

Slangers evne til at æde kæmpestore måltider efter lang tids faste kræver fysiologiske tilpasninger, som forskerne meget gerne vil forstå til bunds.
Foto: Shutterstock.



Om Forfatteren
Kristian Sjøgren,
videnskabsjournalist



Om forskerne
Tobias Wang er professor i zoofysiologi
tobias.wang@bio.au.dk



Emil Rindom er er fysiolog med speciale i stofskifteregulering og ansat som postdoc. rindom@bio.au.dk
Begge er ved Institut for Biologi, Aarhus Universitet.

SLANGER

GIVER UNIKT INDBLIK I REGULERINGS- PROTEINSYNTESSEN

Slinger har en usædvanlig evne til at sætte gang i kroppens proteinsyntese, allerede inden fordøjelsen er startet. Forskere mistænker, at et endnu ukendt tarmhormon er afgørende i processen, og da de fleste tarmhormoner er fælles på tværs af dyrearter, kan viden om dette måske være brugbar for mennesket.

Når en slange vrider kæberne af led for at sluge en mus eller en stor rotte, kan det være mange måneder siden, at den sidst fik noget at æde. I den periode har mange af slangens kropsfunktioner og fysiologiske processer været i dvale, for at slangen ikke skulle forbrænde en masse energi, som den ikke havde.

I takt med, at musen glider gennem slangens fordøjelsessystem, sker der dog noget helt unikt inde i alle slangens celler. Den slumrende proteinsyntese knirker i gang igen. Fra at have stået på vågeblus, mens slangen fastede, skal proteinsyntesen på dupperne igen. Musen skal fortæres, og indholdet af proteiner, fedtstoffer, vitaminer osv. skal fordeles ud i alle afkroge

af slangens krop fra snuden til hale-spidsen. Men allerede inden musen overhovedet er fordøjet, har slangen sat gang i proteinsyntesen, selvom der endnu ikke er noget at lave proteiner af. Det viser en ny dansk opdagelse, der både overraskede forskerne selv og har sat gang i en masse tanker om, hvad det kan have af betydning for ikke bare slanger, men også for mennesker.

»Vores opdagelse viser, at indtag af føde udløser en hurtig form for signalering i slangen, således at den sætter gang i proteinsyntesen, allerede inden den har optaget aminosyrer fra byttet. Det kan være årsagen til det fænomen, som alle, der har med slanger at gøre, kender, nemlig at slanger, der ikke har spist i mange måneder, kan risikere at dø, når de endelig æder. Årsagen kan meget simpelt være, at de sætter gang i proteinsyntesen for at kunne fordøje måltidet, men at den energetiske omkostning ved nedbrydning og genopbygning af egne proteiner simpelthen slår slangen ihjel,« forklarer en af forskerne bag opdagelsen, professor Tobias Wang fra Biologisk Institut ved Aarhus Universitet.

Fejl i laboratoriet var ikke en fejl

Proteinsyntesen er helt essentiel for alle levende organismer. Det gælder fra de encellede mikrober i en spildevandsprøve til elefanterne på savannen eller for den sags skyld for egetræerne i Marselisborg Skovene. I slangen – og i alle andre levende organismer – er det proteinsyntesen, der sørger for, at den indtagne føde kan omdannes til nye proteiner og dermed vækst af muskler og andre organer. Når en slange spiser ét kilo mus, bliver det til cirka 500 gram ekstra slange, men først skal hele musen fordøjes, og alle musens proteiner skal nedbrydes for så at blive genopbygget som slangeproteiner.

Til sammenligning omdanner pattedyr som os næsten alt det, vi spiser, til energi, og kun meget lidt bliver arkiveret i musklerne.

I studierne af slangens fordøjelse har forskerne fra Aarhus Universitet undersøgt, hvordan slangens proteinsyntese reagerer i perioden umiddelbart efter indtag af føde. Forskerne injicerede et stof, der hedder puromycin, i slangens blodbane, og efter et par timer udtog de vævsprøver fra slangens organer. Puromycin sætter sig på de ny-producerede proteiner. Ved at



Emil Rindom og specialestuderende Katja Bundgaard i gang med en operation. Foto: Tobias Wang.

Når slanger spiser

I slanger, og for den sags skyld også i mennesker, består fordøjelsessystemet af en mund, svælget, maven, bugspytkirtlen og galdeblæren, tyndtarmen og tyktarmen. Der er dog forskelle mellem slanger og mennesker. Når slangen skal sluge et bytte, der nogle gange er meget større end slangens eget hoved, gør slangen som eksempel det, at den lader sin kæbe gå af led, så den kan sluge noget, som for et menneske ville svare til at sluge en hel vandmelon. I modsætning til mennesker og de fleste andre pattedyr tygger en slange heller ikke sin mad, men lader den glide i sin helhed ned gennem svælget.

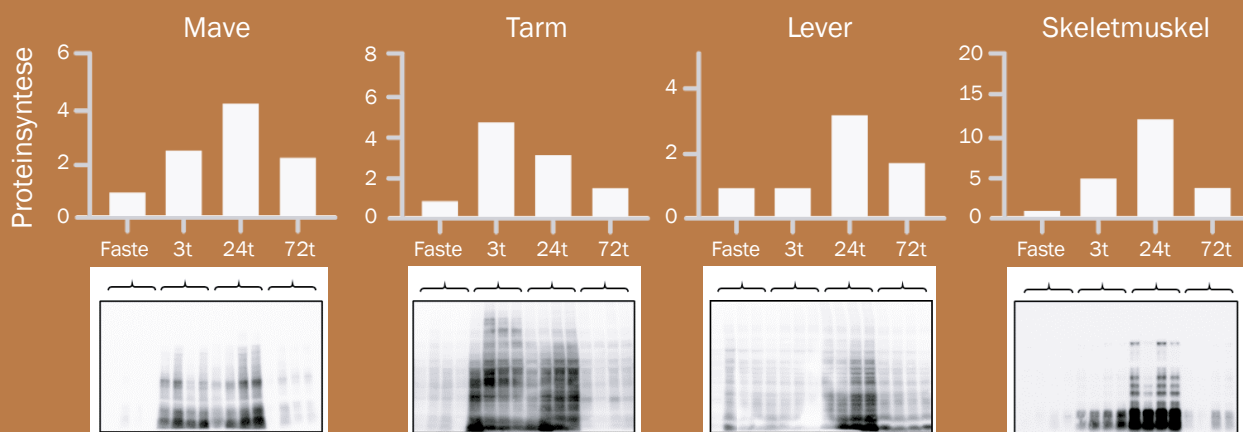
I maven udskiller slangen saltsyre, som går i gang med at nedbryde hele det spiste bytte. I saltsyrens samarbejde med enzymer og rytmiske sammentrækninger af mavemuskulaturen bliver byttet opløst til en tyktflydende væske, der med tilføjelse af baser fra



Foto: Shutterstock

bugspytkirtlen og galdeblæren bliver gjort mindre sur, så den ikke beskadiger resten af fordøjelsessystemet på sin videre rejse. Bugspytkirtlen og galdeblæren udskiller også enzymer, der kan nedbryde de enkelte komponenter som proteiner, fedtstoffer og sukre i det nu opløste bytte. Næringsstofferne skal frigives, for at de kan være tilgængelige for slangen.

I tyndtarmen bliver næringsstofferne i den flydende masse optaget over tarmvæggen til blodbanerne, som står for at transportere dem rundt i kroppen. Når væsken i tyndtarmen er tømt for næringsstoffer, fortsætter den til tyktarmen, der tømmer den for vand, inden alt det, som slangen ikke kunne bruge til noget, forsvinder ud i den anden ende. For nogle slanger er det nok at spise én gang om året.



Figuren viser den relative stigning i proteinsyntesen under faste i skeletmusklerne (til højre). Allerede tre timer efter, at slangen har slugt byttet (en mus, der vejer cirka 15 % af slangens kropsvægt), stiger proteinsyntesen knap fem gange og når helt op på 13 ganges stigning ved 24 timer. Den tidlige stigning ved tre timer er interessant, fordi slangen på det tidspunkt næsten ikke har startet fordøjelsen af musen, og der er derfor ikke optaget aminosyrer over tarmen til blodet. Stigningen i proteinsyntesen sker derfor gennem øget nedbrydning og opbygning af proteiner i musklerne. Illustration: Emil Rindom.

måle mængden af puromycin-mærkede proteiner i de forskellige væv kunne forskerne derfor få overblik over, hvor meget gang der var i proteinsyntesen i netop den periode, hvor puromycinen cirkulerede rundt i blodet. Målingerne blev foretaget på fastende slanger, før, under eller efter slangerne åd en mus.

Tobias Wangs kollega, postdoc Emil Rindom, stod for forsøgene og analyserne, og da han præsenterede forsøgsprotokollen for professoren, blev Tobias Wang lettere irriteret over, at den unge kollega havde brugt de dyrebare ressourcer på at undersøge slangerne, allerede tre timer efter de havde ædt. Den gamle professor vidste jo, at føden på det tidspunkt stadig ligger helt ufordøjet i maven. Der var derfor ingen grund til at spille tid på de målinger.

»Jeg var overbevist om, at der ikke kunne være sket noget med proteinsyntesen allerede efter tre timer. Musen er jo slet ikke fordøjet på dette tidspunkt, så hvordan i alverden skulle der kunne være gang i proteinsyntesen? Men Emils målinger viste, at der var meget store stigninger, og så måtte vi jo finde en forklaring på det,« forklarer Tobias Wang.

Ukendt signal sætter gang i proteinsyntesen

Studierne med puromycin viste, at der i alle slangens organer og væv kommer gang i proteinsyntesen, allerede inden musen er fordøjet. Der må altså blive udsendt et signal et eller andet sted inde i slangen, og det signal sætter gang i proteinsyntesen med en forventning om, at der lige om lidt vil være aminosyrer nok til produktionen af alle de proteiner, som slangen skal bruge. Forskerne kunne også se, at når de afsnørede mavesækken fra tarmen, stoppede signalet, og proteinsyntesen forholdt sig i ro. Det fik forskerne til at konkludere, at musene faktisk har meget lidt at gøre med igangsætningen af proteinsyntesen, men at det skyldes noget andet – måske signalet fra et tarmhormon.

»Tarmhormonerne er en oplagt mulighed, men vi ved ikke, hvilket tarmhormon der eventuelt kan have den stimulerende effekt på proteinsyntesen. Det undersøger vi selvfølgelig nærmere,« siger Tobias Wang.

Til gengæld er det vist, at når proteinsyntesen går i gang, er det med en intention om vækst. Da der endnu ikke er en forsyning af nye aminosyrer fra musen til at bygge slangeproteiner, gør slangen for det

første det, at den nedbryder sine egne proteiner for at have nogle aminosyrer at bygge noget som helst med. For det andet suger cellerne aminosyrer ud af blodet, så koncentrationen af aminosyrer i blodet falder. Alt det kunne forskerne se i deres analyser.

»Det nye her er, at der sker en meget hurtig omrokering af proteiner, allerede inden aminosyrerne optages fra byttet. Vi havde forventet, at proteinsyntesen ville stige under fordøjelsen, fordi så mange fysiologiske processer igangsættes, men den kolossale omrokering af protein tidligt i fordøjelsen var en overraskelse. Den anden nye opdagelse er, at det ikke bare gælder for maven, tarmen og de associerede organer, men også i skeletmuskulaturen, der ligeledes øger proteinsyntesen, allerede inden aminosyrerne optages fra føden,« forklarer Tobias Wang.

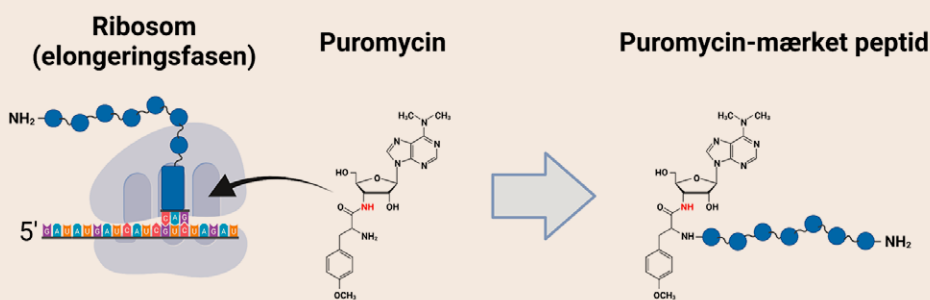
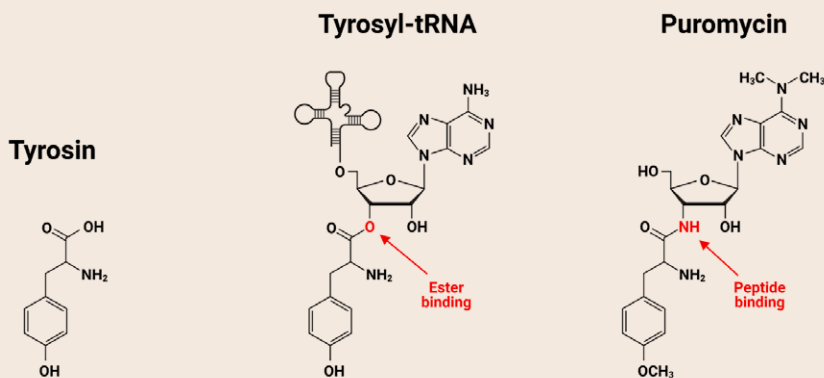
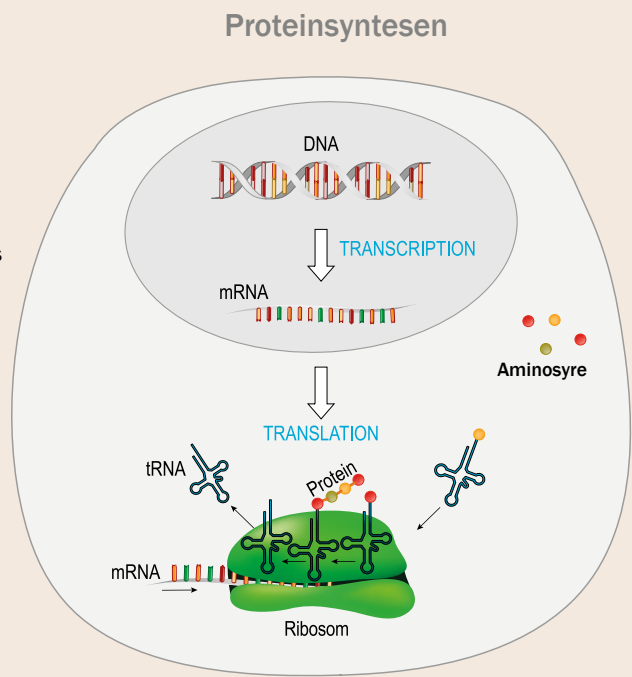
Mennesker og slanger kan dø af at få noget at spise

Tobias Wang fortæller, at en amerikansk forskningsgruppe faktisk tidligere har plæderet for konceptet "pay before pumping", altså at slanger har en stor energetisk omkostning tidligt i fordøjelsesprocessen, før de kan optage næringsstoffer fra føden. Den danske forsknings-

Sådan måler forskere proteinsyntesen

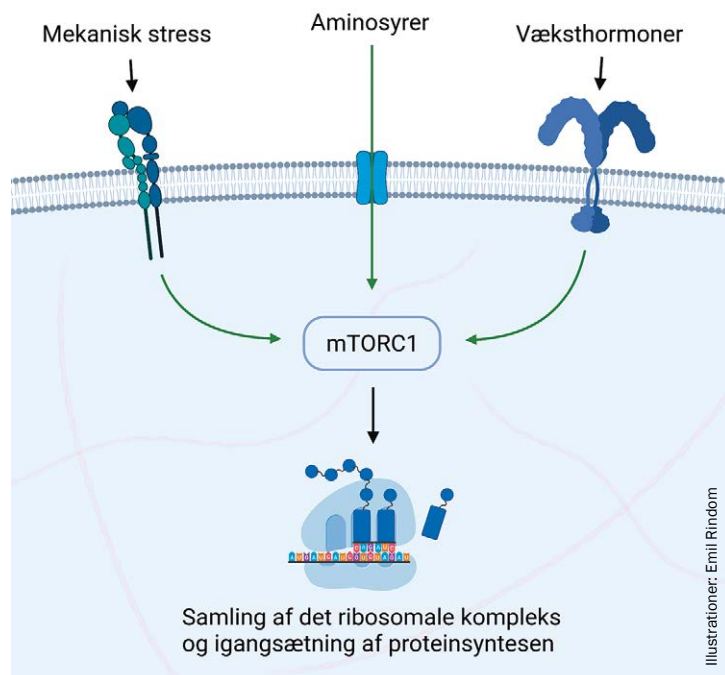
Proteinsyntesen betegner helt overordnet den proces, hvor kroppen bygger proteiner ved at sætte aminosyrer sammen i lange kæder på baggrund af den information, der er kodet i DNA'et. Informationen i DNA'et i cellekernen aflæses i form af messenger-RNA (mRNA), som transporteres ud af cellekernen, hvorefter cellens proteinfabrik, ribosomet, afkoder informationen og bygger proteinstrengen. Selve proteinsyntesen kan inddeles i faser:

- Initieringen, hvor ribosomet, der er et stort kompleks bestående af proteiner og RNA, samles omkring mRNA-strengen.
- Elongeringen, hvor aminosyrebærende tRNA (transfer RNA) binder sig til specifikke sekvenser på mRNA-strengen og afleverer deres aminosyre til den nu voksende proteinkæde.
- Termineringen, hvor en specifik sekvens i mRNA-strengen, der fungerer som stop-signal (et såkaldt stop codon), når ribosomet. Herved frigøres det nu færdige protein, og ribosomet skilles igen fra mRNA-strengen.



I forsøgene, der ligger bag de nye opdagelser, brugte forskerne et stof kaldet puromycin – et antibiotikum med en kemisk struktur, der er analog til et tRNA-molekyle bundet til aminosyren tyrosin. Når puromycin injiceres i slangens blodbane, vil det fordeles til alle væv og kunne indgå i elongerings-fasen af proteinsyntesen i stedet for en tyrosinbærende tRNA. Puromycin mangler imidlertid den tyrosin-bærende tRNA's esterbinding og kan derfor ikke processeres som et normalt tRNA i ribosomet. Når puromycin binder sig til den voksende proteinkæde i stedet for tyrosin, resulterer det i en præmatur terminering af proteinsyntesen, hvorved den nu puromycin-mærkede proteinkæde frigives fra ribosomet.

De puromycin-mærkede proteiner kan efterfølgende findes og kvantificeres ved simpel visualisering af antistoffer, der er specifikke for puromycin – en større mængde puromycin-mærkede proteiner svarer til en højere proteinsynteserate i den tid, hvor puromycinen var tilstede i blodet. Forskerne gentog forsøget i henholdsvis fastende og fordøjende slanger og kunne derved sammenligne mængden af puromycin-mærket protein mellem de forskellige grupper.



Figuren viser, at proteinsyntesen kan sættes i gang efter påvirkning af én eller flere udefrakommende faktorer. Blandt de bedst beskrevne igangsættende faktorer er:

- 1) mekanisk stress, eksempelvis oplevet i musklerne i forbindelse med fysisk aktivitet, eller i fordøjelsessystemet i forbindelse med fyldning af mave og tarm,
- 2) blodbårne aminosyrer, der stammer fra optagelsen af fordøjede fødeemner, og
- 3) væksthormoner som insulin eller insulin-like-growth factor1 (IGF1).

Fælles for alle disse faktorer er, at de aktiverer protein-komplekset mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1), der stimulerer samling af det ribosomale kompleks og igangsættelse af elongeringsfasen af proteinsyntesen.

gruppe har tidligere afvist teorien igennem en række elegante studier, men må nu erkende, at der ser ud til at være noget om snakken.

»Vi tror, de amerikanske forskere har ret, om end af de forkerte grunde,« kommenterer Tobias Wang lakonisk.

Opdagelsen af den meget tidlige igangsættelse af proteinsyntesen har store implikationer for forståelsen af fordøjelse hos slanger, men kan også vise sig at være vigtig for mennesker.

Starter vi med slangerne, så antyder resultaterne, at hvis en slange æder efter langvarig faste, er den nødsaget til at nedbryde nogle af sine egne proteiner, før den kan få adgang til proteinerne og aminosyrerne i føden. Den omkostning kan blive så omfattende, at slangen dør af det.

»Det ved alle, der har slanger, omend det ikke er særligt veldokumenteret i den videnskabelige litteratur.

Det er således velkendt, at det er farligt for slanger at få for meget at æde, hvis de ikke har ædt længe. Det er også et fænomen, som vi gerne vil undersøge lidt nærmere i naturen, og som vi har igangsat et forskningsarbejde i Afrika for at undersøge,« siger Tobias Wang.

Fænomenet i slanger kan også være relevant for mennesker. Der findes i den sundhedsfaglige verden et begreb, der kaldes for "re-feeding syndrome", hvor mennesker, der har været voldsomt udsultede i lang tid, bliver endnu dårligere eller dør, når de endelig får noget at spise – præcist som man ser det med slanger. Fænomenet blev observeret i slutningen af anden verdenskrig, da russiske soldater befriede fanger fra koncentrationslejre i Østeuropa. Her døde en del af de udsultede kz-fanger, så snart de fik noget at spise. Der findes lignende beskrivelser fra hungersnød i Nordafrika og i forbindelse med ekstrem anoreksi.

Tobias Wang advarer dog om at tro, at observationen fra slanger kan forklare det hele.

»Det er et kompliceret syndrom, for der er også forstyrrelser i vandbalancen, ionbalancen og kaliumbalancen. Det skyldes ikke kun omkostningen ved at øge stofskiftet i forbindelse med at spise. Det er ikke så simpelt, men omrokering af proteiner er formentlig en del af forklaringen,« siger han.

Kan være relevant ved sygdom

Er der den formodede kobling, kan den til gengæld have klinisk relevans for mennesker.

En interessant betragtning ved slangernes fordøjelse er nemlig, at de begynder at syntetisere muskelproteiner, allerede inden musen er fordøjet. Sådan er det ikke med mennesker eller med andre pattedyr. Hos os skal der være fysisk aktivitet, for at musklerne kan vokse. Det ved alle, der gerne vil være speedo-klar til sommerferien. Vi kan ikke bare spise os til store muskler.

Når vi ikke er fysisk aktive, forsvinder vores muskler derimod i rasende fart. Det ser man blandt andet hos personer, der er sengeliggende i lang tid. Deres muskler forsvinder, på trods af at de selv som sengeliggende formentlig bevæger sig meget mere end slangen, der får større muskler uden at gøre noget som helst udover at æde.

Faktisk behøver mennesker ikke at være sengeliggende for at miste muskelmasse. Det gør vi alene ved at blive ældre. Vi mister også ofte muskelmasse i forbindelse med sygdom, eksempelvis kræft. Selve tabet af muskelmasse i forbindelse med kræftsygdom er i sig selv prognostisk for sygdomsforløbet. Kræftpatienter, der inden diagnosen var veltrænede med større muskler, klarer sig nemlig generelt meget bedre end kræftpatienter, der inden diagnosen var utrænede.

Her bliver koblingen mellem slangers fordøjelse og mennesker rigtig

interessant. Tobias Wang og Emil Rindom håber nemlig, at der er en mulighed for i slanger at identificere det eventuelle tarmhormon, som aktiverer proteinsyntesen og opbygger musklerne uden fysisk aktivitet. Kan forskerne identificere tarmhormonet, er det overvejende sandsynligt, at det også findes i mennesker. De fleste tarmhormoner er nemlig velbevaret på tværs af alle dyrearter. De bliver blot udtryk stærkere i nogle dyr end i andre.

Tobias Wang formulerer det således, at alle dyr render rundt med den samme "værktøjskasse" af proteiner. Nogle dyr har en stor sav, men en mindre svenskøgle, mens andre dyr har en lille sav og en stor svenskøgle. Pointen er, at alle dyrene har de samme værktøjer. Deres effekt er den del, som varierer fra art til art.

»Det er ikke sådan, at der ligger noget helt andet i slangens værktøjskasse, som ikke findes i vores. Derfor kan vores opdagelse vise sig at være særdeles spændende. Kan vi identificere det tarmhormon i slanger og derefter i mennesker, kan vi også finde ud af, hvordan vi muligvis kan stimulere protein-



Hvis forskerne kan identificere det tarmhormon, de mistænker for at aktivere proteinsyntesen hos slanger, vil dette tarmhormon sandsynligvis også findes hos mennesker. Og det vil potentielt kunne give dem ideer til muskelopbyggende behandlinger, der kan komme mange forskellige patientgrupper til gode. Foto: Tobias Wang.

syntesen hos sengeliggende og/eller kræftsige patienter, så vi kan forhindre tabet af muskelmasse. På den måde vil mange patienter kunne klare sig bedre gennem sygdomsforløbet,« forklarer han. Faktisk har Tobias Wang og Emil

Rindom netop nu modtaget en større bevilling fra Novo Nordisk Fonden til at undersøge reguleringen af proteinsyntese og muskelfunktion i både fordøjende slanger og patienter sammen med forskere på Aarhus Universitetshospital. ■

Videre læsning

Læs mere om Tobias Wangs forskning i slanger:

Grovæderens tarm:
Aktuel Naturvidenskab
nr. 4-2002

Slangens hemmeligheder:
Aktuel Naturvidenskab
nr. 6-2015

SOS - kære gymnasielærer: IT-branchen mangler kvinder

For at inspirere unge piger til at vælge en karrierevej inden for IT, tech og software, har vi i samarbejde med House of Code, Hesehus og Universal Robots udviklet en række gratis workshops i Odense i 2022. Her kan deltagerne smage på, hvad kunstig intelligens er, hvordan man koder en hjemmeside, bygger et computerspil og meget andet. Tilbuddene ligger i tidsrummet 17-19, og pizza er inkluderet.

IT er for alle, og det er afgørende at kvinders stærke og komplekse hjerner også kommer i spil, når vi udvikler verdensændrende teknologier, software, innovation m.m.

Så spred budskabet til dine kvindelige elever, din datter, din niece m.fl. og hjælp med at skabe mere diversitet inden for STEM-området.

For mere information og tilmelding www.sdu.dk/gogirls

Ved spørgsmål, tøv ikke med at kontakte os på:
65 50 73 34 eller mhoy@tek.sdu.dk