eigene, sehr unterschiedliche Giftprofile [5].

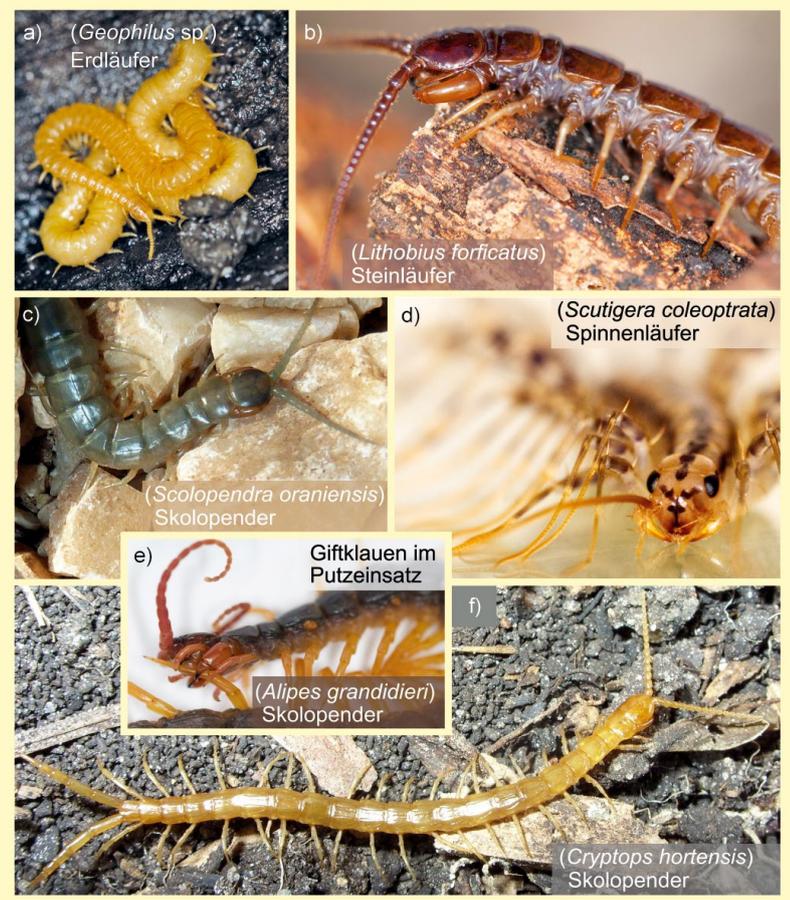
Die simpelsten Giftzusammensetzungen in Hundertfüßern weisen mit acht bzw. 12 Toxinfamilien die Spinnenläufer (Scutigermorpha) auf. Innerhalb der Erdläufer (Geophilomorpha) wurden ebenfalls nur 12 Toxinfamilien identifiziert. Bezogen auf die Anzahl verschiedener Toxine und zugehöriger Proteinfamilien sind die Gifte der Skolopender mit fast 50 verschiedenen Toxinfamilien die komplexesten [5]. Interessanterweise spiegelt sich dieses Bild auch morphologisch wider. Die Struktur der Giftdrüse bei Skolopendern zeigt in neu entwickelten MALDI-Imaging-Untersuchungen einerseits, welche massenspektrometrisch und räumlich (spatiale) heterogene Expression von Toxinen in der Drüse vorliegt, und andererseits aber auch, dass die Drüsen funktional unterteilt sind, um damit in unterschiedlichen Bereichen verschiedene Giftproteine zu sekretieren [12]. Auch aus anderen Studien mehren sich die Hinweise, dass in vielen Gifttiergruppen die Gifte nicht homogen produziert, sekretiert und injiziert werden. Viele Tierarten wie Kegelschnecken, Raubwanzen, Skorpione oder Schlangen sind in der Lage, den Giftcocktail gezielt zu modulieren und der Situation entsprechend (zum Beispiel zur Verteidigung oder zur Jagd) dynamisch zu adaptieren [13].

### Ursprünglich simple Gifte werden durch Anpassung an Beute komplexer

Durch vergleichende Analysen zur Sequenzevolution der Giftproteine in allen fünf Ordnungen ist es möglich, ursprüngliche Zustände von Aminosäurepositionen und die wahrscheinliche Giftzusammensetzung des gemeinsamen Vorfahren der heutigen Hundertfüßer zu rekonstruieren [5]. Dabei ist es wichtig, auch die Proteinvarianten mit einzubeziehen, die (noch) keine toxische Funktion besitzen und im normalen Körpergewebe andere Aufgaben wahrnehmen [5, 11]. Aus diesen werden die toxischen Varianten rekrutiert, indem sich durch molekulare Prozesse ihr Expressionsort in die Giftdrüse verlagert.

Ursprüngliche Hundertfüßer besaßen wahrscheinlich einen einfachen Giftcocktail aus zwei Enzymen (aus den Familien GH18 und Metalloproteinase M12B), Proteinen der vermutlich porenbildenden Familie beta-PFTx und cysteinreichen Proteinen der CAP-Familie. Funktional macht diese Zusammensetzung Sinn, obwohl noch keine guten Daten zur Bioaktivität der meisten Hundertfüßertoxine vorliegen. Von der bekannten Aktivität sequenzähnlicher Giftproteine aus anderen Arten kann jedoch ein wahrscheinliches Szenario der Giftwirkung postuliert werden [5]. Viele CAP-Proteine sind von anderen giftigen Tierarten bekannt und wirken neurotoxisch. Dies gilt vermutlich auch für die porenbildenden beta-PTFx-Proteine, die wahrscheinlich ähnlich wie Latrodotoxine der schwarzen Witwen (*Latrodectus* sp.) neurotoxisch wirken. Die beiden genannten Enzyme zersetzen primär Gewebe. Der Urahn der Hundertfüßer ergriff also Beute und lähmte sie mit den neurotoxischen Komponenten. Die Enzyme sorgten dafür, dass die Gewebestrukturen in der Beute bereits

ABB. 5 | VERTRETER DER VERSCHIEDENEN HUNDERTFÜßERARTEN



Fotos: Björn M. von Reumont (a–e) und Andy Sombke (f).

zersetzt wurden, damit dann die verflüssigte Nahrung besser verteilt und verdaut werden konnte.

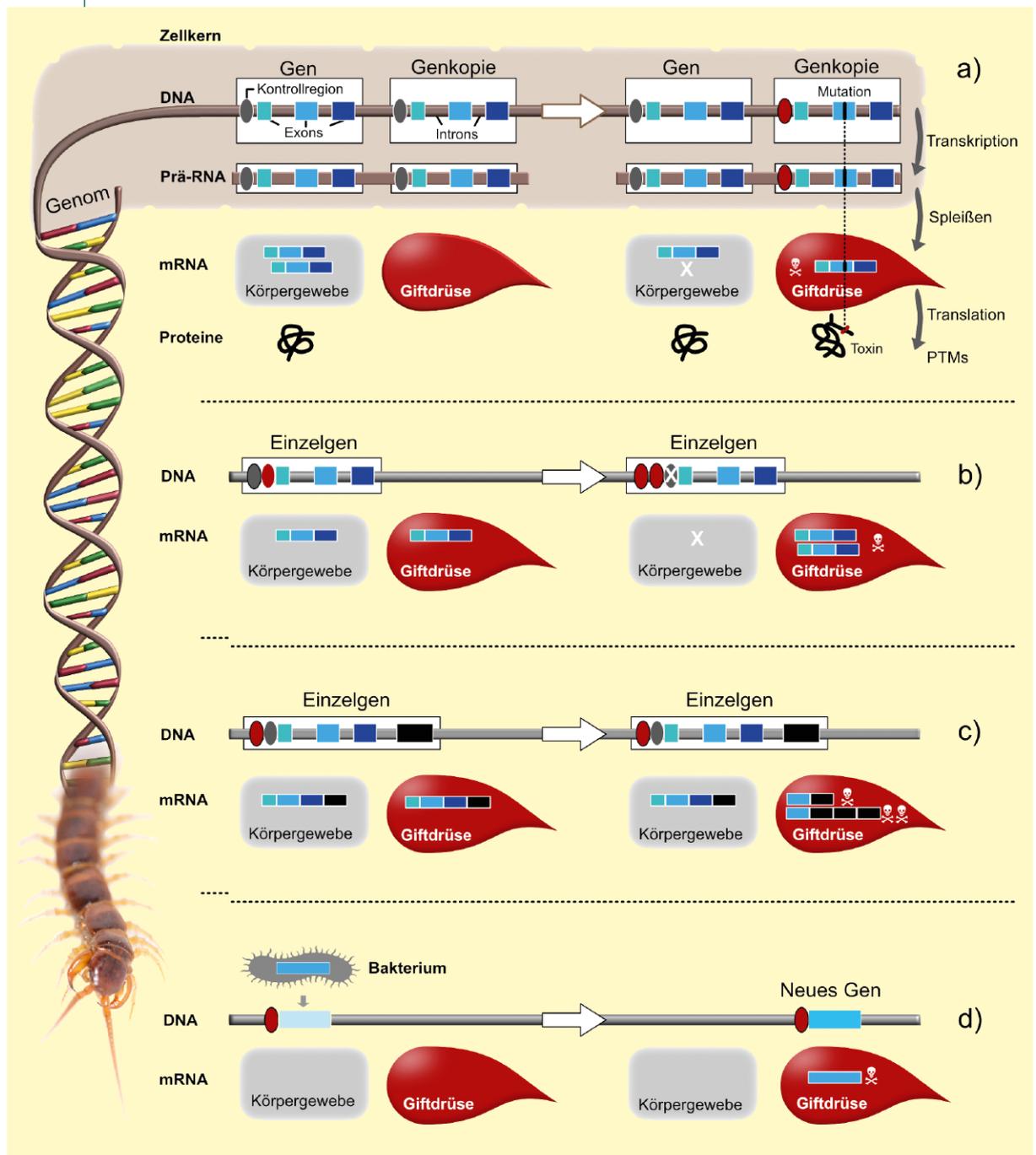
Diese recht einfache Giftzusammensetzung finden wir heute noch in den ursprünglichsten lebenden Hundertfüßern, den Spinnenläufern. Zusätzlich sind bei den Spinnenläufern weitere Toxine rekrutiert worden, vor allem die für diese Gruppe charakteristischen Scutigeroxine (SCTX02) sowie Toxine der Familie SLPTX01 [5]. Diese tauchen später konvergent auch in den Skolopendern auf. Die zwei bisher beschriebenen Spinnenläufergifte unterscheiden sich in der Anzahl der Toxinfamilien. Insofern kann es durchaus sein, dass sich unser Bild von den Giften der Spinnenläufer verändert und detaillierter wird, wenn Gifte weiterer Arten untersucht werden. Dies gilt auch für die Lithobiomorpha und vor allem für die Geophilomorpha und Craterostigmomorpha; von letzteren sind nur recht simple Giftkompositionen beschrieben [5].

Die bemerkenswerte Diversität der komplexen Skolopendergifte geht mit zahlreichen neuen Toxinen einher, die in die Giftdrüsen der Hundertfüßer rekrutiert werden [5]. Diese Evolution neuer „Giftgene“ erfolgte bei gleichzeitigem Verlust der ursprünglichen Giftgene, die aus den anderen Hundertfüßergruppen bekannt sind. Diese Anpassung

sung der Gifte der Skolopender ist vermutlich eine Adaption an die Erweiterung des Beutespektrums – bis hin zu Wirbeltieren. Um diese effektiver zu erbeuten, sind die cysteinreichen, kurzen Neurotoxine von essentieller Bedeutung, was eine positive Selektion und Diversifikation dieser Familien zur Folge hat. Da ihre Neurotoxine auch Io-

nenkanäle von Wirbeltieren angreifen, waren primär Skolopender in der angewandten Forschung im Fokus. Ihre Neurotoxine können spezifisch auf verschiedene Ionenkanäle von Wirbeltieren oder Wirbellosen wirken, womit sie für die Pharmakologie oder Agrochemie in ihrer Wirkweise und Zielmolekülspezifität von großer Bedeutung sind.

**ABB. 6 | ENTSTEHUNG UND EVOLUTION VON GIFTGENEN UND TOXINPROTEINEN AUF GENOMISCHER EBENE**



**Exons sind die in der genomischen DNA vorhandenen, kodierenden Genabschnitte, die beim Spleißen herausgeschnitten und zum Gen zusammengesetzt werden; Introns enthalten keine Information für Proteine. Auf Proteinebene werden die Aminosäuresequenzen noch oft durch posttranslationale Modifikationen (PTMs) verändert: a) Genduplikation, b) Einzelgenanpassung, c) alternatives Spleißen, d) horizontaler Gentransfer. Abb: Björn M. von Reumont.**

## Molekulare Prozesse der Evolution von Giftproteinen in Hundertfüßern

Die Entstehung von Giften und die Evolution von Toxinen in Hundertfüßern erfolgen auf verschiedenen Ebenen durch diverse molekulare Mechanismen, die so auch in anderen Gifttieren ablaufen (Abbildung 6). Grundsätzlich wird ein Protein zu einem Toxin, indem sich sein ursprünglicher Expressionsort in verschiedenen anderen Geweben zur Aufrechterhaltung des Körperhaushaltes in die Giftdrüsen verlagert. Wir sprechen dann von einer Rekrutierung von Toxinen in den Giftapparat. Diese Rekrutierung erfolgt auf genomischer Ebene, indem die Kontrollregion, welche für den Expressionsort im Genom kodiert, verändert wird oder mutiert. Oft geschieht das durch Duplikation eines ganzen Gens (Genduplikation, Abbildung 6a), wodurch Multigenfamilien entstehen. Wenn nur Genabschnitte mit der Kontrollregion dupliziert werden, wird ein Einzelgen in verschiedenen Geweben exprimiert. In letzterem Fall werden diese Einzelgene dann in der Giftdrüse exprimiert und als Toxine angepasst, wobei oft ihre Expression im Körpergewebe verloren geht (Abbildung 6b). Die zugrundeliegenden genomischen Prozesse sind in vielen Aspekten noch unklar, da erst seit kurzem mehr Genome von Gifttieren sequenziert werden und die vergleichende Genomik methodisch eine zunehmende Bedeutung auch in der Venomik erfährt [11].

Eine zweite Ebene, in der Giftproteine evolvieren, ist der als Spleißen bezeichnete Prozess, in welchem nach der Transkription aus Prä-RNA-Molekülen Introns herausgeschnitten werden. Auf diese Weise werden verschiedene Exons (kodierende Sequenzbereiche des Genoms) des vom Genom translatierten Genabschnittes zu mRNA-Molekülen zusammengesetzt. Durch alternatives Spleißen, bei welchem Exons unterschiedlich in einer mRNA kombiniert und zusammengesetzt werden, entstehen somit neue Toxine, die zum Beispiel eine verstärkte Wirkung erhalten können, wenn für die Wirkung verantwortliche Domänen in Form von Exons mehrfach eingebaut werden (Abbildung 6c). Diese Multidomänenproteine sind insbesondere bei Gifttieren wenig untersucht und scheinen eher seltener vorzukommen. Bisher sind sie bei Schlangen bekannt, wurden jedoch auch schon bei Skolopendern beschrieben [14]. Es gibt noch zahlreiche andere posttranslationale Modifikationen (PTMs), die wir hier aber vernachlässigen. Durch PTMs werden primär bestehende mRNA-Moleküle oder Proteine verändert, um eine optimale Faltung zu gewährleisten.

Gänzlich neu sind Hinweise, dass bei Hundertfüßern horizontaler Gentransfer eine bedeutendere Rolle für die Entstehung von Toxinen spielen könnte [15]. Erste Analysen zur Evolution von Toxinsequenzen zeigen, dass zahlreiche identifizierte Toxine extrem ähnlich zu Sequenzen von Bakterien und Viren sind und horizontal aus diesen Organismen ihren Weg in Hundertfüßergenome fanden

(Abbildung 6d). Einige dieser Sequenzen wurden auch im Genom von *Strigamia maritima* identifiziert, der bislang einzigen sequenzierten Hundertfüßergenomsequenz. Bisher ist horizontaler Gentransfer nur in wenigen Fällen bei Gifttieren gesichert nachgewiesen, zum Beispiel bei parasitoiden Wespen und Nesseltieren [11]. Eine spannende Fragestellung in der Zukunft wird es sein, diese spezielle Entstehung von Toxinen in Hundertfüßern auf Basis von zukünftig sequenzierten Genomen weiter zu testen. Auch die Frage, ob wir unser Bild zur Giftevolution in diesen außergewöhnlichen Arthropoden mit neuen Daten bisher nicht untersuchter Arten verfestigen oder aber revidieren müssen, macht den Reiz aus, an den Giften in dieser Gruppe (weiter) zu forschen.

### Zusammenfassung

*Jüngste Erkenntnisse aus der modernen Tiergiftforschung zeigen, dass die Vorfahren der Hundertfüßer vermutlich ein recht simples Gift mit wenigen neurotoxischen Komponenten und Enzymen besaßen. Dieser Giftcocktail wurde im Laufe der Evolution unerwartet stark verändert und an die heutige Lebensweise der Hundertfüßer angepasst. Tatsächlich gibt es keine Toxinfamilie, die in den Giften der untersuchten Arten aller fünf Ordnungen gemeinsam vorkommt, und damit gibt es auch nicht das eine Hundertfüßergift. Die Klimax sind die extrem diversen Gifte der Skolopender, die zahlreiche neue Neurotoxine beinhalten. Die Prozesse, wie die Giftproteine in den Hundertfüßern entstehen und evolvieren, sind hier durch neue Studien beleuchtet. Erste Daten zeigen, dass auf genomischer Ebene sogar horizontaler Gentransfer eine Rolle spielen könnte.*

### Summary

#### *The unexpected diverse venom evolution in centipedes*

*Recent studies in the field of modern venomomics illustrate that the ancestors of today's centipedes presumably had a rather simple venom cocktail at their disposal with few neurotoxic components and enzymes. In the course of evolution, this venom cocktail has experienced unexpected changes with diverse adaptations to centipede lifestyles – a development that led to unique venoms in all five centipede orders that share no single toxin family, which makes it impossible to speak of a centipede venom. The venoms of giant centipedes (Scolopendromorpha) represent a climax with several new neurotoxic peptides. The processes that have led to the development and evolution of venom proteins in centipedes are illustrated here. First data on genomic level suggest that even horizontal gene transfer might play an important role.*

### Schlagworte:

Hundertfüßer, Chilopoda, aktiv giftig, passiv giftig, moderne Venomik, Tiergifte, Giftevolution.

## Danksagung:

Wir möchten vor allem Ronald Jenner und Eivind Undheim für die unglaublich spannende und enthusiastische Kooperation in ihrem Hauptforschungsbereich, der Giftevolution in Hundertfüßern, danken. Auch die 1KITE Myriapoden Task Force mit dem Fokus auf der Evolution der Myriapoden muss hier erwähnt werden – was lange währt, wird oft besser.

## Literatur

- [1] B. M. von Reumont et al. (2014). Quo vadis venomics? A roadmap to neglected venomous invertebrates, *Toxins* 6, 3488–3551.
- [2] G. Zancolli, N. R. Casewell (2020). Venom Systems as Models for Studying the Origin and Regulation of Evolutionary Novelty, *Molecular Biology and Evolution* 37, 2777–2790.
- [3] T. Lüddecke, B. M. von Reumont (2020). Tiergifte als Quelle neuartiger Bioressourcen. *BIOspektrum* 26, 724–727.
- [4] A. A. Walker et al. (2020). Deadly Proteomes: A Practical Guide to Proteotranscriptomics of Animal Venoms, *PROTEOMICS* 20, 1900324, 1–21.
- [5] R. A. Jenner et al. (2019). Parallel Evolution of Complex Centipede Venoms Revealed by Comparative Proteotranscriptomic Analyses, *Molecular Biology and Evolution* 36, 2748–2763.
- [6] R. Fernandez et al. (2016). Exploring Phylogenetic Relationships within Myriapoda and the Effects of Matrix Composition and Occupancy on Phylogenomic Reconstruction, *Systematic Biology* 65, 871–889.
- [7] G. Giribet, G. D. Edgecombe (2019). The Phylogeny and Evolutionary History of Arthropods, *Current Biology* 29, 592–602.
- [8] N. U. Szucsich et al. (2020). Four myriapod relatives – but who are sisters? No end to debates on relationships among the four major myriapod subgroups, *BMC Evolutionary Biology* 20, 144, 1–15.
- [9] J. T. Haug et al. (2014). The evolution of centipede venom claws – open questions and possible answer, *Arthropod, Structure & Development* 43, 5–16.
- [10] M. Kenning et al. (2017). The ultimate legs of Chilopoda (Myriapoda): a review on their morphological disparity and functional variability, *PeerJ* 5: e4023, 1–36.
- [11] S. H. Drukewitz, B. M. von Reumont (2019). The Significance of Comparative Genomics in Modern Evolutionary Venomics. *Frontiers in Ecology and Evolution* 164, 1–14.
- [12] E. A. B. Undheim et al. (2015). Production and packaging of a biological arsenal: evolution of centipede venoms under morphological constraint, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 112, 4026–4031.
- [13] V. Schendel et al. (2019). The Diversity of Venom: The Importance of Behavior and Venom System Morphology in Understanding Its Ecology and Evolution, *Toxins* 11, 666, 1–22.
- [14] E. A. B. Undheim et al. (2014). Multifunctional warheads: diversification of the toxin arsenal of centipedes via novel multidomain transcripts, *Nature Review. Genetics* 102, 1–10.
- [15] E. A. B. Undheim et al. (2021). Phylogenetic analyses suggest centipede venom arsenals were repeatedly stocked by horizontal gene transfer, *Nature Communications* 12, 818, 1–14.

## Verfasst von:



Björn M. von Reumont wurde 1977 in Bad Honnef geboren. Von 1999–2005 studierte er Biologie (Dipl.) an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und promovierte dort 2010 im Bereich Zoologie. Danach folgten Positionen als Postdoktorand am Zoologischen Forschungsmuseum König (Bonn) und am Natural History Museum (London). Seine Zeit als Assistent an der Universität Leipzig (von 2015–2018) schloss er 2020 mit der Habilitation ab im Bereich Zoologie zum Thema Giftevolution in vernachlässigten Invertebraten. Von 2018 bis 2021 Koordinator der Gruppe Tiergifte am Institut für Insektenbiotechnologie an der Justus Liebig Universität in Gießen über das LOEWE-Zentrum für Translationale Biodiversitätsgenomik bei Senckenberg in Frankfurt am Main. An der Evolution von Giften forscht er seit 2012.



Nikolaus Szucsich wurde 1969 in Eisenstadt (Österreich) geboren. Er studierte von 1990–1998 Zoologie an der Universität Wien, wo er 2007 auch promovierte. Nach einer PostDoc-Phase in Rostock und einer Vertretungsprofessur an der Universität in Hamburg ist er seit 2014 Koordinator der Österreichischen Biodiversitätsinitiative ABOL (The Austrian Barcode of Life). Zurzeit versucht er in einer Kooperation mit dem LOEWE-Zentrum für Translationale Biodiversitätsgenomik die ersten Genome für Paupoden und Symphylen zu sequenzieren.



Andy Sombke wurde 1977 in Grevesmühlen geboren. Von 1997–2003 studiert er an der Universität Rostock Biologie und begann die Promotion am Max-Planck-Institut für chemische Ökologie in Jena über die vergleichende Neuroanatomie und Sinnesbiologie der Hundertfüßer, die er 2011 an der Universität Greifswald abschloss. Als Assistent habilitierte er sich dort 2017 im Fach Zoologie zur Morphologie und Evolution der Arthropoden. Seit 2018 ist er Assistent im Department für Evolutionsbiologie an der Universität Wien und forscht primär zur Morphologie und Evolution der Myriapoden.

## Korrespondenz

Dr. rer. nat. habil. Björn M von Reumont  
Alten-Busecker-Str. 41  
35396 Gießen  
webpage: [www.venom-evolution.de](http://www.venom-evolution.de)  
E-Mail: [bmvr@reumont.net](mailto:bmvr@reumont.net)



Verband | Biologie, Biowissenschaften  
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM  
FÜR DIE**

**BIEWISSENSCHAFTEN**

### **Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:**

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



[www.vbio.de](http://www.vbio.de)

**Jetzt beitreten!**

