هرمون اللبتين

د. مفتاح احمد عكاشة
أ. صبري التهامي قريع
كلية الزراعة – جامعة الفاتح

المقدمة

الزيادة في الوزن هي موضوع صحي رئيسي في كثير من المجتمعات البشرية، حيث قدر أن حوالي 30% من السكان في الولايات المتحدة الأمريكية يعانون من الزيادة في الوزن المفرط، وهذه النسبة في ازدياد مستمر[10] للحد من الزيادة في الوزن معظم المحاولات لعلاج البدانة حتى الآن– باستثناء عدة أنواع من إزالة الدهون عن طريق العمليات الجراحية– قد فشلت في إحراز انخفاض ثابت في البدانة. والمثال على حساسية فسيولوجيا الحفاظ على الوزن هي أن المرأة المتوسطة قد تكتسب متوسط الوزن [11] كيلوجرام بين عمر 65 و 25 سنة، وهذا نتيجة لزيادة(350) ملليجرام فقط من الغذاء اليومي فوق المتوسط.

الزيادة في الوزن ليس مصدر قلق للإنتاج الحيواني، وعليه فإن حال تغيير تركيب الجسم بواسطة إعادة تقسيم المغذيات لصالح زيادة بروتين اللحم، وتحسين كفاءة الإنتاج، هي الأهداف الرئيسية لعلماء الحيوان. إضافة لذلك، فإن تنظيم تناول العلف والتوازن العام لطاقة الجسم في أنواع المواشي مهم لتحسين نمو الحيوانات وتكاثرها وإنتاج الحليب والصحة العامة، لذلك فإن فهم الآليات الأساسية التي تنظم زيادة الدهون وتناول العلف وأيضا الطاقة في المواشي، ربما يقود إلى تقنيات جديدة ستعزز بشكل إضافي من كفاءة الحيوان وصحته[29].

اكتشاف مورث البدانة(ob):

رغم أن العديد من الملاحظات حول أيض وفسيولوجيا الفئران البدينة التي تحمل الجين (ob/ob) قد سجلت، إلا أن العيب الوراثي الحقيقي كان من المستحيل توضيحه حتى توفرت الأدوات القوية للتقنية الحيوية. وقد قام فريق من البحاث يقودهم الباحث جيفرى فريدمان من جامعة (Rocke feller) بنشر العيب الجيني الخاص في الفئران التي تحمل الجين(ob/ob) في نهاية سنة1994 بعد نهاية ثماني سنوات من البحوث(69). وقد ظهرت ثلاثة بحوث في سنة 1995 توضح أن بروتين (ob)، اللبتين قد أدى إلى إزالة السمنة عند الفئران البدينة التي تحمل الجين (ob/ob) (30،53،54). وهذه البحوث فاقت إلي ما يقدر بحوالي 250 بحثا في عام 1998 وحوالي 250 بحثا منشورا آخر في النصف الأول من عام 1997 حول بيولوجيا وكيمياء هرمون اللبتين.

أرتبط بهذا الاكتشاف أيضا تدفق هائل للاستثمارات الصناعية في البحوث والاستخدامات من أجل علاج البدانة. للفئران التي تحمل جين البدانة(ob/ob) لا ينتج زيادة في وزن الفئران أي لبتين بسبب الطفرة الجينية. ومن المهم أن أيا من هذه لا يقود إلى تفسير لأي شكل شائع من البدانة البشري. وفى عام 1997 سجل بشكل نادر جدا من الجوع والبدانة في الإنسان لدى مريضين، وتأكد أن ذلك نتيجة لفقدان إنتاج اللبتين من قبل خلاياهما الذهنية(49). وقد اقترح أن جينات مختلطة من المحتمل أن تكون مسئولة على معظم حالات زيادة الوزن لذا الإنسان.

وقد استنسخ جين اللبتين في الخنازير(4) ومن المحتمل أن استنساخ جينات اللبتين في الحيوانات الزراعية الأخرى سوف يسجل في المستقبل القريب. وبسبب نقص البحوث والبيانات المنشورة حول الحيوانات الزراعية، فإن أهمية اللبتين كمؤشر وراثي لنمو الحيوانات وتكاثرها وكفاءة إنتاجها للحليب تبقى بحاجة إلى الجديد من البحوث.

اكتشاف ووظيفة مستقبلات اللبتين:

سجل[61] باستنساخ مستقبلات اللبتين، حيث استنسخ مستقبل اللبتين على الجاذبية من الظفيرة المشيمية (Chroid plexus) وجعلت له خارجة وراثية لنفس الفترة من الكر وموسوم [4] للفأر والذي يحوى موقع الجين(db). وفى الجين (db/db) للفأر المرسل(mRNA) ذو الشكل الطويل من المستقبل يكون شاذا، ويؤدى إلى إنتاج مستقبل مع تركيبة مقطوعة داخل الخلية، يكون غير قادر على إعطاء إشارة بشكل صحيح (12،13، 27، 41،63) لذلك يؤكد التوقع الذي قاله(Coleman) استنادا إلى دراسات التدوير المختلط.

يوجد عدد من المتغيرات الازدواجية للجين المفرد(single gene) يضمنها الشكل الطويل للمستقبل والذي يحوى مزدوجا داخل الخلية من (302) حامض أميني. ويعبر عن الشكل الطويل من المستقبل في مناطق مختلفة من الدماغ ويعتقد أنه المسئول على الأفعال المركزية للبتين[61،48]. والتركيب الحلزوني للبتين يحتم أن يكون مستقبل اللبتين مشابها في التركيب والوظيفة لمستقبلات السيتوكلين الحلزونية. هذا النوع تأكد حين حدد أن المستقبل مشابه إلى ذراع إرسال إشارة(130 g p) في مستقبل السيتوكانين (Cytokine) من إعطاء عائلة الصنف(I) وهى انتيرليوكين IL-6 (IL-6،Interleukin)، وعامل تحفيز مستعمرة الخلايا الحبيبية (G-csk) وعامل تثبيط اللوكيميا(L I F)(61).

إن تشابه مستقبل اللبتين مع عائلة مستقبلات السيتوكاينين من الصنف (I) له تطبيقات في آلية إرسال الإشارة. إن أعضاء عائلة مستقبلات السايتوكاينين الصنف (I) تفتقد إلى نشاط إنزيم تايروسيكانيز الداخلي وهى تنشط بتكوين قطع مزدوجة متجانسة أو غير متجانسة[67]. وقد ذكر أن مستقبلات اللبتين تشكل قطعاً مزدوجة متجانسة[52،68]. وبشكل مختصر. بعد ارتباط الرابط بالمستقبل وتكتل المستقبل يؤدى حوادث الفسفرة في نفس الوقت إلى تنشيط (Janus Kinases) بعد ذلك يقوم Janus (Kinases (Jak)) بفسفرة قطع متخصصة في مستقبلات التايروسين مما يوفر مواقع استقرار لأعضاء عائلة مرسلات الإشارة ومنشطات

الاستنساخ(Stat). فسفرة عوامل الاستنساخ هذه من قبل (Janus Kinases) يتبعه ازدواج قطعها وتحويل مقطعها إلى النواة لأغراض تنظيمية.

إن إشارات اللبتين عبر مسار(Jak-Stat) قد وثق جيدا بشكل معقول ارتبط كثيرا مع الشكل المناظر(oB-RL). وفي الفئران سبب إعطاء اللبتين معاد التركيب حدوث تنشيط إلى(Stat) في غدة تحت المهاد البصري في النوع البرى وفئران(ob/ob) [64]. وقد نشطت (Stat 3)، و5 stat في خلايا (cos) بعد ارتباط الرابطة مع(oB-RL)، ولكن النتائج من (stat I) و(stat 6)[27] .

وعلى أية حال ذكر(55) تكوين(stat I) و(stat 3) وخليط القطع المزدوجة(satat I; stat 3) في خلال نقل إليها(oB-RL) وعوملت باللبتين.

فسفرة التايروسين إلى (satat I) قد أثبتت في خطط خلايا سرطان الكلى في الإنسان بعد العلاج باللبتين(D 6) إن تحويل الإشارة من قبل أعضاء عائلة مستقبلات السايتوكاين الصنفI ليست محددة بنظام -Jak Stat). فبعض هذه المستقبلات ترتبط مع بروتين كاينيز المنشط بالمايتوجين(Mark) أو مع الفوسفوتريل اينوسيتول(PI-3) من مسارات الكاينيز[67]. ولا تزال هناك حاجة لتحديد ما إذا كان ارتباط الرابطة مع واحد أو أكثر من الأشكال المتناظرة لمستقبل اللبتين يؤدى لتنشيط أنظمة إرسال إشارة أخرى غير مسار (Jak-Stat) وهى العمليات البايوكيميائية التي تنظم من خلالها.

ورغم أن اللبتين ينتج بشكل حصري ويفرز من قبل الخلايا الذهنية والمشيمة [38] إلا أن مستقبلات اللبتين توجد في معظم الأنسجة، والشكل الطويل(long form) بصورة خاصة واسع الانتشار في منطقة تحت المهاد البصري ولا توجد في معظم الأنسجة الأخرى[28]. والشكل القصير(short

form) يعبر عنه بشكل أوسع، وقد اقترح أن بعض الأشكال والمستقبلات مشتركة في نقل اللبتين في الدم وعبوره للحاجز الدموي [18].

دور هرمون اللبتين في تنظيم توازن الطاقة:

عند التغذية في حالة الاستقرار، يعكس إنتاج وإفراز اللبتين كمية الدهن في الجسم لدى القوارض والإنسان [45،25،17].وهذه ذات ارتباط قوى بحجم الخلايا الذهنية في الفئران اللحمية والبدينة[34]. هذا الارتباط مع كتلة الدهن يتغير بشكل حاد مع التغيرات في توازن الطاقة، فانعدام لمدة 12-48 ساعة يؤدى إلى هبوط حاد وسريع في إنتاج جين اللبتين[62،18]. وعلى أية حال، فإن التغيرات الغامضة أكثر في توازن الطاقة. بها تأثيرات واضحة على إنتاج اللبتين، كذلك فانخفاض قليل محدود10 % في وزن جسم الإنسان البدين يؤدى إلى انخفاض 53 % في لبتين المصل[17] وزيادة 10 % في وزن الجسم تؤدى إلى زيادة 300% في لبتين المصل[38]. لذلك فإن اللبتين لا يعمل فقط كموازن أو مسيطر دهني لإعطاء إشارة حول حالة مخزون الطاقة في الجسم، لكنه يعمل أيضا كمتحسس لتوازن الطاقة.

ظهر أن معالجة الحيوانات باللبتين تسبب انخفاضا معتمدا على الجرعة في تناول الغذاء، وفقدان وزن الجسم ومخزونات الدهن، وكذلك زيادة في أيض الطاقة. ويمكن أن تستخدم علاجات اللبتين للتخلص من جميع الدهن المنظور في القوارض[53،43]. إن خسائر وزن الجسم ومخزونات الدهن لا تستعاد لعدة أسابيع بعد إيقاف العلاج باللبتين، لذلك فإن اللبتين لا يسبب فقط انخفاض تناول الغذاء ولكن قابلية فقدان وزن الجسم تتعزز بسبب زيادة معدل الأيض. وهذا يعاكس معدل الأيض المنخفض المرتبط بالتغذية المحدودة، لوحظت هذه التأثيرات بشكل مستقل عن أسلوب التقديم،رغم أن الجرعات الأعلى مطلوبة في العلاج الجهازى[8].

المعروف أن اللبتين يعمل مركزيا على تثبيط تأثيرات الببتيد العصبي(Np4) ظاهريا بواسطة تثبيط تخليقه في النواة المنخفضة(Arculate nucleus) في منطقة تحت المهاد[18]، ومن المحتمل أن هناك العديد من المكونات في محور اللبتين يجب اكتشافها لتفسير وظائفه المتعددة، ولكن من المحتمل أيضا أن بعض أفعاله تتوسط

فيها التأثيرات الهرمونية للطاقة من نوع بيتا في النسيج الدهني وبواسطة البر وتينات غير المقترنة I و II (70).

التنظيم الهرموني لإنتاج جين اللبتين وإفرازه:

إن التغيرات المتناسقة في إنتاج جين اللبتين مع تغير الحالة الايضية، تقترح وجود سيطرة هرمونية، أو من المنتجات الايضية على أنتاج اللبتين. والعامل الرئيسي لمثل هذا التنظيم هو هرمون الأنسولين، حيث أن الأنسولين يلعب دورا مزمنا لساعات في تنظيم مستويات اللبتين. ويزيد ارتفاع الأنسولين في الدم من مستويات اللبتين بعد 3-5 ساعات في القوارض والإنسان(65،19،63). والتعرف خارج الجسم الحي للخلايا الذهنية للجرد إلى الأنسولين(12-48 ساعة) أدى إلى زيادة مستويات الرسول(mRNA) وتنظيم تراكيز اللبتين في الدم يوميا في القوارض والإنسان، في حين تصل التراكيز إلى القمة في الليل، وفي القوارض تتزامن القمة مع ابتداء سلوك الأكل ويثبط الارتفاع بالصيام(25،44). ويمكن أن يسترجع بعدد وجبة طعام أو حقن حقنة واحدة من هرمون الأنسولين(55). وفى البشر لا يتزامن الارتفاع الليلي في مستويات للبيتين مع التغذية، مما يقترح وجود تنظيم متخصص في هذين النوعين(34). وقد شاهدوا عدم وجود أي تنظيم حاد (بالدقائق) في إفراز اللبيتن بواسطة الأنسولين ولم يجدوا أي تجمع داخل الخلايا من اللبتين في البلازما البشرية وهى نبضية بطبيعتها، مما يقترح وجود سيطرة لا تزال بحاجة للاكتشاف على إفراز اللبتين أو سحبه(43).

والكورتيكوكيدات السكرية هي منظمات فعالة لإنتاج اللبتين والاستخدام داخل الجسم الحي والحضانة خارج الجسم الحي للخلايا الدهنية(21،58،66) مع كورتيكويدات سكرية مختلفة سببت تنظيما عاليا لإنتاج اللبتين وتوضح الأدلة الحديثة أن اللبتين والكورتيزول يتداخلان في حلقة تغذية عكسية سالبة، فاللبتين يثبط مباشرة تخليق الكرتيزول بواسطة الأدرينالين(7). إن إنتاج اللبتين وإفرازه بواسطة الخلايا الذهنية ينظم الانخفاض بواسطة التحفيز الادرينالينى، كما اتضح في الدراسات التي استخدمت مساعدات ادرينالية مثل بيتا3(3 B) والتعرض للبرد

أو dbCAmp(26،46) وعلى أية حال، فإن فترة الحضانة المزمنة للخلايا الدهنية المعزولة مع هرمون النمو أو (I G F-I) لم يوجد لها تأثير على إنتاج اللبتين وإفرازه[31].

آليات عمل هرمون اللبتين:

إن آليات التثبيت الدهني للمحافظة على وزن الجسم والتي طورت من بيانات التدوير المتبادل[15،،33 35] اقترحت وجود عامل دهني مفرز يسجل حالات مخزنات الطاقة في الجسم ويرسلها الدماغ وبالتالي ينظم سلوك التغذية والكتلة الدهنية في الجسم. وقامت الدراسات حول فحص تأثيرات استخدام اللبتين في فئران (ob/ob) إلى تطوير نموذج بسيط ومقبول لتنظيم توازن الطاقة الذي يحدثه اللبتين بذكر نظرية السيطرة الدهنية (شكل I).

يخلق اللبتين ويفرز من الخلايا الدهنية البيضاء إلى داخل الدم وينقل إلى الدماغ من خلال نظام قابل للتشبع(2) حيث يعمل هناك على التسبب بإطلاق أو تثبيط العوامل التي تؤدى فعليا إلى انخفاض تناول الغذاء وزيادة استهلاك الطاقة وزيادة النشاط البدني. وبشكل إضافي فان اللبتين يعمل في حلقة التغذية العكسية السالبة على تثبيط الإنتاج الإضافي لجين اللبتين.

وتسبب معاملة فئران (ob/ob) باللبتين حدوث انخفاض سريع في تناول الطعام وزيادة النشاط البدني وتحسين حالة السكر في الدم ومستوى الأنسولين في الدم والتي تحدث قبل فقدان الوزن[8].

ويعتقد أن العديد من تأثيرات اللبتين في السيطرة على تناول الغذاء واستهلاكات الطاقة متوسط فيها بشكل مركزي. وتجرى بحوث مكثفة حول توضيح أهداف عمل اللبتين في الدماغ وكذلك مؤثرات التيار النازل.

وقد ظهر البيبتيد العصبي لا كهدف رئيسي لعمل اللبتين. والبيبتيد العصبي(NPY) هو محفز فعال لتناول الغذاء ومثبط لتوليد

الحرارة من الدهن البني[5] وانتاج الببيتيد العصبي (NPY) في منطقة تحت المهاد البصري يزداد في العديد من نماذج القوارض البدينة ومع الصيام في الجرذان[47] وتقلل المعالجة باللبتين من مستويات الببيتيد العصبي(NPY) في الفئران البدينة(ob/ob)[56]. وغياب الببيتيد العصبي(NPY) يحسن لكنه لا يعدل جميع جوانب النمط المظهري للبدانة في الفئران(ob/ob).

توجد أدلة مهمة تقترح ان تأثيرات اللبتين تتوسط فيهما بشكل مركزي من خلال الببيتيدات العصبية مثل الببيتيد العصبيy (NPY)، فإن هناك أدلة كثيرة على أن اللبتين قد يعمل بشكل طرفي (شكل2). وتوجد مستقبلات اللبتين خارج الجهاز العصبي المركزي. وعلى أية حال، ففي العديد من الأنسجة يسود الشكل القصير من المستقبلات[1]، وليس من الواضح حتى الآن مدى كفاءة إشارة الأشكال المقطوعة من مستقبلات اللبتين. وقد اتهم اللبتين بالتسبب في مقاومة الأنسولين الطرفي عن طريق تأخير فعل الأنسولين في العديد من أنواع الخلايا المستجيبة للأنسولين. ويؤدى تعرض خلايا (H epg 2) أو خلايا الجرد الليفية I[40]، إلى تراكيز فسيولوجية من اللبتين خارج الجسم الحي لدقائق أو ساعات أو أيام إلى تعطيل الفسفرة المحفزة بالأنسولين في TRS-I، ومن المثير للاستغراب ان يؤدى ذلك إلى زيادة نشاط الكاينيز P13[13]. وعلى العكس فإن تناول الجلوكوز وتخليق الجلايكوجين قد ازدادت مع تعرض خلايا عضلات c2/c12 إلى اللبتين. والتوضيح المحتمل للغموض من الدراسات التي تستخدم خلايا مزروعة هو أن الأنواع الثانوية من مستقبل اللبتين والموجودة في نماذج الخلايا هذه قد لا تمثل تلك الموجودة في الخلايا الأساسية في الكبد أو العضلات أو الخلايا الدهنية.

ومؤخرا أوضحت دراسة مهمة استخدمت الخلايا الدهنية الأساسية في الجرد[50]، ولأول مرة في خلايا اساسية مستجيبة للأنسولين حدوث تعطيل لايض الجلوكوز المحفزبالانسولين مع

التعرض للبتين خارج الجسم الحي. وبشكل إضافي ذكر مؤخرا أن اللبتين يغير تقسيم من الدهون ولكن ليس ايض الجلوكوز المحفز بالأنسولين في عضلات هيكلية معزولة من الفار[51].

وقد يظهر اللبتين تأثيراته أيضا على مقاومة الأنسولين الطرفي للبتين عن طريق التأثير على إفراز الأنسولين. وقد وجدت استجابة مستقبلات اللبتين على خلايا بيتا البنكرياسية[37]. وقد ذكر أن اللبتين يثبط مباشرة إفراز خلايا بيتا البنكرياسية للأنسولين عن طريق تغيير وظيفة القناة الايونية. والفعل الطرفي الذي وصف حديثا هو تنظيم عن طريق تغيير إفراز هرمون الكورتيزول، وهو محفزقوى لإنتاج اللبتين. وفى تراكيز ضمن المدى الموجود في الإنسان البدين(100 نانو جرام/مل) قام اللبتين بتخفيض إفراز الكورتيزول بنسبة 52 % في خلايا معزولة من قشرة الغدة الكظرية[7].

مقاومة اللبتين:

إن الاكتشاف بأن الطفرات الوراثية في جينات اللبتين ومستقبلاته، قد سببت بدانة حادة في القوارض، قاد إلى فرضية أن ظاهرة مشابهة كانت حقيقة بالنسبة للبشر. وفى الحقيقة وباستثناء فأر(ob/ob) وطفلين من عائلة واحدة ذات أصل باكستاني[49]، فإن جميع نماذج بدانة القوارض والبشر المدروسة لا تتميز بنقص اللبتين ولكن بارتفاع اللبتين في الدم، وهذا قاد إلى مبدأ مقاومة اللبتين[9،59]. والشكل (3) يوضح المشاهد الجزئية المحتملة التي تمكن أن يقود إلى مقاومة اللبتين.

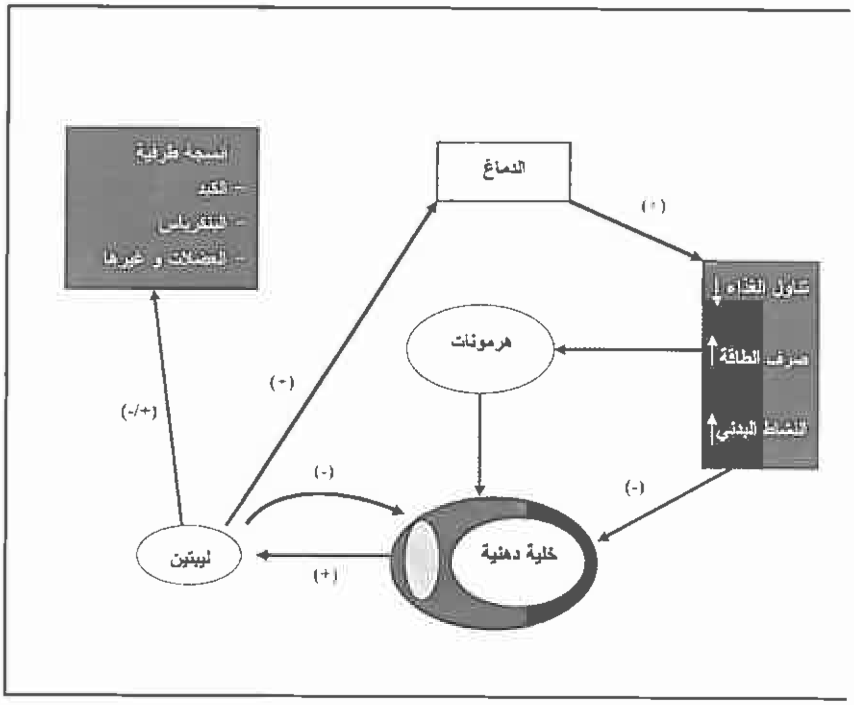
إن الهدف الأكثر وضوحا للعيب في فعل اللبتين هو مستقبل اللبتين والعيوب في إنتاج المستقبل أو حوادث إرسال الإشارة القريبة في الدماغ يمكن أن تؤدى إلى مقاومة اللبتين بشكل حاد كما لوحظ في فأر(ob/ob). وبصورة إضافية، فإن الأهداف للتيار النازل ومؤثرات اللبتين قد تعانى من عيوب في أشكال معينة من البدانة. والغيوب الدورية قد تؤدى أيضا إلى مقاومة اللبتين والشكل الجزئي الذي تدور فيه الهرمونات في الدم يمكن أن يكون له تأثير رئيسي على نشاطها البيولوجي. والعديد من أعضاء عائلة

السايتوكينين تدور مرتبطة بالبروتينات في المصل، وهذه البروتينات الرابطة قد تلعب أدواراً مهمة في تنظيم معدلات إخراج الهرمونات وزيادة أو تقليل النشاط البيولوجي للرابطة وتوفير استجابة هرمونية للخلايا غير مستجيبة. وقد ذكر[6،32] أن اللبتين يدور وهو مرتبط بشكل متخصص مع مالا يقل عن ثلاث بروتينات في مصل الفأر وإضافة لذلك فقد وفر[22،57] أدلة بروتينات مرتبطة باللبتين في البشر. ووجد[34] أنه في الفأر والبشر اللحمين(Lean) فإن غالبية اللبتين تدور بشكل مرتبط وإن نسبة اللبتين الحر مرتبط بشكل موجب مع زيادة البدانة ودليل كتلة الجسم(BMI) مما يدل على أن البروتينات المرتبطة باللبتين تكون مشبعة عند البدانة. والهوية الدقيقة لهذه البروتينات غير معروفة حاليا وكذلك هي الآليات التي تنظم إنتاجها وتداخلها في جزئية اللبتين وتشمل تداخلات البروتين الرابط للبتين. وقد ذكر[6،32] في البشر أن حوالي 10 % فقط من اللبتين يمكن ترسيبه مناعيا من المصل باستخدام جسم مضاد لمستقبل اللبتين مما يقترح أن مستقبل اللبتين الذائب يلعب دورا ثانويا فقط في البشر. وقد اتضح أن اللبتين ينقل إلى داخل الدماغ بواسطة نظام قليل للتشبع[57]. وان كفاءة نقل اللبتين تنخفض من المرضى البدينين، وأنه ضروري للنقل عبر الحاجز الدموي الدماغي، ومن المحتمل أن البروتينات المختلفة المرتبطة باللبتين في المصل تؤثر على النشاط البيولوجي للبتين وقد تكون مهمة في ظهور مقاومة اللبتين.

والاحتمال الأخير هو أن مقاومة اللبتين لا تعود إلى عيب مرضي يوجد في النشاط البيولوجي للبتين، لكنها ربما تعكس ببساطة محددات نظام اللبتين لتنظيم تناول الغذاء ومخزونات الجسم من الدهون. وقد اقترح[59] أن الدور الهادف للبتين هو ليس لتجنب البدانة ولكن لمنع الموت بسبب الجوع. ويمكن أن يكون اللبتين منظما مهما للبقاء خلال فترات الجوع والشبع. هذه الفرضية تدعمها النتائج بأن إعطاء اللبتين الخارجي قادر على الأقل جزئيا على معالجة التكيفات الهرمونية للجوع في الفئران[1].

الاستنتاجات

إن مواجهة التحدي بتحسين الكفاءة الإنتاجية وجودة الإنتاج والصحة والسلامة الحيوانية تتطلب فهما شاملا للآليات التي تنظم وتنسق تناول العلف وأيض الطاقة في حيوانات الغذاء والبيانات التي أغلبها من دراسات القوارض والبشر، توضح أن اللبتين للمرض معظم الدراسات التي أجريت عن القوارض والإنسان أوضحت أن اللبتين قد يلعب دورا في عملية تنظيم استهلاك الغذاء وإنتاج الطاقة ربما يلعب دورا حيويا في تنسيق تناول الغذاء ومصروفات الطاقة واستخدام الأنسجة للمغذيات تحت العديد من الظروف الفسيولوجية والمرضي وهناك ضرورة لإجراء دراسات واسعة لتحديد أهمية اللبتين في فسيولوجية وإنتاجية الحيوانات.



شكل (1) مخطط توضيحي لافراز و عمل اللبتين

المراجع

1- Ahima،R.s.،PrabakaanD.،Mantzoros،C.،D.Qu،Lowell.B.،Maratos -Flier،E.1996:RoleofLeptininthe neuroendocrine response to fasting. Nature.382:250-252.

2- Banks،W.A.، Kastin،A.J.، Huang.W.، Jaspan،J.B.، and Maness، L.M.1996.Leptin enters the brain by a Saturable system independent of insulin.Peptides.17: 305-311.

3- Beri،L.،Kellerer،M.، Capp،E.، and Haring، H.U.1997. Leptin stimulates glucose transport and glycogen syntheses in c_2 c_{12} myotubesEvidenceforap$_{13}$.Kinasemediatedeffect. Diabetologia.40:606-609.

4- Bidwell، C. A.، Ji، S.،Frank،G.R.، Cornelius، S.G.، Willis، G.M.، and Spurlock، M.E.1997. Cloning and expression of the porcine obesgene.Anim. Biotechnol.8: 191-206.

5- Billington، C.J.، Briggs،J.E.، Grace،M.، and Levine، A.S.1991. Effect of intra cerebroventrcular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. Am. Physiol.260: R، 321-R327.

6- Bonner، J. C.، and Brody، A.R. 1995. Eytokine-binding proteins in the lunge. Amm. J.phtsiol. 286: L869-L878.

7- Barnstein، S. R.، Uhlmann، K،A.، Haidan.A.، Ehrhart،M.، Barnsteinand Scherboum،W.A. 1997.Evidence for anovael peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. Liptin inhibits cortisol release directly. Daiabetes 46: 1235-1238.

8- Campfield، L. A.، Smith، F.J.، Guisez، Y.، Devos،R and Burn P.1995.Recombines mouse O B protein: Evidence for peripheral Linking Adiposity and central networks. Science(Wash.DC)289:546-549.

9- Caro،J. E.، Sinha،M.K.، Kolaczynski،J.w.، Zhang، P.L and Considine،R.V. 1996b. Leptin: The tale of an obesity gene.Diabetes. 45: 1455-1462.

10- Carro، E.، Senaris، R.، Considine،R.V.، Casanueva،F.F and Dieguez.C.1997. Regulation of in vivo growth hormone secretion by Leptin. Endocrinology. 138: 22003-2206.

11- Colditz، G.A.1992Economic costs of obesity. Am. J. Clin. Nutr.55:5035-5075.

12- Chua، S. c.، Chung،W.K.،Wu-Peng،X.S.، Zhang، S.M.، Liu، L.، Tartaglia and Leibel. 1996. Phenotypes of mouse diebetes and rat fatty due to mutations in the O B (Leptin) receptor، Science(Wash، D.C.)271: 994-996.

13- Cohen،B.، Novick، B،D،aaaaaand Rubinstein،M.1996. Modulation of insulin activities by Leptin. Science(Wash.Dec)274: 1185-1188.

14- Coleman، D، L. 1973. Effect of parabiosis of obese with diabetes and normal mice diabetologia.9:294-298.
15- Coleman، D. L.، and Hunnel، K. P.1996. Effect of parabisis of normal with genetically mice Am. J. Physiol.217:1298-1304.
16- Collins، S.C.، Kulin، M.، Petro، A.E.، Swick، A.G.، Chrunyk، B.A.، and Swrwit، R.W. 1996. Cros-stalk between white and brown fat: Leptin increases sympathetic out flow to brown adipose tissue.10 th int.congr.Endocrinol.1: 348(Abstract).

17-Considine، R. V.، Sinha، M.، Heiman، M.، Kriauciunas، A.، Stephens، T.، Nyce، M.، Ohannesian and Matco، C. 1996. Serum Immunoactive-Leptin concentration in normal-weight and Abese hormone. N. Engl.J.M.334:292-295.

18-Cusin، I.، Sainsbury، A.، Doyle، P.، Rohner-Jeanrenaud، F، and Jeanrenaud، B. 1995. The ob gen and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. Diabetes. 44:1467-1470.

19- Cusin، I.، Rohner-Jeanrenoaud، F.، Stricker، A.، Krongrad and Jeanreaud، 1996. The weight-readucing effect of an intracerebro-ventricular bolus injection of Leptin in genetically obese Fa/Fa rates reduced sensitivity compared with lean animals.Diabetes. 45: 1446-1450.

20- Devos، R.، Saladin، R.، Auwerx. J، and Steels، B. 1995. Induction of obgenes expresslon by corticosteroids in accompanied by body weight loss and reduced food intake. J.Biol. Chem.270:15958-15961.

21- Devos، R، J.G.، Richards، L.A.، Campfield، L.A.، Tartaglia، Y.، Guisez، J. Vander Heyden، J.Travenier، G.، Plaetinck and Burn، P.1996. OB protein binds specificially to the chorid plexus of mice and rats. Proc. Natl. Sci. USA. 93: 5668-5673.

22- Daimond، F.B.، Eichier، D.C.، Duckett، G.، Torgensen. E.V.، Shulman، D and Root، A. W.1997. Demonstration of a Leptin binding factor in human serum. Biochem.Biophys. Res. Commun.233:818-822.

23- Emilsson، V.، Liu. Y.، Cawthorne، M.A.، Morton، N.M.، and Davenport، M. 1997. Expression of the functional Leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of Leptin on insulin secretion. Diabetes. 46:313-316.

24- Frederich، R.C.، Hamann.A.، Anderson، S.، Lillmann. B.، Bilowell. B.B and J.S. Flier. 1995a. Leptin levels reflect by lipid content in mice evidence for diet-induced resistance to Leptin action. Net. Med. 1:1311-1314.

25- Frederich، R.c.، Lillmann، B.، Hamann، A.، Napolitano-Rosen، A.، Kahn، B.B Lowell، B.B and Flier، J.S.1995b. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Imact of nutrition and obesity. J.Clin. Invest. 96:1658-1663.

26- Gettys، T.w.، Hakness P.J.، and Watson، P.M.1996. B3 Adipocytes. Endocrinnology.137:4054-4057.

27- Ghilard، N.، Zlegler، S.، Wlestner، A.، Heim، R.H.، and Skoda، R.C.1996.Defective stat signaling by Leptin receptor in diabetic mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.93:6231-6235.

28- Gong، D.W.Bl.،Pratly، R.E.،and Weintrub، B.D. 1996. Genomic structrure and promoter analysis of the human obese gene. J. Bion. Chem. 271:3971-3974.

29- Gura، T. 1997. Obesity sheds its secrets. Science(Wash. D.C)275:751-573.

30- Halaas، J.L.، Gajiwala، K.S.، Maffel، S.L.، Cohen، B.T.، Chait،D. Rabinowitz، R.L.Lalone، S.K. Burley and J.M. Friedman.1995. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the onese gene.Science(Wash.D.C)269:543-546.

31- hardie، L. J.، Guilhot، N، and Trayhurn. P. 1996. Regulation of Leptin production in cultured mature white adipocytes. Horm. Metab.Res. 28:685-689.

32- Heaney، M. C، and Golds، D.W. 1993. Sluble hormone receptors. Blood. 82:1945-1948.

Hervey، G.R. 1958. The effect of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. J.Physiol 9: 5331-5339.

34- Houseknecht، K. L.، Mantzoros، C.S.، Kullawat، R.، Hardo،E.، Flier، J. S، and Kahn، B.B.1996c. Evidence for Leptin binding to protein in serum of rodents and humans: modulation with obesity.Diabetes. 1638-1643.

35- Hummel، K.P.، Dickie، M.M،and Coleman، D.L.1996. A new mutation in the mouse. Science(Wash، D.C) 153: 1127-1128.

36- Ingalls، A.M.، Dickie، M.M، and Snell، G. D. 1950. Obese a new mutation in the mouse. J. Hered.41: 317-318.

37- Kieffer، T.J.، Heller، R.S، and Habener، J.F. 1996. Leptin receptors expressed on pancreatic b-cells. Biochem. Biophys.Res. Commun. 244:522-527.

38- Kilne، A.D.، Becker. G.W.، Churgay، L.M. Landen، B. E.، Martin، D.K.، Muth، W. L.، Rathnach-alam، R.، Richardson، J.M.، Schoner،B.، Ulmer، M، and Hale، J. E. 1997. Leptin is a four-hellex bundle secandary structure by NM. FEBS Lett. 407: 239-292.

39- Koaczynski، J.W.، Ohannesian، J.P.، Considine، R.V.، Marco،C.C، and Caro، J، F. 1996b. Response of Leptin to short-term and prolonged over feeding in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 81:4162-4165.

40- Kroder، G.، Keller، M، and Haring، H. U. 1996. Effect of Leptin on insulin singnalling over expressing H I R> Expclin. Endocrinol> Diabetes. 104: 66(Abstract).

41- Lee، G. H.، Proenco، R.، Motez J.M.، Carroll، K.M.، Darvish-Zadeh، J.G.، Lee، J.I، and Friedma J.M. 1996. Abnormal splicing of the Leptin receptor in diabetic mice. Nature(Lond) 379: 632-635.

42- Levin، N.، Nelson، C.، Gurney، A.، VadLen، R and DeSauvage< F.J. 1996: Decreased food intake doesnot completely account for adiposity reproduction after ob protein in fusion. Proc، Nat. Acad. Sci. U. S.A> 93:1726-1730.

43- Licinio، J.، Mantzoros، C.، Negrao، A. B.، Cizza، G.، Wang، M.، Bongiorno، P.B.، Chrousos، G. P.، Karp، B.، Allen، C Flier، J.S، and Gould، P. W. 1997: Human Leptin levels are pulsatile and inversely related to pitutary adrenal function. Nat. Med. 3:575-579.

44- MacDougald، O. A.، Hwang، C.، Fan، H، and Lame، M.D.1995: Regulated expression of the obese gene product (Leptin) in white adipose tissue and 3T3-Li and adipocytes. Proc. Nat. Acad. Sci. 92:9034-9037.

45- Maffel،M.، J. Halaas، G. Ravussin، Pratly، R.E.، Lee، G.H.، Zhang، Y.، Fel، H. kim، s.، Lallons، R. Ranganthan، S.، Kern P.A، a nd Friedman، J.M.1995. Leptin levels in human and rodents: Measurment of plasma Leptin and ob Rna in obese and weight reduced subjects. Nat. Med.1: 1155-1161.

46- Mantzoros، C. S.، Qu. D.، Frederich، R. C.، Susulis، U.S.، Lowell، B.B.، Maratos-Flier، E، and Flier، J. S. 1966. Activation of beta3 adrenergic receptors suppresses expression and mediates a Leptin independent inhibition of food intake in mice. Diabetes. 45:909-914.

47-Marks، J.، Li، M.، Schwartz، M.، Porte.D.، and Baskin، D. G. 1992. Effect of fasting on regional levels of neuropeptide 4 mRNA and insulin receptors in the rat hypothalamus an autoradiographic study. Mol. Cell neuroscl.3:199-205.

48- Mercer، J.G.، Hoggard، N.، Williams،L.M.، Lawernce، C. B.، Hannah، L.T.،and Trayhuin 1996 b. Localization of Leptin receptor mRNA and the long form splice variant(ob-Rb)in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by the situ hybridization. FEBs Lett.3876113-116.

49- Montogue، C.T.، Faoogi، I.S.، Whitehead، J.P.، Soos، M.A.، Rau، H.، Wareham، N.J.، Seetuter، C.P. Earley، J.E.، Barnett، A.H.، Prins. J.B.، and Oranhilly، S. 1997. Congenited Leptin dificiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature(London) 387:903-908.

50- Muller، G.J.، Ert، J.، Gert، M.، and Preibisch، g.1997. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. J. Biol.Chem. 272:10585-10593.

51- Muolo، D.M.، Dohn، G.L.، Fiedorek، F.T.،Tapscott، G.B.،and Coleman، R.A.1997.Leptin directly alters Lepid partitioning inskeletal muscle. Diabets.46:1360-1363.

52- Nakashims، K.، Narazaki، M.، and Taga، T.1992. Leptin receptor(ob-R) oligomerizees with itself but not with its closely related cytokine signal trnsducer gp130 FEBs. Lett. 403:79-82.

53- Pelleymouters، M.A.، Cullen، M.J.، Baker، M.B.، Hecht، R.H.، Winters، D.، Boone، T.، and Collins F.1995. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ab/ab mice. Science(Wash. D.C) 269:540-543.

54- Rentsch، J.، Levens، N.،and Chiest، M. 1995. Recombinant ob-gene product food intake in fasted mice. Bichem. Biophys. Res، Commun.214:131-136.

55-Rosenblum، C.M.، Tota، M.، Cully، D.، Smith، T.، Qureshi، S.، Hess، J.F.، Phillips، M.S. Hey، P.J.، Vongs، A.، Fong، T.M.، Xu، L.، Chen، H.Y.، Smith، R. G.، Schindler، C.، and VanderPlog، L.H.T.1996. Functiona stat، and 3 signaling by the Leptin receptor(oB-R) reduced expretion of the rat fatty receptor in trnsfected cells. Endocrinol.137:5178-5181.

56- Schwartz، M.W.، Seeley،R.J.، Campfield، L.A.،Burn،P.B.، and Baskin، D.G.1996c. Identification of targets of Leptin action in rat hypothalamus. J.Clin. Invest.98:1101-1106.

57- Sinha، M.K.، Opentanova، I. Ohannesian، J.P.، Kolaczynski، J.W.، Bowsher، R.R. Stephons، T.W.، and Coro، J.F. 1996b. Evidence of free and bound Leptin in human circulation studies in lean and obese subjected during shortterm fasting. J.Clin. Invest. 98:1277-1282.

58- Slieker، J.L.، Slop، K.W.، Sarface، P.L.، Kriauc Lunes، A.، Laquier، F.، Manetta، J. Bue-Vallesky، J، and Stephens، T.w.1996. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. J.Biol. Chem.271:5301-5304.

59- Spiegelman، B.M.، and Flier، F.S. 1996. Adipogenesis and obesity rounding oat the big picture. Cell. 87:377-389.

60- Takahashi، Y.، Okimura، Y.، Mizuno، I.، Takahashi، H.، Kaji، H.، Uchiyama، T.،Aba، H،and Chihara، K. 1996. Leptin induces tyrosine phaspherylation of cellular proteins including Stat-1 in human renal adencarcinoma cells. ACTHN. Biochem. Biochem. Biophys. Res. Commun.228: 859-864.

61- Tartaglia، L.A.، Dembski،M.، Deng، N.، Culpepper، J.، Devos، R.، Richards، g.J.، Campfield، L.A.، Clark، K.J. Deeds، J.، Muir، C.، Sanker، S.، Moriarty، A.، Moore، K.J.، Smatko، J.S.، Mays، G.G.، Wooff، E.A.، Monroe،

C.Aand Tepper، R.T. 1995. Identification and expression cloning of Leptin receptor. OB-R. cell.83: 1263-1271.

62- Trayhurn، P.، Thomas، M.E.A.، Duncan، J.S.،and Ryner، D.V.1995. Effects of fasting and refeeding ob gene expression in white adipose tissue of lean and Obese mice. FEBs Lett. 368:488-490.

63- Vtrianen، T.، Malmstrom، T.R.، Makimattila. S.، YKI-Jarvinen، H.1996. Supraphsiological hyperinsulinemia increase plasma Leptin concentration after h in normal subects. Diabetes.45: 1364-1366.

64- Vaisse، C.، Halaas، J.L.، Horval، C.M.، Darnell< J.E.، Staffel، M.،and Friedman، J.M.1996.Leptin activation of stat-3 in the hypothalamus of wild type and 0b/ob mice but not db/db mice Nat. Gen.14:95-97.

65-Vidal، H.، Auboeuf، D.، DeVos، P.،Steels، B.، Auwerx، J.،and Laville، M.1996. The expression of ob gene is not actually regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneus adipose tissue. J.Clin. Invest.98: 257-265.

66- Wabitsch، M.، Jensen، P.B.، Blum، W.F.، Christoffersen،C.T.، Enylaro، P.، Heinze، E.، Telfer، W. Tornqvist، H.، and Hauner، H.1996.Insulin and cortisol promote Leptin production in cultured human fat cells. Diabetes. 45:1435-1438.

67- Watowich، S.S.، Wu، H.، Socolovsky، M. Klingmuller، U.، Constantinescu، S.N.،and Lodish، H.E.1996. Cytkine recptor singnal trnsduction and the control of hemoatopoietic cell development. Annu. Rev. cell Dev. Biol.12:91-128.

68- White، D.W.، Kuropatwinski، K.K.، Devos، R.، Baumann، H.،and Tartaglia، L.A.1997. Leptin receptor(OB-R) signaling cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor hormo-oligmerizetion. J. Biol. Ceme.272:4065-4071.

69- Zhang، Y.، Proenca، R.، Maffel، M.، Barone، M.، Leopold، L.،and Fridman، J.M.1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature (Lond)372:425-432.

70- Zhou،Y.، Shimoburo، M.، Koyama، K.، Lee، Y.، Wang، M Frieu، F.، Newgarol، C.B.،and Unger، R.H.1997. Induction by Leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty acid oxidation. Proc. Nat.Acad.Sci.94:6386-6390.