

ההורמון לֶפְטִין ופעולתו בפרות הרות וחולבות – כיוונים במחקר

אבי שמאי

המכון לבעלי חיים, מרכז וולקני, בית דגן

הקדמה

ב-1994 תואר ההורמון חדש אשר כונה לֶפְטִין (leptin=רזה). ההורמון זה הוא חלבון המיוצר בעכברים, על ידי גן הנמצא על כרומוסום 6. במצב של חסר לפטין נוצר עכבר המאופיין בתיאבון מוגבר, השמנה, רמות גבוהות של גלוקוז ואינסולין בדם, ייצור חום מוגבר ואי-פוריות. תיקון הפרעות אלה על ידי מתן לפטין חיזק את ההשערה, כי ללפטין השפעה על התיאבון וכן תפקיד בהסתגלות המטבולית והנירוריאנדוקרינית. השפעת הלֶפְטִין על דיכוי התיאבון והגברת הוצאת האנרגיה נגרמת עקב פעולתן על ההיפותלמוס (בלוטת תת-הֶרְמָה). פעילות הלפטין מתווכת בחלקה על ידי ירידה בנירורופפטיד Y (מעודד תיאבון). ירידה בנירורופפטיד זה מביאה לירידה בתיאבון ולעליה בהוצאת האנרגיה, כולל יצירת אנרגיה לצורך עיכול. אולם, קיימים כנראה גם מסלולי השפעה אלטרנטיביים, באשר עכברים שעברו knock-out של נירורופפטיד Y, שמרו על פעילות הלפטין.

למרות הדמיון הרב בגן הלפטין בעכבר ובאדם, לא נמצא פגם בהפרשת לפטין באדם השמן ואף נמצא שרמות הלפטין נמצאות ביחס ישיר למידת השמנה. התאמה זאת מרמזת על אפשרות, כי במצבים מסויימים מתפתחת עמידות לפעילות הלפטין, הנתמכת על ידי הדגמת מעבר ירוד של לפטין לנוזלי חוט השידרה (CSF) ורמה היפותלמית נמוכה שלו באנשים שמנים.

כיום מצויה אינפורמציה רבה לגבי פעילות הלפטין באדם ובמכרסמים. ידיעותינו לגבי האפשרות, כי ללפטין חשיבות בבקרת חילוף החמרים של האנרגיה בחיות המשק מועטות ביותר. בסקירה הנוכחית נסכם את הידוע לגבי הלפטין בכלל וכן נציג את השקפתנו אודות תפקיד ההורמון לפטין בפרה החולבת וכיווני

מחקר.

בקרת התבטאות ה-RNA של לפטין באדם ובמכרסמים

ביוסינתזה של לפטין מקודדת על ידי mRNA של 4.5 kb המצוי באופן בלעדי ברקמת השומן הלבן (WAT). בחולדות נמצא ביטוי ל-mRNA זה גם ברקמת השומן החום (BAT) מיד לאחר הלידה, וכן בשריר השלד בתנאים של זמינות אנרגיה בעודף. באדם נמצא ביטוי גם בשליה. באופן ייחודי לרקמת השומן הלבן, רמת ה-mRNA של הלפטין עולה עם רמת ההיפרטרופיה (גידול-יתר) של תאי השומן. כתוצאה מכך, רמת הלפטין בסרום אנשים שמנים גבוהה יותר, בהשוואה לאנשים רזים ונשים, ובנשים רמה גבוהה יותר בהשוואה לגברים. ייצור הלפטין ברקמת השומן הלבן של חולדות וכן דיכוו בדם היו גבוהים יותר בחולדות בהריון, בהשוואה למניקות. בנשים הבדלים אלה קטנים יותר משום שלנשים יש לקטציה פחות אינטנסיבית.

בנוסף לבקרה הסטטית, כמתואר לעיל, התבטאות הגן של לפטין אחראית גם לשינויים במאזן האנרגיה בטווח הקצר והארוך. צום מוריד והזנה בעודף מעלה את התבטאות הלפטין וריכוזו בדם חולדות, בטרם שניתן להבחין בשינויים ברקמת השומן הלבן. נראה שההורמון אינסולין משמש כמתווך ראשוני בהשפעה זאת, כאשר בניסויים בחולדות נמצא, כי אינסולין מעלה את התבטאות הגן ללפטין. ההורמונים וגורמי גדילה נוספים המשפיעים על התבטאות הגן ללפטין הם, אסטרוגן, גלוקוקורטיקואידים, ציטוקינים IL-1 ו-TNF. חשיפה לקור המביאה לדרישה מיידיית לאנרגיה כדלק מטבולי, מורידה את התבטאות הגן ללפטין בעזרת אדרנלין (המופרש בהשפעת סיגנאל עצבי), המעלה cAMP בתאי שומן.

לפטין בבקר לחלב – תיאור הבעיה ומטרות המחקר

מעלי גירה עוברים במהלך התחלובה שינויים גדולים במאזן האנרגיה בגוף, אשר הם תוצאה של שינויים לאורך מחזור הייצור, בכמות המזון הנצרכת, בתנובת החלב והרכבו וברמת מאגרי האנרגיה בגוף. בתקופה הראשונה לאחר ההמלטה צריכת המזון נמוכה והעליה המהירה בייצור חלב אפשרית רק בגלל תרומת מאגר השומן הגופני (white adipose tissue = WAT) להשלמת הצרכים באנרגיה. בתקופה רגישה זאת של מעבר מהריון לייצור חלב, יביא תיפקוד לקוי של מערך הבקרה האחראי על ניצול מאגרי האנרגיה בגוף והפנייתם לייצור חלב לפגיעה ביצרנות הפרות, בריאותן ופוריותן. לביצועים תת-אופטימליים של הפרה בתחילת התחלובה יש השפעה שלילית על יצרנות הפרה לאורך כל התחלובה ועל ריווחיות המשק. הבנה טובה יותר של המכניזם המבקר את צריכת המזון, את הסעת האנרגיה אל המאגרים ומהמאגרים לייצור חלב, עשוי לסייע בתכנון ממשק אשר יצמצם במידה רבה את ההשפעות השליליות שצוינו לעיל.

מערכת העצבים המרכזית משמשת כציר מתאם בחילוף החומרים של האנרגיה, אולם אופי הסיגנאלים הכימיים המעורבים במכניזם זה, לא היה נהיר עד לאחרונה. גילוי הלפטין הביא להתעניינות מחודשת בנושא. הלפטין מיידע את מערכת העצבים המרכזית לגבי ממדי מאגר האנרגיה, מבקר את חילוף החומרים ברקמות מפתח המעורבות באגירת אנרגיה ובניצולה למטרות השונות, ובהסתגלות בעל החיים לתקופות של מחסור באספקת מזינים (נוטרייטיבים). קיימים הורמונים נוספים המעורבים במערכות אלה, אולם ללפטין משקל עיקרי.

ידיעותינו את הביולוגיה של לפטין בחיות המשק, כולל מעלי גירה, עדיין בראשיתן. אנו מניחים כי בפרות חולבות, ובמיוחד בתחילת התחלובה, ללפטין תפקיד מרכזי בתיאום חילוף החומרים של האנרגיה בין המאגרים לבין רקמות אחרות התומכות בהשלמת הצרכים של

לפטין פועל על מערכת העצבים המרכזית כגורם לשובע. כמו כן, לפטין מפעיל באופן ישיר או עקיף מכניזמים המעורבים בליפוגנזה (יצירת שומן) וליפוליזה (פירוק שומן) ללא קשר בהשפעתו על צריכת המזון. החדרת לפטין למכרסמים העלתה צריכת החמצן וייצור החום והורידה את מקדם הנשימה. היפרי-לפטינמיה בחולדות נורמליות מביאה להתרוננות המאגרים ברקמת השומן הלבן, בכבד, בשריר השלד והלב. הלפטין מוריד את תגובת הכבד, שריר השלד ורקמת השומן הלבן לאינסולין, וכן מוריד הפרשת האינסולין מהלב.

חלק מפעילויות הלפטין מתווכות דרך הצייר hypothalamic-pituitary-adrenal (השפעה על ריכוזם בדם של הורמון הגדילה, טירוקסין, גונדורופינים, סטרואידים של המין, ACTH וקורטיזול), והצייר hypothalamic-pituitary-gonadal (השפעה על הייחום, כניסה למחזוריות מינית ועל תאי הטקה והגרנולוזה בשחלות).

ביולוגיה של הלפטין בחיות המשק

כאמור לעיל, ידיעותינו לגבי נוכחות והשפעת הלפטין בחיות משק מועטות. ללפטין של בקר, צאן, חזירים ועופות, רמת זהות גבוהה עם לפטין של אדם, חולדה ועכבר. החדרת לפטין דיכאה צריכת המזון בכבשים וחזירים והעלתה הפרשת הורמון הגדילה בחזירים. לפטין עיכב השראה של אינסולין לייצור סטרואידים בתאי טקה וגרנולוזה של בקר. הביטוי של הגן ללפטין הוא בעיקרו ברקמת השומן הלבן וכן נמצא בכבד עופות אשר בו מצוי עיקר ייצור השומן. בחזירים נמצאה עליה בהתבטאות הגן ללפטין ברקמת השומן הלבן עם העליה בגיל ועם ההשמנה. אולם, שלא כמכרסמים, התבטאות הגן ללפטין לא עולה על ידי מעוררי ציטוקינים דלקתיים וליפוסכרידים, ולא יורדת על ידי הגבלת הונה. החדרה קצרת טווח של הורמון הגדילה העלתה התבטאות הגן ללפטין ברקמת השומן הלבן של בקר צעיר בתקופת הגדילה. צום עורר התבטאות OB-RL בהיפותלמוס של כבשים.

ייצור החלב בעטין. להסתגלות הפיזיולוגית של הפרה בתקופה הראשונה של התחלובה, מיד לאחר ההמלטה, השלכות לגבי כושר הייצור לאורך כל התחלובה. אנו מניחים, כי הלפטין מעורב בבקרה ותיאום התהליכים הדרושים לניצול האנרגיה הזמינה, בזמנים בהם אספקת האנרגיה מוגבלת או דרושה העדפה בהקצאת האנרגיה הזמינה לבלוטת החלב לייצור חלב, על פני מסלולים מטבוליים אחרים. בהתאם לכך מתמקד המחקר אודות הלפטין בתקופה הקריטית של המעבר מהריון דרך ההמלטה לייצור גבוה של חלב; פיתוח שיטה רדיר אימונולוגית (RIA) לקביעה כמותית של לפטין בפרות חלב, קביעת שרשרת התהליכים המביאים את השפעת הלפטין לידי ביטוי, ולימוד התגובה של רקמת בלוטת החלב ורקמת השומן ללפטין במערכת in-vitro.

שטיפה רצינית

עם ציון



לשטיפה בלחה
ברפתות
ובחקלאות



צורה לשטיפת איפוס

שירות אינדי
ומקצועי
לכל סוגי
מכונות
השטיפה +
טריינג-אין

יבואנים בארצות של הציון!

בדבר פרטים נא לפנות אל:

מכונות שטיפה

טל: 09-7442922

פקס: 09-7443362

פלאפון: 052-447375