

Süt İneklerinde Leptin Düzeyine Etki Eden Bazı Faktörler

Yasemin Öner*, Önder Canbolat

Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü, 16059 Görükle-Bursa

*e-posta: yaseminoner@yahoo.com Tel.: +90 (224) 294 1562; Faks: +90 (224) 442 8152

Özet

Leptin bir obese (leptin; *ob/LEP*) gen ürünü olup, başta adipoz doku olmak üzere çeşitli dokulardan salgılanan bir hormondur. Leptinin enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı ve ruminantlarda kuru madde tüketimindeki rolü nedeniyle hayvansal üretim bakımından önemli fonksiyonlara sahip olduğu bilinmektedir. Buna rağmen ruminant türlerinde leptin hakkındaki bilgiler oldukça azdır ve bu hormon hakkındaki mevcut bilgilerin çoğu insan ve kemirgenlerden elde edilmiştir. Leptin konsantrasyonu yetersiz besleme koşullarında β -agonist enjekte edilmesi durumunda azalma göstermektedir. Plazma leptin konsantrasyonu vücut kondüsyonu, pozitif enerji dengesi veya yeterli besleme düzeyi ile pozitif ilişkilidir. Plazma leptin konsantrasyonu aynı zamanda tür, ırk, gebelik, laktasyon, genotip ve çevresel koşullara bağlıdır. Son yıllarda leptin genindeki polimorfizmlerin de plazma leptin konsantrasyonu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada yetişkin ruminatların adipoz dokularında ve meme bezlerindeki leptin gen ekspresyonunda ve özellikle plazma leptin konsantrasyonlarında değişikliklere etki eden faktörler değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Leptin, ruminant, enerji dengesi, leptin reseptörleri, laktasyon, polimorfizm

Some Factors Affecting on Leptin Level in Lactating Cattle

Abstract

Leptin is the hormone product of obese (leptin; *ob/LEP*) gene and synthesized by several tissues, predominantly by white adipose tissue. It is well known that leptin plays an important role in coordinating energy metabolism and it is important for animal production due to its role in the dry matter intake. Nevertheless there is little information on ruminant species and most of the current information on this hormone has been obtained from humans and rodents. Leptin concentration was decrease by under nutrition and β -agonist injection increased by re-feeding in cattle. Plasma concentration of leptin positively related to body fatness and energy balance or feeding level. Plasma leptin concentration also depends on species, breed, pregnancy, lactation, genotype, and environmental conditions. In the recent years it is also thought that leptin concentration is effected by polymorphism located in leptin gene. This study reviews factors affecting on leptin gene expression and leptin segregation in adipose tissue and mammary gland of adult ruminant, especially on plasma leptin concentration variations in lactating cattle.

Key words: Leptin, ruminant, energy balance, leptin receptors, lactation, polymorphism

Giriş

Leptin bir obese (*ob/LEP*) gen ürünü olup, başta adipoz doku olmak üzere çeşitli dokulardan 16 kDa molekül ağırlığında 167 amino asit içeren peptid yapıda salgılanan bir hormondur (Ingvarsena ve Boisclair, 2001). Yunanca ince, zayıf, anlamına gelen "*leptos*" kelimesinden türetilmiş ve "*Leptin*" adı verilmiştir. Leptinin 1994 yılındaki keşfinden bu yana fare ve insanda enerji tüketimi, hücre bölünmesi ve farklılaşması, üreme fonksiyonları, endokrin sistem, doku metabolizması, kan basıncı, beyin ve kemik gelişimi gibi vücudun çeşitli temel fonksiyonlarında önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Feuermann ve ark., 2004; Silva ve ark., 2002). Sirkülasyon halindeki leptinin ve bunun adipoz dokudaki mRNA düzeyinin hem insanlarda hem de hayvanlarda vücut ağırlığı, yem

tüketimi, beslenme ve adipoz doku kitlesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Feuermann ve ark., 2004). Ayrıca leptinin hem ruminant hem de tek mideli hayvanlarda enerji dengesi, üreme ve bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli görevler de üstlendiği anlaşılmıştır (Frühbeck ve ark., 1998; Houseknecht ve ark., 2000). Son yıllarda şişmanlığın birçok ülkede en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmesi nedeniyle araştırmalar insan leptini üzerine yoğunlaşmıştır.

Hayvansal üretimde de son yıllarda leptinin kuru madde tüketiminde, ürün kalitesinde ve üretim etkinliğindeki önemi üzerinde durulmaktadır (Ingvarsena ve Boisclair, 2001). Leptin konsantrasyonu ile laktasyonun özellikle erken dönemdeki süt ineklerinde gözlenen negatif enerji dengesi ve kuru madde tüketimi arasında çeşitli ilişkiler belirlenmiştir. Bu nedenle özellikle gebelik ve

laktasyonda özel bir önemi olan leptin konsantrasyonunun ruminantlarda ve özellikle süt ineklerindeki değişimleri ve bu değişimlere etki eden çeşitli faktörleri özetlenmeye çalışılmıştır.

Leptin ve Reseptörleri

Besin maddeleri alımı ve enerji harcaması beyindeki anabolik (orexigenic) ve katabolik (anorexiogenic) nöropeptidler tarafından düzenlenir. Bu nöropeptidlerden anabolik olanlar besin alımını arttırırken, enerji tüketimini azaltır, katabolik olanlar ise besin tüketimini azaltır, enerji tüketimini arttırır. Hızlandırıcı nöronlar nöropeptid Y (NPY) üretirler ve besin tüketimi teşvik edilir. Katabolik nöropeptidler ise melanokortin peptidleri üreterek aynı beyin bölgesine etki eder, fakat besin tüketimini baskırlar (Tunçbilek, 2005). Bunlar temelde orexigenic nöropeptidler nöropeptid Y (NPY), agouti-related peptide (AgRP), melanin-concentrating hormone (MCN), galanin ve orexins'den oluşurlar. Anorexiogenic peptidler ise corticotropin-releasing hormon (CRH), α -melanocyte stimulatig hormon (α -MSH) ve amphetamine-regulated transcript (CART)'den oluşmaktadırlar. Leptinin temel hedefleri işte bu nöropeptidlerdir (Wangenstein, 2005). Bu nöropeptidler ile leptin reseptörleri ve bunların ekspresyonları plazma leptin konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Leptin genellikle üreme faaliyetlerinin de düzenlenmesinde görev alan NPY'de bulunan bir reseptöre bağlanır bu durum da yem tüketimini kısıtlayarak enerji kullanım etkinliğini arttırır.

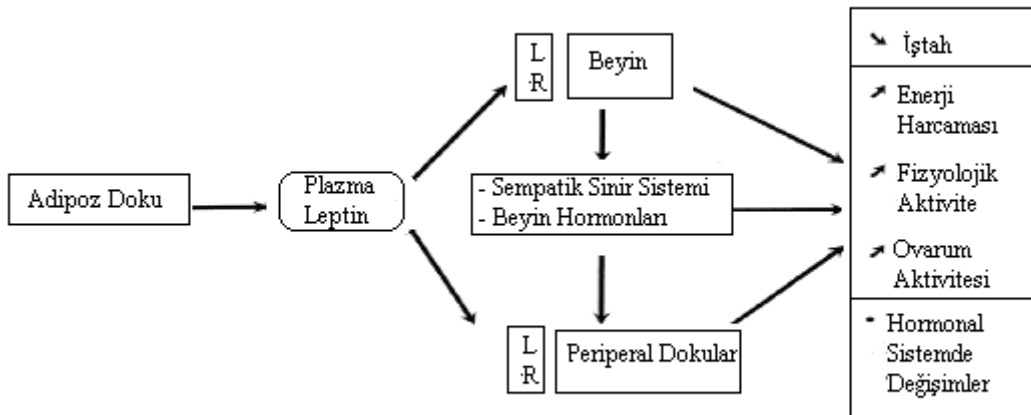
Leptin reseptör (Ob-R) ekspresyonu ilk olarak 1995'de ortaya konmuştur. Class I cytokine reseptör ailesinin bir

üyyesi olan Ob-R'nin Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd ve Ob-Re olmak üzere beş farklı formu bulunmaktadır. Uzun izoform olan Ob-Rb genellikle hipotalamustan sentezlenir ve leptinin canlı ağırlık düzenleyici etkisi esas olarak bu reseptör tarafından kontrol edilir. Koyunda leptin reseptörlerinin ekspresyonunun hipotalamus, adipoz doku, meme dokusu ve adrenal medullary hücrelerinden sentezlendiği gösterilmesine rağmen laktasyondaki ineklerdeki ekspresyonu tam olarak aydınlatılmamıştır (Feuermann ve ark., 2004). Leptinin ruminantlarda yem tüketimi ve üreme fonksiyonları üzerine bilinen etkileri leptin reseptörlerinin ekspresyonu hakkında edinilen bu verilerle uyumludur (Chilliard ve ark., 2001).

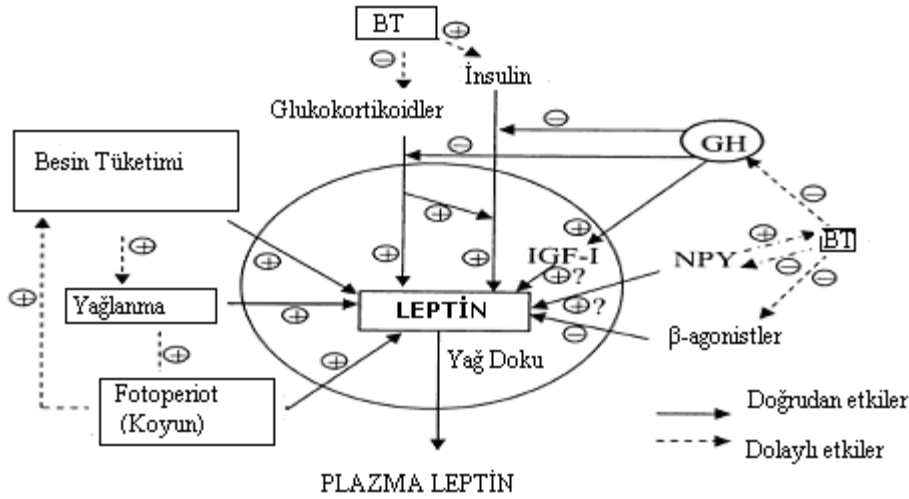
Leptin etkilerinin ortaya çıkması farklı vücut dokularından sentezlenen leptin ve leptin reseptörlerinin başarılı bir şekilde organize olmasıyla gerçekleşir. Leptin reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşen leptin etkileri Şekil 1.'de özetlenmiştir.

Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Plazma leptin konsantrasyonu insan ve kemirgenlerde olduğu gibi ruminantlarda da ergenlikten 16 hafta önce doğrusal olarak artmaya başlar (Garcia ve ark., 2002). Yetişkin bir hayvanda plazma leptin konsantrasyonu normal olarak 5-10 ng/ml değerleri arasında bulunur ve vücut yağın artışına bağlı olarak artar (Silva ve ark., 2002). Bununla birlikte plazma leptin konsantrasyonu tür, ırk, gebelik, laktasyon, yiyecek tüketimi, genotip, gün uzunluğu, mevsimsel farklılıklar ve in vitro hormon uygulaması gibi çevresel etmenlere bağlıda değişmektedir (Garcia ve ark., 2002; Silva ve ark., 2002).



Şekil 1. Adipoz dokudan sentezlenen leptinin fizyolojik etkileri (Chilliard ve ark., 2001)



Şekil 2. Ruminantlarda leptin kontrolü (Chilland ve ark., 2001)

Ruminantlarda ve diğer hayvanlarda leptin sentezi yüksek besleme koşullarında adipoz doku oluşumu ile olumlu, yetersiz besleme koşullarından ise olumsuz etkilenir. Yetersiz besleme koşulları organizmada kortizol düzeyinin artmasını teşvik eder ve kortizoldaki bu artış protein mobilizasyonu ve glikozun parçalanmasını uyararak hayvanların yetersiz besleme koşullarına uyumu sağlamasına neden olur. Yeterli besleme koşulları ise insulin salgılanmasını artırır ve bu durum leptin sentezini hızlandırır (Şekil 2).

Plazma leptin konsantrasyonunun yem tüketimine olan etkisi glisemi ile pozitif, buna karşın plazma 3-hydroxybutyrate ile negatif yönde ilişkilidir. Şekil 2'de Chilland ve ark. (2001) tarafından şematize edilen duruma uygun olarak Delavoud ve ark. (2002) plazma leptin konsantrasyonu üzerine bir β-agonist olan isoproterenolün inhibe edici bir etkisi olduğu bildirmişlerdir. Ayrıca bir tiroit hormonu olan Triiyodotironin (T3) hormonunun yüksek düzeydeki plazma konsantrasyonu düşük leptin konsantrasyonuna yol açmaktadır. Bunun nedeninin tiroit hormonlarının leptin konsantrasyonunu, enerji dengesi ve yağ kütlelerini düzenlemesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Reist ve ark., 2003).

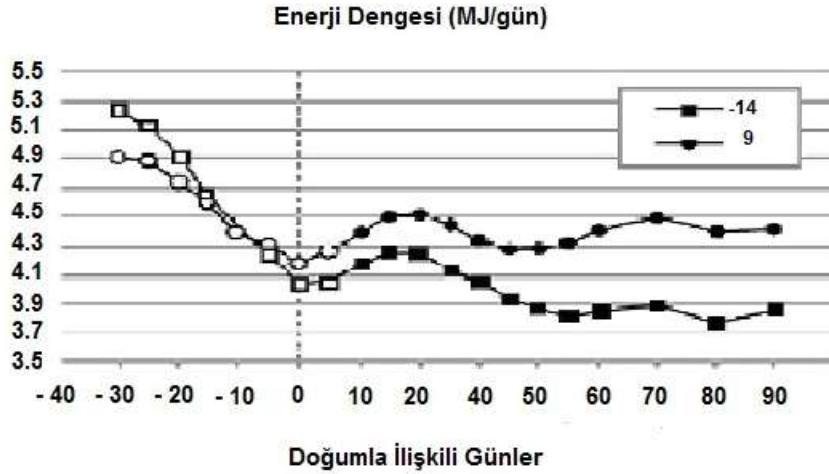
Plazma leptin konsantrasyonu gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artar ve doğum anında en düşük seviyeye düşer (Block ve ark., 2001, Mann ve ark., 2005). Leptin konsantrasyonundaki bu düşüş, laktasyonun ilerleyen dönemlerinde enerji gereksiniminin sağlanmasına rağmen laktasyonun başlangıcında olması gereken seviyeye ulaşamaz ve hayvanlar negatif enerji dengesine

girerler (Block ve ark., 2001) (Şekil 3).

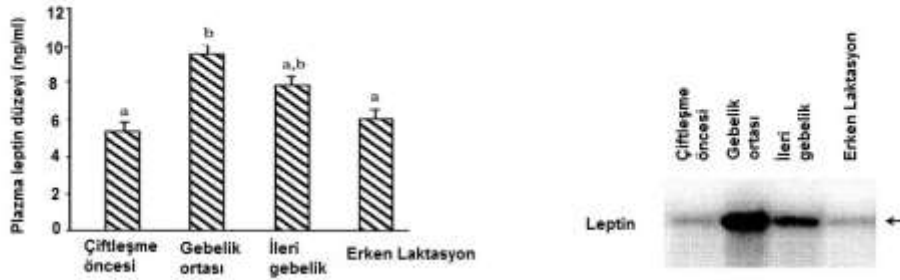
Şekil 3'den de anlaşılacağı gibi plazma leptin konsantrasyonu enerji dengesinin en önemli belirteçidir. Bu durumun nedeni düşük leptin düzeyinin kuru madde tüketimini artırması, artan kuru madde tüketiminin de pozitif enerji düzeyini sağlaması ile açıklanabilir. Leptin konsantrasyonu ile toplam kuru madde tüketimi arasındaki bu negatif ilişkinin neuropeptid Y'nin kullanımındaki azalmadan kaynaklandığı söylenebilir (Reist ve ark., 2003). Ancak plazma leptin konsantrasyonu sadece vücut kondisyonu ve kuru madde tüketimiyle ilişkili değildir. Bunlardan başka insulin, kortizol, albümin, büyüme hormonu (GH), insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), Triiyodotironin (T3), β-agonist enjeksiyonu, glukoz ve esterleşmemiş yağ asitleri (non-esterified fatty acids:NEFA) ile ilişkilidir (Şekil 3), (Houseknecht, 2000; Delavoud ve ark., 2002).

Bazı araştırmacılar leptin konsantrasyonunun ineklerde de koyunlarda olduğu gibi gün uzunluğu ve çevre sıcaklığıyla da yakından ilgili olduğu bildirmişlerdir (Reist ve ark., 2003; Marie ve ark., 2001). Örneğin, Reist ve ark. (2003), bahar aylarında buzağılayan ineklerde leptin konsantrasyonunun sonbaharda buzağılayanlardan daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Gebelik ve laktasyon dönemlerinde plazma leptin konsantrasyonu düşmektedir. Bu düşüşün leptin mRNA düzeyindeki %57'ye varan azalmadan kaynaklandığı bildirilmektedir. Aynı zamanda leptin reseptör genlerinin ekspresyonları da bu dönemlerde belirgin biçimde değişmektedir (Şekil 4) (Bonnet ve ark., 2002).



Şekil 3. İleri gebelik ve erken laktasyonda plazma leptin konsantrasyonundaki değişimler (Liefers ve ark., 2003a)



Şekil 4. Çeşitli fizyolojik dönemlerde maternal leptin ve leptin mRNA düzeyindeki değişimler (Ingvartsena ve Boisclair, 2001)

Leptin mRNA düzeyi prolaktin hormonu tarafından laktasyondaki hayvanları etkilerken, düvelerde yetersiz prolaktin hormonu salgısı nedeni ile etkisi yoktur (Feuermann ve ark., 2004).

Yaşamsal faaliyetler bakımından bu kadar önemli ve karmaşık süreçlerin içerisinde yer alan leptin geninde (*LEP* veya *ob*) bulunan varyasyonların da önemli etkileri olabileceği düşünülmektedir (Anonim, 2005). Sığır genomunun dördüncü kromozomunda bulunan *LEP* geni üç ekzon ve iki introndan meydana gelmektedir. Leptin genindeki polimorfizmlerin biyomedikal alanındaki araştırmalara ve leptin geninin insan sağlığına olan etkilerinin ortaya çıkması sonucunda, bu genin hayvansal üretim alanındaki araştırmalarda da ekonomik anlamda önemli olan

karakterler üzerine etkilerini araştırmak ön plana çıkmıştır. Ancak söz konusu bu araştırmaların pek azında *LEP* geni ile leptin konsantrasyonu arasındaki ilişkilere yer verilmiştir. Araştırmalarda hem sentezlenen mRNA düzeyi, hem de leptin konsantrasyonu ile *LEP* geni polimorfizminin üzerine yapılan çalışmalarda *LEP* geni polimorfizmi ile hayvanlarda verim karakteristikleri arasında önemli ilişkiler olabileceği belirlenmiştir (Buchanan ve ark., 2002, 2003; Liefers ve ark., 2003b; Nkrumah ve ark., 2005).

Leptin geninde bildirilen pek çok polimorfizm arasında iki ekzonik mutasyon, intron bölgesinde bulunan bir mutasyon ve geninin downstream bölgesinde bulunan bir microsatellite dikkati çekmektedir. Genin ikinci

ekzonunda bulunan mutasyon bir C→T transisyonudur ve argininin sisteine (R→C) dönüşmesine yol açar. Bu mutasyonun frekans dağılımının çeşitli coğrafik bölgelerde bulunan sığır ırkları arasında farklılık gösterdiği ayrıca hem mRNA düzeyinde, hem de gebeliğin son dönemleri ile laktasyonun ilk günlerinde serum leptin konsantrasyonunda farklılıklara yol açtığı bildirilmiştir (Buchanan ve ark., 2002; Liefers ve ark., 2003b). Buchanan ve ark., (2002)'nin inceledikleri diğer mutasyonların da leptin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunlardan her ikisi de bir C→T transisyonu olan ve 3. ekzonda ve intronik bir bölgede meydana gelen mutasyonlar ile mikrosatellitin bazı allelerinin ileri gebelikte leptin konsantrasyonu ile ilişkili oldukları belirlenmiştir. Bu çalışmaları takiben promotör bölgenin gen ekspresyonundaki önemi göz önüne alınarak sığır *LEP* geninin promotör bölgesi ve burada belirlenen mutasyonların leptin konsantrasyonuna etkileri incelenmiştir (Nkrumah ve ark., 2005). Araştırmacılar 5'UTR bölgenin 528. pozisyonda belirlenen ve yine bir C→T transisyonu olan baz değişiminin hem leptin konsantrasyonu hem de günlük kuru madde tüketimi ile ilişkili olduklarını belirlemişlerdir.

Leptin promotör bölgesinde meydana gelen mutasyonlarla doğum öncesi leptin konsantrasyonu arasındaki ilişkiler de incelenmiş ve gebeliğin son dönemindeki leptin konsantrasyonu ve çeşitli genotip kombinasyonları arasında ilişkiler belirlenmiştir (Liefers ve ark., 2005).

Sonuç

Leptinin enerji metabolizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda hayvan üreme ve besleme konularında endokrinolojik açıdan yapılan çalışmalar leptin üzerinde yoğunlaşmıştır. Plazma leptin düzeyi ile vücut yağı ve besin alımı arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda sağlıklı ineklerde doğumdan sonraki negatif enerji dengesinin bu dönemdeki düşük leptin düzeyi ile bir ilişkili olduğu, doğumdan sonra belirgin biçimde düşen leptin sentezinin ve laktasyon boyunca da artmadığı bildirilmektedir.

Leptin düzeyi bunlardan başka genotipten, çevre sıcaklığı, ışıklandırma süresi in vitro hormon uygulaması gibi çevre şartlarından da etkilenmektedir.

Kemirgen ve insanlarda leptin konusunda oldukça fazla sayıda araştırma olmasına karşın ruminant türlerinde henüz yeterince araştırma bulunmamaktadır. Ruminantların ekonomik önemlerinden dolayı leptin ile ilgili metabolizmaların anlaşılmasına daha fazla önem

verilmesi ve bu alanda gerçekleştirilen çalışma sayısının artırılması gerektiği söylenebilir.

Kaynaklar

- Anonim. 2005. <http://www.igenity.com>. (Erişim : 29 Haziran 2005)
- Bonnet, M., Gourdou, I., Leroux, C., Chilliard, Y., Djiane J. 2002. Leptin expression in the ovine mammary gland: Putative sequential involvement of adipose, epithelial, and myoepithelial cells during pregnancy and lactation. *J. Anim. Sci.* 80: 723–728.
- Block, S.S., Butler, W.R., Ehrhardt, R.A., Bell, A.W., Van Amburgh, M.E., Boisclair, Y.R. 2001. Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *J. Endocrinol.* 171: 339–348.
- Buchanan, F. C., Fitzsimmons, C. J., Van Kessel, A. G., Thue, T.D., Winkelman-Sim, C., Schmutz, S.M. 2002. Association of a missense mutation in the bovine leptin gene with carcass fat content and leptin mRNA levels. *Genet. Sel. Evol.* 34: 105–116.
- Buchanan, F.C., Van Kessel, A.G., Waldner, C., Christensen, D.A., Laarveld, B., Schmutz, S.M. 2003. An association between a leptin single nucleotide polymorphism and milk and protein yield. *J. Dairy Sci.* 86: 3164-3166.
- Chilliard Y., Bonnet, M., Delavaud, C., Faulconnier, Y., Leroux, C., Djiane, J., Bocquier, F. 2001. Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domest. Anim. Endocrinol.* 21: 271–295.
- Delavaud, C., Ferlay, A., Faulconnier, Y., Bocquier, F., Kann, G., Chilliard, Y. 2002. Plasma Leptin Concentration in adult cattle: Effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J. Anim. Sci.* 80: 1317-1328.
- Houseknecht, K.L., Portocarreo, C.P., Ji, S., Lemenager, R., Spurlock, M.E. 2000. Growth Hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue: correlation with adipose IGF-1 expression. *J. Endocrinol.* 164: 51-57.
- Garcia, M. R., Amstalden, M., Williams, S.W., Stanko, R.L., Morrison, C.D., Keisler, D.H., Nizielski, S.E., Williams, G. L. 2002. Serum leptin and its adipose gene expression during pubertal development, the estrous cycle, and different seasons in cattle. *J. Anim. Sci.* 80: 2158–2167.

- Feuermann, Y., Mabjeesh, S.J., Shamay, A. 2004. Leptin affects prolactin action on milk protein and fat synthesis in the bovine mammary gland. *J. Dairy Sci.* 87: 2941–2946.
- Frühbeck, G., Jebb, S.A. Prentice, A.M. 1998. Leptin: Physiology and pathophysiology. *Clin. Physiol.* 18: 399-419.
- Ingvarstsen K.L., Boisclair, Y.R. 2001. Leptin and the regulation of food intake, energy homeostasis and immunity with special focus on periparturient ruminants. *Domest. Anim. Endocrinol.* 21: 215-250.
- Liefers, S.C., Veerkamp, R. F., Pas, M.F.W., Delavaud, C., Chilliard, Y., Lende, T. 2003a. Leptin concentrations in relation to energy balance, milk yield, intake, live weight, and estrus in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 86: 799–807.
- Liefers, S. C., te Pas, M. F. W, Veerkamp, R. F., Chilliard, Y., Delavaud, C., Gerritsen, R., van der Lende, T. 2003b. Association of leptin gene polymorphisms with serum leptin concentration in dairy cows. *Mamm. Genome* 14: 657–663.
- Liefers, S.C., Veerkamp, R.F., Te Pas, M.F., Chilliard, Y., Van der Lende, T. 2005. Genetics and physiology of leptin in periparturient dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.* 29: 227–238.
- Mann, G.E., Mann, S.J., Blanche, D., Webb, R. 2005. Metabolic variables and plasma leptin concentrations in dairy cows exhibiting reproductive cycle abnormalities identified through milk progesterone monitoring during the postpartum period. *Anim. Reprod. Sci.* 88: 191–202.
- Marie, M., Findlay, P.A., Thomas, L., Adam, C.L. 2001. Daily patterns of plasma leptin in sheep: effects of photoperiod and food intake. *J. Endocrinology* 170: 277-286.
- Nkrumah, J.D., Li, C., Yu, J., Hansen, C., Keisler, D.H., Moore, S.S. 2005. Polymorphisms in the bovine leptin promoter associated with serum leptin concentration, growth, feed intake, feeding behavior, and measures of carcass merit. *J. Anim. Sci.* 83: 20-28.
- Reist, M. D., Erdin, D., Von Euw, K. Tschuemperlin, H., Leuenberger, C., Delavaud, Y., Chilliard, H., Hammon, M., Kuenzi, N., Blum, J. W. 2003. Concentrate Feeding strategy in lactating dairy cows: metabolic and endocrine changes with emphasis on leptin. *J. Dairy Sci.* 86: 1690–1706.
- Silva, L.F., VandeHaar, M.J., Weber Nielsen, M.S., Smith, G.W. 2002. Evidence for a local effect of leptin in bovine mammary gland. *J. Dairy Sci.* 85(12): 3277-3286.
- Tunçbilek, E. 2005. Obesite genetik bir hastalık mıdır? *Çocuk Sağlığı Hast. Derg.* 48: 101-108.
- Wangensteen, T., Undlien, D., Tonstad, S. 2005. Lars Retterstøl Genetiske årsaker til fedme. *Tidsskr. Nor. Lægeforen nr.125:* 3090–3093.