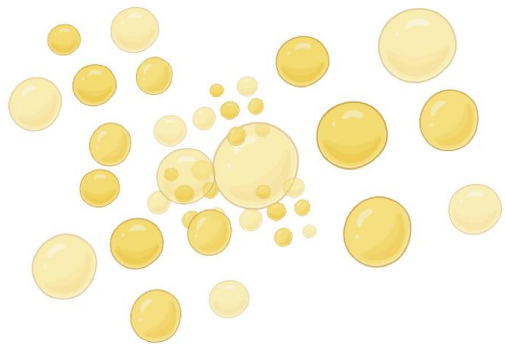
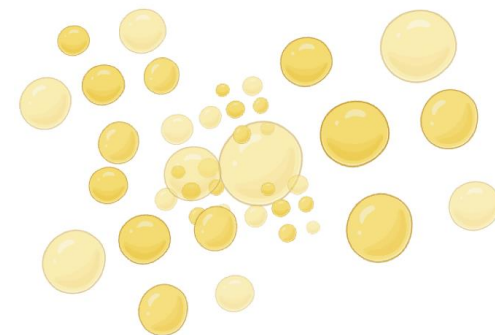


האפקט הסטרסוגני של פוסטביוטיקה חיידקי על תאי  
אפיתל בלוטת החלב מושפע מגודל בועית השומן עליה

גדל החיידק

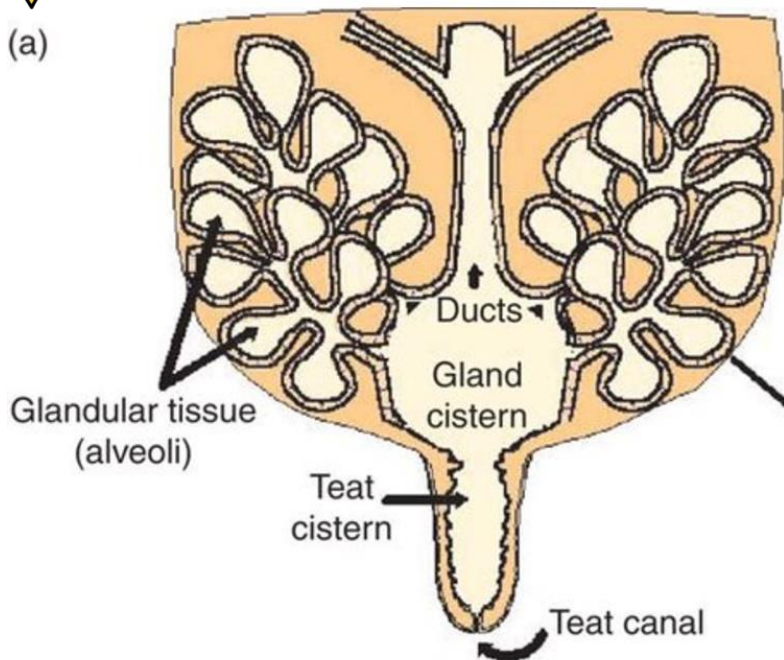


נעם צירקל-הנקוק  
נורית ארגוב-ארגמן

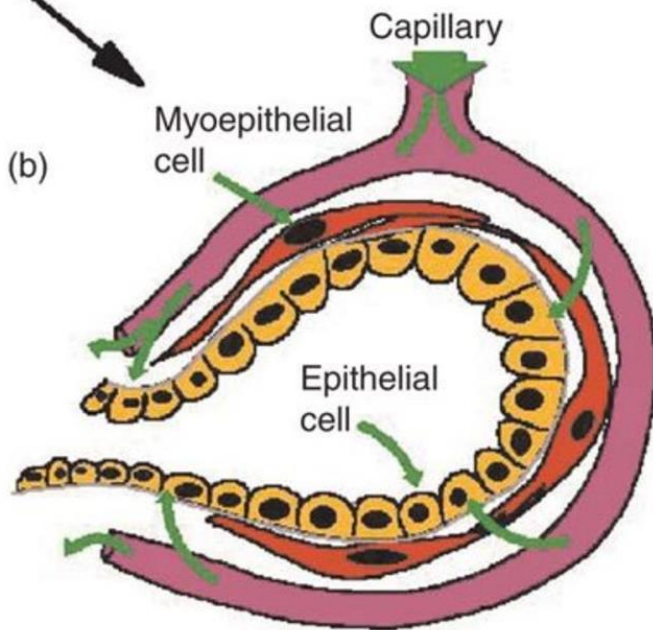




(a)



(b)

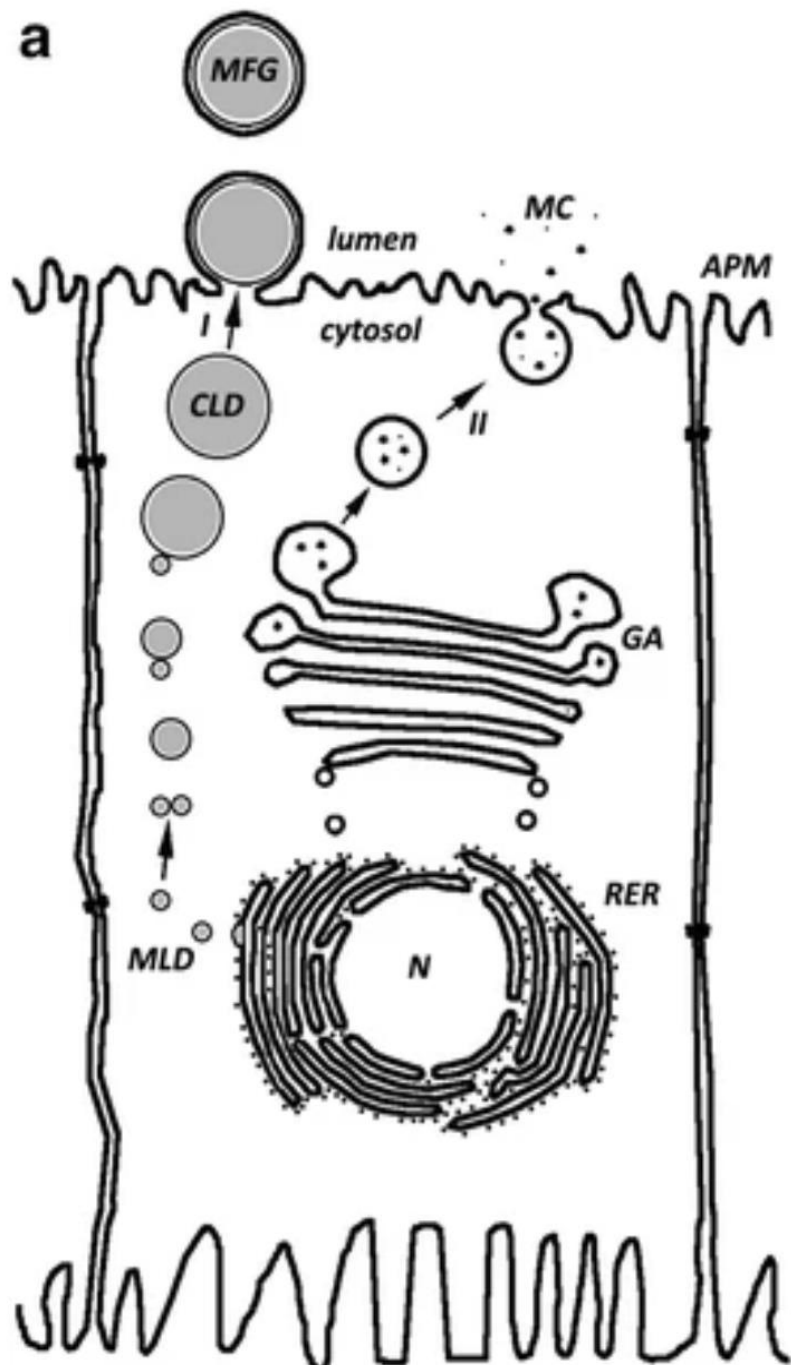


(Nickerson et al., 2011)

- בלוטת חלב הפרה מורכבת מרשת צינוריות.
- בקצה כל צינורית נמצאת נאדית חלב המורכבת מתאי אפיתל בלוטת החלב.



# סינתזה והפרשה של שומן החלב

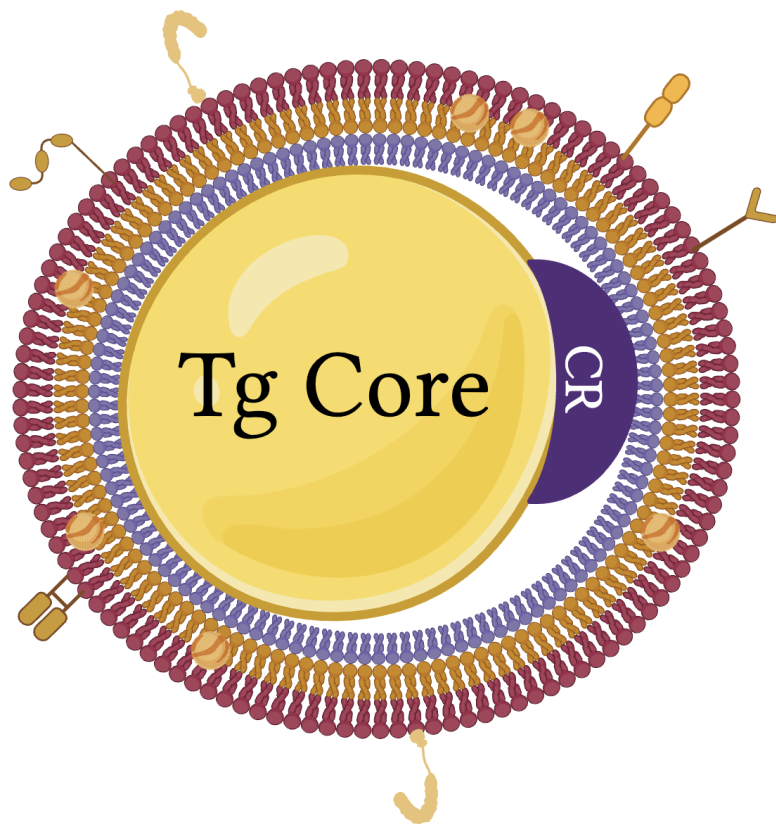


(Smoczyński, 2017)

- הסינתזה מתחילה ברשתית האנדופלסמית.
- יצירת טיפות השומן שיופרשו כבועיות שומן לחללי החלב.
- הפרשה מהממברנה האפיקלית הפונה לחלל הנאדית.



# בועיות השומן



- עטופות בממברנה תלת שכבתית של פוספוליפידים (MFGM).

- מופרשות במגוון רחב של גדלים – מ-200nm עד ל-15µm.

- גודלן מושפע ממספר תהליכים-

- ליפוגנזה.

- ליפוליזה.

- קצב הפרשה.

- איחוי טיפות שומן.

- הקשר בין גודל בועיות השומן לסטרס לא נחקר בבלוטת החלב.



# בועיות השומן וחיידקים

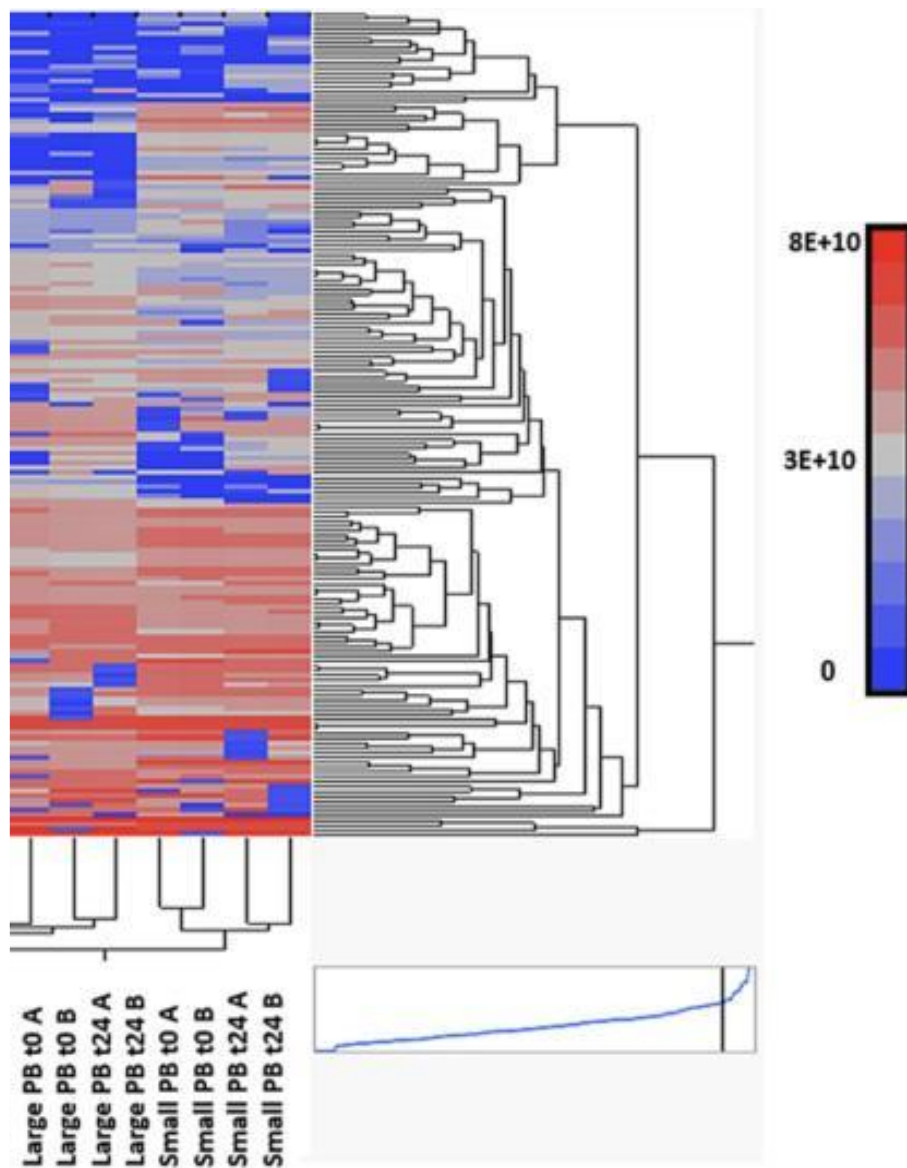
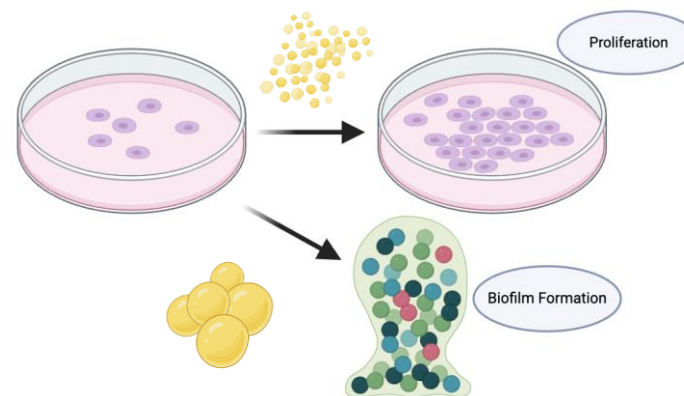
- מגוון חיידקים מצוי בחללי החלב – ביניהם *E. Coli* ו-*B. subtilis*.

- החיידקים יכולים לשגשג על בועיות השומן.

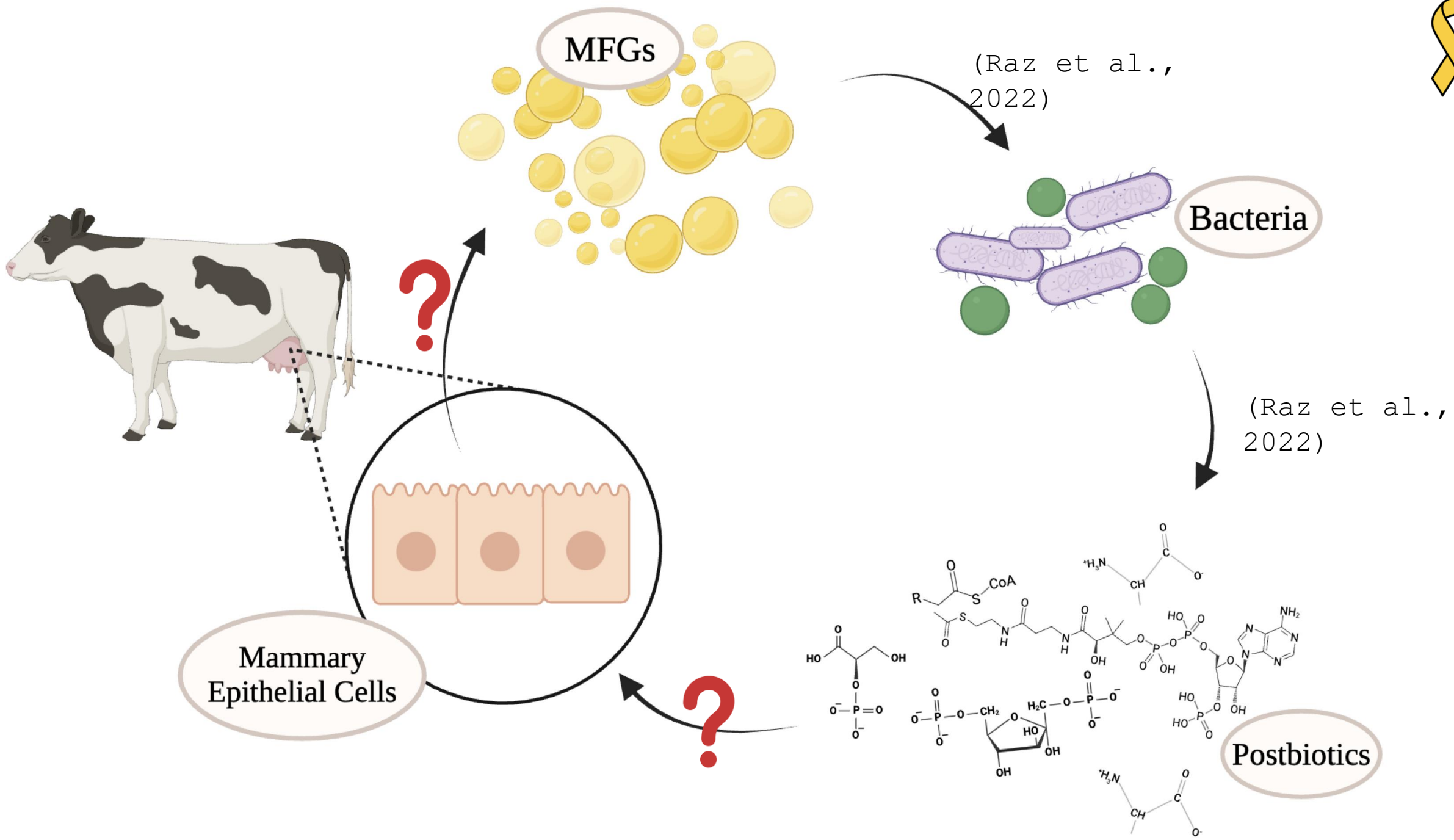
- ההפרשות החיידקיות של *B. Subtilis* משתנות

כתלות בגודל בועיות השומן עליה גדל החיידק

( $2.3 \pm 0.3 \mu\text{m}$  או  $7 \pm 0.1 \mu\text{m}$ ).

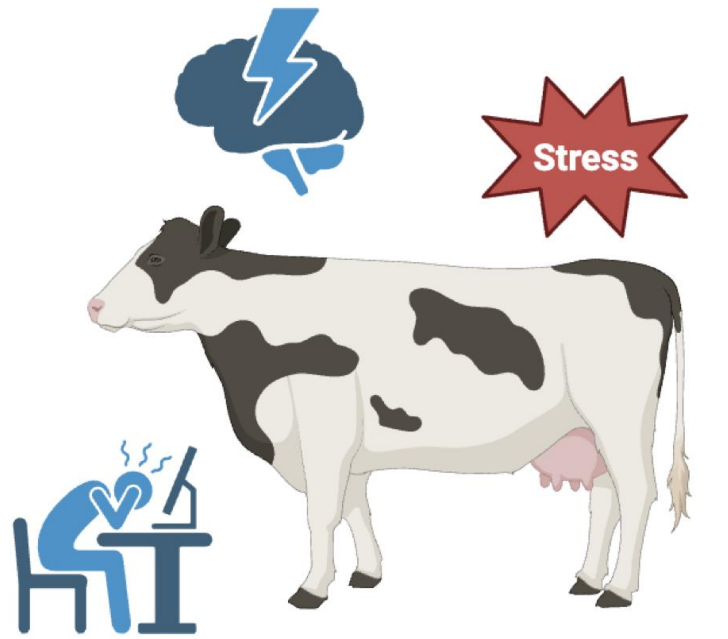


(Raz et al., 2022)

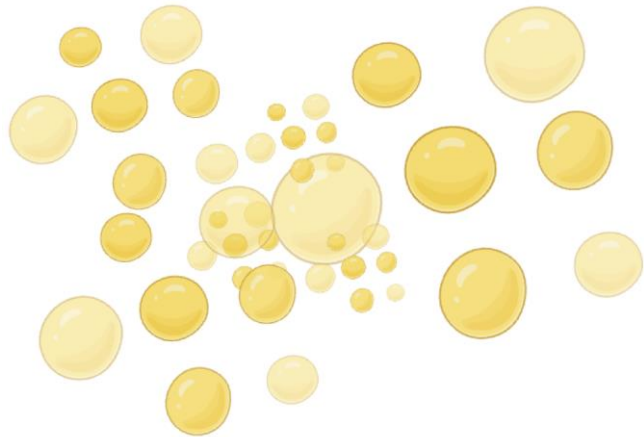




# היפותזות

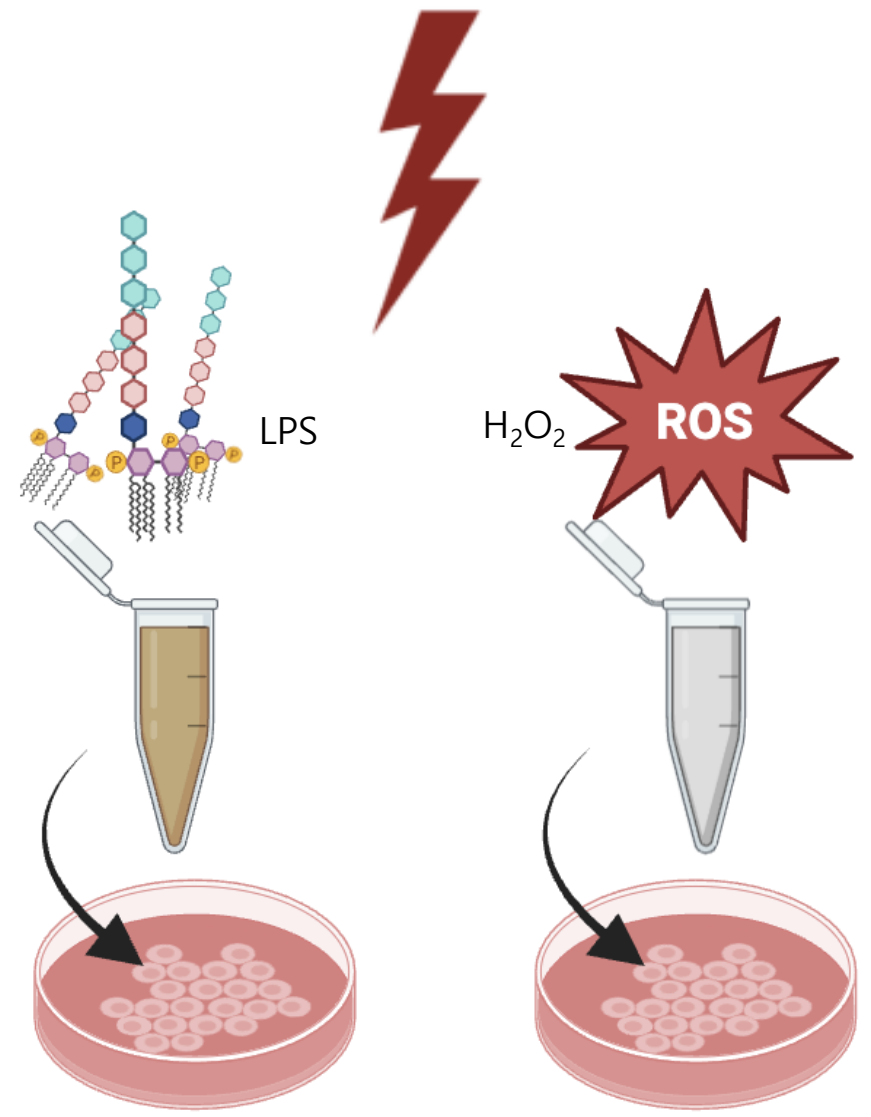
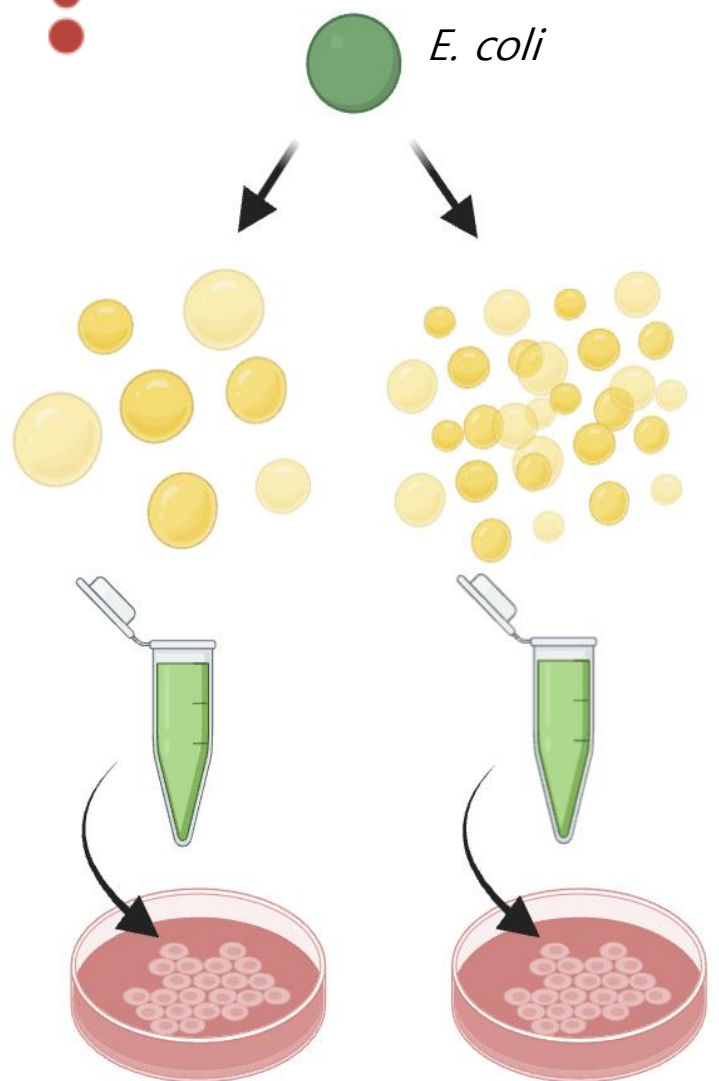
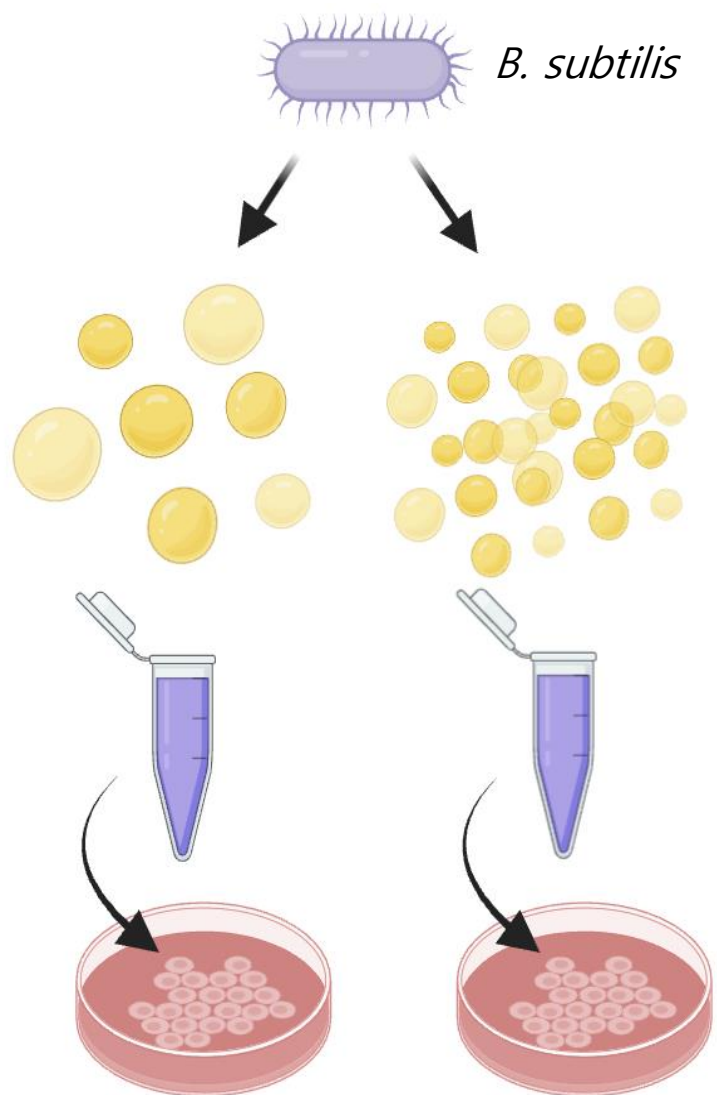


- פוסטביוטיקה תגרום לתגובת סטרס בתאי אפיתל בלוטת החלב, כאשר התגובה תהייה תלויה ב-
  - סוג החיידק.
  - גודל בועית השומן עליה גדל החיידק.
- תגובת הסטרס תשנה את פנוטיפ בועיות השומן המסונתזות על ידי תאי אפיתל בלוטת החלב.





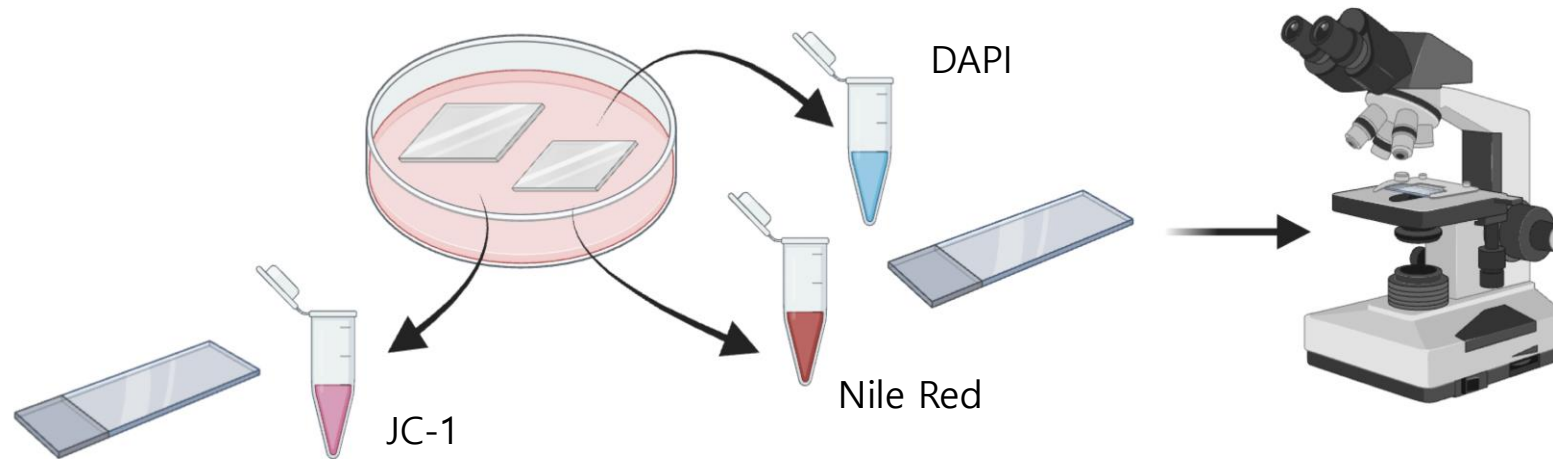
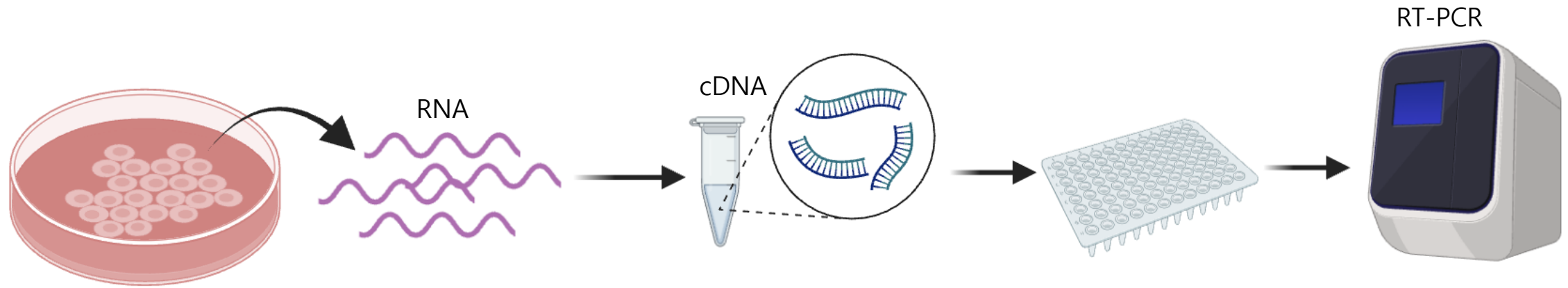
# טיפולים





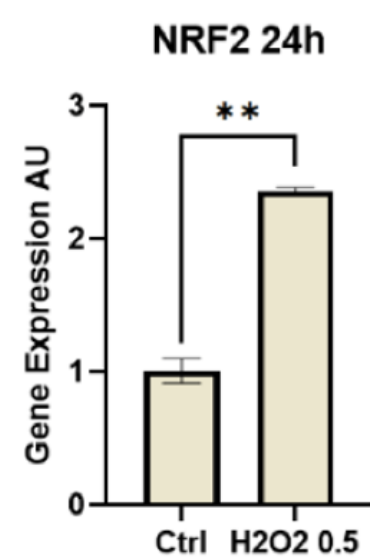
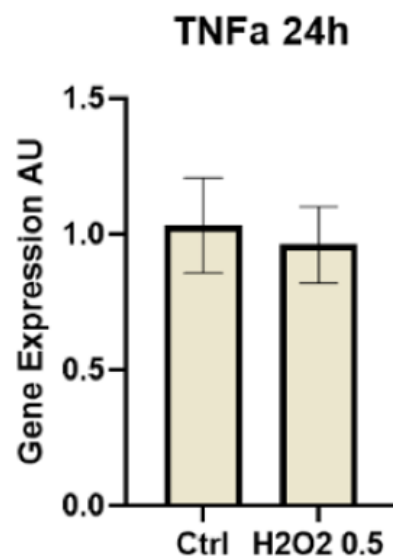
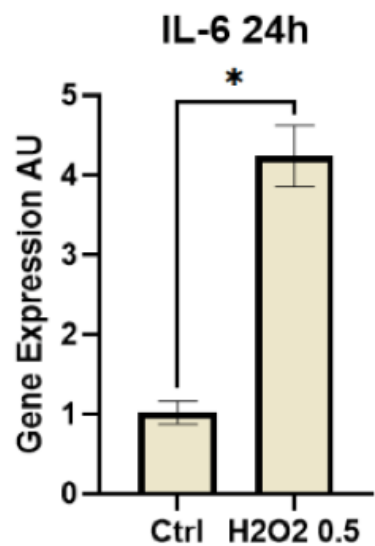
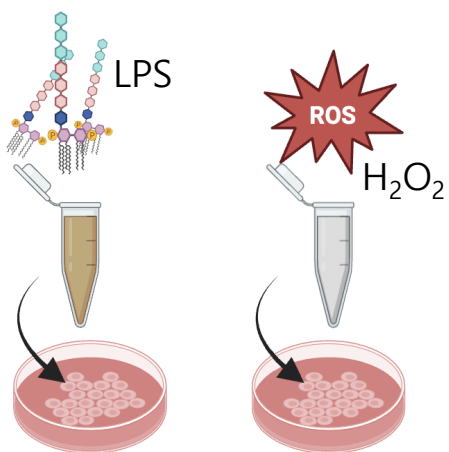
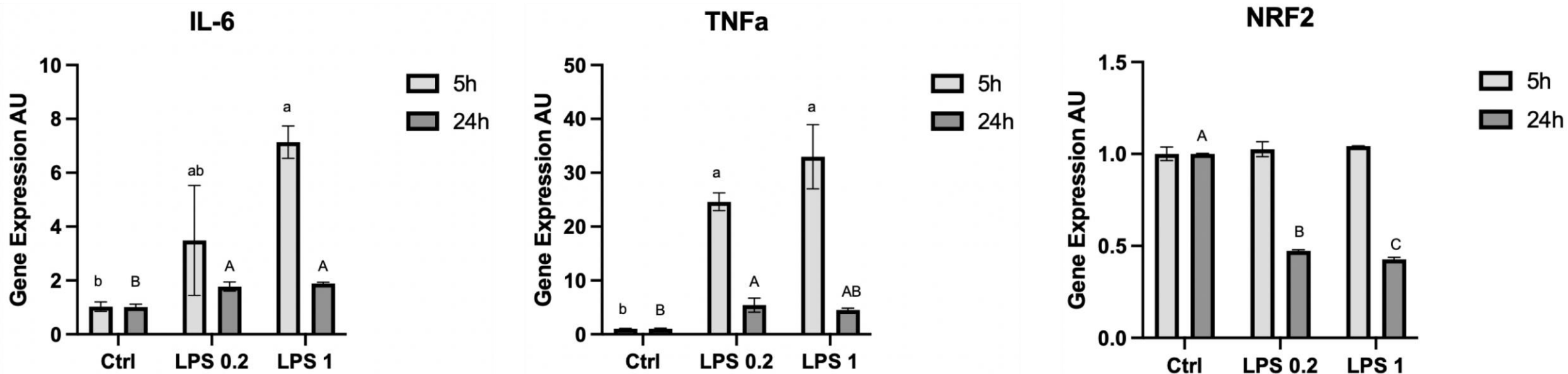


# שיטות



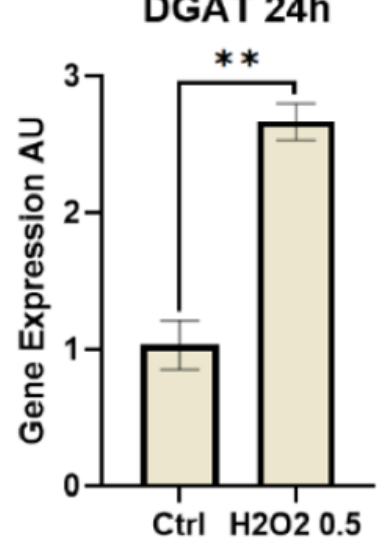
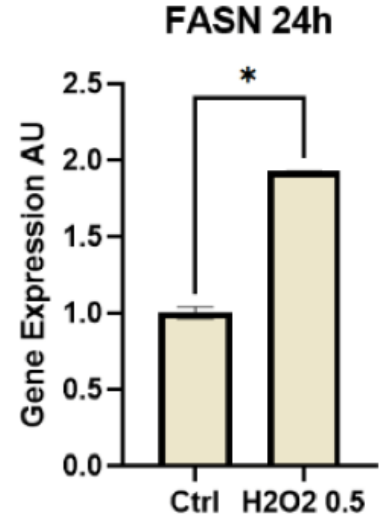
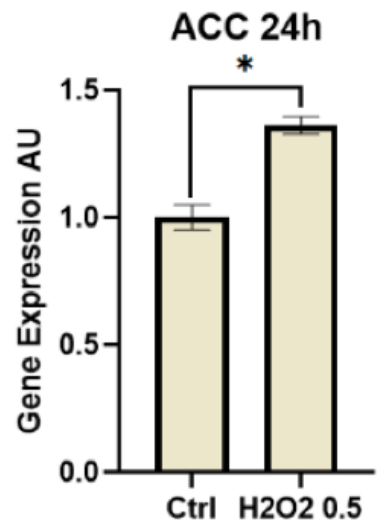
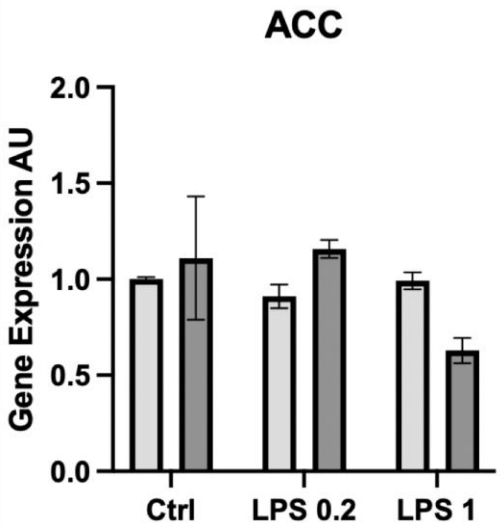
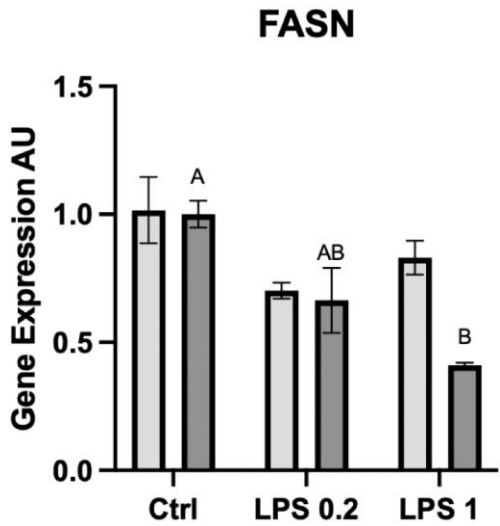
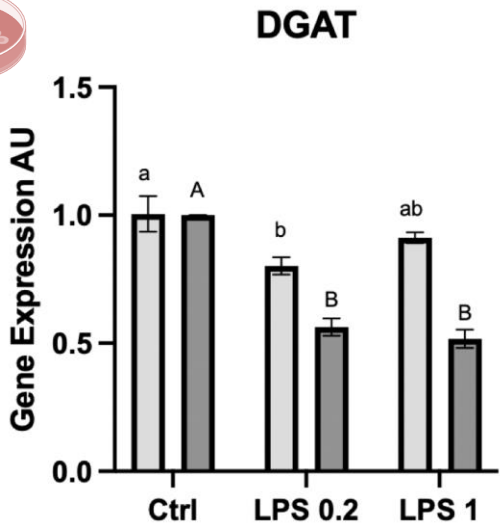
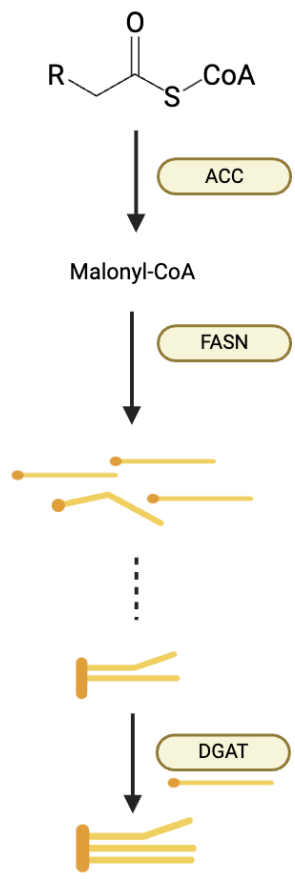
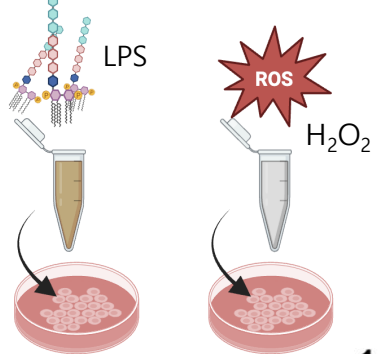


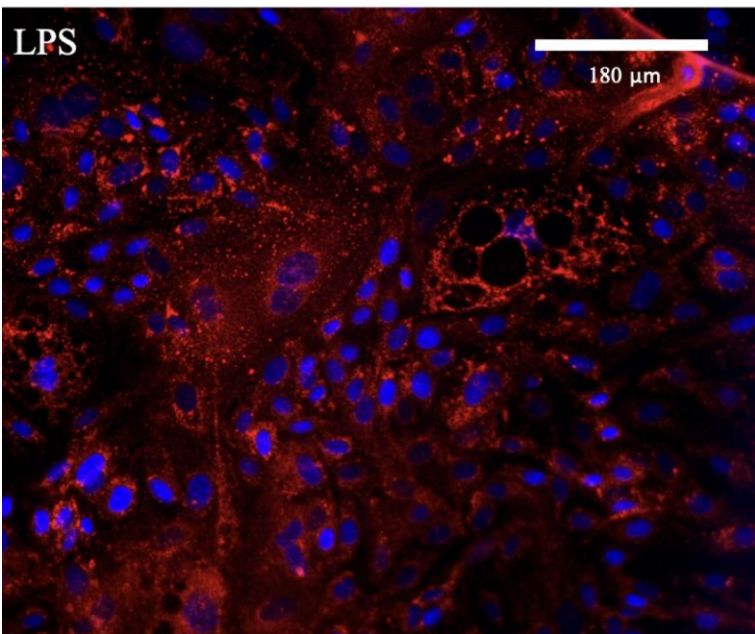
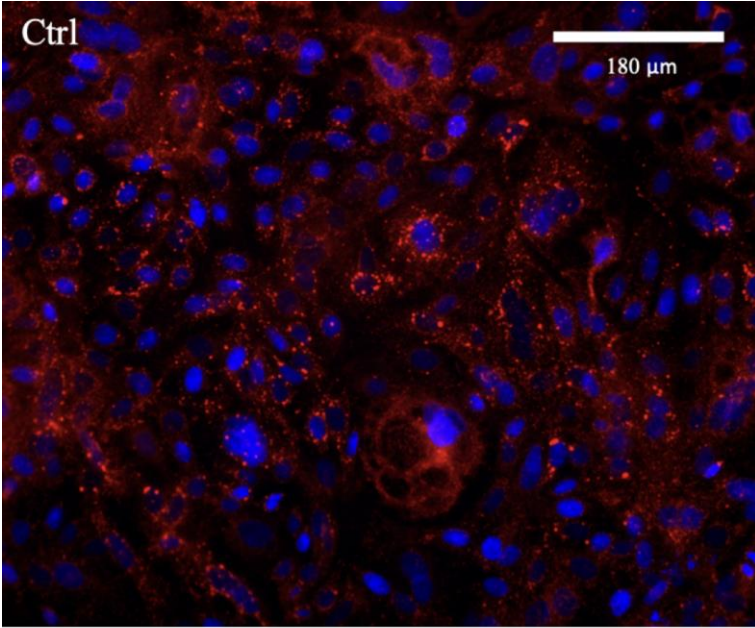
# ביטוי גנים פרו-דלקתיים ואנטיאוקסידטיביים – תלוי בגורם העקה



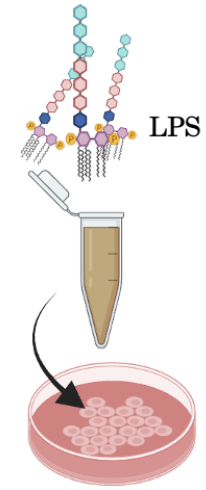


# ביטוי גנים האחראיים על ייצור שומן תחת עקה - תלוי בגורם העקה

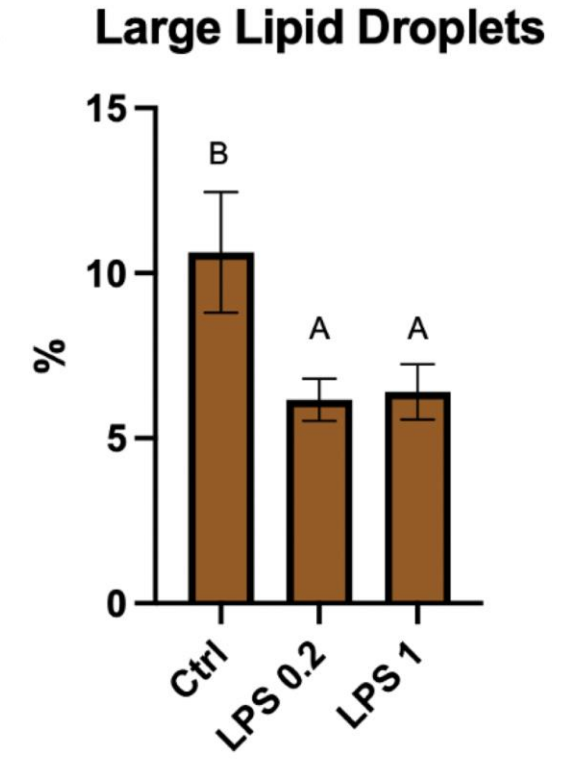
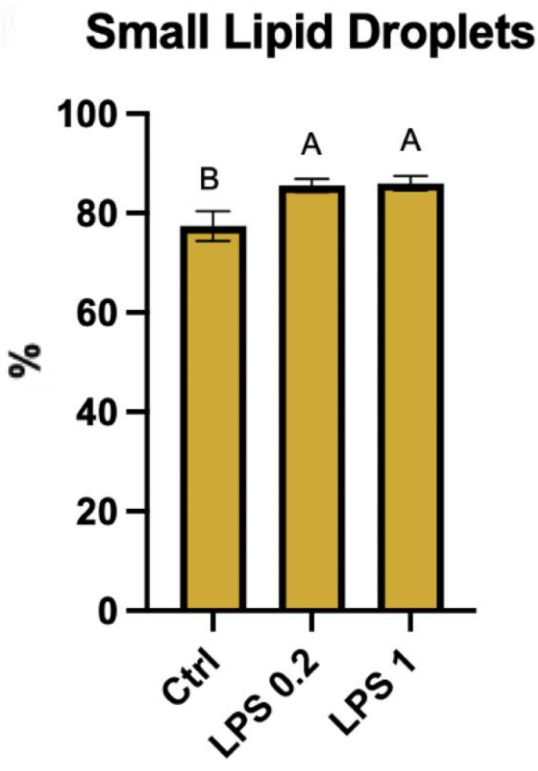
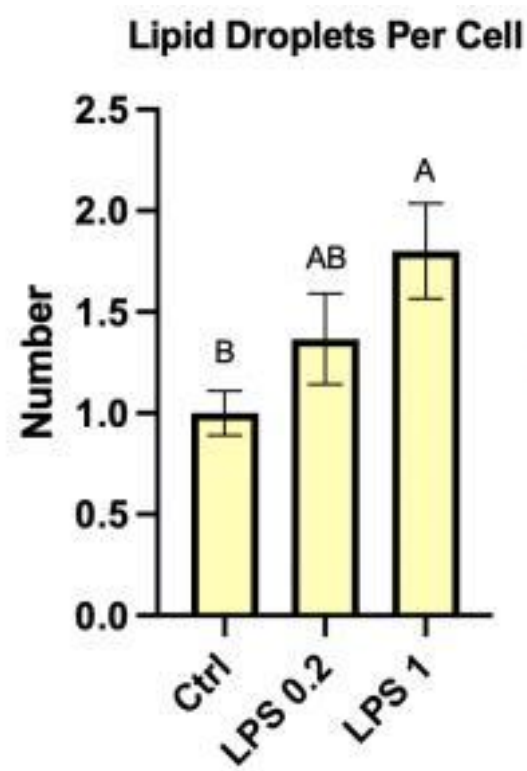


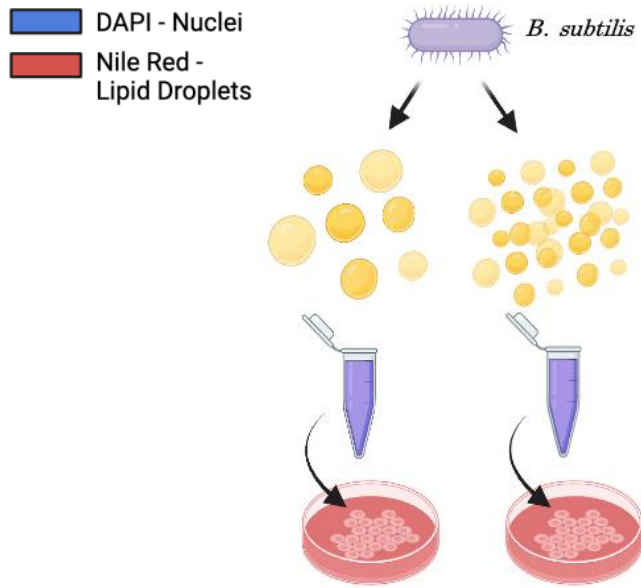
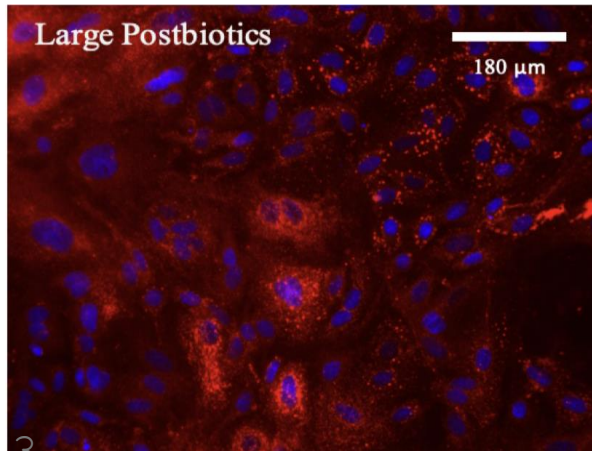
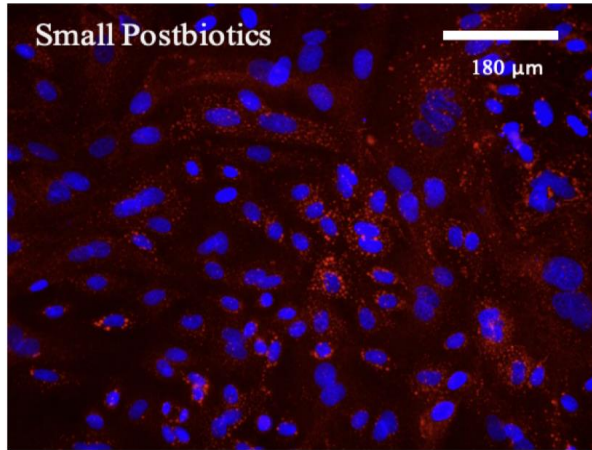
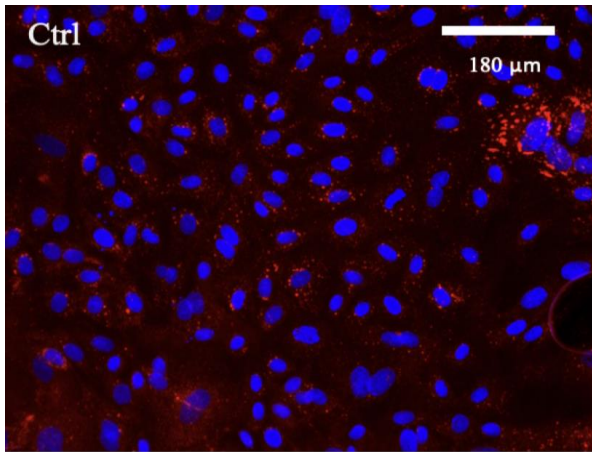


DAPI - Nuclei  
Nile Red - Lipid Droplets



**בתגובה לעקה התא ייצר טיפות שומן קטנות יותר, ויותר טיפות שומן בכל תא**

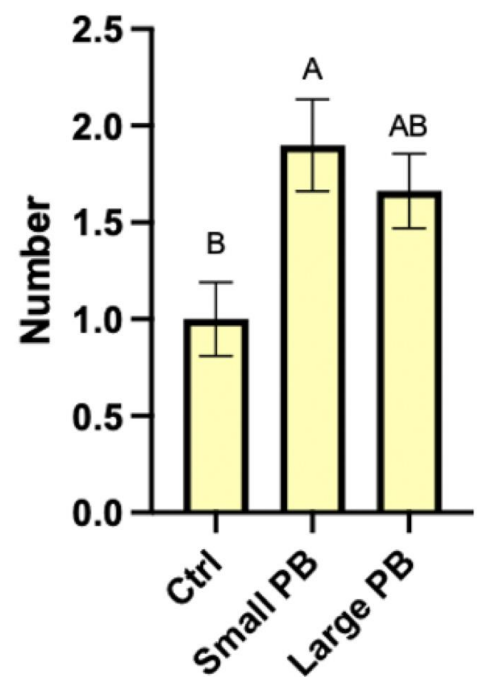




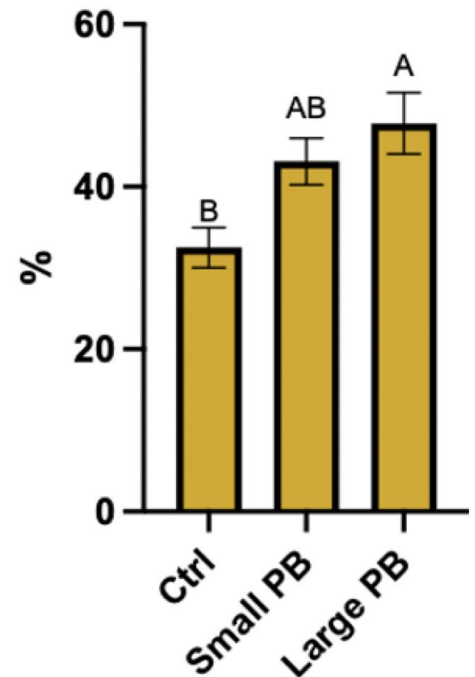
**B. פוסטביוטיקה מהחידק**  
**מראה תגובה *subtilis***  
**דומה לתגובת ל-LPS**



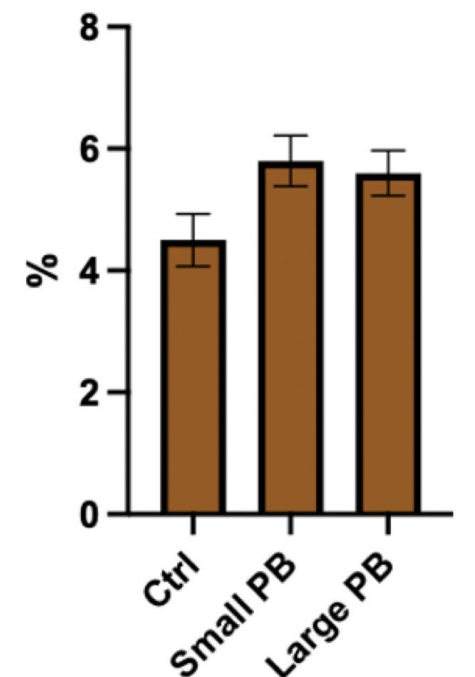
**Lipid Droplets Per Cell**



**Small Lipid Droplets**

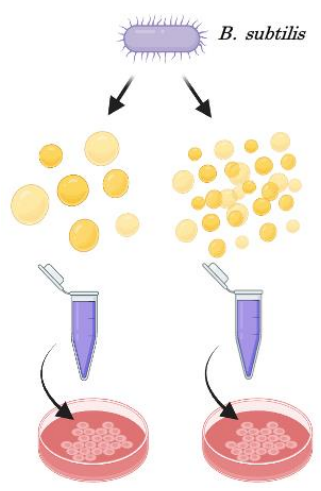
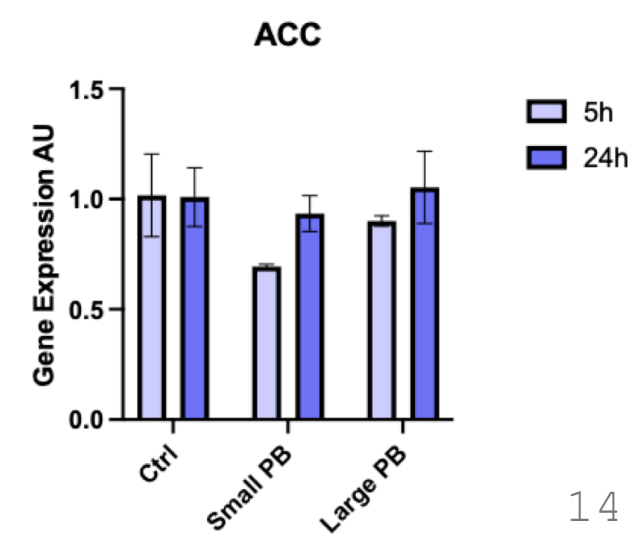
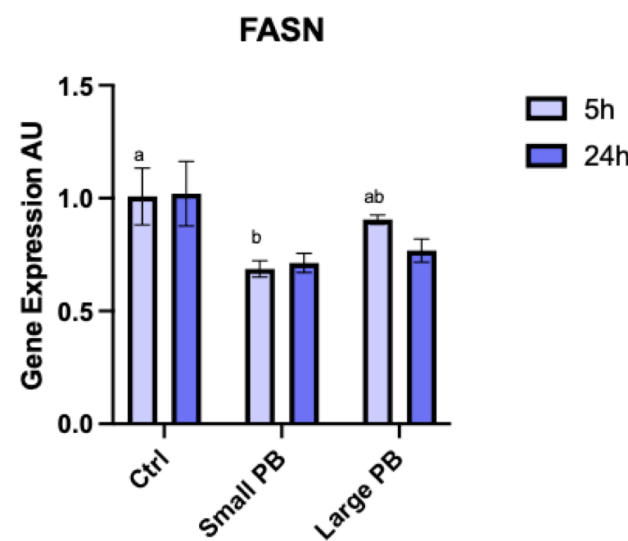
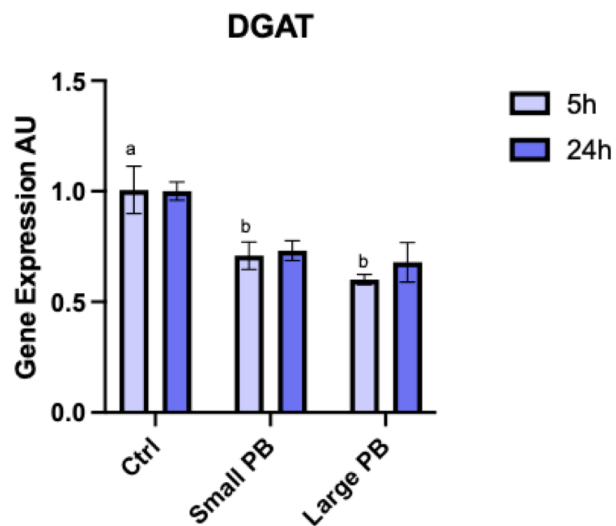
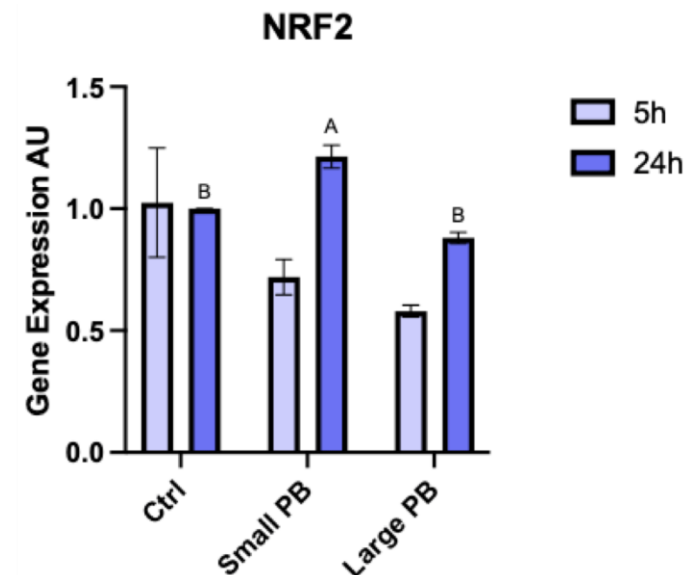
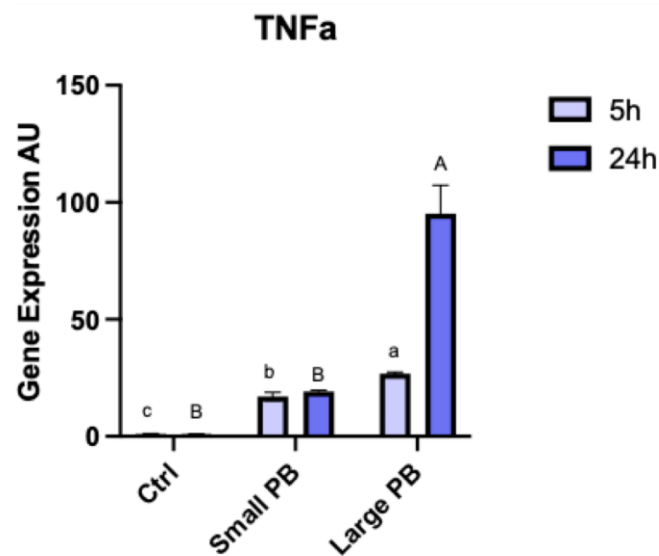
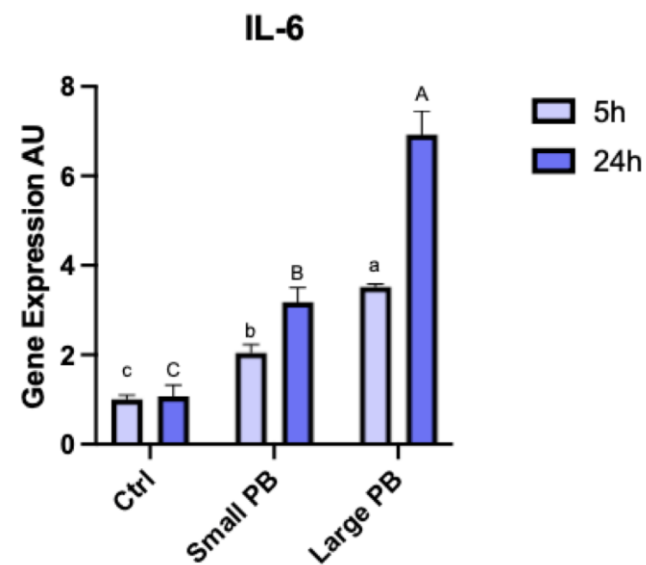


**Large Lipid Droplets**





# ביטוי הגנים בהתנהגות דומה לזו של תגובה ל-LPS, בהתאמה לדמיון בפנוטיפ

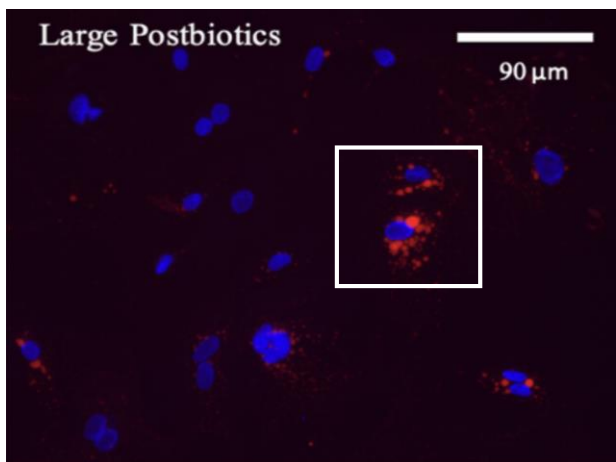
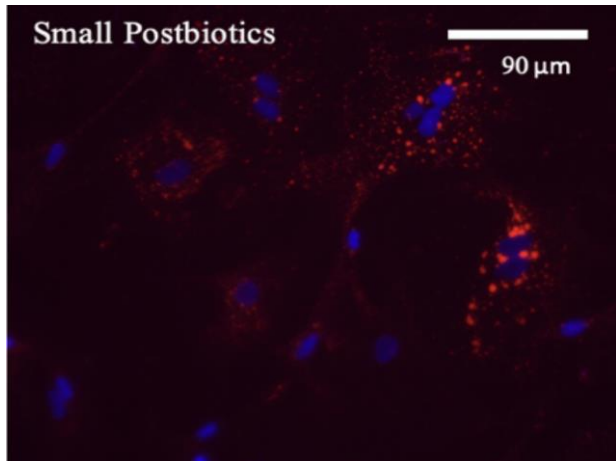
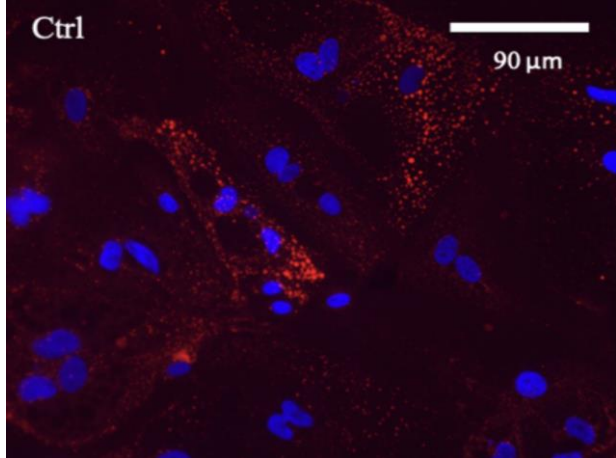




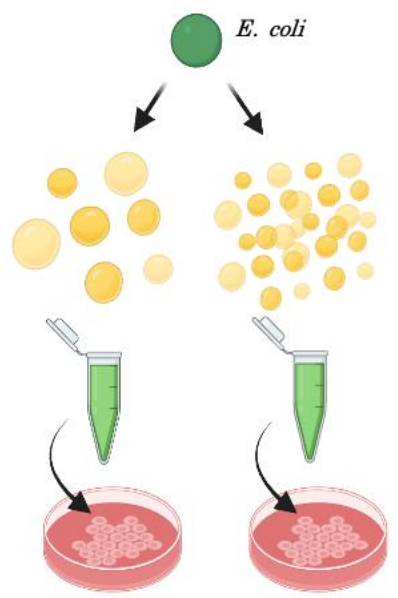
# פנוטיפ ייחודי בתגובה לפוסטביוטיקה

## מ-*E. coli* שגדל על בוטיות שומן

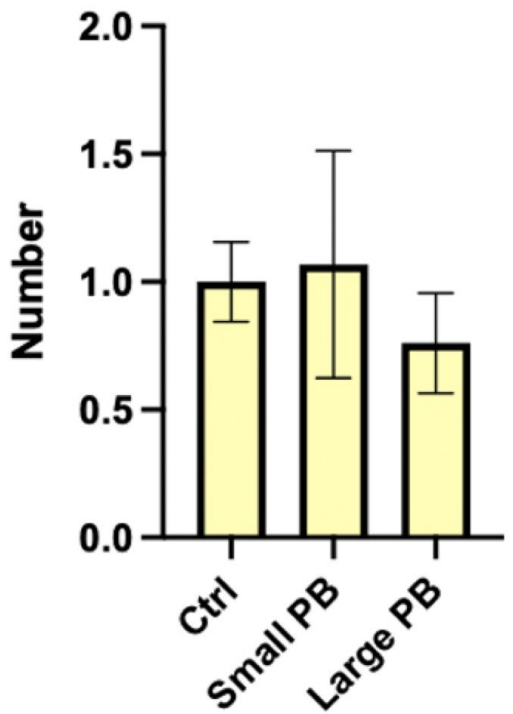
### גדולות



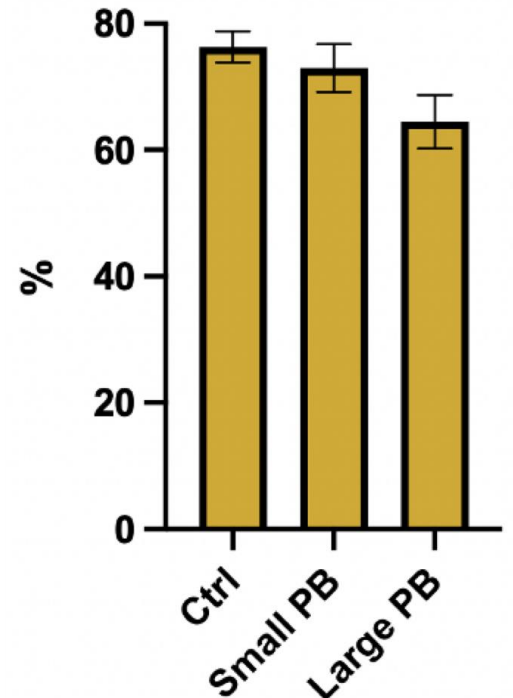
DAPI - Nuclei  
Nile Red - Lipid Droplets



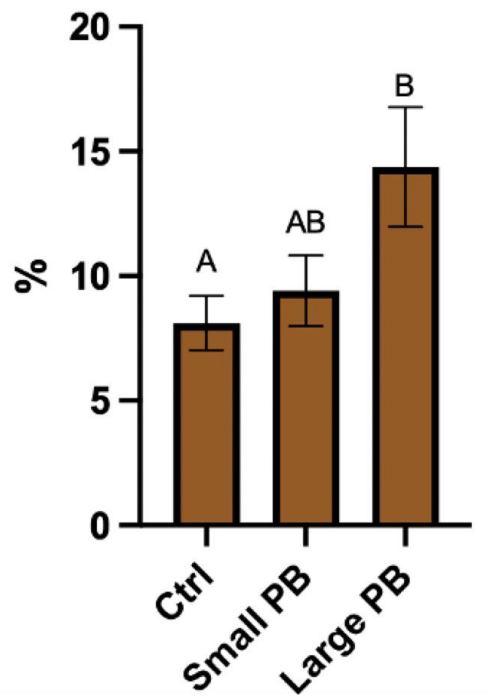
### Lipid Droplets Per Cell



### Small Lipid Droplets



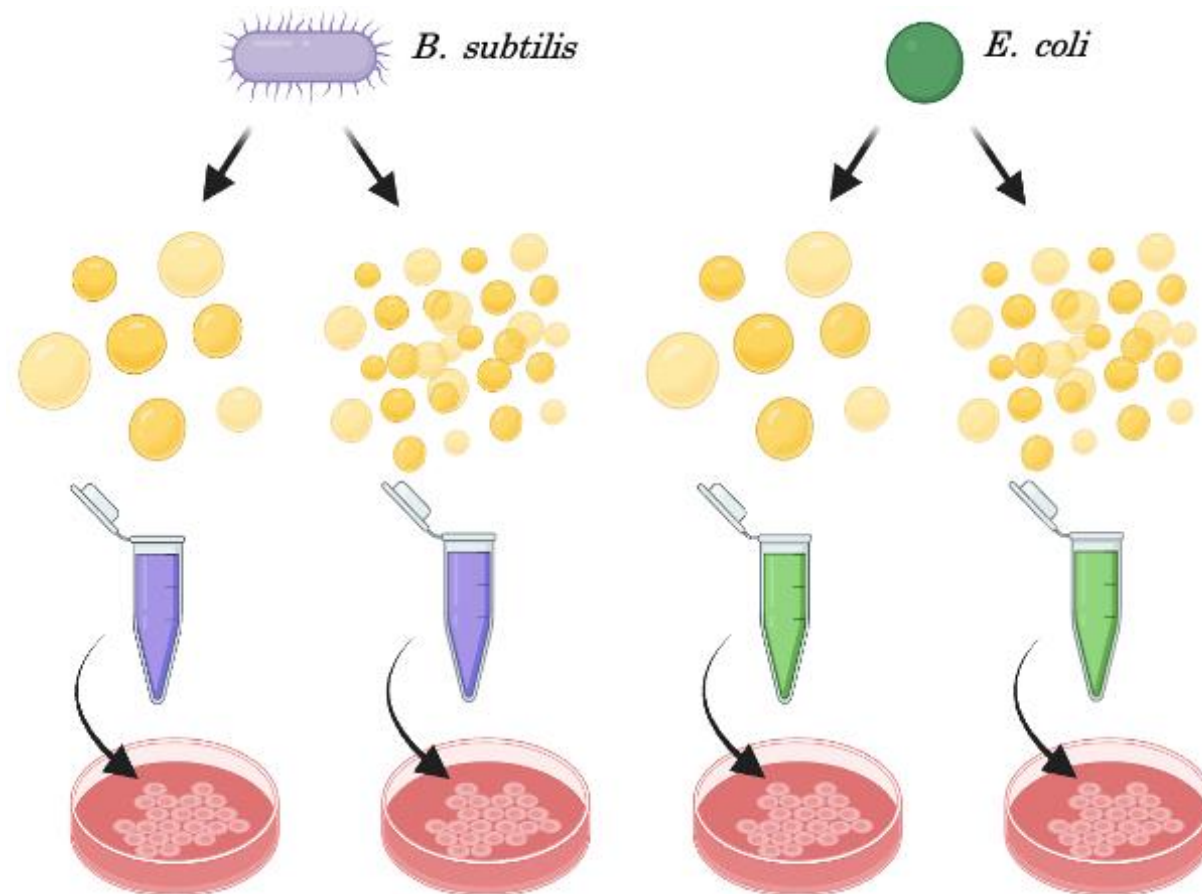
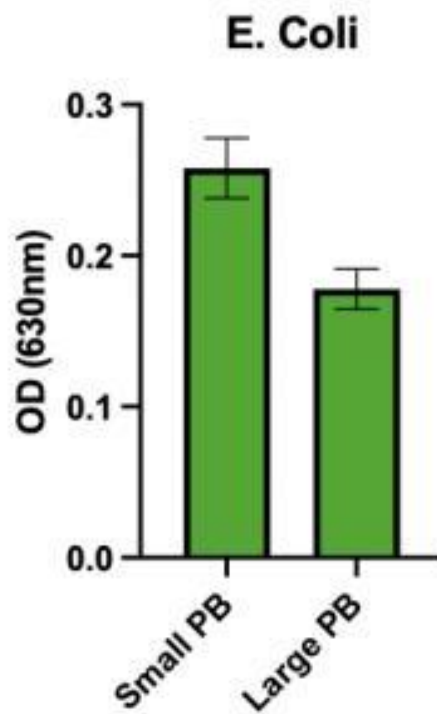
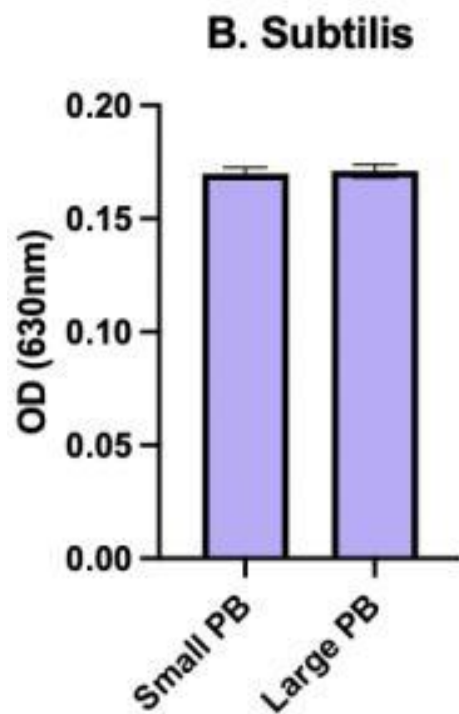
### Large Lipid Droplets





# חיזוק הקשר בין פגיעה בחיות התא לבין הופעת טיפות שומן גדולות באופן

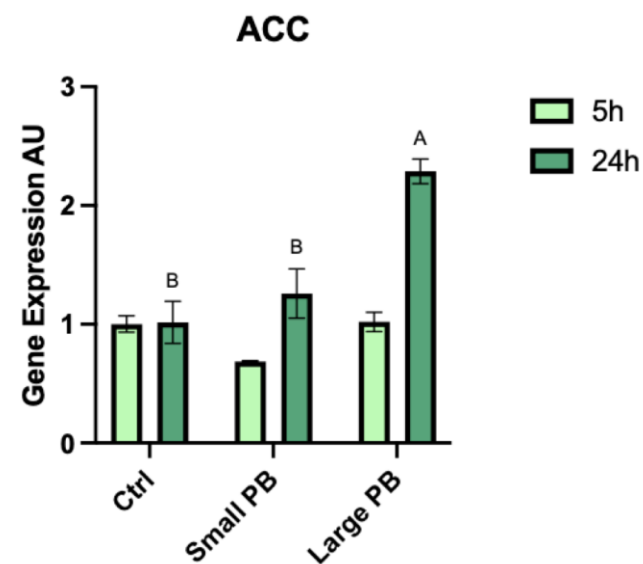
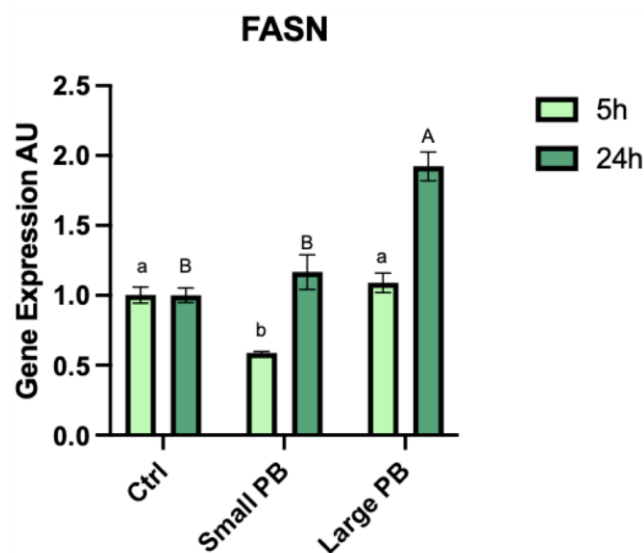
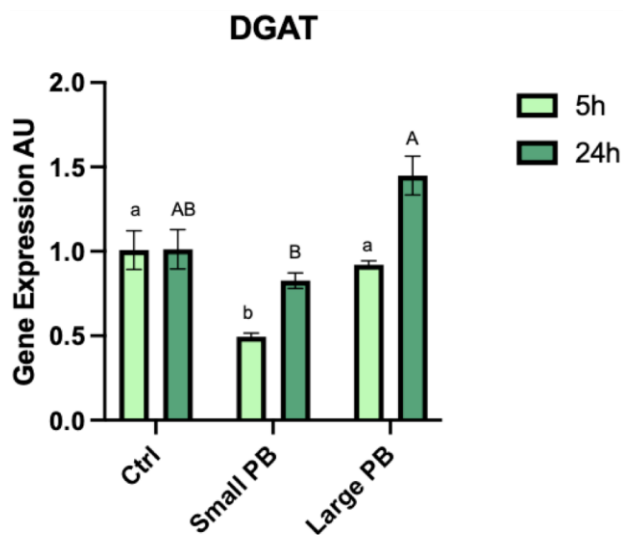
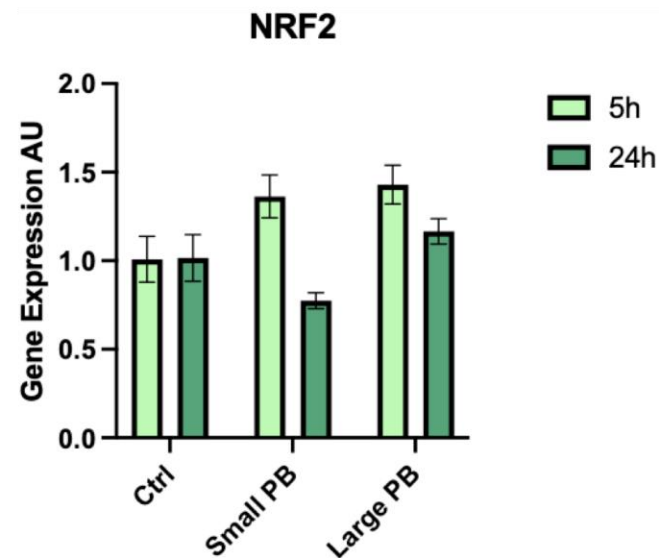
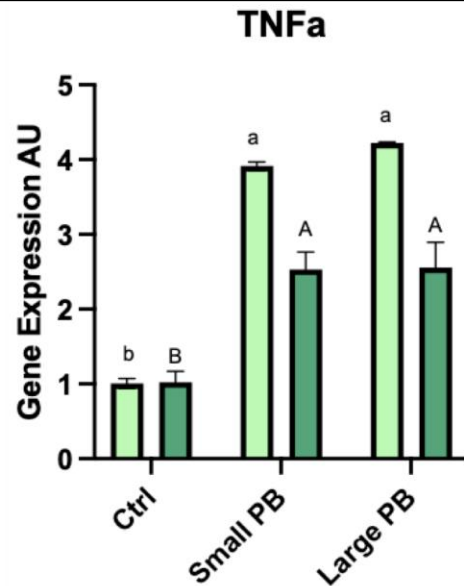
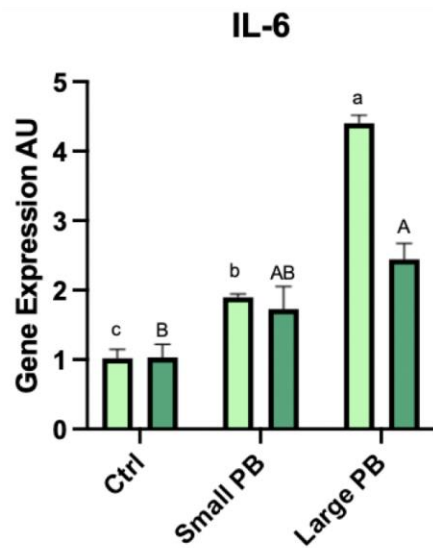
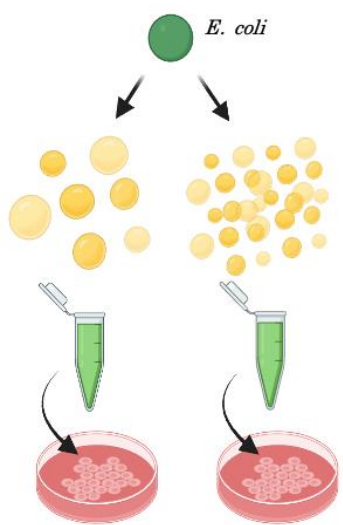
## קיצוני



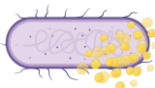
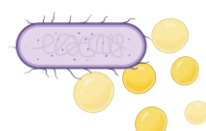
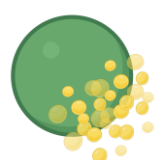
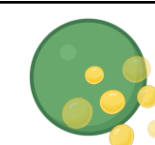


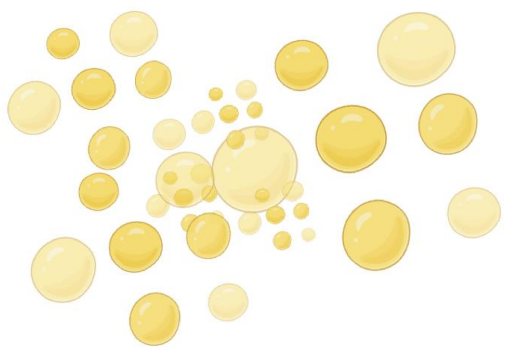


# הפנוטיפ הייחודי בא לידי ביטוי גם בביטוי הגנים הליפוגניים – עם עלייה בביטוי הגנים בתאים

## שטופלו בפוסטביוטיקה מ-*E. coli* שגדל על בועיות שומן גדולות

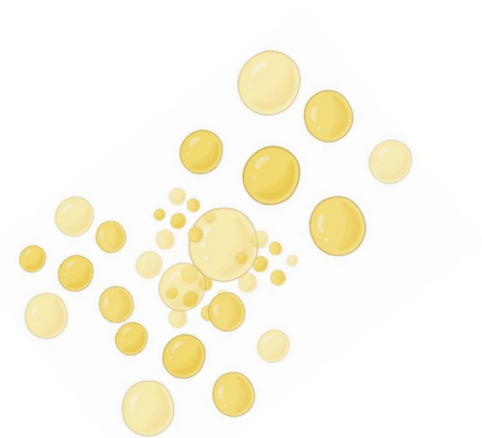


		ביטוי גנים פרו-דלקתיים	תגובה אנטיאוקסידטיבית	ביטוי גנים ליפוגניים	גודל טיפות השומן	מספר טיפות השומן
LPS		↑	↓	↓	↓	↑
H2O2		↑	↑	↑	ND	ND
<i>B. subtilis</i> Small PB		↑	↓	↓	↓	↑
<i>B. subtilis</i> Large PB		↑	↓	↓	↓	↑
<i>E. coli</i> Small PB		↑	↓↑	↓	↓↑	↓↑
<i>E. coli</i> Large PB		↑	↓↑	↑ <sup>24h</sup>	↑	↓



# סיכום ומסקנות

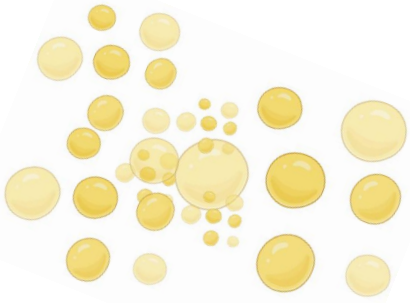
- תגובת תאי אפיתל בלוטת החלב לפוסטביוטיקה תלויה ב-
  - סוג החיידק ✓
  - גודל בועית השומן עליה גדל החיידק ✓
- התגובה הפרו-דלקתית תלויה בגודל בועית השומן עליה גדל החיידק-
  - בועיות שומן גדולות = תגובה חזקה יותר (בחיידק קומנסלי וגם פתוגני).
- התגובה הליפוגנית תלויה בסוג החיידק-
  - קומנסלי = טיפות שומן קטנות יותר, יותר טיפות שומן.
  - פתוגני = טיפות שומן גדולות יותר, פחות טיפות שומן.





# מסקנות

- פוסטביוטיקה המופרשת באופן טבעי בבלוטת החלב יכולה לשנות את תגובת העקה ואת התגובה הליפוגנית של תאי אפיתל בלוטת החלב.
- התגובה תלויה בסוג החיידק הנוכח, ובגודל בועיות השומן המופרשות והמשמשות את החיידק כמצע.
- השינויים בטיפות השומן (וכתוצאה מכך בבועיות השומן) יכולים להוות מנגנון הגנה מפני טוקסינים המתבטאים וסטרס חמצוני, ER Stress וכ'ו., אך אופן הפעולה אינו ידוע בבלוטת החלב.
- ייתכן וקיום המנגנון שופך אור על הסיבה להתקבעות יכולת בלוטת החלב להפריש בועיות שומן בטווח רחב של גדלים.



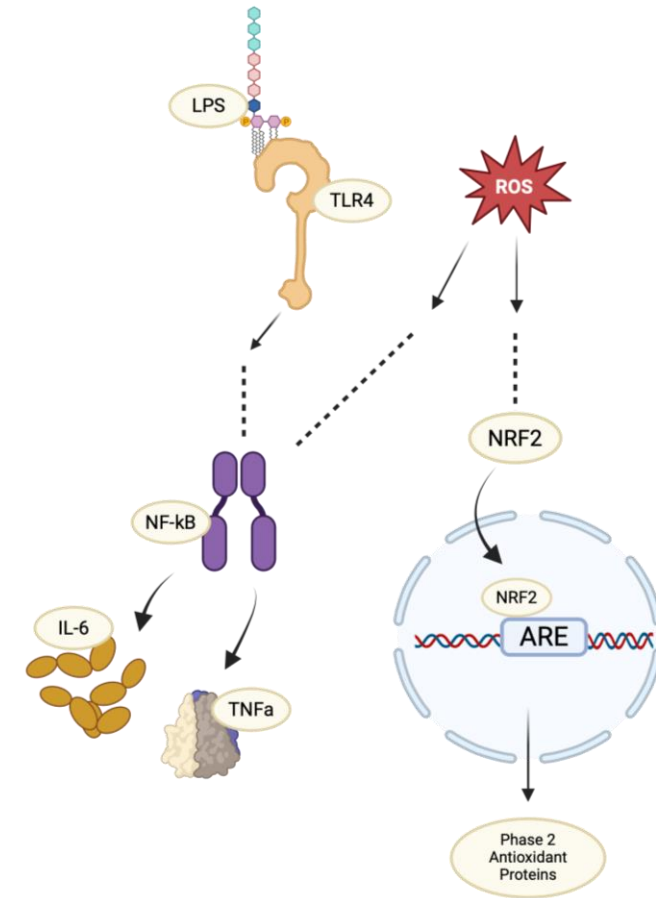
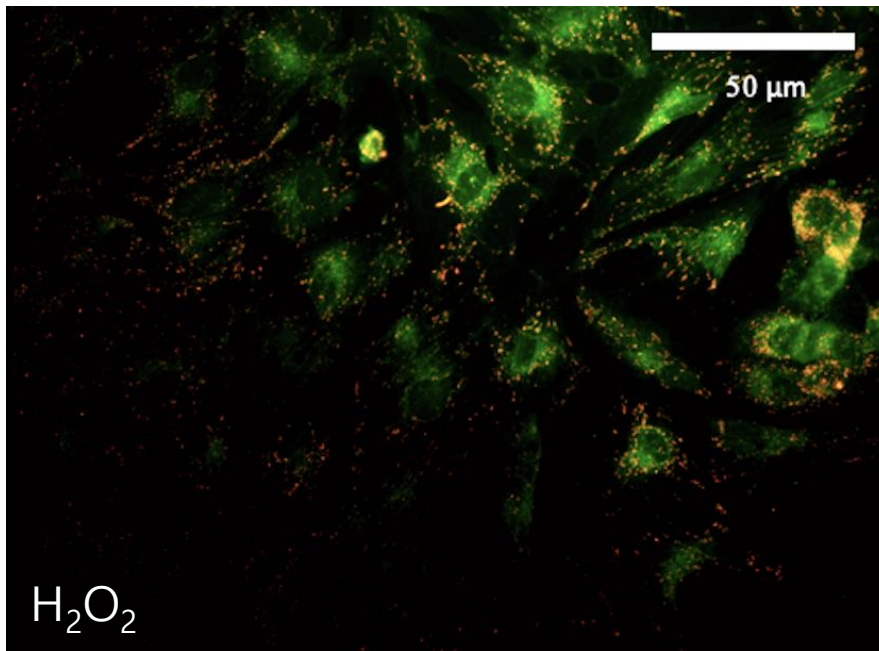
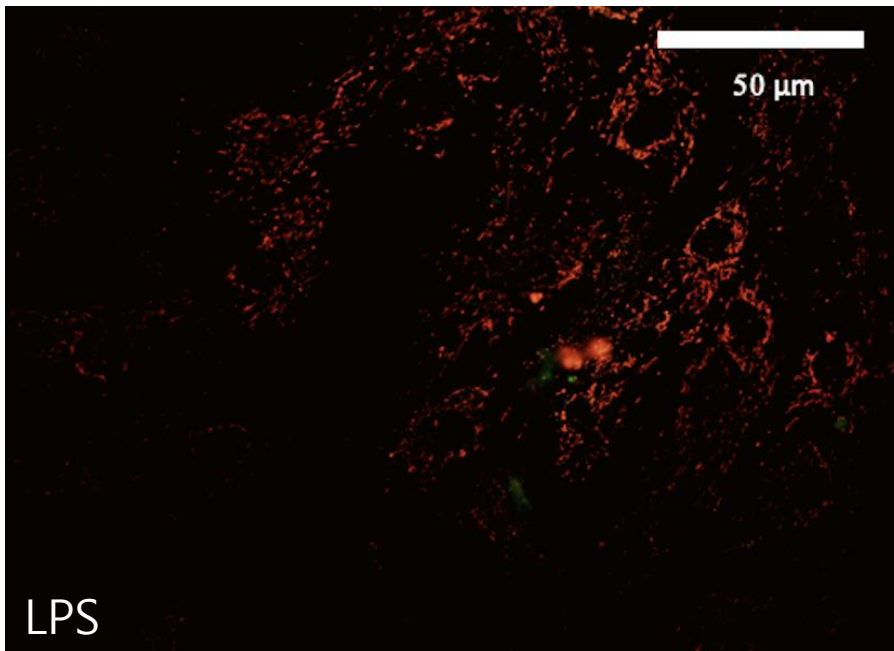
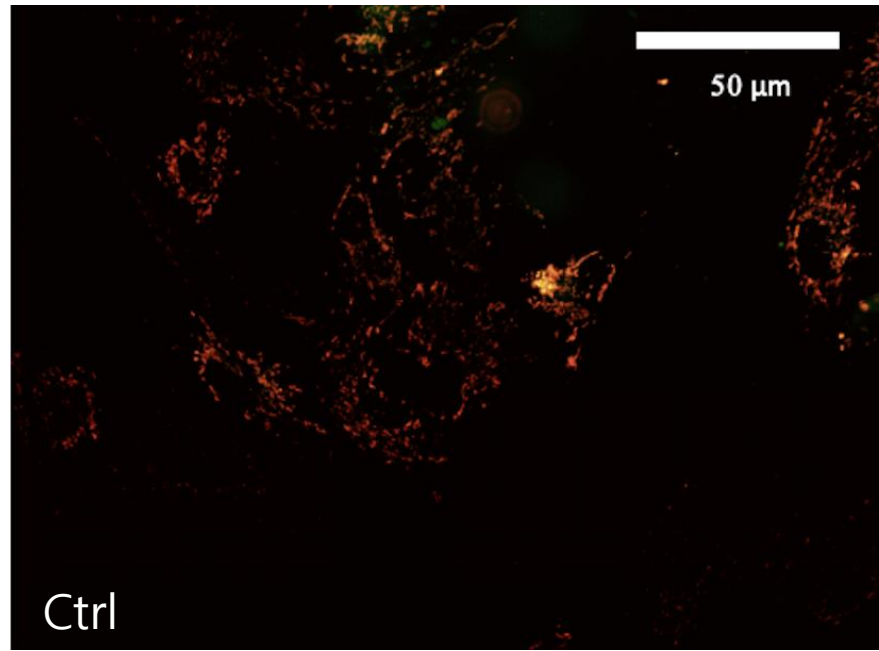


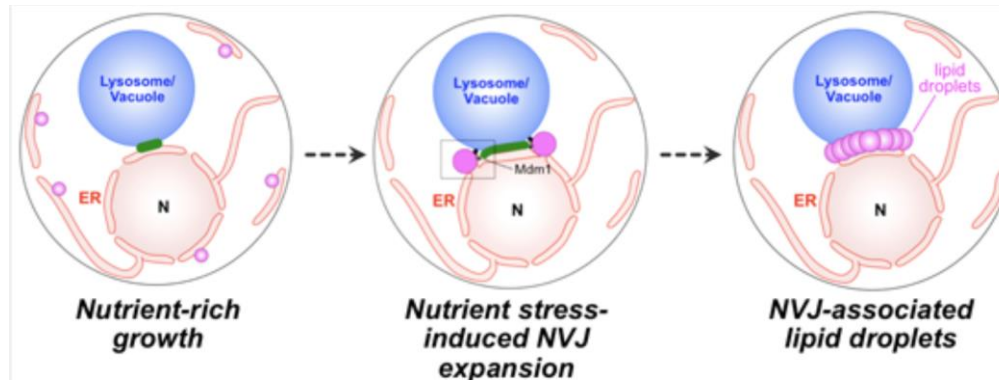
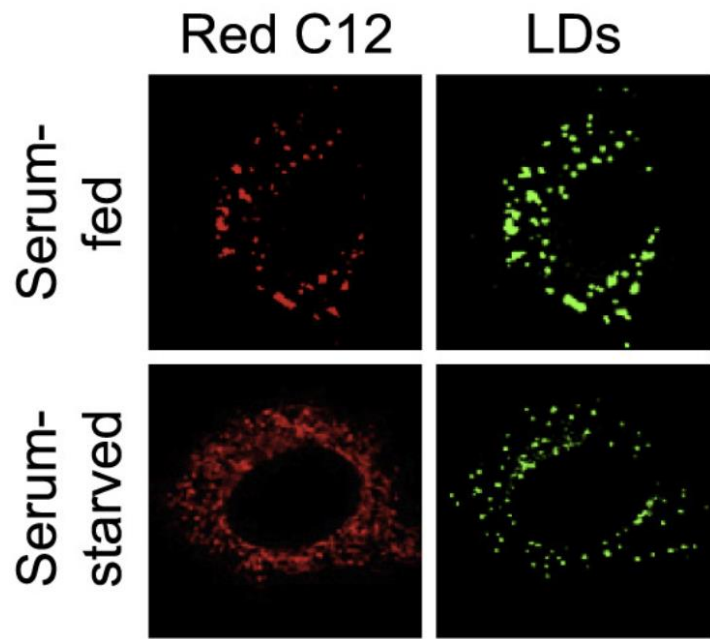
תודה!



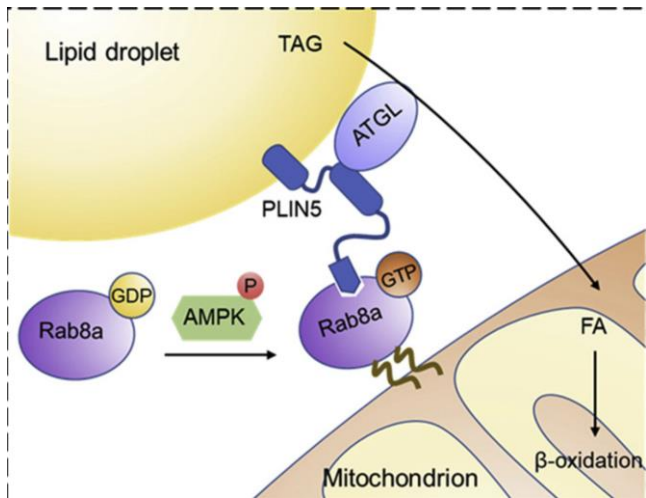
# Results

Changes in Mitochondria  
Membrane Potential  
Reflect Various Stress  
Response Pathways

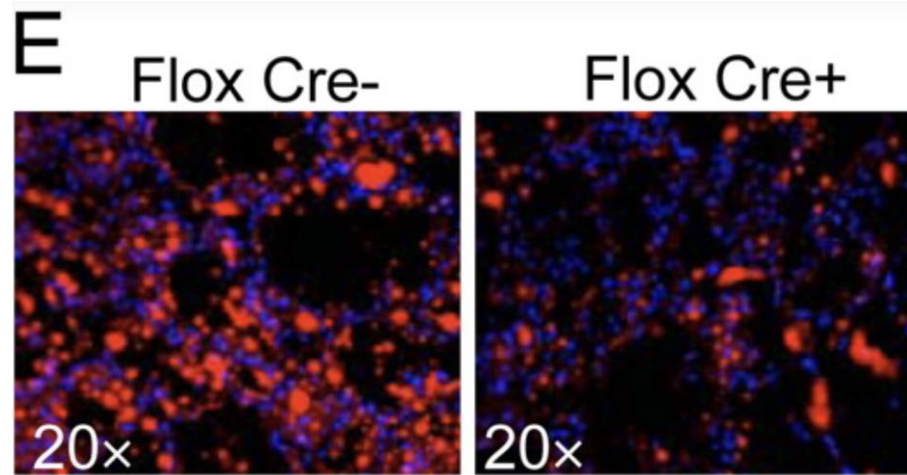




Yeast (Hariri et al., 2017)



Skeletal Muscle (Ouyang et al., 2023)



Mouse Mammary Gland (Bobrovnikova et al., 2009)