

הבקרה ההורמונלית של תהליכי הרבייה



מחקרו של פרופ' יוחנן לינדנר קידמו את חקר האנדוקרינולוגיה ותרמו להבנת הבקרה ההורמונלית של תהליכי הרבייה. יש בהם ממצאים בסיסיים חדשים על מנגנון הפעולה של ההורמונים ויחסות רמת ההורמונים בדם; ניתוח הגורמים המשפיעים על יכולת תאי היעד להגיב להורמונים וחשיבותם בהתפתחות בעל החיים והתבגרותו המינית; בירור הבקרה ההורמונלית של בגירת הביצית וקינונה ברחם; הבהרת הבסיס הביוכימי של פעילות מחזורית בתהליכי הרבייה בנקבה והשפעת תרופות וסמים על תהליכים אלו; הבנת הנזקים הנגרמים לפוריות המקנה מחומרים דמויי הורמונים ממקור צמחי; וכן פיתוח שיטות פיזיקו-כימיות ואימונולוגיות רגישות וספיציפיות המאפשרות להבחין בין הורמונים קרובים זה לזה ולמדוד את ריכוזם בדם.

ממצאיו של לינדנר ערערו מוסכמות, ושיטות שפיתח פתחו שטחי מחקר חדשים. עבודותיו עוסקות בנושאים חשובים באנדוקרינולוגיה בחקר הפוריות:

מנגנון הבקרה של בגירת הביצית

לינדנר ותלמידו אלכס צפרירי פיתחו את המערכת הראשונה שבה ניתן להשרות את החלוקה המיוטית של ביצית היונקים על ידי הורמונים במבחנה. מתוך שימוש במערכת זו הובהרו תפקידיהם של הגונדוטורפינים, הפרוסטאגלנדינים, AMP ציקלי וגורמים אחרים בתהליך זה. ממצאים אלו סתרו את הדעה שהייתה מקובלת קודם לכן שהורמונים סטרואידים או הגברת הגליקוליזה הם הגורמים

להסרת עיכוב המיזזה בביצית היונקים. הם הראו שוני בסיסי בין מנגנון הבקרה של המיזזה בביציות דגים ודו־חיים לבין יונקים, הקשור בביצוע המחזורי של ביציות בודדות ביונקים. לינדנר וצפרירי לימדו שתאי הגרנולוזה בזקיק מדכאים את בגירת הביצית על ידי הפרשת חומר המועבר על ידי גשרים בין תאים מיוחדים. הורמון LH גורם לניתוק פונקציונלי של חיבורים אלו. תגלית זו יישבה את הסתירה שבין התנהגות ביציות מבודדות בתרבית, שבגירתן ספונטנית, ובין ביציות שבתוך הזקיק השלם הנזקקות לגונדוטורפין להשלמת החלוקה המיוטית. כן נמצא כי אוכלוסיית תאי הגרנולוזה בזקיק על שם גראף אינה הומוגנית כפי ששיערו, וכי רצפטורים ל-LH קיימים רק בשכבות המוראליות המרוחקות מהביצית. ממצא זה הביא להכרה שההורמון מסוגל להשפיע לא רק על התא הקושר אותו, אלא גם לגרום לכעין 'אפקט דומינו' שלפיו השפעת ההורמון

יוחנן לינדנר

תרפ"ב-תשמ"ג (1982-1922)
עשרים שנה למותו



יוחנן לינדנר נולד בשטטין שבגרמניה בשנת 1922, עלה ארצה בשנת 1936 ולמד בבית־הספר החקלאי מקווה ישראל. את השכלתו האקדמית רכש באוניברסיטאות סידיני וקמברידג'. בשנת 1971 נתמנה לפרופסור לפיזיולוגיה במכון ויצמן למדע. בשנים 1967-1973 שימש ראש המחלקה לביודינמיקה, שלימים נקראה 'המחלקה לחקר הורמונים', ומשנת 1973 עד מותו עמד בראשה.

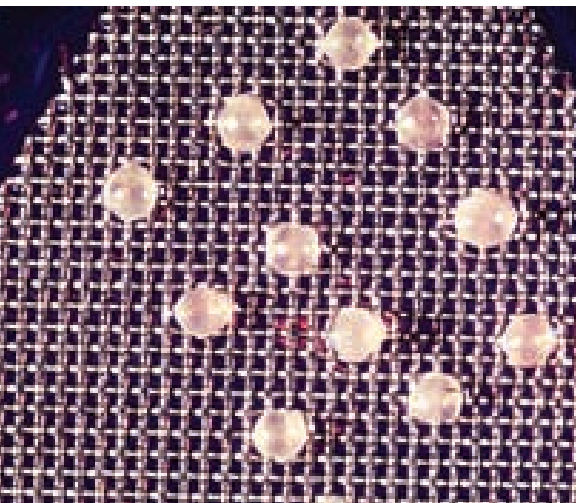
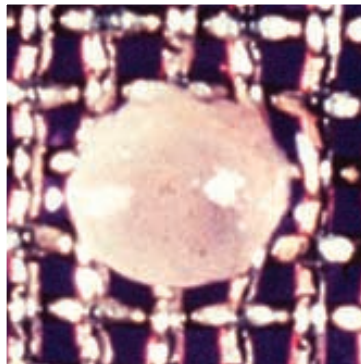
מועברת דרך חיבורים בין־תאיים למרכז הזקיק ושם היא גורמת לתגובת הביצית.

תפקיד הפרוסטאגלנדינים בביצוע ובנסיגה המחזורית של הגופיף הצהוב

לינדנר גילה ש-LH מעורר פעילות של האנזים ציקלו־אוקסיג'נז בזקיק בתיווך נוקליאוטידים ציקליים, ושסנתוז פרוסטאגלנדינים על ידי אנזים זה חיוני לביקוע דופן הזקיק בתהליך הביוץ. כן הבהירה מעבודתו את תפקיד הפרוסטאגלנדינים, קבוצת הורמונים

הביוסינתזה של הורמונים סטירואידים ותהליך ההתבגרות המינית

בין הממצאים החשובים הרבים שהניבו מחקריו של לינדנר בשטח זה ראוי לציין את התגליות האלה: הפרשת אנדרוגנים מהאשך בילדות מוקדמת; שינויים איכותיים בהפרשה זו לקראת ההתבגרות המינית; ריכוז גבוה של הטסטוסטרון בלימפה של האשך בהשוואה לדם הסיסטמי המעידה על חשיפה מוגברת של הרקמה הספרמאטוגנית לאנדרוגן בהשוואה לרקמות יעד אחרות; משמעותם של חלבונים קושרי-סטירואידים בוויסות הפרשת ההורמונים על ידי היזון חוזר; LH גורם לשנוי מובהק במסלולים הסטירואידים בזיקק על שם גראף טרם בקיעתו – הפסקת יצירת אסטרוגנים והשראת הפרשת הפרוגסטרון – ממצא שסתר את הדוגמה שהדיפרנציאציה של תאי הגנולוזה לתאים לוטיאלים היא תוצאה של הביוץ; אפיון ההפרשה האסטרוגנית והפרוגסטינית של השחלה בראשית ההיריון, אשר הביאו לפיתוח שיטות ביוכימיות לאבחון מוקדם של ההיריון בבקר ובמקנה ולרוויזיה של התאוריה שהייתה מקובלת עד אז בדבר הבקרה ההורמונלית של קינון הביצה.



זקיקים בתרביית. קוטר הזקיק 1 מ"מ

בעיות מפתח אחרות באנדוקרינולוגיה של הרבייה

תרומות חשובות אחרות של ד"ר לינדנר ותלמידיו הן בתחומים של הביולוגיה התאית והמולקולרית של תגובת הרחם להורמונים סטירואידים; האנדוקרינולוגיה המשווה; המטבוליזם הפריפרי והמחזור האנטרר-היפטי של הסטירואידים; האסטרוגנים הצמחיים – הגדרתם ומנגנון פעולתם; והפיקוח הניוראנדוקריני על תפקוד יתרת המוח, לרבות השפעת האלקלואידים של החשיש.

צרי טווח במודולציה של פעילות הגונדוטרופינים. עבודות אלו סתרו לחלוטין את הדוגמה שהפרוסטאגלנדינים פועלים כמתווכים הכרחיים של ההורמונים הפועלים דרך AMP ציקלי. מחקריו של לינדנר וחבריו על פעולת הפרוסטאגלנדינים ברחם הביאו לפיתוח תרופה יעילה נגד הפרעות וסת ולגישה חדשה בטיפול בצירים מוקדמים. לינדנר הראה בפעם הראשונה שפרוסטאגלנדין F2 מפסיק לאלתר את הפעולה המגרה של LH על יצירת AMP ציקלי על ידי תאי הגופיף הצהוב, ובכך הגדיר את הבסיס הביוכימי של הפעולה הלוטיוולית של פרוסטאגלנדין זה, שבעקבותיו נעלמים הרצפטורים ל-LH ונפסקת הפרשת הפרוגסטרון. כן הראה שלהורמון פרולאקטין פעולה לוטיאטרופית במכרסמים, אשר בסיסה המולקולרית הוא דיכוי של האנזימים 5 reductase ו-20 hydroxysteroid dehydrogenase והצביע על משמעות תופעה זו באבולוציה של המחזור המיני הקצר האופייני לחיות אלו. העדר הפרולאקטין או דיכוי הפרשתו על ידי האלקלואידים של הארגוט גורמים להשראת אנזימים אלו המחזירים את הפרוגסטרון ומונעים את הפרשתו בצורתו הפעילה.

יסות תגובתית השחלה לגונדוטרופינים

מחקריו של לינדנר הראו שתגובת השחלה לגונדוטרופינים תלויה לא בלבד ברמת ההורמונים בדם אלא גם בגורמים תוך-שחלתיים המשפיעים על רגישות התאים להורמון. רגישות זו נרכשת בשלבים שהגדירם בתהליך הדיפרנציאציה וההתפתחות שלאחר

הלידה. קבוצתו של לינדנר פיתחה בפעם הראשונה מערכת שבה ניתן להשרות במבחנה קולטנים להורמון LH על ידי טיפול בהורמון ההטרולוגי FSH. הקבוצה תיארה את מנגנון הפחתת הרגישות של תאי שחלה כלפי ההורמונים LH, FSH ופרוסטאגלנדין F2 והביאה ראיות שהיא תוצאה של ניתוק של הקולטן מהאנזים אדנילאטציקלאזה שבעקבותיו חלה הפנמה (אינטרנליזציה) ופירוק של הקולטנים; גילתה סינרגיזם בין אנדרוגן ו-FSH בזירוז יצירת פרוגסטינים על ידי תאי גנולוזה; והביאה ראיות ראשונות לתפקיד המיקרוטובולים והמיקרופילמנטים בתגובה להורמונים.

גישות חדשות לקביעת הורמונים ברקמות ובנוזלי הגוף

בעבודות חלוציות אלו הכין לינדנר בפעם הראשונה ריאגנטים חדשים למיקרואנליזה של סטירואידים בשיטות מתוחכמות המבוססות על כרומטוגרפיה של גזים ומצא דרכים להכנת נוגדנים ספציפיים לסטירואידים והורמונים אחרים על ידי סנתוז בלתי שגרתי של קוניוגאטים אנטיגנים, ואלה אפשרו את השימוש היעיל והנרחב בשיטת האימונואסי להורמונים אלו.