

חוקרים גרמו לעכברים להריח ריחות מדומים, בדרך להבנת קליטת הריח במוח

המדענים "הדליקו וכיבו" תאי עצב בפקעת ההרחה של העכברים, והצליחו לתאר לראשונה את האופן שבו המוח קורא את קוד הריח ומתרגם אותו לתחושות. מוביל המחקר: זיהינו צופן שבעזרתו ממיר המוח מידע חושי להתנהגות והחלטות

אסף רונאל פורסם לראשונה: 21.06.2020 06:00 עודכן ב: 23.06.2020 16:44

חוקרים מאוניברסיטת ניו יורק השתמשו בשיטות אופטיות וגנטיות מתקדמות כדי להפעיל מרכז ריח במוחם של עכברים ולגרום להם להריח ריחות מדומים. לאחר מכן, בעזרת שינוי שיטתי של דפוס הפעילות המוחית, הצליחו החוקרים לתאר לראשונה את האופן שבו מוחם של העכברים קרא את קוד הריח ולקדם את הבנת הבסיס העצבי של היווצרות תחושות.

הגילוי מהווה התקדמות לעבר הבנת האופן שבו ריחות נקלטים ומעובדים במוח. עם זאת, מדובר במחקר על ריחות מלאכותיים — שלא קיימים במציאות אלא, כמו בסרטי ה"מטריקס", נוצרים מהפעלה ישירה של תאי עצב במוח. הבנה מלאה של המנגנון תדרוש מיפוי מדויק גם של הדפוסים שריחות אמיתיים מפעילים באותו אזור במוח.

המחקר, שפורסם ביום חמישי בכתב העת המדעי Science, נערך במעבדתו של פרופ' דימה רינברג במכון לחקר המוח בבית הספר לרפואה של אוניברסיטת ניו יורק, שמתמקדת בפענוח המנגנונים העצביים שמאחורי חוש הריח בגישה רבת-תחומית.

מבין חמשת החושים, מנגנון הפעולה המוחי של חוש הריח הוא זה שהכי פחות מובן למדע. הבנה עמוקה של חוש זה דורשת פיצוח שני שלבים שונים של פעילות המערכת העצבית: השלב הראשון הוא כיצד ריח מסוים, קוקטייל של מולקולות נדיפות שמפעילות את קולטני הריח באף, מיתרגם לדפוס ספציפי במוח. השלב השני הוא האופן שבו הפעילות המוחית שנוצרה בעקבות האותות שמגיעים מהקולטנים באף יוצרת תפישה של הריח.

במחקר הנוכחי התמקדו החוקרים בשלב השני של הבנת חוש הריח: פענוח האופן שבו פעילות תאי העצב יוצרת תחושה של ריח. לצורך כך, התמקדו החוקרים בפקעת ההרחה (Olfactory Bulb): אזור במוח שנמצא מאחורי חלל האף וממלא לפי מחקרים תפקיד מרכזי בעיבוד האות החושי של הכימיקלים שנקלטים באף למסרים חשמליים העוברים אל המוח.

מחקרים קודמים הראו כיצד מולקולות נדיפות המרכיבות ריחות שונים מפעילות תאי קולטנים שנמצאים בפנים האף, וכיצד קולטנים אלה משדרים אותות חשמליים אל צברי תאי עצב שנמצאים על פני פקעת ההרחה ונקראים גלומרוליי (glomeruli). גלומרוס ביחיד). פריצת דרך זו זיכתה את מגליה, ריצ'רד אקסל ולינדה באק, בפרס נובל לרפואה ופיזיולוגיה בשנת 2004.

התזמון וסדר הפעלת הגלומרולי ייחודיים לכל ריח, והאותות מהם מועברים אל קליפת המוח, שם נקבעת התפישה של בעל החיים. אולם מכיוון שריחות משתנים עם הזמן ומתערבבים זה בזה, חוקרים מתקשים עד היום לנתח כיצד בדיוק פעילות המקודדת על ידי קבוצת תאי עצב מתורגמת לחתימת ריח יחידה ומזוהה.

כדי לחקור כיצד המוח קורא דפוסים שונים של הפעלת הגלומרולי, השתמשו החוקרים בעכברים שהגנום שלהם נערך כך שתאי העצב שלהם יהיו רגישים לאור. כך ניתן, בעזרת הארת נירונים מסוימים, להדליק ולכבות אותם — שיטה שנקראת אופטוגנטיקה. פרופ' שי שהם מאוניברסיטת ניו יורק, שהיה שותף למחקר, מסביר כי החוקרים יצרו מעין "פסנתר" מבוסס אור שמאפשר "לנגן" על הגלומרולי השונים בפקעת ההרחה של העכברים ולייצר דפוסים שונים. "השינויים בדפוסים מתרחשים גם במרחב וגם בזמן — שני משתנים שמשפיעים על האופן שבו הריח נקלט", מוסיף רינברג בשיחת ועידה מניו יורק.

בשלב השני, אילפו החוקרים את העכברים להגיב לדפוס מסוים מבין מגוון דפוסים שהופעלו במוחם. לאחר שמצאו שהעכבר מזהה דפוס יחיד של ריח מדומה, החלו החוקרים "לשחק" עם דפוס זה: להכניס בו באופן שיטתי מגוון שינויים במיקום ובתזמון של הפעלת הגלומרולי השונים. הדבר איפשר לבחון אילו שינויים גורמים לעכבר להפסיק לזהות את הריח המדומה. "כמו כשמנגנים מנגינה מסוימת, ואז מתחילים להחליף תווים מסוימים או לשנות את הקצב של הנגינה — והשאלה היא מתי מפסיקים לזהות את המנגינה והיא הופכת למנגינה אחרת", ממשיך שהם עם הדימוי שנלקח מעולם המוזיקה.

המחקר הראה כי החלפה של הגלומרוס הראשון שמופעל מבין גלומרולי המשתתפים בדפוס ריח יחיד מורידה בכמעט 50% את יכולת העכבר לזהות את הריח המדומה. החלפת הגלומרוס האחרון בכל דפוס הביאה לירידה של 5% בלבד ביכולת הזיהוי. וכך, בעזרת מעקב אחר האופן שבו כל שינוי השפיע על התפישה של העכבר — כפי שהיא התבטאה בהתנהגות שלו — הצליחו החוקרים למדוד בדיוק ולאחר מכן לבנות מודל מתמטי של האופן שבו התזמון והסדר של הפעלת הגלומרולי השונים משפיעים על יצירת התפישה של ריח מסוים. "עתה, כשיש לנו מודל שמפרק את התזמון והסדר של הפעלת הגלומרולי, אנחנו יכולים לבחון מהו המספר המינימלי וסוג הקולטנים שנדרשים לפעול כדי שהחיה תזהה ריח יחיד", הסביר רינברג.

ממד הזמן

מחקרים קודמים מצאו כי באף האנושי יש כ-350 סוגים שונים של קולטני ריח, בעוד שאצל עכברים, שפקעת ההרחה שלהם גדולה בהרבה, יש יותר מ-1,200 קולטנים שונים. "הממצאים שלנו זיהו לראשונה צופן שבעזרתו המוח ממיר מידע חושי לתפישה של משהו — במקרה זה ריח", הוסיף רינברג וקשר זאת לאחת השאלות הגדולות של מדעי המוח — "כיצד המוח ממיר מידע חושי להחלטות ולהתנהגות".

פרופ' נעם סובל, מומחה לחוש הריח מהמחלקה לניורוביולוגיה במכון ויצמן למדע, שלא היה מעורב במחקר הנוכחי, אומר שהמאמר מציג הוכחה יכולת מרשימה במיוחד בפיזיולוגיה. "זו עבודה מעולה בפענוח אילו מעגלים חישוביים המוח מסוגל לייצר. שאלת הקשר בין ממד הזמן למרחב משמעותית כמעט בכל תחום מחקר במוח, ובזכות השליטה שלהם בהפעלת תאי העצב, הצליחו החוקרים לבנות מודל מרשים של האופן שבו הפעילות העצבית מתורגמת לתחושה, ולהראות שיש משמעות רבה לממד הזמן — טענה שרינברג מוביל ומבסס כבר מספר שנים", מוסיף החוקר ממכון ויצמן.

ד"ר רפי חדד ממרכז גונדה לחקר המוח באוניברסיטת בר אילן, העומד בראש מעבדה לחקר חוש הריח, מצטרף לשבחים לשיטה שפיתחו החוקרים. "זו דרך חכמה, ואולי יחידה, לתקוף את הבעיה", אומר חדד. "אולם האם המחקר מלמד אותנו ישירות על חוש הריח?" "שואל סובל וטוען שיש לנקוט משנה זהירות בהבנת משמעות התוצאות, משום שישנו קושי מהותי בסיסי בחקר החוויה החושית בעכברים לעומת נבדקים אנושיים, שניתן לשאול מה הם מרגישים. "אנחנו לא יודעים אם העכבר באמת חווה ריח בתגובה להפעלת דפוס כלשהו".

לדברי סובל, כדי להראות שמדובר באמת בחוש הריח, צריך להוסיף שלב קודם לניסוי, שבו ילמדו את החיות להגיב לריח אמיתי מסוים, להפעיל את הגלומרוליי בהתאם לדפוס שמופעל עם החשיפה לריח האמיתי גם בעזרת האופטוגנטיקה — ואז למדוד את תגובת העכבר. "אז הייתי משתכנע שמדובר באמת במחקר של חוש הריח", הוא אומר.

אינדיקציה נוספת, פשוטה יותר למדידה, לכך שהעכבר מריח משהו היא תנועת הסנפה שנעשית עם האף. חדד מציין כי מחקר קודם הראה שהפעלה אופטוגנטית של פקעת ההרחה בעכברים מייצרת תגובת הסנפה — ראייה לכך שהחיה הריחה ריח כלשהו, גם אם לא ברור מה. שהם מסביר כי במחקרים שנערכים במעבדה בניו יורק, הפעלת דפוס האור מתוזמנת לשאיפות האוויר של העכבר. "מחקר המשך הראה שאורך השאיפה עצמו משתנה באופן מובהק בתגובה לדפוס הגירוי האופטוגנטיים ולזיהויים, בדומה להתנהגות עם ריחות רגילים", הוא מספר.

במעבדתו של רינברג עובדים גם על פענוח החלק הראשון באופן קליטת הריח — בניסיון להבין כיצד ריח כלשהו מפעיל דפוס מסוים של גלומרוליי בפקעת ההרחה וריח אחר מפעיל דפוס שונה. "אחת הבעיות היא שאי אפשר לשאול את העכבר אם הוא מריח תפוח או תות", מסביר רינברג. "אנחנו עובדים גם על כלים (שיאפשרו) להבין טוב יותר מה העכבר קולט". מחקרים נוספים עוסקים בשיפור הרזולוציה של כלי המחקר עצמם, דוגמת פיתוח האפשרות להפעיל תאים ספציפיים במרכז הריח — "להפוך את הפסנתר ליותר עדין".

הבנת שני המרכיבים והשילוב ביניהם יאפשר, מקווים החוקרים, לייצר ריחות אמיתיים בצורה מלאכותית במוחם של בעלי החיים. לדברי שהם, חשיבות ההבנה הזו היא קודם כל עקרונית. "הריח חשוב בפני עצמו, אבל יש פה גם דוגמה לשאלות בסיסיות של חישוביות עצבית — של האופן שבו המוח מקודד ומפענח מידע", הוא אומר.

ברמה המעשית, אם מחקרים אלה ישיגו את מטרתם, ניתן יהיה לפתח בעזרתם כלים לייצור תחושות סינתטיות. אופטוגנטיקה היא טכניקה פולשנית שלא צפויה להיכנס לשימוש נרחב בבני אדם, אולם בעתיד ייתכן שיפותחו כלים לא פולשניים להפעיל ולכבות תאי עצב, גם במוח אנושי. כיוון שני, מעשי עוד יותר, מוסיף שהם, הוא שהמחקר יתרום לפיתוח ההנדסי של מערכות לחישה וזיהוי מבוסס ריח — למשל לזיהוי חומרים כמו סמים או חומרי נפץ, או אפילו לזיהוי מחלות.