הפיטו-אסטרוגנים בתלתן תת-קרקעי

צביה שפירא בוטנאית המתמחה בכימיה של צמחי מרפא. tzviashap@gmail.com

_____

תקציר: בהשתלמות "כלנית" בגליל העליון באביב תשע"ה מצאנו את המין **תלתן תת-קרקעי** *Trifolium subterraneum* (משפחת הקטניות). זהו מין חד-שנתי אשר הפירות שלו נטמנים באופן אקטיבי על ידי צמח האם בתוך האדמה. תלתן תת-קרקעי היה הצמח שגרם ל"מחלת התלתן" באוסטרליה בשנות ה-40 במאה ה-20, מחלה זו של עדרי הצאן והבקר חוללה שם קטסטרופה כלכלית. הסיבה הייתה הריכוז הגבוה של הפיטו-אסטרוגנים במין זה. מאז נעשה מחקר עצום בתרומתם של מטבוליטים משניים אלו להגנה הכימית שהם מעניקים לצמחים. מאמר זה עוסק בתחום ידע זה ובאפשרות של שימוש בפיטו-אסטרוגנים צמחיים לטיפול במחלות שונות.

==========



תלתן תת-קרקעי. מראה כללי של הצמח. צילמה: ערגה אלוני ©

לתלתן תת-קרקעי שמור מקום של כבוד בהיסטוריה של חקר **מטבוליטים משניים** בעולם הצמחים וחשיבותם ל**הגנה הכימית של הצמחים.**

מה הם מטבוליטים משניים (Secondary Metabolites) ומהי משמעות ההגנה הכימית (Plant chemical defense) של הצמחים? בבתי גידול טבעיים, הצמחים מוקפים במספר עצום של אויבים אפשריים. מגוון של חיידקים, נגיפים, פטריות, נמטודות, קרדיות, חרקים, יונקים ובעלי חיים אחרים – כולם ניזונים מצמחים. הצמחים מטבעם אינם יכולים לחמוק ולהתרחק מהפתוגנים ומההרביבורים ואחד מאמצעי ההגנה שעומדים לרשות הצמחים היא הגנה כימית. הצמחים מייצרים סדרה ארוכה ומגוונת של תרכובות אורגניות שאין להן כל תפקיד ישיר בגדילה ובהתפתחות הצמח. תרכובות אלו ידועות בכינוין "מטבוליטים משניים", ותפקידם הוא הענקת הגנה מגוונת לצמחים מפני אויביהם, זו המכונה "ההגנה הכימית" (פרבולוצקי ופולק, 2001; טייז וזייגר, 2003). כמה אסטרטגיות מוכרות בהגנה הכימית שמעניקים מטבוליטים משניים לצמחים כנגד הרביבורים (אוכלי צמחים, בעיקר יונקים וחרקים) כגון הפיכת המזון לבלתי אטרקטיבי (דחיית אכילה) על ידי חומרים המורידים את זמינות המזון (ליגנינים וטאנינים), כימיקלים הגורמים להרעלת ההרביבורים (אלקלואידים) ואסטרטגיות נוספות (Rosenthal & Berenbaum, 1991).

כפי שלמדנו במהלך הסיור, התכונה המאפיינת את המין **תלתן תת-קרקעי** (מבין מיני התלתן) היא ה**גיאוקרפיה** – לאחר הפריחה מתארך עוקץ התפרחת והקרקפת חודרת לקרקע. בקרקע מבשיל התרמיל ובתוכו מבשילים הזרעים (זהרי, 1978).



תלתן תת-קרקעי. מימין – גיאוקרפיה, עוקץ התפרחת מחדיר את קרקפת הפירות לאדמה. משמאל – פרחים. צילם: ישי שמידוב ©

בנוסף לערך התזונתי הגבוה של עליו, שתי תכונות הופכות את ה**תלתן התת-קרקעי** לצמח מרעה מועדף:

1. היותו שייך למשפחת הקטניות שבה לכל המינים יש יכולת של קשירת חנקן מאוויר הקרקע בפקעיות חנקן המצויות בשורשים (בשיתוף עם חיידקי הריזוביום) ובכך מעשירים מיני התלתן את הקרקע בחנקות.
2. הפצת הזרעים העצמית שהצמח מבצע ישירות בתוך הקרקע באמצעות הגיאוקרפיה, מעכבת ואפילו מונעת אכילת הזרעים על ידי נמלים ומכרסמים. ואכן **תלתן תת-קרקעי** גדל בר ומשמש כצמח מרעה ברחבי אירופה ומשם הועבר למטרות מרעה לארצות הברית ולאוסטרליה.

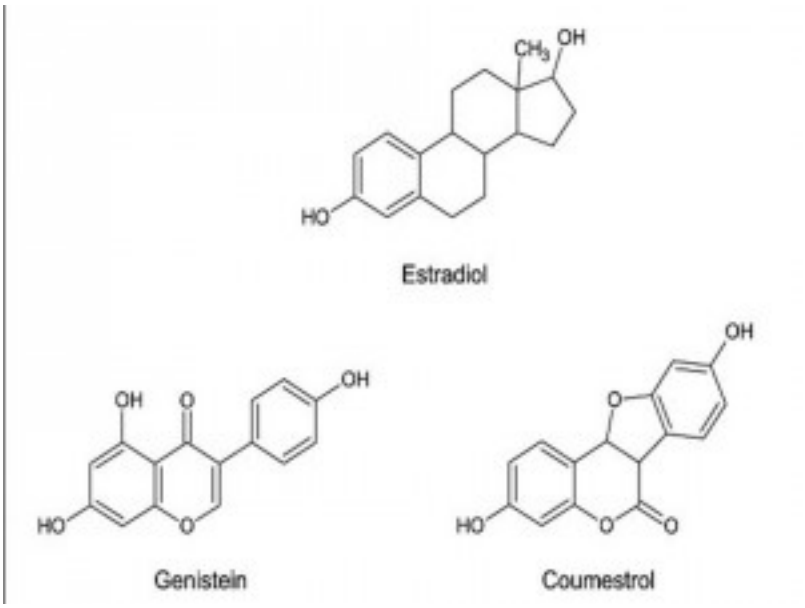
בשנות ה-40 של המאה הקודמת פרצה באוסטרליה מחלה שנקראה **Clover Disease** – מחלת התלתן, שגרמה למעשה לקטסטרופה כלכלית באוסטרליה. באותה תקופה כלכלת אוסטרליה הייתה מבוססת בעיקר על עדרי כבשים, עיזים ובקר שרעו במרחבי היבשת, והיו מקור לבשר, לחלב ולצמר. **תלתן תת קרקעי** לא גדל בר באוסטרליה, אולם אחד החוואים העשירים באוסטרליה- Amos William Howard- – הביא באמצע שנות ה-30 של המאה הקודמת את ה**תלתן התת-קרקעי** לדרום אוסטרליה, ומשם התפשט מין זה לשדות ולכרי המרעה, והפך להיות צמח מספוא עיקרי לבקר ולצאן ביבשת זו. ואולם, תוך שלוש שנים הסתבר, כי אכילה מרובה של **תלתן תת-קרקעי** גרמה לשיבושים רציניים במערכת הרבייה של הצאן והבקר שבאה לידי ביטוי בירידה חזקה (כ-60%) בגודל השגר של הצאן והבקר. מחקרים רבים שניסו לאתר מהו הגורם לכך גילו כי **בתלתן תת-קרקעי** שגדל באוסטרליה היו ריכוזים גבוהים מאד של חומרים שפעילותם מחקה את פעילות **ה**[**אסטרוגנים האנימליים**](#)[1] כהורמונים בתהליך הרבייה בכל מיני היונקים (Bennetts, Underwood & Shier, 1946). כימיקלים אלו כונו **פיטו-אסטרוגנים**, ו**תלתן תת- קרקעי** הם מהווים 3% ממשקל הצמח היבש. הפיטואסטרוגנים העיקריים ב**תלתן תת-קרקעי** הם הקומסטרול והגניסטאין (איור 1). בהמשך נמצא כי לא רק **תלתן תת-קרקעי** עשיר בפיטו-אסטרוגנים. גם מיני תלתן אחרים כגון **תלתן זוחל** (*Trifolium repens*) ו-*Trifolium fragiferum* ומיני אספסת כמו **אספסת תרבותית (***Medicago sativa*) ומיני קטניות אחרים המשמשים כמספוא לצאן ובקר, עשירים בטיפוסים שונים של פיטואסטרוגנים (Price and Fenwick, 1985; Adams, 1995).
כבר בשנות ה-40 היה ידוע כי לאסטרוגן ולנגזרותיו אין כל תפקיד בפיזיולוגיה של הצמחים, ולכן התפלאו החוקרים שיש בצמח חומרים צמחיים שמסוגלים להתערב בפיזיולוגיה של מערכת הרבייה של בעלי חיים ולשבש את פעילותה. הם קראו לחומרים אלו **פיטו-אסטרוגנים** – כלומר, חומרים צמחיים המסוגלים בגוף יונקים לחקות פעילות הורמונלית

של אסטרוגנים אנדוגניים (Underwood and. Bennetts, 1951). בתחום חקר המטבוליטים המשניים זו הייתה נקודת מפנה בהבנת חשיבותם כחומרי הגנה של הצמח כנגד טריפתם על ידי בעלי חיים (Bradbury & White, 1954). בהמשך נחקר גם מנגנון הפעילות ונמצא כי הפיטו-אסטרוגנים נקשרים לרצפטורים של החומרים האסטרוגנים האנדוגניים בגוף בעל החיים שניזון מהצמח, ובכך מפריעים לפעילות התקינה של ההורמונים האנדוגנים בדרך של עיכוב תחרותי, ובבקרה שלהם על התהליך הרבייתי (Harborne, 1988). אמנם הזיקה של הפיטו-אסטרוגנים לרצפטורים האסטרוגנים בגוף בעל החיים פחותה מזיקת האסטרוגנים האנימליים לאותם רצפטורים, אולם כשבעל חיים ניזון מצמחים המכילים ריכוז ניכר של פיטו-אסטרוגנים, הריכוז הגבוה של כימיקלים אלו בדם בעל החיים גורם לאפקטיביות של הפיטו-אסטרוגנים על מערכת הרבייה (Biggers, 1959).

נשאלת השאלה מדוע לא התגלתה ההשפעה על פוריות עדרים גם בארצות המוצא בהן משמש **תלתן תת-קרקעי** כעשב מספוא? התשובה לכך ניתנה בסדרת ניסויים שנעשו בארצות הברית החל משנות ה-50 של המאה הקודמת, בהם גילו כי בזני **תלתן תת-קרקעי** של ארצות המוצא, ריכוז הפיטו-אסטרוגנים היה נמוך בהרבה מהריכוזים שהיו בתלתן שהובא לאוסטרליה. מחקרים שעסקו במטבוליטים משניים והגנה כימית של צמחים, גילו כי כאשר צמחים נמצאים בתנאי עקה, לעיתים תכופות הם מגיבים בייצור מוגבר של מטבוליטים משניים , וזה ההסבר שניתן בשעתו למה שארע במקרה של הייבוא של **תלתן תת-קרקעי** מאירופה ואמריקה לאוסטרליה (Gershenzon. 1984). יתכן שלאוסטרליה יובא במקרה גנוטיפ עם תכולת פיטו-אסטרוגנים גבוהה במיוחד וזה מה שגרם להתפרצות מחלת התלתן, אך לא מצאתי סימוכין לכך בספרות המדעית. לעומת זאת מחקר אחר שנעשה בישראל במעבדות במכון וולקני, הראה עלייה בייצור פיטו-אסטרוגנים בצמחי **אספסת** (*Medicago sativa*) בעקבות עקה שנגרמה בכוונה על ידי הדבקה של פטריות פיטופתוגניות על העלים של ה**אספסת** (Shemesh, Ayalon and Lindner, 1969). נראה שב**תלתן תת-קרקעי** הגדל באופן טבעי בישראל ונחשב כצמח מספוא, ריכוז הפיטו-אסטרוגנים הוא כזה שאינו מסב נזקים לצאן ולבקר הרועים בשדות המרעה.

לפני שנים כשחקרנו השפעות הפיטו-אסטרוגנים על הרביבורים (במעבדה של פרופ' יעקב פרידמן אוניברסיטת תל אביב) קראתי על חיסון שפיתח פרופ' לינדנר ממכון ויצמן כנגד השפעות פיטו-אסטרוגנים על צאן ובקר. הוא פיתח את החיסון מדם ארנבות מעבדה שהזריק להם פיטו-אסטרוגנים ונוצרו שם נוגדנים לפיטו-אסטרוגנים. בשעתו קראתי שהחיסון הזה היה בשימוש באוסטרליה ובארצות אחרות שבהם התגלו השפעות שליליות של פיטו-אסטרוגנים במזון הבקר והצאן. לצערי. חיפשתי ולא מצאתי את העבודות המדעיות שפורסמו אז בשנות ה-60 וה-70 של המאה ה-20. אחר כך שמעתי שפרופ' לינדנר נפטר בפתאומיות בגיל צעיר מאוד.

בחינה כימית של מולקולות הפיטו-אסטרוגנים שנמצאים **בתלתן תת-קרקעי** ובמינים נוספים של קטניות כמו **הסויה,** *(Glycine max)* מגלה שהם פנולים מקבוצת ה**איזופלבונואידים** ואילו האסטרוגנים האנימליים שייכים לקבוצת ה**טריטרפנואידים**. יכולת הקשירה של הפיטו-אסטרוגנים לרצפטורים של האסטרוגנים האנימליים באברי הרבייה של בעלי החיים, שניזונו מ**תלתן תת-קרקעי**, היא הודות לדמיון שקיים בין המולקולות של שני טיפוסי חומרים אלה: גם הפיטו-אסטרוגנים וגם האסטרוגנים האנימליים הן מולקולות פלאנאריות (שטוחות) ובשני הקצוות המרוחקים של המולקולה מצויות 2 קבוצות הידרוקסיל (Harborne, 1988) (איור 1).



איור 1. נוסחאות מבנה של מולקולות אסטרוגן ופיטו-אסטרוגנים. (לפי Lindner, 1976)
למעלה: אסטרדיול (אסטרוגן). למטה: קומסטרול וגניסטאין (פיטו-אסטרוגנים)

הודות ליכולת הקשירה של הפיטו-אסטרוגנים השונים לרצפטורים באיברים שונים בגוף היונקים בכלל ובגוף האדם בפרט, הפיטו-אסטרוגנים משחקים תפקיד נכבד בטיפול בתופעות של גיל הבלות בנשים, במניעה של סוגי סרטן, מחלות לב, מנפאוזה, אוסטפורוזיס ומחלות נוספות (Andreana , Ososki and Kennelly, 2003), בהתאם לכך רב המחקר אודות מנגנוני הפעולה שלהם. אחד הממצאים המעניינים מראה שהפיטו-אסטרוגנים שמשמשים לטיפול בסרטן השד מסוגלים לחדור את ממברנת הגרעין בתא הסרטני ולהיקשר אל הרצפטור לאסטרוגן אנדוגני שהוא רצפטור גרעיני ולפעול ישירות על פעילות ה-DNA.

מנקודת מבט של ההגנה הכימית שמעניקים הפיטו-אסטרוגנים, זוהי דוגמא מצוינת להשפעה על הקטנת גודל השגר של יונקים אוכלי עשב (הרביבורים), ולמעשה בוויסות

אוכלוסיית אוכלי העשב של הצמחים.
בעקבות התפרצות "מחלת התלתן" באוסטרליה נעשו מחקרים רבים לקביעת ריכוזי הפיטו-אסטרוגנים הפעילים במיני תלתן ואספסת אחרים המשמשים כמספוא לעדרי הצאן והבקר ונעשה ניסיון לטפח זנים עניים יותר בריכוז הפיטו-אסטרוגנים ולפזרם בשדות המרעה. למרות כל המאמצים שנעשו באוסטרליה, נראה כי **תלתן תת-קרקעי** התבסס בהצלחה רבה ומעריכים כי בכל שנה כמליון נקבות כבשים אינן מגיעות לכדי המלטה של צאצאים, בגלל "מחלת התלתן" (Harborne, 1988).
הבנת פעילותם של פיטו-אסטרוגנים ממשפחת הקטניות בגוף בעלי חיים העלתה את השאלה לגבי השפעתם של הקטניות המשמשות בתזונה של האדם, ובמיוחד ההשפעה שיש לפיטו-אסטרוגנים של **סויה** *Glycine max*. הסויה משמשת כמרכיב תזונתי עיקרי במזרח אסיה במיוחד בסין ויפן. ידועה ההשפעה המיטיבה של הפיטו-אסטרוגנים של הסויה על בריאות הלב, הכליות, הכבד והמוח (Duke & Ayensu, 1985), מאז התגלתה הפעילות האסטרוגנית בחלבוני הסויה (Cheng et al., 1953) נערכו אלפי מחקרים שבחנו את ההשפעות המיטיבות והמזיקות של הפיטו-אסטרוגנים של הסויה ואלה מדווחים בעיתונות המדעית (Cederroth and Zimmermann, 2012).

לסיכום, ה**תלתן התת-קרקעי** והפיטו-אסטרוגנים המצויים בו הם דוגמא לחומרים שניוניים שאין להם כל תפקיד ישיר במטבוליזם של הצמח אך יש להם השפעה "משנית" על בעלי-חיים במערכת האקולוגית, השפעה שעשויה להיות שלילית או חיובית.

ספרות:

זהרי מ 1978 כל עולם הצמחים. הוצאת עם עובד.
טייז ל וזייגר א 2003 פיזיולוגיה של הצמח, כרך א', הוצאת האוניברסיטה הפתוחה.
פרבולוצקי א ופולק ג 2001 אקולוגיה: תיאוריה והמציאות הישראלית. כרטא, ירושלים.

———————————-

Adams NR 1995 Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. J. Anim. Sci. 73: 1509–1515.
Andreana L Ososki and Kennelly EJ 2003 Phytoestrogens: a Review of the Present State of Research. Phytother. Res. 17: 845–869.
Bennetts HW Underwood EJ and Shier FL 1946 A specific breeding problem

of sheep on subterranean clover pastures in western Australia. Aust. Vet. J. 22: 2–12.
Bradbury RB and White DE 1954 Estrogens and related substances in plants. Vitam Horm XII: 207–233.
Cederroth CR and Zimmermann C 2012 Soy phytoestrogens and their impact on reproductive health. Mol Cell Endocrinol. (2): 192-200.
Gershenzon J 1984 Recent Advances in Phytochemistry Vol.18, 173-320 Changes in the Levels of Plant Secondary Metabolites Under Water and Nutrient Stress.
Harborne JB 1988 Introduction to Ecological Biochemistry 3rd ed. Academic Press, London.
Lindner HR 1976 Occurrence of anabolic agents in plants and their importance. Environmental Quality and Safety. Supplement (5): 151-158.
Price KR and Fenwick GR 1985 Naturally occurring oestrogens in foods – a review. Food Addit Contam 2: 73–106.
Rosenthal GA and Berenbaum MR 1991 Herbivores – Their interactions with secondary plant metabolites, Academic Press INC.
Shemesh M Ayalon N and Lindner HR 1969 Coumestrol and 4'-O-methyl-coumestrol in alfalfa grown in Northern Israel. Possible effect of a foliar pathogen (Pseudopeziza medicaginis (Lib)). Refuah Vet. 26: 1-7.
Shore LS Kapulnik Y Ben-Dov B Fridman Y et al. 1992 Effects of estrone and 17ß-estradiol on vegetative growth of Medicago sativa. Physiol. Plantarum 84:217-222.
Underwood EJ and Bennetts HW 1951 The oestrogenic effects of subterranean clover (Trifolium subterraneum); uterine maintenance in the ovariectomised ewe on clover grazing. The Australian journal of experimental biology and medical science: 29 (4): 249-53 .

הערות

[1] -אסטרוגן הוא שם כולל לקבוצת הורמוני מין נקביים וגם זכריים. אצל נשים הם מופרשים מהשחלות ואצל גברים הם מופרשים

באשכים. בגוף האדם כ-25 סוגים שונים של אסטרוגן. הראשיים בהם הם אסטריול, אסטרדיול אסטרון וטסטוסטרון.

==========

כל הזכויות שמורות ל"כלנית" ©

ציטוט: שפירא צ 2015 הפיטו-אסטרוגנים בתלתן תת-קרקעי, כתב-עת "כלנית" מספר 2. https://www.kalanit.org.il/?p=4525

==========

עוד בכלנית על צמחי מרפא ותועלת

[שימושים רפואיים בעשנן רפואי](#)

[שימוש בצמחי בר של החורש והבתה למאכל, למשקה וכתבלין – כשירות מערכת אקולוגית לרווחת האדם](#)

[צמחי תועלת מן הבר בארץ ישראל בשנות העשרים של המאה הקודמת](#)
