

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

PREDDIPLOMSKI SUDIJ BIOLOGIJE



SEMINARSKI RAD:

MODEL EKSTREMNIH FIZIOLOŠKIH REGULACIJA

MENTOR: doc. Zoran Tadić

IZRADILA: Jasenka Njavro

DATUM: 18. rujna 2008.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	3
2. RAZRADA.....	4
3. ZAKLJUČAK.....	9
4. LITERATURA.....	10

UVOD

Istraživanje regulatorne biologije na kralježnjacima je ograničeno istraživanjima dobivenih na sisavcima, koji proizlazi iz njihova načina života, temeljen na učestalijim, ali manjim obrocima hrane. Suprotno, predatorske zmije se hrane ogromnim količinama, ali je period između dva obroka puno veći. Za vrijeme hranjenja, juvenilnim pitonima se naglo povećava stopa metabolizma i sekrecije, aktiviraju se enzimi i transportni proteini i dolazi do rasta tkiva. Ovi odgovori onemogućavaju testiranje ekonomične hipoteze o evoluciji regulacije. Zajedno sa drugim eksperimentalnim prednostima, ove osobine juvenilnih pitona se preporučuju kao ekvivalentnim aksonima lignje u kralježnjačkoj regulatornoj biologiji.

U povijesti biologije pokazalo se iznimno važno pravilno odabiranje prikladnog modela, kao što su npr. aksoni lignje, prsni mišići goluba, bubreg vrste *Necturus* i *Drosophila*, kako bi omogućili istraživanja na membranama, oksidativnom metabolizmu, funkcioniranju bubrega i populacijskoj genetici. Ovi modeli se razlikuju po preuveličanim strukturama ili odgovorima, ili po eksperimentalnim pogodnostima što omogućava lakše istraživanje fenomena. Nakon otkrivanja fenomena u određenoj vrsti koja predstavlja model, moguće je osmisлити slične eksperimente i za vrste kao što su sisavci ili ljudi, sa većim eksperimentalnim poteškoćama, ali zato i sa većom praktičnom vrijednošću.

Kralježnjačka regulatorna biologija upravo treba jedan takav model. Mnogi procesi su regulirani različitim vremenom uzimanja hrane: brzi odgovori uključuju otpuštanje gastrointestinalnih hormona, lučenje sekreta, regulaciju transportera nutrijenata i hidrolaza u crijevima, i povećanje stope metabolizma usporedno sa probavom; spori odgovori na kronično povećanje uzimanja hrane (kao što su npr. prilikom laktacije, popratni atletskim načinom života, ili na produkciju topline u hladnom okruženju) uključuju rast srca, bubrega, jetre i crijeva, i adaptacije pulmonalnih i kardijalnih funkcija.

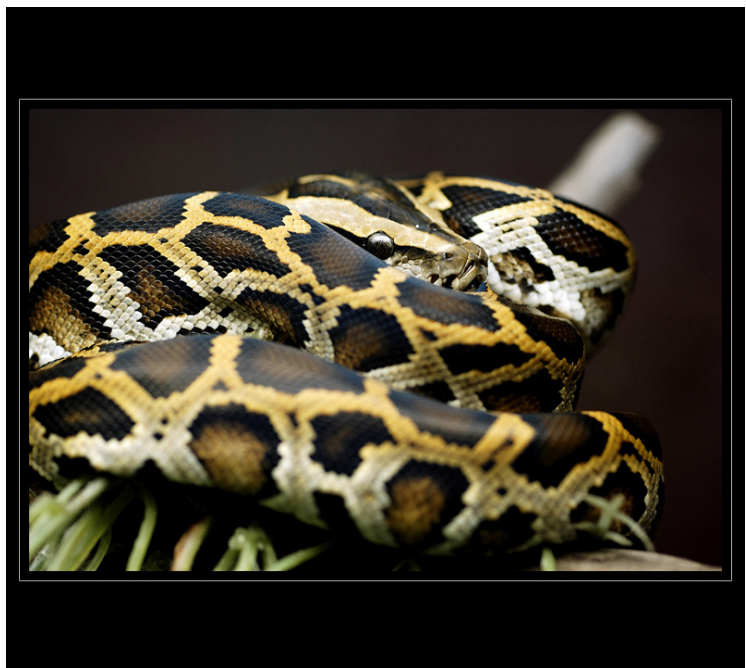
Ljudi i tipični modeli sisavaca (miševi, štakori i zečevi) su adaptirani na konzumaciju čestih malenih obroka. Zbog toga crijeva najčešće sadrže hranu i nema većih fluktuacija između opterećenja crijeva i metaboličkih procesa. Kao rezultat, regulatorni odgovori su evoluirali kako bi obuhvatili samo najnužnije faktorske raspone, čineći ih težim za eksperimentalno proučavanje, unatoč njihovoj fiziološkoj i kliničkoj važnosti.

RAZRADA

Novi kralješnjački model, koji pokazuje puno veće regulatorne odgovore, bio bi koristan iz dva razloga. Prvi je da unaprijedimo saznanja regulatornih fenomena, kao što su rast organa i atrofija ili signalni putovi za otpuštanje hormona. Drugi je razlog da razumijemo samu evoluciju regulacije. Iako su mnogi biološki parametri regulirani reverzibilno, neki ne odgovaraju na promjene uvjeta. Primjerice, mase bubrega i crijeva kod sisavaca variraju ovisno o količini konzumirane hrane, dok to nije slučaj kod gušterače i mozga. Slično tome i aktivnost intestinalne saharaze, ali ne i eritrocitnih enzima, varira ovisno o količini unešene hrane. Mogu li ovi kontrastni rezultati ovisiti o relativnoj potrošnji na održavanje komponenta stalnima u usporedbi sa sintezom u datom momentu? Testiranje ovih evolucijskih hipoteza zahtijeva adekvatan sustav u kojemu se potrošnja za održavanje u usporedbi sa periodičnim sintetiziranjem određenih bioloških tvari može odvojeno mjeriti i identificirati.

Takav model se morao tražiti među vrstama koje su adaptirane na konzumiranje velikih obroka na duge intervale, kao što su npr. lav, vuk ili neke vrste dubokomorskih riba, žabe, gušteri, kornjače i zmije. Ispostavilo se da je obećavajući model vrste zmija koje vrebaju plijen iz zasjede. Studije takvih zmija pokazale su da je masa plijena, progutana bez žvakanja u jednom zalogaju, jednaka prosječno četvrtini mase tijela zmije i doseže do čak 1,6 puta mase zmije. Tipičan period hranjenja u takvih zmija u divljini iznosi jedan do dva mjeseca, ali može doseći i do godine dana.

Studije su rađene na burmanskome pitonu, *Python molurus*. Odrasli su jedne od najvećih zmija, dosežući 6.5 m i težući 100 kg, a konzumiraju velike sisavce, uključujući čovjeka. Međutim, mladi teže samo 0.1 – 1.0 kg, hrane se miševima i štakorima, popularni su kao kućni ljubimci, dostupni su komercijalno uzgajivačima i kao eksperimentalne



životinje posjeduju još mnogo osobina.

Nakon što proguta plijen, piton se smota i ostaje gotovo nepomičan (osim što duboko diše) tijekom idućih 5 do 11 dana koliko mu treba da probavi (većim obrocima treba više dana da se probave). Ta neaktivnost zapravo skriva jaku unutarnju metaboličku aktivnost. Slika 1 pokazuje veličine (izražene u faktorima) nekih regulatornih reakcija koje se u tom periodu događaju i uspoređuje ih s istim reakcijama u ljudi i glodavaca. Te se sve reakcije vraćaju na normalne razine kako životinja ide prema defekaciji.

Brzina pitonovog metabolizma, mjerena po potrošnji kisika (Vo_2), počinje rasti kroz 3 sata nakon hranjenja, na vrhuncu je nakon 1 do 2 dana i opada na normalne razine nakon 4 do 16 dana. Najveće vrijednosti Vo_2 su čak do 44 puta veće od normalnih vrijednosti Vo_2 za zmiје koje probavljaju obroke veličine svoje vlastite mase. Za usporedbu, najveći rast Vo_2 faktora nakon hranjenja izmjeren na sisavcima je 2.0 na psima.

Najveći izmjereni Vo_2 faktor za sisavce (izmjeren u bilo kojim uvjetima) je 45 za trkaće konje i to dok galopiraju, dakle, gotovo isti faktor kao i u pitona koji probavlja. Ipak, konji mogu galopirati samo nekoliko minuta dok piton zadržava povišene Vo_2 razine do 2 tjedna. Objašnjenje za tako visok Vo_2 u pitona nije samo visoka vrijednost apsolutnog Vo_2 , nego i sporost metabolizma - metabolizam sisavca slične veličine i iste tjelesne temperature radi otprilike 13 puta brže. Visoke vrijednosti Vo_2 tijekom probavljanja kod pitona su takve zbog zahtjevnih metaboličkih procesa kao što su ispuštanje gastrointestinalnih izlučevina, povećavanje količine enzima i prijenosnika i stimulacija ubrzanog rasta organa. Izlučivanje klorovidične kiseline uzrokuje pad želučanog pH sa 7 na 1 u jednom danu i na toj razini ostaje idućih tjedan dana (kod ljudi je to samo nekoliko sati). Na crijevnim resicama, aktivnost enzima amino-oligopeptidaza i glukoze i aminokiselinskih transportera povišavaju se za faktorom izraženo, 5 do 40 kroz 1 do 3 dana. Tanko crijevo se udvostručuje u suhoj i mokroj masi u roku od jednog dana, i to u velikoj mjeri zbog šesterostrukog produženja mikrovila i udvostručenja volumena mukoznih stanica. Također, kroz 1 do 3 dana, želudac, jetra, gušterača, srce, pluća i bubrezi povećavaju se 100 posto. Dok je rast tankog crijeva, želuca, jetre i gušterače očito povezan s ulogom u probavi, isprva iznenađuje to što također rastu i srce, pluća i bubrezi. U svakom slučaju, i ti organi pojačano rade tijekom probavljanja. Povećana potrošnja O_2 i izdisanje CO_2 zahtjevaju da se puls, protok krvi i zraka povećaju 3

do 5 puta, a povećana proizvodnja metaboličkog otpada uzrokuje da i bubrezi izlučuju više. Svi se ti organi vraćaju u normalu nakon defekacije.

Rast organa i sinteza enzima i prijenosnika (transporters) zahtjeva biosintetičku (biosynthetic) energiju. Ipak, iako su svi ti procesi već započeli ili čak na vrhuncu dan nakon hranjenja, progutani štakor je još uvijek gotovo netaknut u utrobi zmije. Očigledno, energija i supstrati potrebni za rast i sintezu crpe se iz zmijine uskladištene energije, a ne štakorovog tijela. Crpljenje te energije očituje se u tome što se u jednom danu količina plazma triglicerida poveća 160 puta. Moguće je da plazma trigliceridi potječu od velike količine masnih naslaga u pitonovoj šupljini koje uzrokuju da plazma 1. dana promijeni boju od prozirne do mliječno bijele. Tako da pitoni koji probavljaju rade na principu mnogih sjevernoameričkih samoposlužnih benzinskih postaja: plati prije korištenja crpke.

Veliki VO_2 pokazuje kako pitoni zapravo plaćaju visoku cijenu kako bi probavili hranu. Djelomično je to zbog velikih obroka, jer se ukupna potrošnja prilikom probave (poznato kao i specifična dinamična aktivnost – SDA), koja se izračunava kao VO_2 standardne aktivnosti metabolizma objedinjenih tijekom perioda probavljanja, povećava linearno sa veličinom obroka. No ipak, relativni utrošak prilikom probave je također visok za bilo koju veličinu obroka, predstavlja ekvivalent od 32% utrošene energije za probavljanje hrane. Ovaj postotak, nazvan SDA koeficijent, iznosi 9% u ljudi, a proteže se između 4% i 17% za većinu kralješnjaka. Dakle, pitoni koji probavljaju hranu troše puno više energije u usporedbi sa ljudima.

Veliki utrošak energije je povezan sa prvobitnom potrošnjom prilikom biosinteze organa i proteina koji su atrofirali prilikom posta. Ljudi i ostali kralješnjaci održavaju razinu proteina i organe stalnima, pa ne trebaju ulagati energiju u te svrhe. Obratno, pitoni štede energiju, potrebnu za održavanje razina proteina i organa stalnima, tako da se vraćaju na prvobitno stanje nakon probave.

Mnoge druge vrste zmija se hrane po principu pitona: trošeći malo energije za lov, čekajući nepokretno u zasjedi i konzumirajući velike obroke dostatne na dugi period. S druge strane, postoje i vrste zmija koje se hrane slično kao čovjek: aktivno tražeći plijen i konzumirajući manje obroke u kraćim vremenskim razdobljima. Kako bi došli do valjanog zaključka, vršeno

je mjerenje stope metabolizma i utroška energije tijekom probave četiriju vrsta koje se rijetko hrane i četiriju vrsta koje se često hrane. Životinjama su dani obroci ekvivalentni 25% mase tijela.

Rezultat istraživanja pokazao je nedvojbenu fiziološku dihotomiju između dviju grupa zmija. Ova dihotomija je rezultat prehrambenih navika, a ne filogenetske povezanosti. Vrste koje se često hrane premašuju vrste koje se rijetko hrane u standardnim stopama metabolizma za faktor 2,1. Međutim, situacija je obratna kada je u pitanju relativna cijena probave (SDA koeficijent), i to za faktor 2,0. Također, vrste koje se rijetko hrane premašuju vrste koje se često hrane u povećanju VO₂ prilikom hranjenja za faktor 2,4. Ni u jednoj se vrsti koja se često hrani ne povećava unos pet proučavanih otopina pomoću crijevnih resica, niti suha ili mokra masa osam proučavanih organa. Međutim, u svih četiriju vrsta koje se rijetko hrane se povećava unos pet proučavanih otopina (za faktor 28), kao i masa tankog crijeva i jetre u svih četiriju vrsta, dok gušterača, bubrezi i želudac samo nekih vrsta. Tako vrste koje se rijetko hrane štede na održavanju stalnog stanja, dakle, nije im potrebno održavanje razine proteina i organa do slijedećeg obroka, već imaju nisku stopu metabolizma. S druge strane, oni troše mnogo na sintetiziranju početnih razina proteina što zahtijeva visoke regulatorne raspone za svaki obrok.

Od tih osam vrsta zmija, za dvije postoje najviše informacija o hranjenju u divljini: vrsta koja se često hrani, plamenac (*Masticophis flagellum*), i vrsta koja se rijetko hrani, sidewinder (*Crotalus cerastes*). Prva se hrani svakih deset dana sa plijenom koji dostiže 15% mase zmijinog tijela, dok se druga hrani svakih šest tjedana i to sa plijenom čija težina iznosi 25% mase zmije. Koristeći fiziološke parametre mjerene za svaku vrstu, standardna stopa metabolizma i utrošak prilikom probave (SDA), izračunata je suma utrošene energije kao funkcija perioda između dva obroka. Veliki dio energije na raspolaganju prelazi granice u periodu od četiri tjedna. Ukoliko je taj interval kraći od četiri tjedna, vrsta koja se rijetko hrani će utrošiti više energije nego ako je taj interval duži od četiri tjedana, zato što na taj način najefikasnije štedi energiju dugoročno gledajući. Ova izračuni se podudaraju sa promatranjima: plamenac je tijekom evolucije održao fiziološke prilagodbe na period od deset dana između dvaju obroka, dok se sidewinder fiziološki prilagodio periodu od šest

tjedana. Tako evolucija dopušta pojedinim vrstama da razviju određene biološke procese dok drugima ne.

ZAKLJUČAK

Po svim poznatim standardima zmije koje se rijetko hrane su iznimka u fiziologiji metabolizma. Pa ipak postoje još mnoge vrste koje dijele slične navike. I te druge vrste bi trebale biti zanimljive znanstvenicima kako bi se otkrili nove ekstremne fiziološke regulacije. Neke od tih vrsta su lavovi, vukovi, Komodo varani, neke abisalne ribe, životinje koje hiberniraju, ptice i kitovi koji migriraju na velike udaljenosti bez hranjenja, odrasli pingvini i albatrosi koji se ne hrane za vrijeme udvaranja ili inkubacije jaja.

Veliki regulatorni odgovori u usporebi sa čovjekom predlažu pitona kao modelnu vrstu. Nadalje, oni nude i druge prednosti osim kvantitativnih. Njihovi proteini pokazuju puno veću homologiju sa sisavcima nego što to pokazuju proteini vinske mušice ili lignje. Usprkos javnom mišljenju o pitonima kao opasnim životinjama, mladi pitoni su poslušni i postoji manja vjerojatnost od ugriza nego kod štakora, te su popularni kućni ljubimci. Komercijalno su lako dostupni, nisu ugrožene vrste, jeftiniji su, čistiji i lakši za održavanje. Legla dostižu veličinu do 100 jaja čime se postiže manja individualna genetička raznolikost koristeći srodnike. Svi ti razlozi idu prilog činjenici da mladi pitoni imaju veliki potencijal, te bi mogli postati ekvivalentni aksonima lignje u regulatornoj biologiji.

LITERATURA

1. Green, H. W.; *Snakes: The Evolution of Mystery in Nature*; California Press, Berkley, 1997.
2. Kleiber, M.; *The Fire of Life: An Introduction to Animal Energetics*; Wiley, New York, 1961.
- 3.