

צילום: ליאור אפלבוים

דג זברה בוגר באורך של 3 ס"מ. דגי הזברה הם הכוכבים החדשים של חקר המוח

על מה חולמים דגי הזברה

מדוע אנחנו ישנים? דג הזברה, זה מהאקווריום, עם מוח שקוף שאורכו פחות ממילימטר, עוזר לפתור את תעלומת אחד המנגנונים העתיקים באבולוציה של עולם החי, כולל האדם. השינה, כך מתברר, היא צורך חזק לפעמים גם מהחיים עצמם. עובדה, יש שנרדמים על ההגה

ליאור אפלבוים וארנון איתיאל

שגרת היומיום הולכת ונהיית עמוסה, המידע נוסע על אוטו סטרדה, התקשורת זמינה ושוטפת, תחומי עניין חדשים הולכים ונפתחים, והמשאב העיקרי שהולך ומתמעט, הולך ומתייקר, הוא הזמן. אין זמן.

וכמו בכל דיון על חלוקת תקציב, כל בעל עניין מתחיל למשוך את השמיכה לכיוונו. השמיכה שלעולם קצרה מדי. כולם רבים, חוץ מגברת אחת שנמצאת מעל הדיון. השינה. היא מובנת מאליה. חשבתם פעם אילו דברים נפלאים הייתם יכולים להספיק לעשות לו היו לכם עוד שש שעות ערות ביממה? ולמה לא, בעצם? היכן כתוב שהשינה מקודשת? מה כל־כך מיוחד בהפסקה היומית הארוכה הזו? מתברר שהשינה היא תפקוד כל־כך בסיסי, שהיא הצליחה להוציא את עצמה מהדיון. נשאלת השאלה, מדוע? אולי הגיע השעה להתחיל לדון בה, בשינה הזאת, לבדוק אותה לעומק, או לפחות לשאול בקול רם: מהי בכלל? מה מטרתה? מדוע האדם "מבזבז" שליש מחייו עליה? האם אפשר בלעדיה?

לפני שנתמודד עם השאלות הללו נטען, שהשינה אינה רק הפסקה הכרחית בין דברים חשובים שעושים היום לבין אלו שנעשה מחר, והיא משמעותית יותר מפעולות אחרות הנדמות כ"חשובות" בזמן הערות. חשיבותו של מנגנון ביולוגי יכולה להימדד במונחים אבולוציוניים. תכונה המוכיחה את עצמה כמתאימה ומיטבית לשרידות המין, תוטמע

בצופן הגנטי שלו על חשבון תכונות אחרות. אם תכונה או מנגנון מסוימים מתבררים כמוצלחים במיוחד, הם יישמרו בצופן הגנטי, הדנ"א, לאורך דורות רבים. לפני שנים רבות התפתחנו כולנו מאותו יצור קדמון. המילה "כולנו" מתייחסת אל כל אזרחי ממלכת החי – השימפנזה והדולפינים, הזבובים והתולעים. גם האדם. מנגנון משותף שנשמר אצל כל החברים בממלכה הענקית הזו, מעיד על שני דברים: האחד – גילו המופלג; השני – הצלחתו האבולוציונית המסחררת.

בין המאפיינים המשותפים לכל בעלי החיים נמצאים, בין היתר, תהליך הרבייה, ההתפתחות עלידי חלוקה תאית, הפיכת חמצן לאנרגיה וצריכת תרכובות אורגניות לשם בניין הגוף. כל בעלי החיים בעלי מערכת עצבים שנבדקו עד היום, חולקים דבר מה נוסף – השינה. למרות חילוקי הדעות התרבותיים בינינו לבין הדולפינים, על אף שניטשות מריבות טריטוריה מרות בינינו לבין התיקנים, חרף העובדה שאנחנו ונחשי הצפע איננו רואים עין בעין מגוון רחב של נושאים – כולנו הולכים לישון בסוף כל יום עבודה. אם לא נישן – נמות. לפני שנמות משעמום או מרעב, נמות מחוסר שינה. עד כדי כך השינה חיונית לגופנו.

בעבר הקרוב, כשהחזק־המהיר טרף את האיטי־החלש, עדיין מצא האדם הקדמון לנכון לשקוע למצב הנראה כמו חוסר הכרה למשך

שעות ארוכות, הניח את עצמו חשוף ופגיע לסכנות שסביבו, ועדיין שרד את מסננת האבולוציה. בשינה, מתברר, טמונה תועלת אשר עולה על הסיכון.

חישובו על מרכזיות השינה בפעם הבאה שאתם נוהגים עייפים הביתה. הגוף שלנו, האורגניזם שאנחנו, מודע היטב לסכנה הכרוכה בהירדמות בזמן נהיגה. ואף על פי כן, המוח מצווה על הגוף: "לך לישון עכשיו", בכוח שקשה להתנגד לו.

שני מצבים לשינה

השאלה "מדוע אנחנו ישנים?" היא, למרבה הפלא, אחד הסודות הלא מפוענחים הגדולים במדעי החיים. אבל לפני ששואלים אותה כדאי לברר מהי "שינה", שכן לא אצל כל היצורים מדובר בשיר ערש והתכרבלות בשמיכה חמה. בעלי חיים שונים מעדיפים את השינה שלהם בצורות שונות, לעתים משונות. הג'ירפות ישנות רק שעותיים, בעוד שהארמדיל הענק ישן בערך 18 שעות. הדולפינים ישנים תוך כדי שחייה, פרות ישנות בעיניים פקוחות, וציפורים נודדות ישנות תוך כדי תעופה. אם כן, ההגדרה המדעית של "שינה" היא זו: מצב פיזיולוגי המאופיין בהורדת סף התגובה לגירויים חיצוניים בהשוואה למצב ערות. זהו מצב הפיך ובעל מחזוריות יממתית, המתאפיין ביציבה ייחודית למין ובדפוסים מחזוריים טיפוסיים של מופע גלי מוח (EEG). אם תשאלו אנשים מדוע הם ישנים, לרוב תתקבל התשובה: "כדי לנוח". כלומר, הגוף צריך מנוחה. אלא שלצורך מנוחה אפשר לשנות לימונדה קרה ולשכב על הספה בסלון עם ספר או עם סרט טוב כשאנחנו ערים לחלוטין. הצורך במנוחה לא מסביר מדוע אנחנו נכנסים למצב שבו המוח מוריד את הרגישות לגירויים חיצוניים ומשנה את מנגנוני פעולתו. מתברר שהשינה משרתת בדרך מסוימת את תפקוד המוח, וככל הנראה, זהו ייעודה.

מחקרים מצאו קשר מובהק בין שינה לבין תפקיד המוח בבקרת זיכרון ולמידה. בשינה המוח במצב "off-line" ומנותק מקבלת נתונים חיצוניים חדשים. זה הזמן שבו הוא יכול לעבד מידע שנצבר במהלך היום. לדוגמה, הוא יכול להפוך אותו לזיכרון או להשתמש בו לשיפור יכולות קוגניטיביות. במקביל, המוח נפטר ממידע מיותר. בכל מקרה, ניתן בוודאות לומר שלאחר השינה תפקוד המוח משתפר. מחקרים המנסים להסביר את הקשר שבין שינה לזיכרון ולמידה

מראים, שהשינה אינה ירידה בפעילות המוח, כפי שניתן היה לחשוב. בשלבים מסוימים המוח פעיל בעוצמה לא פחותה מאשר בזמן ערות, אלא שפעילות זו היא בעלת אופי שונה.

ככלל, אנו מזהים בשינה שני מצבים עיקריים. מצב רע"מ (ריצודי עיניים מהירים, REM), ומצב שנת גלים־איטיים (Slow-wave sleep). בנוסף, קיימים מצבי מעבר. הבחנה עיקרית בין המצבים האלה נעשית על־ידי בדיקת רשמת מוח חשמלית (EEG), בדיקה אשר מפיקה תרשים הסוכם את האותות החשמליים בקליפת המוח.

במצב רע"מ פעילות גלי המוח דומה לפעילות במצב ערות, בעוד ששרירי השלד רפויים ומגיעים למצב של שיתוק מוחלט. שלב זה מהווה כרבע מזמן השינה הכולל ובו נחווים רוב החלומות.

במצב שנת הגלים־האיטיים אנחנו נמצאים בשינה עמוקה יותר, כשגלי המוח איטיים ובעלי משרעת גבוהה.

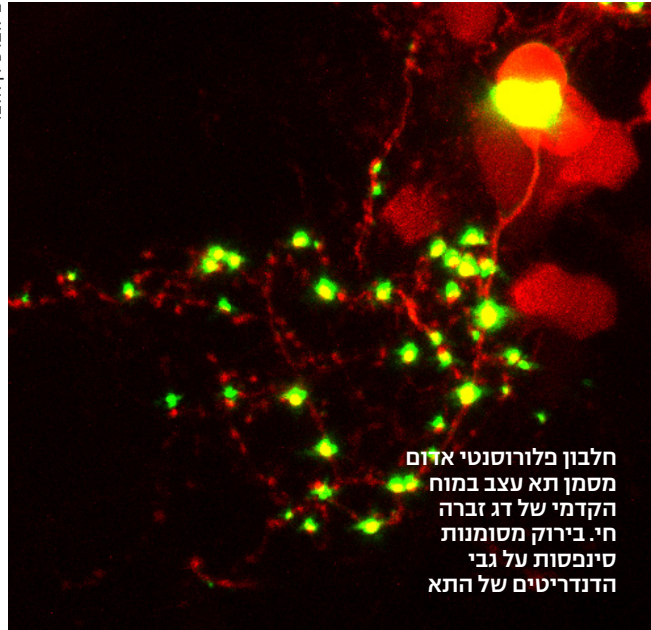
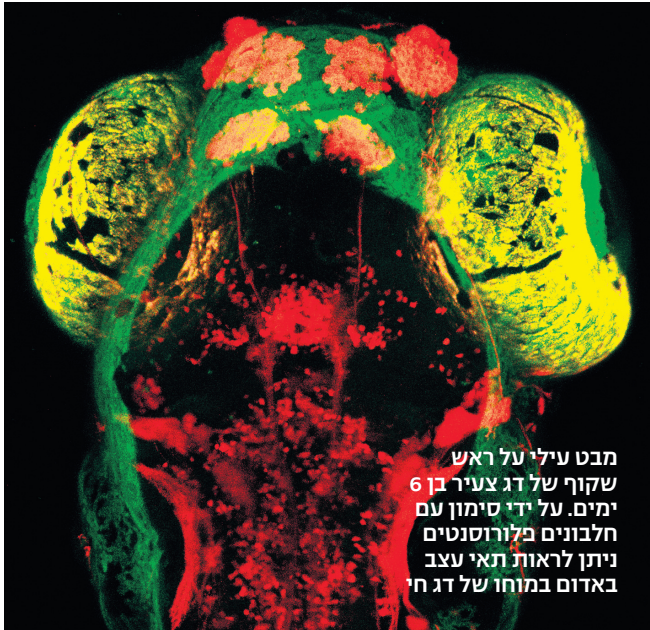
השינה, אם כן, היא צורך של המוח. אבל מה בפועל מתרחש בתוכו בזמן הזה?

תיאוריה מרכזית המנסה לענות על השאלה, מציעה את המונח איזון סינפטי (Synaptic Homeostasis).

במהלך הערות המוח מתמודד עם כמות נתונים עצומה. לצורך המחשה, נניח שאתם נדרשים לכתוב במעבד תמלילים את כל החוויות שלכם מיום מסוים ולדקדק בכל הפרטים שאתם זוכרים: לתאר את ריח אוויר הבוקר, איזו חולצה לבש השומר בחניון, מה אמר לכם השכן ימפולסקי כשנפגשתם בחדר המדרגות, וכן הלאה. הייתם יכולים למלא ספר עב כרס בכל המידע הזה. אחר־כך הייתם מתבקשים לתרגם לקובץ וידיאו את כל המראות שאתם זוכרים מאותו היום. כל מה שנקלט בעיניכם. מן הסתם, זה היה קובץ רב טרה־בייטים. אחר־כך הייתם צריכים לספר על כל המחשבות, הדמיונות, הרגשות והזיכרונות שעלו בכם. בתוך כך אנחנו כבר מגיעים לכמות מידע מצטבר עצומה, כמעט בלתי נתפסת, תרתי משמע. המידע הזה נצבר במוח ומנוהל על־ידי תאי העצב והצמתים המקשרים ביניהם – הסינפסות.

תיאוריית האיזון הסינפטי מדברת על סף צבירת מידע, שבהגיעו אליו המוח נכנס למצב שינה ומבצע החלשה כללית בפעילות הסינפסות וירידה במספרן (Global downscaling), כדי שיוכל לעבור למצב עיבוד המידע. באנלוגיה, גם המחשב הביתי החדש ביותר זקוק מדי פעם ל־restart, אחרת "ייתקע". אלא שבניגוד למחשב הביתי, בזמן

הג'ירפות ישנות רק שעותיים, בעוד שהארמדיל הענק ישן בערך 18 שעות. הדולפינים ישנים תוך כדי שחייה, פרות ישנות בעיניים פקוחות, וציפורים נודדות ישנות תוך כדי תעופה



דווקא הפשטות היחסית של מוח הדג מאפשרת את פריצת הדרך המחקרית. פענוח יחסי הגומלין, תעבורת הנתונים, הצמתים והקשרים הבין־עצביים; כל המפה המורכבת והמרתקת שנקראת הקונקטום של המוח – נמצאת בהישג יד

השינה המוח איננו כבוי, אלא מעבד את המידע שנצבר בו. הוא מסנן, ממיין, מוחק, מסדר, מתעדף ומטמיע את הנתונים, על מנת לאפשר את המשך התפקוד שלנו למחרת בבוקר. לו היינו יכולים לצפות אל תוך המוח, אולי היינו רואים היווצרות של סינפסות במהלך הערות וירידה במספר הסינפסות הכללי במהלך השינה.

התיאוריה השנייה שמנסה להסביר את תפקיד השינה, מדברת על "הרצה חוזרת" (REPLAY) של המידע הנצבר. ההבדל המרכזי בין שתי התיאוריות הוא שבעוד שהראשונה (האיזון הסינפטי) גורסת הֶחֱלֶשֶׁה גלובלית של פעילות המוח, השנייה (תיאוריית ההרצה החוזרת) מדברת על החלשה באזורים מסוימים, ומנגד – הגברת פעילות באזורים אחרים אשר היו עסוקים בלמידה בזמן הערות. אזורים אלה מריצים מחדש חוויות, זיכרונות ונתונים שנאספו מאותו יום. לדוגמה, ייתכן כי מוחו של תינוק הלומד ללכת, ירכז את הפעילות שלו בזמן השינה באותם אזורים האחראים על תפקוד הרגליים והקשר בינם לבין אזורי הבקרה על שיווי המשקל.

נראה שהתהליכים המתרחשים במוח מתאימים לשתי התיאוריות. בכל מקרה, שתיהן טוענות לשינויים סינפטיים מבניים בין מצב ערות לשינה ומספר הראיות לתקפותן הולך ומצטבר.

חלומו של חוקר

לאן הולכים מכאן? איך נצפה בסינפסה? איך נראים חלומות? היכן ספריית הזיכרונות? מה זה דמיון? היכן המחשבות? איך נוצרים רגשות? המוח האנושי נחקר במשך מאות שנים ונשאר ברובו בגדר תעלומה. מחקר המוח עושה ברובו שימוש ביונקים – עכברים וחולדות – כחיות מודל. הסיבה לכך היא הדמיון בין המוח שלהם לבין המוח האנושי. הרי כולנו – עכברים, חולדות ובני אדם – שייכים לאותה קבוצה במחלקת היונקים. הבעיה העיקרית היא שהמוח הזה חבוי תמיד בתוך קופסה אטומה – הגולגולת.

זו הסיבה שחלק קטן בלבד ממחקרים אלה נערך על יצורים חיים, ועקב כך האפשרות לצפות בזמן אמת בשינויים במבנה הסינפסות מוגבלת. חוקרי מוח נעזרו לרוב במדידה חיצונית כללית של אזורי

הפעילות באמצעות הדמיית תהודה מגנטית, MRI, או שבחרו להשתמש ברקמה שנדגמה לאחר המוות. עד היום בדיקות אלו סיפקו למדענים מידע רב, אבל אף אחת מהן לא הצליחה לספר בדיוק "מה קורה שם בפנים" בזמן אמת.

חוקר מוח מותש ואדום עיניים מקמט את מצחו בייאוש לאחר יום ארוך כזה של ניסיונות לא מוצלחים ומתפלל לפיית הביולוגיה. והנה היא מופיעה לצידו בצלצול פעמון כסף ומציעה לו להביע משאלה. "אני רוצה מודל למחקר מוח", אומר המדען, "שיהיה חי, שקוף, יציב וזול".

"עוד משהו?" שואלת הפיה. "כן", עונה החוקר, "מבנה המוח שלו צריך להיות דומה למוח האנושי ואני צריך ממנו המון". "ומדוע אתה צריך כזה מודל?" שואלת הפיה.

"אה, שום דבר רציני", עונה החוקר, "אני בסך־הכול רוצה לראות את המוח בפעולה עד לרמת הסינפסה הבודדת".

"אם כן, אז אתה מבקש בעצם את המודל המושלם", אומרת הפיה. "בדיוק", עונה החוקר.

"בבקשה", היא אומרת, נעלמת בענן ורוד מבושם ומשאירה לחוקר הנבוך שקית ניילון קטנה מלאה במים, ובה שוחה זוג דגי זברה קטנים. כי זאת יש לדעת, דגי הזברה הם הכוכבים החדשים של חקר המוח. ומה עושה את דג הזברה למודל טוב כליך למחקר? במהלך החודש הראשון של חייו גוף הדג, כולל הגולגולת - שקוף, ובמיקרוסקופ אופטי רגיל ניתן לראות פעילות תאית המתרחשת בתוכו.

"אבל הם זזים כל הזמן", ישאל מי שישאל, ובצדק. גם לזה יש פתרון. מניחים את הדגיג בתוך טיפת ג'ל, שלא יזוז, ורק אז צופים בו.

אל השקיפות מצטרפות תכונות אידיאליות נוספות: מאות צאצאים בכל הטלה, מחזור חיים מהיר, ובעיקר - אפשרות לבצע שינויים גנטיים ש"ייצרו" דגיגים רבים בעלי תכונות גנטיות ומורפולוגיות מגוונות.

פענוח הקוד הגנטי של כל אורגניזם, "ריצוף הגנום" שלו, הוא היום עניין שבשגרה במעבדות הביולוגיה, והנדסה גנטית לצורכי מחקר נעשית זמינה וזולה.

משתמע מכך, שחוקר המתעניין בתפקודו של גן ספציפי במנגנון בקרת שינה וערות, יכול "להנדס" דג זברה בעל מוטציה לגן הזה בתוך זמן קצר. לאחר שיאבחן מהן בעיות השינה של הדג המוטנט, הוא יוכל לפענח את תפקידו של הגן. בדרך זו ניתן לייצר דגים עם הפרעות שינה, שישמשו כמודל לחקר מחלות שינה של בני אדם.

הכול טוב ויפה, אפשר להמשיך ולשאול, אבל מה הקשר בין מוח דג הזברה שאורכו פחות ממילימטר לבין המוח האנושי? בלי להעליב, התשובה היא - אין הרבה הבדל.

מה אנחנו, בני האדם, בסך־הכול מבקשים? להגיע הביתה בשלום. כך

בדיוק דגי הזברה. מנקודת מבטה של הביולוגיה, אנחנו שורדים, אוכלים ומתרבים. תפקודי המוח האחראים לפעולות האלה אצלנו ואצל ודגי הזברה - דומים. אנחנו מבצעים פעולות המאפשרות לנו להגיע אל האוכל ואל בני הזוג שלנו. לצורך כך אנחנו קולטים מידע בחושים, מעבדים אותו במוח ושולחים הוראות אל חלקי הגוף השונים.

בנוסף, הרוב המכריע של הגנים המצויים באדם, נמצא גם בדגים. יש עוד משהו שאנחנו ודגי הזברה חולקים - אנחנו ישנים. זה אולי מפתיע, אבל דגים ישנים. אם נצלול בים בלילה נגלה שרוב הדגים אינם בתנועה, הם נמצאים במקום אחד מסוים והרגישות שלהם לגירויים חיצוניים יורדת. כמו כן, ההתנהגות הזאת מכוונת על־ידי השעון הביולוגי למחזורים יממתיים. דגים, כבני אדם, ישנים, וגם הם צריכים שיכבו את האור, מהסיבה הפשוטה שאין להם עפעפיים לעצום.

נכון, המוח האנושי מורכב וסבוך הרבה יותר מזה של דג הזברה, אבל אבני הבניין, המעגלים העצביים וכללי המשחק - דומים.

דווקא הפשטות היחסית של מוח הדג מאפשרת את פריצת הדרך המחקרית. פענוח יחסי הגומלין, תעבורת הנתונים, הצמתים והקשרים הבין־עצביים; כל המפה המורכבת והמרתקת שנקראת הקונקטום של המוח - נמצאת בהישג יד.

סינפסה בודדת

בשנות השישים של המאה הקודמת הצליחו שלושה מדענים - רוג'ר צ'ין, מרטין צ'אלפי ואוסאמו שימומורה (Shimomura , Chalfie, Tsien) לבדוד גן ממדזה שנקרא Green Fluorescent Protein - GFP. הגן לא עשה שום דבר מיוחד, אבל הוא מתאפיין בכך שהוא זורח באור ירוק פלואורסצנטי. עבור הפיתוח הזה הם זכו בפרס נובל לכימיה בשנת 2008.

אצלנו במעבדה לוקחים את גן ה־GFP ושותלים אותו בתוך רצף הדנ"א של דגי הזברה, כך שהוא יתבטא ויצבע בירוק תאי עצב המעניינים אותנו. בעזרת הסימון הפלואורסצנטי אנחנו יכולים לראות הלכה למעשה את הגן בפעולה ולעקוב אחרי המיקום שלו בתוך המוח. כשנצמיד GFP לגן המתפקד כמעביר אותות סינפטיים, נוכל למעשה לראות סינפסה.

כלי נוסף שיש בידינו הוא מיקרוסקופ דו־פוטוני. המכשיר הוא מעין מכונת ירייה שיורה זוג פוטונים בודד באורך גל אינפרה־אדום (בלתי נראה) אל מוח הדג. כאשר צמד הפוטונים פוגע בחלבון פלואורסצנטי כמו ה־GFP, נוצר פוטון באורך גל נראה שנקלט על־ידי המכשיר, וזה מסמן את מיקומו. בקצב ירי גבוה מאוד של פוטונים המכשיר נותן לנו תמונה של מוח דג חי בפעולה, בתלת־ממד ובצבע.

בעזרת כלים אלה ואחרים הצלחנו לפתח שיטה שבה ניתן לעקוב



מבט עילי וצידי על

דגי זברה צעירים

ושקופים בני 7 ימים

צילום: גד ווטין

בשינה המוח במצב "off-line" ומנותק מקבלת נתונים חיצוניים חדשים. זה הזמן שבו הוא יכול לעבד מידע שנצבר במהלך היום. לדוגמה, הוא יכול להפוך אותו לזיכרון או להשתמש בו לשיפור יכולות קוגניטיביות. במקביל, המוח נפטר ממידע מיותר

אנחנו רואים בשידור חי שינויים סינפטיים במוח הדג הישן, אולי רואים כיצד נשמרים זיכרונות, או אפילו מציצים אל תוך החלומות

אחר סינפסה בודדת במשך יום ולילה, במחזורי שינה וערות של דג הזברה. אנחנו רואים בשידור חי שינויים סינפטיים במוח הדג הישן, אולי רואים כיצד נשמרים זיכרונות, או אפילו מציצים אל תוך החלומות.

השילוב של פיתוח גנטי של דגים הסובלים מבעיות שינה, סימונים פלואורסצנטיים של סינפסות, מעקב מיקרוסקופי אחר דג חי וניסויים המפענחים התנהגות הקשורה בזיכרון ולמידה - יכול להתיר את הפלוטר ולפענח את משמעות השינה. חקר השינה ומחלות השינה הוא תחום חשוב בפני עצמו, המהווה חלון אל חקר המוח באופן כללי.

העתיד: חקר המחלות

מתקשר אלינו רופא מבית-החולים המקומי ומבקש את עזרתנו. הוא גילה במשפחה מסוימת מוטציה בגן X, אשר נמצאת בתאחיזה (Genetic Linkage) עם סימפטומים של פיגור שכלי אצל הגברים במשפחה. "מה עושים מכאן?" הוא שואל. ואנחנו הולכים להתייעץ עם דגי הזברה. את אותו גן מוטנט שהוא מצא אצל המשפחה האנושית אנו יכולים "לשתול" בגנום של הדג ולראות, האם הוא ישפיע על התפתחות מערכת העצבים ועל תקינותה. אנו יכולים גם לבדוד את הגן המקביל אצל הדג, להסירו לחלוטין, ואז לעקוב אחר השינויים הסינפטיים וההתנהגותיים.

לאחר מציאת פנוטיפ, תופעה נצפית הייחודית לתפקוד הגן, הגענו לשלב שבו פיתחנו דג שהוא מודל למחלה. המשמעות היא שהמחלה נמצאת אצלנו בידיים. זיהינו אותה, בודדנו אותה, אנחנו מסוגלים לייצר אותה ולהתחיל לנסות לתקנה. אחת הדרכים לתיקון היא ניסוי מספר גדול של הרכבי תרופות, עד שתימצא האחת הנכונה.

בסרט "I am Legend" מנסה ויל סמית, המדען הגיבור, הרכבים שונים של תרופות על בני אדם שנפלו קורבן למגיפה המאיימת להשמיד את האנושות. ברגע האחרון, איך לא, הוא מוצא את ההרכב המיוחל שמציל את העולם. הרעיון שלנו דומה, למעט הזוהר ההוליוודי. מה שלוויל סמית לא היה הוא מספר לא מוגבל של נשאים, עליהם הוא יכול היה לנסות מספר לא מוגבל של תרופות.

רובן המכריע של המחלות האנושיות הקשורות בתפקוד לקוי של המוח, מוגדר היום כחשוך מרפא. אלצהיימר, פרקינסון, סוגים שונים של פיגור - אלה ואחרות הן מחלות נפוצות וקשות; התסמינים ברורים, אבל הטיפול בהן מסתכם בעיקר בתמיכה סביבתית. אין אפשרות להתחיל לבצע הליך רפואי מתקן, מאחר שהמדע כיום איננו מבין עד הסוף מה מקולקל.

יום אחד, אחרי שנבין את מפת הדרכים של המוח, אולי נוכל למצוא דרך שתעקוף צומת חסום. עד אז נותר לנו רק לנחש על מה חולם דג הזברה, ולקוות שהוא יודע מה תלוי בו. ⓘ