

המפתח לעבר: התגלו שני סוגים של תאי עצב שחיוניים ליצירת זיכרונות לטווח ארוך

חוקרים מישראל, קנדה וארה"ב זיהו כי בתאים אלה מתרחשת שרשרת אינטראקציות שקובעת את יכולת המוח ליצור זיכרונות ארוכי טווח. הגילויים משפרים את ההבנה של תהליכים בסיסיים במוח וסייעו למציאת תרופות למחלות שפוגעות בזיכרון ובחשיבה

אסף רונאל 25.10.2020 09:55

גלולה שמספרת את יכולת החשיבה מככבת בסיפורי מדע בדיוני רבים. הפסיכולוג והכימאי הרומני קורנליו ג'ורג'ה טבע בשנות ה-60 את המושג נואטרופ – חומר המשפר את הפעילות הקוגניטיבית של המוח. מאז, לתחום המפוקפק של תוספי התזונה הצטרף אגף חדש ומשגשג של גלולות שמבטיחות, ללא ביסוס מדעי, לחדד את מוחו של מי שיבלע אותן. אולם בפועל, ההבנה המדעית של כיצד החוויות שלנו מקודדות במוח רחוקה מאוד מלאפשר מציאת מולקולה שתעשה אותנו חכמים יותר או טיפול במקרה של פגיעה ביכולות הקוגניטיביות שלנו.

אולם ההבנה של התהליכים הביולוגיים במוח העומדים בסיס יכולות החשיבה כולל מה שמכונה "תפקודי מוח גבוהים", כמו זיכרון, למידה וקבלת החלטות, הולכת ומשתפרת. שני מחקרים שהתפרסמו זה לצד זה החודש בכתב העת המדעי Nature הצליחו לזהות שני סוגים שונים של תאי עצב שממלאים תפקיד מפתח בגיבוש הזיכרון, התהליך שגורם לחלק מהחוויות שנקלטות במוחנו להפוך לזיכרונות ארוכי טווח שישפיעו על התנהגותנו כל ימי חיינו.

החוקרים, מישראל, קנדה וארה"ב, גם זיהו "מסלול מולקולרי" – שרשרת אינטראקציות בין מולקולות – שגורם לתאי עצב מסוג מסוים להגביר או להחליש את קצב ייצור החלבונים, וכך לקבוע את יכולת המוח ליצור זיכרונות חדשים לטווח ארוך. החשיבות של הגילויים אינה ביצירת "סמי חוכמה" מדומיינים, אלא בהבנה של התהליכים הבסיסיים הקובעים כיצד זיכרון עמיד לפגעי הזמן ובעתיד במציאת תרופות למחלות שונות שפוגעות בזיכרון ובחשיבה, בייחוד בגיל מבוגר, ובראשן האלצהיימר.

במחקרי המוח המנסים להבין תהליכי יצירת הזיכרון, מקובל לחלק את הזיכרונות לשני סוגים: זיכרון לטווח קצר הוא ייצוג במוח שנוצר מיד לאחר החשיפה לגירוי, חיצוני או פנימי ודועך אחרי שעות ספורות. זיכרון לטווח ארוך הוא ייצוג נוסף שנוצר במוח לפי חלק מהזיכרונות לטווח קצר, והוא שנשמר שנים קדימה. פרופ' קובי רוזנבלום מחוג סגול לנוירוביולוגיה באוניברסיטת חיפה, שהוביל את אחד המחקרים החדשים יחד עם פרופ' נחום סוננברג מאוניברסיטת מקגיל במונטריאול והפוסט דוקטורנט וויגנדרה שרמה, מסביר כי כבר בשנות ה-50 וה-60 גילו כי אם נותנים תרופות אשר מעכבות את ייצור החלבונים במוח, הזיכרון לטווח קצר לא נפגע, אבל לא נוצרים זיכרונות לטווח ארוך.

תרופות אלה, כמו אנטיביוטיקה, נקראות מעכבי סינתזת חלבונים. אנטיביוטיקה שמשמשת לטיפול בחולים עם דלקת לא פוגעת בזיכרון לטווח הארוך שלהם, כי היא מעכבת רק סינתזת חלבונים של חיידקים, לא בתאי האדם. גילויים אלו עזרו כדי לתת הגדרה ביוכימית של מה הוא זיכרון לטווח ארוך. אולם הם הותירו שאלות בסיסיות פתוחות, כמו מה הם התהליכים הפנימיים שמתרחשים בתאי העצב

בעת גיבוש הזיכרון לטווח ארוך, אילו חלבונים נוצרים בתהליך ובאילו תאים הם נוצרים. לפני כ-13 שנה, התפרסם מאמר בכתב העת Cell שהציג מסלול מולקולרי שנקשר לגיבוש זיכרון לטווח ארוך.

כדי לייצר חלבונים, מולקולות רנ"א מעתיקות את המידע הגנטי מהדנ"א. משם הן מובילות את המידע אל הריבוזום, המכונה המולקולרית שמחברת חומצות אמינו בהתאם לרצף של הרנ"א ויוצרת מהן יחד את מולקולת החלבון. המאמר זיהה חלבון מסוים הקיים בכל התאים וגורם לריבוזום לאתחל את תהליך הבנייה הזה, והראה שהוא מווסת את היכולת ליצירת זיכרונות לטווח ארוך - אבל לא לטווח קצר.

החלבון קיבל את השם Eukaryotic initiation factor 2 α , או בקיצור, eIF2 α . החוקרים גילו עוד כי הוספה של מולקולת זרחה (פוספאט) במיקום מסוים ב-eIF2 α גורמת לחלבון להפסיק את פעילותו, והסרת הפוספאט מאפשרת לו לחזור לאתחל תהליכי ייצור של חלבונים בתא. התהליך של הוספת פוספאט או הסרתו כדי לשלוט בפעולה של חלבונים, שנקרא פוספורילציה, הוא חלק בסיסי בוויסות של פעילות חלבונים בתא. ישנם חלבונים שתפקידם הוא לעשות פוספורילציה זו, והם נקראים פרוטאין קינאז.

ההנחה המקובלת היום, אומר פרופ' רוזנבלום, היא שייצוג פנימי של חווייה נוצר ונשמר במוח דרך שינויים בחוזק הקשר בין תאי עצב שונים. בתגובה לגירוי חשמלי חלש, משתנה חוזק הקשר בין התאים מיידית. אולם השינוי דועך וחוזק הקשר חוזר למצבו המקורי. בתגובה לגירוי חשמלי חזק, השינוי יכול להישמר לזמן ארוך יותר.

אם כן, eIF2 α מווסת את קצב היצירה של חלבונים בתאים, והפעולה שלו קובעת את היכולת ליצור זיכרונות לטווח ארוך. כמו כן, זיכרון לטווח ארוך נשמר בעזרת שינויים יציבים בחוזק בין תאי עצב. לפיכך הגברת הפעולה של הקינאזות הספציפיות של eIF2 α אמורה להאט את קצב יצירת החלבונים שמייצבים את הקשרים בין תאי העצב, ובהתאם לכך, גם לגרום לקשיים ביצירת זיכרונות לטווח ארוך.

ואכן, הוספת הקינאז או הגברת פעילותו, גרמה לשינויים בחוזק הקשרים בין תאי העצב לדעוך במהרה, גם לאחר גירוי חשמלי חזק, ופגעה ביצירת זיכרונות ארוכי טווח. מנגד, שינוי גנטי ב-eIF2 α שלא מאפשר הוספת מולקולת פוספט, גורם לו לפעול ללא הרף. כך, יכולת יצירת הזיכרונות לטווח הארוך של העכברים השתפרה, כמו גם ייצוב חוזק הקשרים בין תאי העצב.

זיהוי מסלול מולקולרי ספציפי שנקשר ליכולת ליצור זיכרונות לטווח ארוך, הציע לראשונה אפשרות לחפש מולקולות שישפיעו על המסלול הזה ויבלמו את הפגיעה ביכולת ליצור זיכרונות חדשים של חולים במחלות נוירודגנרטיביות. על בסיס מחקר קודם במעבדה של פרופ' רוזנבלום וחוקרים אחרים נפתחו מספר חברות שפועלות כיום ליצירת תרופות שיעכבו את אחד הקינזות של eIF2 α ובכך יקלו על יצירת זיכרונות ארוכי טווח בחולים שנפגעה להם היכולת הקוגניטיבית. אולם האתגר הגדול היה למצוא מולקולות שיעשו את הפעולה רק בתאים החשובים ליצירת זיכרונות במוח, ולא ישפיעו על תאים אחרים בהם ה-eIF2 α והבקרה שלו ממלאים תפקידים ביולוגיים חשובים.

הבעיה היתה שהגילוי נעשה רק ברמה המולקולרית, לא התאית: לא היתה אפשרות לדעת באילו תאים השינויים בתפקוד של ה-eIF2 α משפיעים על הזיכרון. "באופן כללי, גישה אחת במדעי המוח מנסה להסביר את פעולתו ברמה המולקולרית, וגישה שנייה מתמקדת בהבנת הפעולה ברמת התאים

והקשר בין התאים", אומר פרופ' רוזנבלום. "שתי הגישות מתמודדות עם מורכבות עצומה, אליה מצטרפים גם העושר והמורכבות של הרמה ההתנהגותית אותה הם מנסים להסביר".

פריצת הדרך הנוכחית, שהתפרסמה בשני המאמרים בניצ'ר, מייצגת מאמץ מדעי מרכזי כיום לשלב בין רמות הידע השונות: מההבנה המולקולרית אל הרמה התאית, ואל האזור במוח בו מתרחשת הפעילות. המחקרים הצליחו למצוא באילו סוגי תאי העצב, מתוך מאות רבות של סוגי תאים עם תכונות שונות, פעילות ה- $eIF2\alpha$ קובעת את היכולת ליצור זיכרונות לטווח ארוך. שני המחקרים התמקדו בשני אזורים שונים במוח, האמיגדלה, שנקשרת ליצירה של זיכרונות רגשיים, והיפוקמפוס, שנקשר לתפקודים מוחיים גבוהים יותר כמו זיכרון מרחבי.

גם המניפולציה הגנטית שנעשתה בתאי העצב של העכברים בשני המחקרים היתה הפוכה. במחקר של פרופ' רוזנבלום, שהתמקד בהיפוקמפוס, ערכו את הגנום של חיות המודל כדי לשנות את האזור ב- $eIF2\alpha$ אליו נקשר הפוספאט כדי שיהיה עמיד בפני פוספוריזציה, ולכן ה- $eIF2\alpha$ הפך לפעיל מאוד. הם עשו זאת כל פעם בסוג אחר של תאי עצב, וחיפשו באילו תאים השינוי גרם לשיפור ביכולת הלמידה והזיכרון המרחבי לטווח ארוך של העכברים. המחקר נערך יחד עם צוות המחקר במעבדתו של פרופ' סוננברג ושותפים נוספים. במחקר השני, שנערך במעבדתו של פרופ' אריק קלאן מאוניברסיטת ניו יורק, השינויים הגנטיים נועדו להגביר את קצב הפוספוריזציה של $eIF2\alpha$ בסוגים שונים של תאי עצב, וכך לפגוע ביצירת הזיכרונות ארוכי הטווח.

הדרכים שונות, אבל שני המחקרים הגיעו לתוצאה עקרונית דומה. הם מצאו כי ישנו שינוי בפוספורלציה של ה- $eIF2\alpha$ בזמן יצירת זיכרון לטווח ארוך בשני סוגים של תאי עצב, אבל לא בתאים אחרים. באותם תאים הם גם מדדו עלייה בקצב ייצור החלבונים לאחר למידה. יתרה מזאת, השינוי גנטי באותם שני סוגי תאי העצב הספיק כדי לשפר את יצירת הזיכרון לטווח ארוך, כמו גם את יציבות השינויים בחוזק הקשר בין התאים.

הבנה טובה יותר של מנגנון גיבוש הזיכרון תורמת להגדלת הידע המחקרי הבסיסי אבל יש לה גם יישומים ברפואה. ברמה הקלינית, מסביר פרופ' רוזנבלום, החשיבות של מנגנונים שונים שעושים בקרה על קצב ייצור החלבונים כמו $eIF2\alpha$ היא בהתמודדות עם מה שנקרא "עקה מטבולית".

הדוגמה המפורסמת ביותר בימים אלו לעקה מטבולית מתרחשת כאשר נגיף הקורונה חודר לתא ומשתלט על מנגנונים בתא כדי שהתא ייצר את החלבונים הנדרשים להתרבות. שכבת ההגנה הראשונה של התא, עוד לפני שמערכת החיסון נכנסת לסיפור, היא לעכב את כלל ייצור החלבונים בתא ובכך להפריע לנגיף להתרבות.

אולם עקה מטבולית יכולה להיווצר לא רק בתגובה לפולש זר, אלא גם מפגיעה בתהליכים פנימיים. פרופ' רוזנבלום מסביר כי ישנו מתאם גבוה בין התגברות העקה המטבולית לזיקנה. ואחד האיברים הרגישים ביותר לעקה המטבולית המתגברת עם הזיקנה הוא המוח. התקשורת בין תאי עצב נעשית באותות חשמליים, והתאים נדרשים לעבור שינויים חדים כדי להפיק אותות שכאלה. "תאי עצב שפועלים בקצב גבוה נדרשים לאספקה מטבולית סדורה", אומר פרופ' רוזנבלום. "לכן כל שיבוש קטן יכול לגרום לפגיעה בתפקודם ואף למותם".

הזיהוי של תאי העצב הספציפיים בהם העקה המטבולית פוגעת בתהליכי למידה ובזיכרון, והבנת המסלול המולקולרי של הפגיעה, יאפשרו לפתח טיפולים ממוקדים לתאים אלה עבור חולים

באלצהיימר ומחלות ניוור-דגנרטיביות אחרות. מתי זה יקרה? "זה יכול להיות ממש מהיר, או עוד המון שנים", אומר פרופ' רוזנבלום.

מה שיכריע את המרחק בין הגילוי לטיפול לא תלוי בהבנת המנגנון עצמו, אלא בכלים שישמשו לשנות את פעולת התאים. "היום מהנדסים וקטורים נגיפיים - נגיפים שיכולים לחדור לתא וגם לערוך גנטית תאים ספציפיים בגוף", אומר פרופ' רוזנבלום. "כאשר יהיה ברור שווקטורים אלה בטוחים לשימוש בבני אדם, ובמוח, התאמתם לשינוי הפעולה של $eIF2\alpha$, באופן דומה לזה שעשינו במאמר ובתאים מסוימים, תהיה פשוטה יחסית. אולם המחקר ובדיקות הבטיחות של הווקטורים עצמם יכול להימשך שנים ספורות, או עשורים".