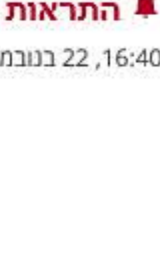


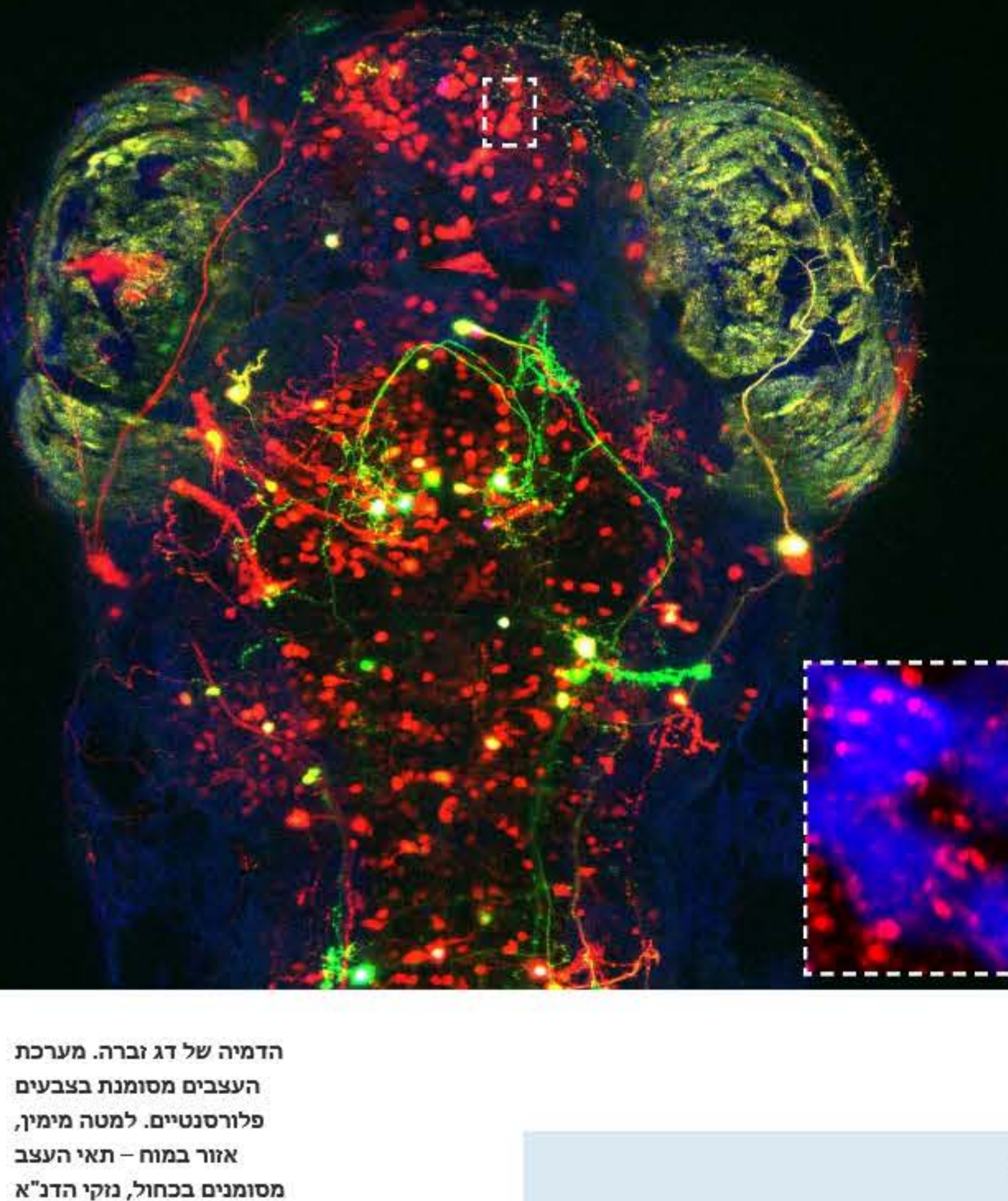
איך המוח יודע שהגיע הזמן לישון? הביולוגי שגורם עייפות נחשף

חוקרים מאוניברסיטת בר אילן זיהו מנגנון שדוחף דגים ועכברים לעצור את פעילותם ולהיכנס למצב שינה - למרות הסכנה הכרוכה בדבר - במטרה לאפשר תיקון יעיל של נוקים שנגרמים לדנ"א בשעות הערות



דגדגן לב
התראות במייל

22.11.2021, 16:40



הדמיה של דג זברה. מערכת העצבים מסומנת בצבעים פלורסנטיים. לוחה מימין, אוורר במח - תאי העצב מסומנים בכחול, נוקי הדנ"א באדום. צילום: דוד זדה

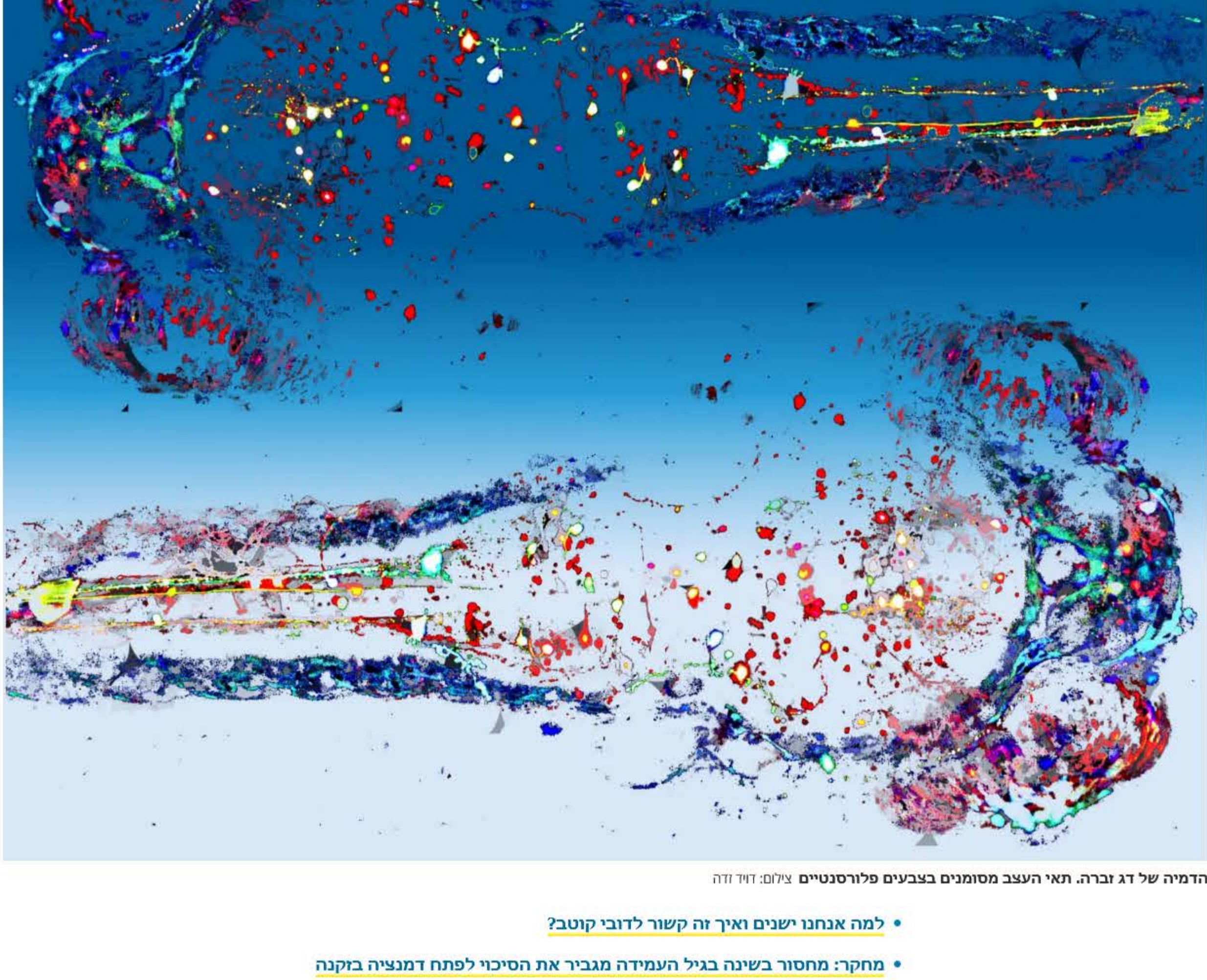
תקציר הכתבה ב-87 מילים

מחקר חדש מספק תיאור מפורט של שרשרת האיחודים המסבירה את השינה ברמת התא הבודד. חוקרים מאוניברסיטת בר אילן הראו שבשעות הערות מצטברים נוקים לדנ"א בתאי העצב. הם זיהו שחלבון בשם PARP1 נקשר לשברים בדנ"א בתאים ומניח את המערכת הרלוונטית לתיקון הנוקים. "החלבון הזה הוא כמו אנטנה שמסמנת, יש פה הרבה שברים", אמר החוקר המוביל, פרופ' ליאור אפלבוים. ההצטרפות של PARP1 באתרים שבהם נשבר הדנ"א גוברת בזמן הערות וכך מייצרת עייפות בכדי לשדר לאורגניזם שעליו לישון. החוקרים אף הראו שתיקון השברים מתבצע בזמן השינה, וכך גורם להפחתת העייפות.

עייפות – יותר מרעב, יותר מצמא, יותר מכאב – היא אולי המצב הקשה ביותר שאדם נדרש לשאת בו. בסיפורו הקלאסי "מחה לישון" תיאר אנטון צ'יכוב את אובדן האנושיות שאולי מובילה עייפות כבדה: "יוקרה מחה לישון. עיניה נדבקות, הראש צונח מסה, הצוואר כואב. אינה יכולה להניד לא פעפעים, לא שפתיים, ובדמיה לה שפניה התיישבו והפכו עציים, שראשה התכווץ לגודל ראש-סיכה" (תרגום: אריה אהרנון, ספרית פועלים, 2003).

אבל מהי עייפות? מחקר חדש הוא הראשון שמתאר את המנגנון הביולוגי שעומד מאחוריה. השינה היא צורך חיוני, שמשותף לכל האורגניזמים בעלי מערכת העצבים, לרבות זבובים, תולעים ואפילו מדוזות. "השאלה היא למה ישנים", אמר חוקר השינה פרופ' ליאור אפלבוים. "זה דבר מוזר, מתים מזה. זה נראה מנוגד לאבולוציה. אתה דג בים נרדם וסורף אותך כרש. אבל מאיוושהי סיבה זה מאוד חשוב, שכן כל בעלי החיים ישנים". לדבריו, זוהי חידה אבולוציונית שעדיין לא נמצאה לה תשובה מלאה – למדע עדיין לא ברור באיזה אופן ביון מעולה השינה למוח ולתאים בודדים.

מחקר חדש שכתב אפלבוים בשיתוף הפוסט-דוקטורנט דוד זדה, שניהם מהפקולטה למדעי החיים על שם נודמן והמרכז הרב-תחומי לחקר המוח על שם נודנה (נולדשמדיט) באוניברסיטת בר אילן, מקרב את המדע לפרתון התעלומה. צוות החוקרים של אפלבוים זודה גילה מנגנון עייפות במערכת העצבים של דג הזברה וראיות תומכות לקיומו של מנגנון דומה בעכברים. המחקר פורסם בשבוע שעבר בכתב העת Molecular Cell.



הדמיה של דג זברה. תאי העצב מסומנים בצבעים פלורסנטיים. צילום: דוד זדה

- **למה אנחנו ישנים ואיך זה קשור לדובי קוטב?**
- **מחקר: מחסור בשינה בגיל העמידה מגביר את הסיכוי לפתח דמנציה בוקנה**

בזמן ערות נבנה בגוף "לחץ שינה", שהולך ופוחת בזמן שינה. אבל מהו המנגנון שמייצר את לחץ השינה, כלומר גורם לתחושת עייפות? החוקרים הראו שבשעות הערות מצטברים נוקים לדנ"א בתאי העצב. נוקים אלו נגרמים מעצב פעילותם של תאי העצב וכן מסובת אחרות כמו חשיפה לקרינה.

החוקרים מסבירים שהדנ"א הוא שרשרת ארוכה של חומצות גרעין, ואתם נוקים באים לייח ביוטי בקרע בשרשרת. או, דרך תיקון שביצע חיבור מחדש בלי לפגוע בסדר החומצות. לכל אורך היממה פעולות מערכת תיקון ככל תל לאחיוו השברים בדנ"א, אבל בשעות הערות הקצב השבירה גדול יותר מקצב ההפקעה, שש פעות. זה בדיקה הזמן שנחנה לנו פעם רבים מדי במוח יוכלים להיות מסוכנים לאורגניזם, ולכן נוצר מנגנון העייפות, שדוחף אותו לעצור את פעילותו ולהיכנס למצב שינה. תיקון נוקי הדנ"א בזמן השינה יעיל יותר והוא מאפשר לבעל החיים להתחיל יום חדש.

החוקרים ביצעו סדרה של ניסויים, שבהם נבדקה ההשערה שהצטרפות של נוקי דנ"א היא שגורמת ללחץ שינה. הם גרמו נוק מסוין לדנ"א של דגי זברה, למשל באמצעות הפעלה יזומה של תאי העצב שלהם, כדי לבחון כיצד הדבר משפיע על שנתם. הם עשו זאת באמצעות תרופות או בשיטות אופטוגנטיות, שבהן ניתן להפעיל תאי עצב בודדים בערות אור, לאחר שמוסיפים לתאי המטרה קולטן לאור באמצעות מניפולציה גנטית. נמצא שככל שנברו נוקי דנ"א כך גבר הצורך של הדגים בשינה. כאשר הצטרבות נוקי הדנ"א עברה סף מסוים, לחץ השינה היה גדול כל כך שהדגים נרדמו מיד כדי לאפשר תיקון יעיל.

ביטוי מופחת של החלבון PARP1 או חסימת פעילותו באמצעות תרופה מנעה את האיתות לתיקון נוקי דנ"א. כתוצאה מכך הדגים לא ידעו שהם עייפים, לא נרדמו ותיקון נוקי הדנ"א לא התבצע בגופם



פרופ' ליאור אפלבוים וד"ר דוד זדה מתבוננים בהדמיה של מוחו של דג זברה. לדברי אפלבוים, הצורך בשינה הוא חידה אבולוציונית שטרם נמצאה לה תשובה מלאה. צילום: חוס פרוש

בניסוי נוסף בקרעו החוקרים לבדוק את זמן השינה המינימלי הדרוש לדגים כדי להפחית את לחץ השינה ואת נוקי הדנ"א. "קיצרנו בהדרגה את הזמן שאפשרנו להם לישון בלילה ומצאנו שהמינימום הוא, למרבה ההפתעה, שש פעות. זה בדיקה הזמן שנחנה לנו פעם לישון בצבאי", אמר אפלבוים. "אם נותנים להם לישון פחות מזה הפגיעה בדנ"א לא פוחתת מספיק, והם נרדמים גם תחת אור, אף על פי שרם מאוד רגישים לאור".

אפלבוים סבור שעשיתי יוכלו הגילויים החדשים להוביל לפיתוח מערכת שתמודד את הנוק שנגרם לדנ"א האנושי, ולפי רמת הנוק תוכל להתרע כמה שעות אנחנו צריכים לישון. "אולי יהיה אפשר ליצור שיעון עייפות", כך שגן עייפות", ונב לא יותר מדי", אמר.

החוקרים הצליחו לאתר גם את המנגנון במוח שמייצר עייפות ומשדר לאורגניזם שעליו לישון. הם זיהו שחלבון בשם PARP1 נקשר לשברים בדנ"א בתאים ומניח את המערכת הרלוונטית לניקוי הנוקים. "החלבון הזה הוא כמו אנטנה שמסמנת, יש פה הרבה שברים", אמר אפלבוים. נמצא שההצטרפות של PARP1 באתרים שבהם נשבר הדנ"א גוברת בזמן הערות ופוחת בזמן השינה. החוקרים אף הראו שהתיקון מתבצע בזמן השינה. "דגי הזברה הם בעלי גוף, נולדות מוח שקופים, כך שאפשר לצלם אצלם תאים בודדים ואפילו צבירי חלבונים בתוך תאי העצב", אמר אפלבוים. "כך יכולנו ממש לצלם את חלבוני התיקון שמגיעים בזמן שינה, ולהראות שבליה התיקון יותר יעיל".



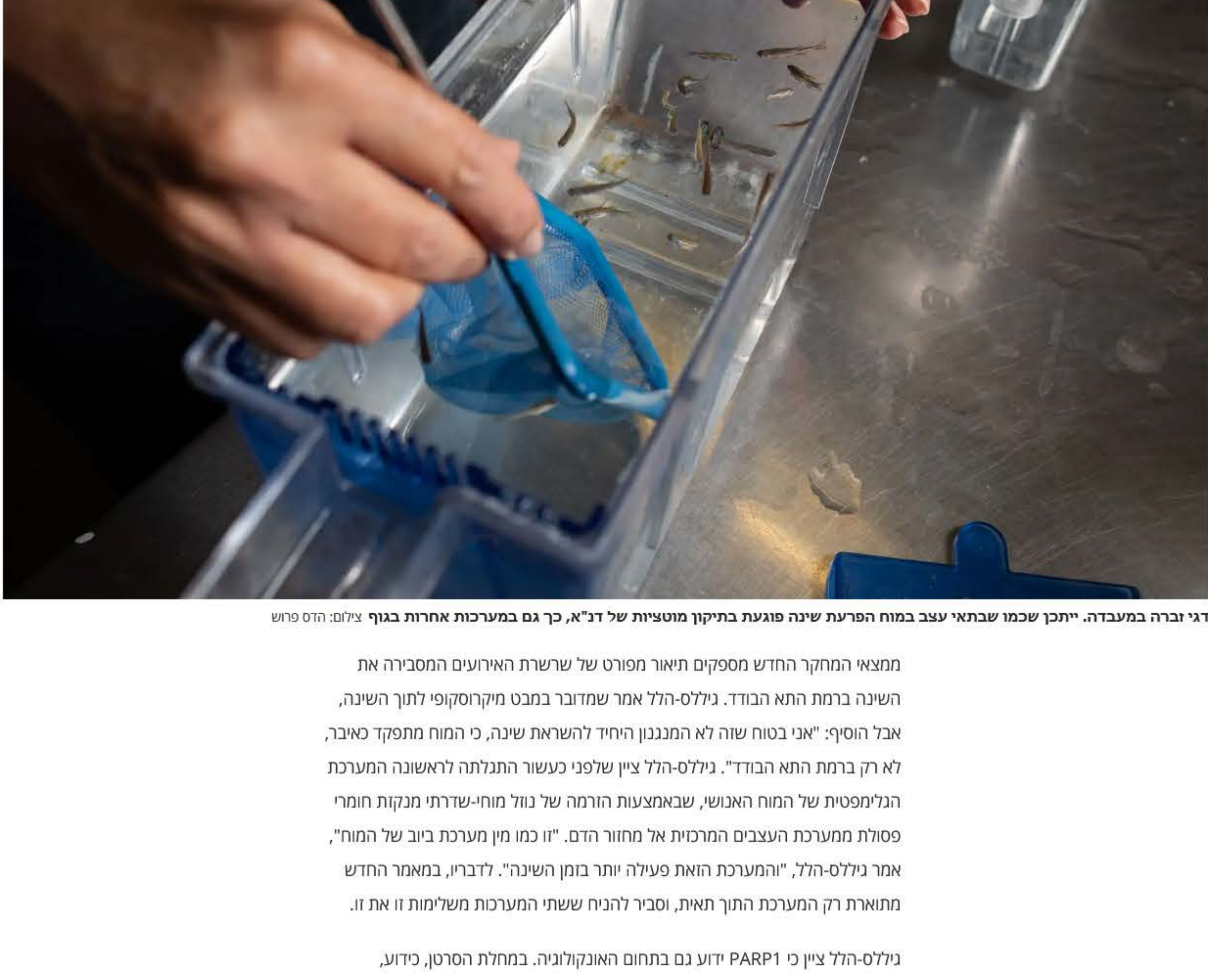
דג זברה שקוף. אצל דגים אלה אפשר לצלם תאים בודדים וצבירי חלבונים בתוך תאי העצב. צילום: חוס פרוש

החוקרים הצביעו על הקשר הסביתי הזה באמצעות מניפולציות גנטיות ופרמקולוגיות. כך יצרו ביוטי יתר (overexpression) של PARP1 ויצרו מודל של מחסור (knockdown) של החלבון או חסימת פעילותו בתיקון תרופה מינימום. מנגד, ביוטי מופחת (knockdown) של החלבון או חסימת פעילותו באמצעות תרופה שנתנה את האיתות לתיקון נוקי דנ"א לא התבצע בגופם. "באמצעות מנגנון זה המוח יודע שהוא עייף", סיכם אפלבוים. "החלבון מצטבר בזמן הערות, ומעבר לסף מסוים הוא מקדם את הצורך לישון".

כדי לחקור את הממצאים נבדקו תפקידו של PARP1 בוויסות שינה בעכברים. המחקר בעכברים נערך בשיתוף פעולה עם חפסי יובל ניר באוניברסיטת תל אביב. כמו בגופם של דגי הזברה, עיכוב הפעילות של החלבון קיצר גם את משך הפעילות של עכברים. לדברי ניר, נמצא גם שהחלבון משפיע על איכות השינה – עיכוב הביא לירידה בכמות גלי המוח האסיים בזמן השינה, שמעידים על שינה עמוקה ומשקמת של יונקים (שנת NREM).

"התאים בגוף מתחלקים כל הזמן, וכל זמן יש בהם מוטציות. אם בזמן שינה יש תיקון נוקים בדנ"א, בהפרעת שינה להוביל ליצירת תא סרטני"

ד"ר אלכס גיליס-הלל, הפקולטה לרפואה באוניברסיטה העברית



דגי זברה במעבדה. ייתכן שכמו שבתאי עצב במוח הפרעת שינה פוגעת בתיקון מוטציות של דנ"א, כך גם במערכות אחרות בגוף. צילום: חוס פרוש

ממצאי המחקר החדש מספקים תיאור מפורט של שרשרת האיחודים המסבירה את השינה ברמת התא הבודד. גיליס-הלל ואחד שמדובר במבט מיקרוסקופי לתוך השינה, אבל הסיבה "אני שואה לא מלמנטן כי השראת שינה, כי המוח מתפקד כאיבר, לא רק ברמת התא הבודד". גיליס-הלל ציין שלפני כעשור התגלתה להראשונה המערכת הגלימפיסטית של המוח האנושי, שבאמצעותה הורמה של נוזל מוחי-שדרתי מנקות חומרי פסולת ממערכת העצבים המרכזית אל מחזור הדם. "זו כמו מין מערכת ביוב של המוח", אמר גיליס-הלל, "המערכת הזאת פעילה יותר בזמן השינה". לדבריו, במאמר החדש מתוארת רק המערכת התוך תאית, ובסבי לרניה ששתי המערכות משלימות זו את זו.

גיליס-הלל ציין כי PARP1 ידוע גם בתחום האונקולוגיה, במחלת הסרטן, כידוע, מתחילים התאים בקצב מהיר, ולכן נוצרים בהם יותר נוקים משקו בדנ"א מאשר בתאים בריאים. תאי הסרטן נדרשים אפוא להפעלה רבה יותר של מערכת התיקון של הדנ"א. לכן עיכוב של PARP1 משמש לטיפול בסרטן השד, למשל. "ידוע שתרופות שמעכבות PARP1 גורמות לעייפות רבה של חולות סרטן השד", אמר גיליס-הלל. הוא ציין שידוע שהפרעות שינה מגדילות את הסיכון לחלות בסרטן וכן להתפתחות סרטן אגרסיבי יותר. "יכול להיות שכמו שבחתי עצב במוח הפעלה יותר של נוקים בדנ"א פוגעת בתיקון מוטציות של דנ"א כך גם במערכות אחרות בגוף", אמר. "התאים בגוף מתחלקים כל הזמן, וכל הזמן יש בהם מוטציות. אם בזמן שינה יש תיקון נוקים בדנ"א, בהפרעת שינה יש פחות תיקון וזה יכול להוביל ליצירת תא סרטני. אם זה אכן כך, המנגנון שתואר במאמר רלוונטי לא רק לנוירונים אלא לתאים בכלל".

אפלבוים וזדה מוזכרים במאמר החדש שהפרעות שינה משפיעות לא רק על סרטן, אלא גם על מחלות ניוירולוגיות ניווניות כמו פקוניסון או אלצהיימר. "הפרעות שינה הן סימפטום עיקרי של תהליכי הזדקנות", אמר אפלבוים. "יכול להיות שאם יש הפרעת שינה לאורך שנים רבות, הן תובאות לעלייה בנוק לדנ"א ואף למוות של נוירונים, ובסופו של דבר למחלות של ניר".

גיליס-הלל אמר שהקשר בין הפרעות שינה להתפתחות של מחלת אלצהיימר ידוע. "אנשים שלא ישנים טוב בשנות השישים לחייהם יהיו בעלי סיכוי גבוה יותר לפתח אלצהיימר בעשור הבא", הסביר. "זה אגנום לא מידע קשר נבנה, אבל מחקרים שנעשו בחיות הראו שאם מפריעים לעכברים לישון מצטברים במוחם חומרים שמאיימים חולי אלצהיימר".

לדברי גיליס-הלל, "אם למחקר החדש יש משמעות בכל הנוגע למחלות ניווניות, שם יהיה הכסף. בעצם הם אומרים שנוצר נוק לדנ"א, שמתוקן בזמן השינה. אם הנשק לא מתוקן עשויה להיווצר מחלה ניוונית. ברנע שמבינים את המנגנון, אפשר למצוא תרופה".

לחצו על הפעמון לעדכונים בנושא:

