



Foto: Shutterstock

Slangens hemmeligheder

Slanger mestrer fordøjelsens kunst som intet andet dyr. Tobias Wang har i mange år studeret stofskifte og kredsløb hos pytonslanger og andre "ekstreme" dyr for at blive klogere på de generelle mekanismer, der ligger bag – også hos mere gennemsnitlige dyr som os selv.

Af Carsten R. Kjær,
Aktuel Naturvidenskab
red@aktuelnaturviden-
skab.dk



**DET FRIE
FORSKNINGSRÅD**
DANISH COUNCIL
FOR INDEPENDENT
RESEARCH

Artiklen bringes i
samarbejde med
Det Frie Forskningsråd
| Natur og Univers.

Slanger og giraffer er ekstreme dyr, omend på hver deres måde. Slanger faster typisk i mange måneder, men spiser så til gengæld enorme måltider, der stiller helt særlige krav til fordøjelsessystemet. Giraffen er for sin del udstyret med en ekstremt lang hals og et dertilhørende blodtryk, der ville få menneskes hjerte til at bryde sammen, hvis det skulle pumpe blod op i girafhoved-højde.

Man kan nemt forledes til at tro, at fascinationen af det ekstreme er motivationen for at forske i netop disse dyr. Men for Tobias Wang, der er professor i zoofysiologi ved Aarhus Universitet, handler studier af det ekstreme om at blive klogere på det almindelige. Når han fx har kastet sig ud i at studere giraffens kredsløb, er det i høj grad ud fra et ønske om at blive klogere på de basale mekanismer, der dikterer kredsløbets funktion hos alle dyr. Og et ønske

om at identificere de grænser, der betinger organernes og kroppens funktioner. Denne videnskabelige tilgang – at arter med særlige tilpasninger er velegnede til at studere generelle mekanismer – kendes som August Krogh-princippet, opkaldt efter den danske Nobelpristager August Krogh. Brugen af Krogh-princippet har været ledetråden for Tobias Wang, som udover at forske i stofskiftet hos slanger og giraffer også studerer skildpadder, tudser, fisk og en række andre mere eller mindre eksotiske dyr.

Slangens plastiske tarm

Tobias kastede sig over slanger allerede som biologistuderende, da han tog til Brasilien på fjerde studieår. I dag, knap 25 år senere, er pytonslangen en gennemgående figur i hans forskning. Det skyldes, at slanger på det nærmeste har perfektioneret evnen til at opregulere funktionen af fordøjelsessystemet



Foto: Johnnie B. Andersen

Slanger i skanneren

For at studere slangernes kredsløb og fordøjelse har Tobias Wang og kolleger etableret et unikt samarbejde med Klinisk Institut på Skejby sygehus. Ved hjælp af MR-skannere kan forskerne bestemme organernes størrelse, og de kan lave kvantitative målinger af blodgennemstrømningen til forskellige organer. Forskerne bruger også PET (positron emissions tomografi) til at bestemme stofskiftet i de forskellige organer. Netop nu arbejder Tobias og kolleger på at forfine disse metoder, så man kan følge skæbnen af de forskellige

næringsstoffer og dermed gøre det muligt at bestemme, hvor de forskellige næringsstoffer deponeres og forbrændes. Skanningsteknikkerne har den store fordel, at man kan gentage målinger på de samme individer uden at skade dyret ved at skære i det eller indoperere måleudstyr. Dog er det oftest nødvendigt at bedøve forsøgsdyrene, og Tobias' gruppe vil derfor også målrettet undersøge, hvordan de mange forskellige bedøvelsesmidler påvirker slangernes fysiologi.

fra en dvalelignende tilstand i faste til fuld kapacitet allerede 6-24 timer, efter de har slugt et bytte. Pytonslangen er derfor et særdeles velegnet dyr til at studere de indre organers fleksibilitet, som tillader, at organernes funktioner tilpasses både adfærd og ydre miljøpåvirkninger. Tobias har sammen med sine mange forskningskolleger været med til at vise, at den hurtige fordobling af tarmens størrelse hos pytonen primært skyldes, at de enkelte tarmceller vokser, sådan at tarmes yderste celler udfoldes nærmest som en harmonika. Denne ændring af tarmens form skabes gennem tilstedeværelsen af næringsstoffer i tarmens indre og forekommer derfor slet ikke, når man forhindrer det fordøjede bytte i at komme fra maven til tarmen.

Et af Tobias' nuværende projekter handler om at identificere de signalveje i cellerne, der ligger til

grund for væksten. Det står allerede klart, at mange tusinde gener tændes, når organerne "vågner" fra den slumrende, inaktive tilstand i det fastende dyr, og stofskiftet stiger fem gange eller mere.

En mester i stofskifte

Stofskiftet forøges under fordøjelse hos alle dyr inklusiv mennesker, men igen er pytonslangen helt ekstrem. Store måltider, fx når slangen spiser mere end 50 % af sin egen kropsvægt, udløser en stofskiftestigning, der overstiger den, som kan måles under maksimal fysisk aktivitet. Hvis man vil bestemme konditallet hos en pyton, bør det altså ske under fordøjelse i stedet for på løbebanen som hos mennesket!

Den specifikke fysiologiske eller biokemiske mekanisme, der ligger til grund for stigningen i stofskif-



Foto: Jesper Rais, Aarhus Universitet

Tobias siger selv, at han altid har interesseret sig for zoologi, men at han også overvejede at læse medicin – så det er nok ikke helt tilfældigt, at karrieren endte i zoofysiologien. Som 24-årig kandidat fra biologistudiet ved Aarhus Universitet tog han til Brasilien og USA i et par år og kunne derefter forsvare en ph.d.-afhandling om ventilationsregulering hos krybdyr og padder. Han fortsatte med en række postdocs i USA, Canada og Danmark, inden han blev ansat som "lecturer" ved Universitetet i Birmingham. Han drømte dog om at komme tilbage til Danmark, og denne drøm gik i opfyldelse, da Det Naturvidenskabelige Forskningsråd (i dag Det Frie Forskningsråd

| Natur og Univers) bevilgede ham et såkaldt Rømer-stipendium, som netop var møntet på at trække lovende unge forskere tilbage til Danmark. Han er nu sektionsleder for den zoofysiologiske gruppe på Aarhus Universitet, som anses som et af verdens førende forskningsmiljøer i forståelsen af, hvordan dyr fungerer.

Tobias Wang har gennem, årene modtaget en række bevillinger fra Det Frie Forskningsråd | Natur og Univers, som har finansieret hovedparten af den forskning, som er beskrevet i denne artikel.

tet under fordøjelse, har imidlertid været genstand for megen debat blandt forskellige forskningsgrupper. Men Tobias' forskningsgruppe har kunnet vise, at tarmens vækst ikke bidrager synderligt, og at mavens syreudskillelse heller ikke spiller en væsentlig rolle. Han har også med sine kolleger målt på de enkelte organers stofskifte under fordøjelse ved hjælp af skanninger med PET (positron emission tomografi) og dermed kunnet vise, at det særligt er tarmens stofskifte, som stiger under fordøjelsen. Det øgede stofskifte skyldes ikke energiomsætning i forbindelse med celledeling eller vækst. Derfor tyder meget på, at det er optagelsen af næringsstoffer over tarmvæggen, der koster. Optagelsen af næringsstoffer sker gennem specifikke transportmolekyler i tarmens celler, og Tobias forskningsgruppe ønsker nu at undersøge disse transportmolekylers aktivitet i større detalje.

Når kroppen snakker uden om hjernen

Den store forøgelse af stofskiftet og den samtidige stigning i tarmens næringsoptag skal naturligvis understøttes af hjertet, så der kommer tilstrækkelige mængder blod til fordøjelsesorganerne. Det er derfor ikke overraskende, at hjertets puls og slagvolumen øges kraftigt under fordøjelse. Også hos mennesket stiger pulsen under fordøjelse, hvilket er en af grundene til, at hjerteanfald optræder oftere efter et stort måltid. Pulsstigningen styres af det autonome nervesystem, som er den del af vores nervesystem, der regulerer de "ubevistede" funktioner i kroppen. Man har ret godt styr på, hvordan dette foregår ved, at nerver fra den forlængede marv (medulla oblongata) sender både hæmmende og stimulerende signaler gennem de forskellige dele af det autonome nervesystem.

Giraffens tårnhøje blodtryk

Tobias har været en af primusmotorerne i det aarhusianske girafprojekt – *The Danish Cardiovascular Giraffe Research Programme* (DaGiR). I dette projekt undersøger en stadig større gruppe forskere, efterhånden fra hele verden, hvordan giraffens kredsløb er tilpasset det meget høje blodtryk, der kræves for at sende blodet helt op til hovedet. Det står nu klart, at blodtrykket ved arteriernes indgang til giraffens hjerne er meget lig det tryk, som findes hos andre pattedyr, inklusiv menneskets. Giraffens høje blodtryk er derfor nødvendigt for at løfte blodet langt over hjertets niveau, når giraffen står med strakt hals.

Som en overraskelse har forskningsgruppen kunnet vise, at giraffens hjerte – modsat hvad der står i de almindelige lærebøger – ikke er større end hjertet hos andre pattedyr, når kropsvægten tages i betragtning. Tvært imod er giraffens hjerte faktisk en smule mindre end hos andre pattedyr, fordi hjertets væg er fortykket og dermed har en mindre radius.

Et andet af de primære formål for DaGiR var at undersøge, hvorfor giraffen ikke får en hjerneblodning, når den sænker hovedet for at drikke. I denne sammenhæng var det vigtigt at kunne indoperere måleudstyr, som kunne opsamle blodtryksdata, mens girafferne selv sænkede hovedet.

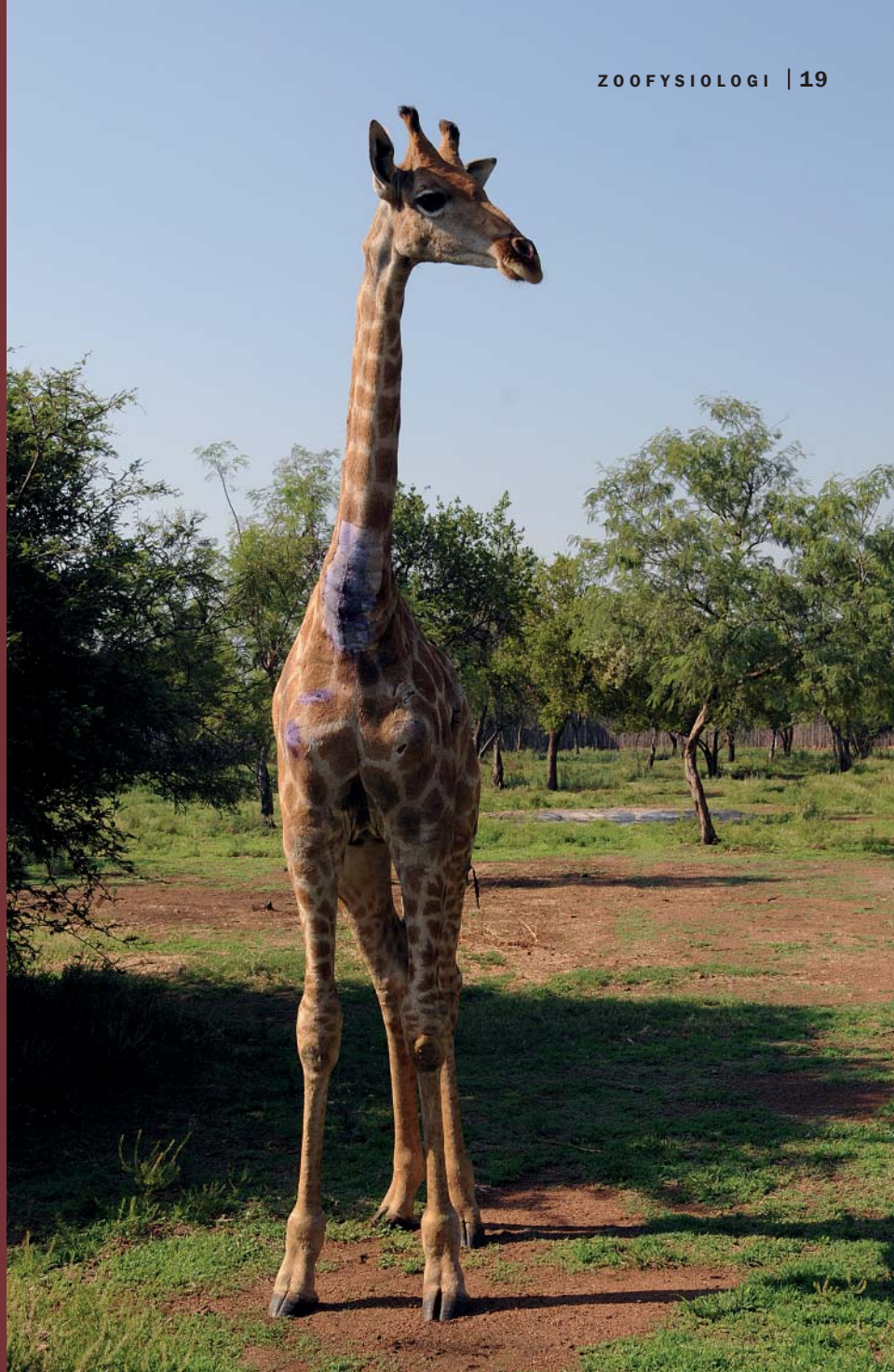


Foto: Tobias Wang

Men hos pytonslangen stiger pulsen også ganske markant, når man eksperimentelt forhindrer denne autonome regulering gennem hjernen. Det tolker Tobias og hans kolleger sådan, at der findes et hormon, altså et signalstof i blodet, der stimulerer hjertet direkte. I tråd med denne fortolkning stiger pulsen da også, når blodplasma fra fordøjende slanger sprøjtes ind i blodårene på fastende slanger. Det er nærliggende, at et sådant hormon udskilles fra fordøjelsesorganerne og afspejler derfor en interessant mulighed for, at kroppens individuelle organer populært sagt snakker sammen udenom hjernen. Man kan altså forestille sig, at tarmen og de andre fordøjelsesorganer udskiller hormoner, som direkte øger pulsen, uden at hjernen deltager i reguleringen og derfor heller ikke kan lukke ned for blodtilførslen. Denne type fysiologisk regulering repræsente-

rer lidt af et paradigmeskift i forståelsen af, hvordan kroppen fungerer. Den traditionelle antagelse er nemlig, at hjernen spiller en central rolle i alle disse ubevidste processer. I de senere år er det imidlertid blevet klart, at de fleste organer faktisk producerer hormoner, hvilket antyder at denne form for kommunikation udenom hjernen kan være mere udtalt end hidtil erkendt – også hos mennesket.

Pytonslangens særlige hjerte

Udover de interessante studier af, hvordan hjertet reguleres via nerve- og hormonsystemet, har Tobias i samarbejde med svenske kolleger vist, at pytonslangens hjerte er specialiseret i forhold til andre slanger og krybdyr med hensyn til, hvordan blodet blandes i hjertet. Hos pattedyr og fugle er hjertekammeret (ventriklen) opdelt i to fuldstændigt adskilte kamre.

Foto: Lye Otani

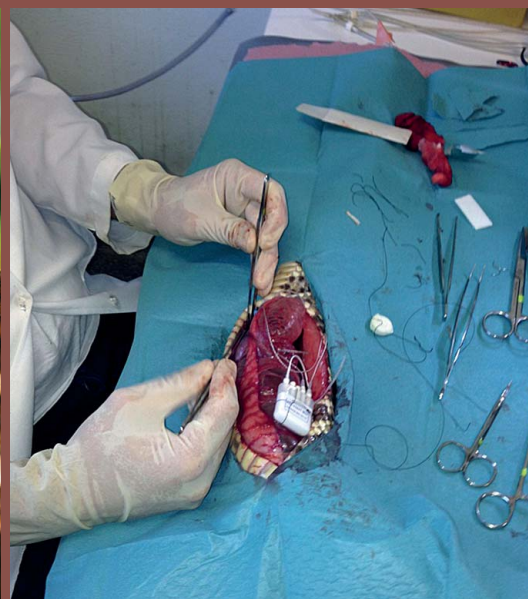


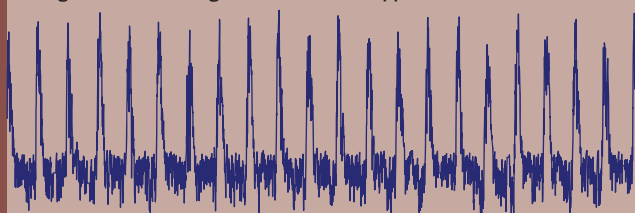
Foto: Cleo Leite

Ny teknologi – nye muligheder

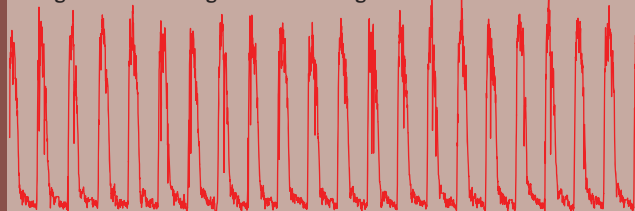
Den teknologiske udvikling, hvor computere, sensorer og batterier bliver stadig mindre, har revolutioneret vores muligheder for at foretage fysiologiske målinger. Det kan nu foregå ved hjælp af små implantater, som opereres ind under huden på dyr, som derefter sættes ud i den fri natur. Når dyrene skal have lov til at opføre sig naturligt, er det vigtigt, at man kan opsamle alle målingerne på dataloggere, som så tømmes, når dyrene fanges igen.

Med eksisterende udstyr er det muligt at måle blodtryk og blodgennemstrømning, men der findes allerede sensorer, der tillader måling af ilt, mælkesyre og pH, så indenfor kort tid, vil det være muligt at udføre mange samtidige målinger, der danner et ret komplet billede af dyrenes fysiologi. Et eksempel på målinger ses her →

Blodgennemstrømningen i den ene af kroppens to store arterier



Blodgennemstrømningen i den ene lungearterie



Det betyder, at det iltfattige blod fra kroppen ikke blandes med det iltrige blod fra lungerne. Hos krybdyr og padder er de to sider af hjertekammeret derimod ikke anatomisk opdelt, hvorved det iltede og det iltfattige blod kan blandes indeni hjertet, inden det løber ud i kroppen eller til lungerne.

Pytonslangens hjerte adskiller sig anatomisk en smule fra andre slangehjerter, men det er en lille forskel med stor fysiologisk betydning, idet der stort set ikke sker blanding af blodet i pytonslangens hjerte. Det giver en mere effektiv iltransport og tillader desuden, at pytonslangerne kan lave et meget højt blodtryk i kroppens arterier, mens lungerne modtager et lavt tryk, som vi også finder det hos mennesker. Netop et højt blodtryk lader til at korrelere med stofskifte. Det er således helt tydeligt, at fugle og pattedyr, som jo netop har et meget højt stofskifte, fordi de er varmblodede, har et højere blodtryk end de koldblodede krybdyr. Dog er relationen mellem tryk og stofskifte ikke så entydig hos pytonslangerne, da deres stofskiftetegn

under fordøjelse ikke overstiger de andre kvælerslanger, som også spiser store måltider. Tobias har derfor været interesseret i, om det høje tryk kunne være en tilpasning, der sikrer hjernens blodtilførsel, når pytonslangen rejser hovedet. Men det er næppe tilfældet, da andre lange slanger med en tilsvarende adfærd som anakondaer ikke har et funktionelt opdelt hjerte som pytonen. For tiden prøver Tobias at undersøge, om det opdelt hjerte hænger sammen med pytonslangernes unikke evne til at øge stofskiftet, når de lægger sig rundt omkring æggene og nærmest ruger dem ud som en fugl.

En udfordring ved den slags undersøgelser er imidlertid, at man ikke ved meget om, hvordan pytonslangens kredsløb reguleres og ændres under spontan adfærd i naturlige omgivelser.

Fra laboratoriet til den vilde natur

Netop den udfordring vil Tobias og kolleger nu tackle ved at flytte de fysiologiske undersøgelser ud af laboratoriet.

Grunden til, at man normalt udfører fysiologiske undersøgelser på i laboratoriet, er, at man her kan kontrollere og regulere forhold som ernæringstilstand, temperatur, luftfugtighed og andre ydre miljøfaktorer. Og det gør det lettere at fortolke de data, man opnår gennem målinger. Man søger desuden ofte at skærme dyrene mod forstyrrelser, da stress eller bare uro påvirker fysiologien.

Et grundlæggende problem med laboratorieforsøg er dog, at dyrene undersøges under forhold, der ikke har meget at gøre med den virkelighed, dyrene normalt oplever, og hvor den naturlige selektion udspringer sig. For at frigøre forsøgene på slanger fra laboratoriet trækker Tobias' forskningsgruppe på de erfaringer, han høstede under studier af giraffer. Til de undersøgelser havde forskerne udviklet sensorer, der blev indopereret i girafferne og løbende målte kropstemperatur og blodtryk, mens de bevægede sig frit omkring i en indhegning. Data fra sensorerne blev opsamlet i en datalogger og blev derfra sendt til en basisstation, der kunne modtage signalerne i en afstand op til 10 meter.

I samarbejde med brasilianske kolleger indsætter Tobias nu dataloggerne i klapperslanger, som udsættes i indhegninger med naturlige lys- og temperaturforhold, og han er involveret i et lignende samarbejde om krokodillernes kredsløb i Sydafrika. Disse studier giver verdens første langtidsmålinger af hjerte-kar-systemets funktion i noget kryb-



DET FRIE FORSKNINGSRÅD
DANISH COUNCIL FOR
INDEPENDENT RESEARCH

Artiklen bringes i samarbejde med Det Frie Forskningsråd | Natur og Univers.

Det Frie Forskningsråd dækker alle videnskabelige hovedområder og uddeler hvert år knap 1 mia. kr. til forskningsprojekter baseret på forskernes egne ideer. Det Frie Forskningsråd består af 84 anerkendte forskere udpeget på baggrund af deres høje faglige kompetence.

dyr, og det vil gøre det muligt at evaluere vekselvirkningen mellem ændringen i kropstemperatur og hjerte-kar-systemet under fordøjelsen. Men Tobias har ikke tænkt sig at stoppe her. Der udvikles nemlig til stadighed nye og bedre sensorer, som tillader stadigt flere fysiologiske målinger på fritlevende dyr. Fx regner Tobias med at kunne måle blodets iltindhold i løbet af de kommende år, og dermed vil man kunne beregne, hvordan det iltrige og iltfattige blod blandes i hjertet, mens dyrene fordøjer, jager eller hviler i solen for at øge kropstemperaturen. Tobias' vision er, at han indenfor det kommende årti vil kunne flytte mange af sine nuværende laboratorieforsøg til felten. Dermed vil han være med til at lægge grunden for en meget bedre mekanistisk forståelse af, hvordan dyr fungerer under helt naturlige forhold. ■

Videre læsning:

Tobias Wang m. fl: Grov-æderens tarm. *Aktuel Naturvidenskab* 4/2002.

Tobias Wang: Krybdyrenes halve hjerte og kredsløbets udvikling. I *25 Søforklaringer*, Aarhus Universitetsforlag 2014.

Videoklip m. Tobias Wang: www.youtube.com/watch?v=-LOumQigoU