



HOE KOMT EEN SLANG AAN HAAR EXTRA LANGE LICHAAM?

John Mulley, docent Biologische Wetenschappen, Bangor Universiteit, Groot-Brittannië

De kermisfreakshows in het verleden zijn een bewijs van onze fascinatie voor ongewone dieren. Daar de meeste van de vierbenige zoogdieren met een vacht zoveel overeenkomsten vertonen, is het niet verwonderlijk dat we vaak juist de vreemde en wonderbaarlijke andere leden van het dierenrijk bekijken en onszelf afvragen: 'Waarom heeft een spin zo veel poten?' Of: 'Waarom zijn slangen zo lang?'

De antwoorden kunnen meestal worden gevonden door naar de evolutie en de genetica te kijken. We moeten dus bestuderen hoe dieren zich hebben ontwikkeld, zodat de vorm en de indeling van hun lichamen gevormd worden als ze zich uit embryo's ontwikkelen, hetgeen een onderdeel is van de evolutionaire ontwikkelingsbiologie. Als we willen weten waarom een slang zo lang is, moeten we dus kijken naar een slangenembryo.

Een groep onderzoekers van het Instituto Gulbenkian de Ciência in Portugal heeft dat recentelijk gedaan. Ze vonden dat één gen in het bijzonder een sleutelrol speelt bij het vormen van het extra lange lichaam van de slang. De onderzoekers waren in staat om dit te bewijzen door hetzelfde gen in muizen aan te zetten tot de ontwikkeling van dieren met een lichaam dat veel langer is dan normaal.

Er zijn in principe twee manieren waarop een gewerveld dier een lang lichaam kan ontwikkelen: door de wervels langer te maken (zoals in de nek van een giraf), of door het aantal wervels te vergroten (zoals in de nek van een gans). Deze verlenging kan in de nek, de romp of de staart plaatsvinden.

HOW THE SNAKE GOT ITS EXTRA LONG BODY

John Mulley, lecturer in Biological Sciences, Bangor University, United Kingdom

The fairground freakshows of the past are a testament to our fascination with unusual animals. Given the similarities between most furry, four-legged mammals, it's not surprising that we often look at the more weird and wonderful members of the animal kingdom and ask questions like 'Why does a spider have so many legs?' or 'Why are snakes so long?'

The answers can usually be found in evolution and genetics. More specifically, we need to study how animals have evolved so that the shape and layout of their bodies are formed as they grow from embryos (part of evolutionary developmental biology or "evo-devo"). If we want to know why a snake is so long, we need to start looking at snake embryos.

One group of researchers from the Instituto Gulbenkian de Ciência in Portugal has done just that. They found that one gene in particular plays a key role in shaping the snake's extra-long body. The researchers were able to prove this by turning on the same gene in mice to produce animals with much longer than normal bodies.

There are basically two ways a vertebrate animal can evolve a long body: by increasing the size of vertebrae (as in a giraffe's neck) or increasing the number of vertebrae (as in a goose's neck). This increase can take place in the neck, the trunk or the tail.

In the case of snakes, their extreme length is a product of a longer trunk, as shown by the large number of vertebrae possessing ribs. These continue to grow far beyond what is typical for other reptile embryos thanks to the faster vertebrae formation

In het geval van slangen is hun extreme lengte het resultaat van een langere romp, zoals blijkt uit het grote aantal wervels met ribben. Deze toename is groter dan wat normaal is voor andere reptielenembryo's, dankzij de snelle vorming van wervels tijdens de ontwikkeling van het slangenembryo en de ongewone Hox-genen bij slangen, die bepalen welk type wervels er ontstaan.

Slangen en muizen: meer overeenkomsten dan je zou denken.

De onderzoekers wisten al dat muizen met mutaties in een gen genaamd Gdf11 een langere romp hebben, evenals een ongebruikelijk groot aantal cellen in hun staarten. Deze cellen laten een verscheidenheid aan genen zien, met inbegrip van de genen die betrokken zijn bij de scheiding van de romp en de staart, zoals die in het embryo gevormd wordt. Dit suggereert dat de lichamen van deze mutanten een probleem hadden bij het beslissen wanneer te stoppen met het maken van rompwervels en wanneer te beginnen met het maken van een staart. De onderzoekers dachten dat deze Gdf11-mutant mogelijk inzicht zouden kunnen geven in de onderliggende processen die spelen bij de lichaamsverlenging van slangen.

Het gemuteerde Gdf11-gen is vergelijkbaar met een ander gen dat wordt gevonden in slangen en muizen en dat bekend staat als Oct4. Individuele genen werken zelden alleen en zijn gewoonlijk onderdeel van een groter netwerk van genen die samenwerken om signalen binnen en tussen cellen te verzenden en te ontvangen, en zo andere genen aan en uit zetten. Op deze manier kan een enkele mutatie een groot effect hebben op een organisme, omdat het andere genen, later in het proces, kan beïnvloeden.

Extra lange muizen

De onderzoekers dachten dat een verandering in de manier waarop het Oct4-gen werd aan- en uitgezet verantwoordelijk was voor de evolutie van het lange lichaam van de slang, waardoor in embryo's meer rompwervels

during development, and their unusual 'Hox' genes, which determine which type of vertebrae develop.

Snakes and mice: closer than you might think.

The researchers already knew that mice with mutations in a gene called Gdf11 have longer trunks, as well as an unusual mass of cells in their tails. These cells express a variety of genes including those involved in the separation of the trunk and the tail as the embryo forms. This suggests these mutants' bodies had a problem in deciding when to stop making trunk vertebrae and when to start making a tail. The researchers thought that these Gdf11 mutants could potentially offer insights into the processes underlying body elongation in snakes.

The mutated Gdf11 is similar to another gene found in snakes and mice known as Oct4. Individual genes rarely work alone and are usually part of a wider network of genes that work together to send and receive signals within and between cells, turning other genes on and off. In this way, a single mutation can have a large effect on an organism because it can impact a number of other genes and processes downstream.

Extra-long mice

The researchers thought that a change in the way Oct4 was turned on and off, was responsible for the evolution of the snake's long body, causing embryos to make more trunk vertebrae. To test this theory, they manipulated the Oct4 gene in mice embryos and found that the animals did indeed grow more trunk vertebrae. They also found that the development of a longer trunk also affected the growth of the animals' limbs, suggesting a trade-off between the body parts.

The next step was to use available genome sequences of the king cobra (*Ophiophagus hannah*) and Burmese python (*Python molurus*) to try to identify the other pieces

werden gevormd. Om deze theorie te testen, manipuleerden ze het Oct4-gen in muizenembryo's en ontdekten dat de dieren inderdaad meer rompwervels vormden. Zij ontdekten dat het naast de ontwikkeling van een langere romp ook de groei van de ledematen van de dieren beïnvloedde, wat een compromis tussen de lichaamsdelen suggereert.

De volgende stap was om beschikbare genomesequenties van de koningscobra (*Ophiophagus hannah*) en de Birmaanse python (*Python molurus*) te gebruiken om te proberen de andere stukken slangen-DNA, die geassocieerd zijn met wervelgroei, te identificeren. Dit was moeilijk, omdat er sprake was van ontbrekende stukken in het genoom en omdat er problemen waren met het bepalen welke stukjes DNA gelinkt zijn met welke genen. Maar de onderzoekers konden veelbelovende stukjes DNA ontdekken die in muizen en in slangen hetzelfde waren, en die betrokken zouden kunnen zijn bij het reguleren van het Oct4-gen. Dit was inclusief DNA dat in slangen gerecombineerd leek te zijn, waardoor mogelijk zijn activiteit wordt beïnvloed.

Hoewel we nog steeds op zoek zijn naar de exacte veranderingen op DNA-niveau die aan deze processen ten grondslag liggen, helpt dit onderzoek een belangrijk stukje van de puzzel in te vullen hoe de slang zo'n lang lichaam ontwikkelde. Maar het is nóg spannender, want de onderzoekers denken dat het inzicht in hoe Oct4 en de daaraan gelinkte genen werken, kan verklaren hoe bepaalde reptielen hun staart kunnen regenereren.

Dit artikel is oorspronkelijk gepubliceerd in The Conversation op 9 augustus 2016 en is met toestemming van de auteur vertaald en opnieuw gepubliceerd in Litteratura Serpentina.

of snake DNA associated with vertebrae growth. This was difficult because there were gaps in the genome and problems identifying which bits of DNA were associated with which genes. But the researchers were able to catch tantalising glimpses of regions of DNA that were the same between mice and snakes and that may be involved in regulating the Oct4 gene. This included some DNA that seemed to have been rearranged in snakes, possibly affecting their activity.

Although we're still searching for the exact DNA-level changes underlying these processes, this study helps fill in an important piece of the puzzle of how the snake developed such a long body. Even more excitingly, the researchers think understanding how Oct4 and its associated genes work may prove vital to explaining how certain reptiles are able to regenerate their tails.

This article was originally published in The Conversation, August 9, 2016, and has been translated into Dutch and republished in Litteratura Serpentina with permission from the author