

שותק כמו דג: מה מספרים לנו הדגים על מבנה ותפקוד המוח?

יום רביעי, 10 באפריל 2013,

פרופ' גיל לבקוביץ

רונון: צהריים טובים. אני שמח להזמין את פרופ' גיל לבקוביץ מהמחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא, שירצה לספר על העבודה שלו. הכותרת הנחמדה של ההרצאה היא "שותק כמו דג: מה מספרים לנו הדגים על מבנה ותפקוד המוח?". כל מילה שלי מיותרת... גיל, תודה שבאת.

פרופ' גיל לבקוביץ: שלום לכולם, שמי גיל כמו שרונון אמר, אני רוצה לספר היום על מערכת העצבים, על המודל הייחודי שאנחנו משתמשים בשביל ללמוד על מערכת עצבים, גם איך היא נוצרת וגם איך היא מתפקדת אחרי כן. אתן כמה דוגמאות, חלק מהמחקר שלנו וחלק ממחקר של אחרים, מה אפשר לעשות בשביל לתרום לתחום.

באופן כללי מערכת העצבים המרכזית מורכבת מתאי עצב שנקראים נוירונים, והיא כוללת גם את המוח ואת חוט השדרה. עיקרון מאוד חשוב הוא שהמידע בתוך מערכת העצבים המרכזית עובר בין החלקים שלה תוך שימוש באותות השמליים וכימיים. לפעמים משתמשים במוליכים עצביים, לפעמים בנוירו-טרנסמיטורים או נוירו-פפטידים, הכוונה לחומרים שהמוח משתמש בהם כדי להעביר מידע בין תא לתא. השאלה הגדולה היא איך נוצרים מעגלי תקשורת עצביים במוח, ואיך גורמים גנטיים משפיעים על התפקודים הפיזיולוגיים של המוח בבוגר, כאשר המערכת כבר נוצרה.

אחד המכשולים הגדולים לחקירת הבעיה הזאת במערכות כמו של בני אדם או יונקים אחרים, הוא שהמוח הינו מבנה מורכב. פה רואים את מספר התאים במוח – לפילים או לווייתנים יש כ-200 מיליארד תאים, לאדם יש בערך 100 מיליארד תאים, יש אומרים 85 מיליארד, בעוד שיש אורגניזמים פשוטים כמו תולעים או חיים במים שיש להם מספר מועט של נוירונים.

העובדה שיש הרבה תאים שמתקשרים אחד עם השני, מקשה על ההבנה של התהליכים ושל תפקוד התאים. אם תעשו חיפוש של "לבקוביץ דגים" ב-Google images, זה מה שתראו (רואים בשקופית). כדי ללמוד על היווצרות המוח ותפקודו, משתמשים בדגי זברה. השאלה למה עושים זאת. מדוע משתמשים בדגים, מה היתרון שלהם? אתן כמה עובדות לגבי המודל הזה. דבר ראשון, בניגוד לדעה הרווחת לדגים יש מוח מורכב כמעט כמו שלנו. את כל חלקי המוח שמוצאים באדם, אפשר למצוא בדג; כל סוגי תאי העצב שיש לאדם יש גם בדגים. לכן אפשר ללמוד על מוחות של חולייתנים אחרים, כולל יונקים, ממחקר על תאי המוח של הדג.

דבר שני, התכונה שמשכה חוקרים להסתכל על המודל הזה היא שהעוברים של דגי הזברה הם שקופים ונוצרים בכמות גדולה מאוד, וכל התפתחות העוברית שלהם מתרחשת מחוץ לגוף האם. כמו שרואים פה, זה עובר שהתפתח מתא אחד, רואים פה סרט מואץ של בערך 24 שעות – תוך 24 אפשר לראות שזה הופך לחיה, פה ייוצר המוח, פה זנב. הסרט נעצר ב-24 שעות, אבל עד 48 שעות אנחנו יכולים למצוא את כל חלקי המוח. זה יתרון גדול כי זה חוסך המון זמן, לא צריך לחכות 9 חודשים כמו בבני אדם או יונקים.

בואו נעשה זום, נתמקד על סוגים שונים של תאי מוח. אפשר לצפות בתאים ספציפיים במוח, לסמן אותם, ולהסתכל איך הם נוצרים, מתפתחים ולובשים צורה. בנוסף אפשר להוסיף עוד כלים גנטיים, להסתכל על תפקודי הגנים והמולקולות על ידי מניפולציות גנטיות שנעשות בדג יחסית בקלות, ועל ידי זה משתמשים בדגים שהתפתחו בצורה לא נורמלית, דגים מוטנטיים. יש פה דוגמא לקבוצת תאי עצב; אפשר לראות שבתמונה הזאת

(התחלונה מצד ימין) יש מוטנט עם יותר תאים. אפשר לשאול מה גרם לכך שיש יותר תאים, וכך ללמוד על הגורמים ששולטים על מספר התאים.

עכשיו אני רוצה להכניס קצת מושגים מסובכים יותר; לדבר על הומאוסטזיס, או מצב איזון. זה תהליך שמוגדר כתהליך ביולוגי, שבו גוף חי שומר על יציבותו לנוכח שינויים והשפעות חיצוניות ופנימיות. אנחנו יודעים שיש במוח אזור ספציפי בשם היפותלמוס, אזור קטן אך חשוב במרכז המוח, והאזור הזה הוא אזור שמבקר על ההומאוסטזיס. איך זה עובד? לדוגמא, מצבי הומאוסטזיס שיכולים לחשוב עליהם – שמירה על איזון חומרים בגוף, לחץ דם, חום גוף, תיאבון וצריכת מזון, שינה, אבל גם פעילויות שנחשבות בעגה המקצועית גבוהות יותר כמו לחץ פסיכולוגי או התנהגות חברתית. כל התהליכים האלה מבוקרים על ידי ההיפותלמוס. במצבים שבהם חלק מתאי העצב בהיפותלמוס לא עובדים כשורה, זה יכול לגרום למחלות כמו השמנה, הפרעות בשינה, חרדה ודיכאון וגם אוטיזם. כל המחלות האלה קשורות במידה זו או אחרת לפעילות לא תקינה של תאים בהיפותלמוס. זה אזור יחסית קטן שיושב במרכז המוח, והוא עובד כמו מעבד של מחשב. מעבד מחשב מקבל מסרים מהסביבה, מקבל אינפוט, במקרה של ההיפותלמוס זה יכול להגיע מהסביבה החיצונית או הפנימית בתוך הגוף. להיפותלמוס יש מדדים פנימיים, הוא יכול להשוות את המצב שהוא מקבל למדדים הפנימיים האלה, ואם יש חריגה מהומאוסטזיס, מהמצב הרצוי, ההיפותלמוס ינסה להחזיר את המצב להומאוסטזיס. אם יש איבוד שיווי משקל, ההיפותלמוס ינסה להחזיר את שיווי המשקל. הוא יכול לעשות זאת משום שהתאים בהיפותלמוס מכילים תאים בשם נוירו-פפטידים, והם יכולים להשפיע על כל חלקי מערכת העצבים המרכזית וגם על חלקי הגוף האחרים, על כל האיברים בגוף. איך הם עושים זאת? על ידי כך שהתאים האלה, העצבים האלה, שולחים סיבים שמתחברים לחלקים אחרים במוח וגם לתאי הדם שמרשתים את כל הגוף.

השאלה שעולה היא איך זה קורה, איך ההיפותלמוס מעביר פקודות מהמוח אל הגוף כדי להשפיע על האיזון, על ההומאוסטזיס? זו שאלה פילוסופית שנדונה לפני יותר ממאה שנה, ומה שאראה פה הוא שיש אזור בהיפותלמוס שמתווך בין פקודות כימיות שההיפותלמוס מפריש לבין איברים אחרים בגוף כמו כליות, רחם במצבים של היריון ואיברים אחרים.

איך הוא עושה זאת? דרך אזור מתווך שנקרא היפופיזה. ההיפופיזה זו בלוטה מתחת להיפותלמוס הממוקמת בתחתית בסיס המוח, שדרכו ההיפותלמוס מעביר פקודות ביוכימיות (הורמונים) למחזור הדם באופן ישיר או עקיף ומשם אל איברי הגוף השונים. אציון שכל המבנה הזה מצוי בכל בעלי החוליות – בני אדם וגם דגים כמובן. יש פה (בשקופית) הגדלה של בלוטת היפופיזה, יש בה חלק קדמי וחלק אחורי, ואנחנו יודעים שדרך החלק הקדמי התאים בהיפותלמוס יכולים להשפיע על שחרור הורמונים שמבקרים על פעילות הומאוסטזיס, על רמות הלחץ בגוף, על הרבייה, על לחץ הדם וכן הלאה. יש פה ממשק שהוא לא ישיר, תאים בהיפותלמוס אחראים על הפרשת הורמונים מהחלק הקדמי של ההיפופיזה, שקרויה גם בלוטת יותרת המוח.

החלק האחורי של ההיפופיזה, שעליו אני רוצה לדבר עכשיו, נקרא נוירו-היפופיזה, כי סיבי העצב של ההיפותלמוס מתחברים ישירות לאזור הזה ומפרישים את החומרים הכימיים, נוירו פפטידים, ישיר למערכת הדם. אם נסתכל באופן פשוט, יש לנו אקסונים או סיבי עצב שמתחברים בתוך הנוירו-היפופיזה אל כלי הדם ויכולים לתקשר איתם, להעביר חומרים מהמוח אל זרם הדם. קוראים לזה ממשק, או interface. בעצם השאלה ששאלתי היא שאלה שהעסיקה חוקרים הרבה זמן. אספר קצת היסטוריה איך גילו את הממשק הזה בין המוח לדם. כבר ב-1985 חוקרים בודדו חומרים שנמצאים באזור הזה, בודדו את ההיפופיזה ממוח של חיות, גם דגים, וראו שאם עושים מיצוי של החומרים, מגלים שהחומרים האלה מבצעים פעילות שמגדילה את לחץ הדם,

מגבירה את פעילות שריר הרחם ומקטינה את כמות השתן, באמצעות ההורמון אוקסיטוצין. ב-1955 וינסנט דו-ויגנו בודד את החומרים אלה, וזכה בפרס נובל על עיבוד כימי שלהם.

יותר מאוחר היה זיון בקהילה המדעית, כאשר היו שתי אסכולות. אסכולה אחת אמרה שהחומרים מההיפופיזה נוצרים בבלוטת יותרת המוח ומופרשים לזרם הדם, משהו דומה למה שתיארתי לגבי החלק הקדמי של ההיפופיזה. אסכולה שנייה אמרה שהחומרים האלה מיוצרים בהיפותלמוס, מועברים להיפופיזה דרך תאי עצב ומועברים לזרם הדם. זה המנגנון הנכון שבו עובדת ההיפופיזה.

עכשיו אני מראה את זה ביתר פירוט (בשקופית). יש פה הגדלה של האנטומיה המראה את הקשר בין ההיפותלמוס להיפופיזה במוח של אדם; רואים קישור לכלי הדם הצפופים, כלי הדם ההיקפיים של הגוף. זה מבנה שנמצא עמוק מאוד בתוך המוח, מבנה שיש לו מורכבות תלת מימדית גדולה מאוד.

מה שרצינו לשאול, זה כיצד נוצר הממשק הזה בין סיבי עצב היפותלמיים לבין כלי הדם. כמו שאמרתי, המבנה הזה מורכב, יש בו המון מרכיבים ותאים של כלי דם, ואם נסתכל על מוח של יונקים יהיה קשה לעקוב אחרי המבנה הזה, גם מבחינה טכנית וגם מבחינה מדעית. לכן חיפשנו את המבנה הזה בדג. חיפשנו דרך לסמן סימון גנטי את תאי העצב ואת כלי הדם ולהסתכל עליהם בצורה סימולטנית. אני מראה לכם פה תמונה של מיקרוסקופ פלורסנטי שמדמה תאים בהיפותלמוס ששולחים סיבים להיפופיזה, אנחנו יכולים לסמן את גופי התא וגם את כל הסיבים שיוצאים מהם. אפשר להסתכל על זה בדג חי בעזרת מיקרוסקופ, ולראות את היווצרות המבנה הזה בלי לעשות מניפולציה.

זה חצי אחד של המשוואה, סימנו תאי עצב. עכשיו אנחנו רוצים לסמן את תאי הדם כדי להסתכל על הממשק הזה. יצרנו דג שיש בו סימון גנטי של כלי הדם באדום. מה שאראה לכם עכשיו אלו חתכים אופטיים דרך מוח של הדג שהולכים מהחלק העליון אל החלק התחתון. רואים פה סיבי עצב ואת כל כלי הדם של המוח, ולמרות שזה דג זה עדיין מסובך. תתמקדו באזור שאראה בהגדלה, זה אזור בדג זברה שהוא מקביל לאזור שאפשר למצוא בבני אדם. יש ממשק בין סיבי תאי העצב לכלי דם. אפשר להסתכל על התהליכים האלה בצורה דינמית. פה מסתכלים במבט-על על מוח של דג – רואים פה את כלי הדם שסומנו באדום, את הלב של הדג, ואפשר לראות גם את כלי הדם שעוברים סביב העיניים, כלי דם שמוביל דם לתוך העיניים.

עכשיו אראה לכם סרט שתראו בו איך נוצר המבנה הטבעתי שהראיתי קודם. הסרט מראה אורגניזם חי תחת מיקרוסקופ במשך יום וחצי בערך – מיום התפתחות מספר 2 עד יום התפתחות 3. רואים שיש פה חיבורים של כלי הדם, ותיכף ייווצר המבנה המעגלי שתיארתי. יש פה עוד תאים שלא שייכים לכלי דם, הם עוזרים למערכת הזאת לבנות ולהרוס חיבורים של כלי דם. על כל הדברים האלה אפשר להסתכל באורגניזם חי לחלוטין.

מה מצאנו? השאלה ששאלנו היא מה מבקר על יצירת הממשק בין סיבי עצב היפותלמיים לבין כלי הדם. לא אספר איך הגענו לזה, אבל אספר את השורה התחתונה – ראינו שבמהלך יצירת הממשק בין תאי העצב לכלי הדם יש דיבור בין החלקים, והדיבור הזה הוא בצורה של מולקולות כימיות. מה שיפיה זה שמצאנו שההורמון אוקסיטוצין, שקשור לפעילות פיזיולוגית, מבקר על האינטראקציה בין שני החלקים האלה. ההורמון אוקסיטוצין, שחשוב לפעילויות פיזיולוגיות במוח הבוגר, עוזר לבנות את הצינורות שדרכם יועברו המסרים שלו שמשפיעים על המוח. בעצם ההורמון הזה עובד כפקטור שמשפיע על התפתחות צינורות אלו.

ובכן, אמרתי שההיפותלמוס עובד כמו מעבד של מחשב – מקבל אותות מהסביבה החיצונית והפנימית, מעבד אותם ושולח תגובה – והינו אזור מוחי שאחראי על שמירת ההומאוסטזיס, בין היתר התמודדות עם לחץ פסיכולוגי ופיזיולוגי. מה זה לחץ? ההגדרה של לחץ או דחק או סטרס נוסחה על ידי המדען ההונגרי האנס

סלייה, כבר ב-1936 הוא פירסם מאמר שהשורה התחתונה שלו היא הגדרה של לחץ, כשהגדרה שלו היא פילוסופית. לשיטתו, לחץ הוא מצב של הפרת ההומאוסטזיס של האדם או החיה. אפשר כבר ללכת קדימה עם המחשבות ולהבין שהפרה של ההומאוסטזיס קשורה אולי להיפותלמוס, ושלחץ קשור לפעילות ההיפותלמוס - גם פעילות תקינה וגם פעילות לא תקינה. תגובה ללחץ היא דבר טוב כשזה נעשה במידה, והיא דבר לא טוב כאשר זה נעשה בצורה לא מידתית.

נחזור למודל שלנו; מה מלחץ דגים? אם מסתכלים בספרות, רואים שדברים אלה כבר נחקרו. בשנת 1930 מדען בשם קרל פריש - שחקר התנהגות של בעלי חיים וגם דגים, זכה על זה בפרס נובל - מצא שכאשר הוא פוצע במקרה דג באקווריום, הדגים האחרים באקווריום מתנהגים בצורה שהוא פירש אותה כהתנהגות חרדתית או לחץ. הוא היה יכול לקחת עור של דג פצוע מאקווריום אחר, לעשות מיצוי של חומרים בתוך העור, לשים אותו במים ולגרום לאותה תגובה. הוא קרא לחומר הזה schreckstoff - חומר מפחיד. אראה לכם בסרט איך זה עובד. רואים פה דג ששוחה באקווריום, והאור האדום מראה טפטוף של החומר המפחיד. רואים שעכשיו הדג מתנהג בצורה שונה, הוא מתחיל לשחות בצורה לא רגילה, צולל לקרקעית של האקווריום, ותיכף תראו שהוא ממש יקפא על הקרקעית. אם אנחנו עושים האנשה של ההתנהגות זאת, נבין שהדג מתנהג התנהגות חרדתית. בהגדלה נראה שהוא מתנשם בצורה לא רגילה. זה מה שקורה לדג. איך יודעים שזאת התנהגות חרדתית? אם ניקח תרופות כמו וליום שבבני אדם הן מורידים חרדה, או חומרים אחרים, נראה שאפשר להשפיע על ההתנהגות הזאת של הדג.

סרט נוסף שאראה זה מה קורה כאשר גותנים את אותו חומר לקבוצת דגים. פה האור הירוק מראה שנתנו להם חומר שלא מכיל את החומר המפחיד הזה; כשתהיה נורה אדומה תראו את ההתנהגות שלהם כאשר מוסיפים את "החומר המפחיד". מדובר על קבוצת דגים, מעניין אם קבוצה מתנהגת שונה מדג אחד, אם יש השפעה חברתית על הלחץ. הנה, מטפטפים עכשיו חומר מפחיד, התגובה של הדגים היא יותר מינורית אבל תיכף הם יתחילו לשחות בצורה עצבנית ושוב הם יורדים למטה לקרקעית. אם אפשר להאניש את ההתנהגות הזאת, זה בעצם האזור הבטוח שלהם. תחשבו על אנשים שנכנסים למעלית, דבר ראשון מחפשים את הדפנות, לא עומדים באמצע; זה אזור הבטוח. במקרה הזה לקבוצה יש השפעה חברתית שמורידה את כמות הלחץ. אני לא רוצה לדבר על זה, כי זה קצת מחוץ לטווח ההרצאה אבל זו תופעה שרציתי להראות.

איך דגי הזברה יכולים לתרום להבנת המנגנון של ההומאוסטזיס? התשובה היא שאנחנו יכולים לעשות סריקה גנטית. אנחנו יכולים לסרוק או להסתכל על הרבה דגים שהם מוטנטים, שיש להם מוטציות, לא יודעים איפה המוטציה אבל אפשר לנסות לחפש דגים הנושאים גנים מוטנטים שגורמים לשינויים בהתפתחות או בתפקוד של ההיפותלמוס. זה ספר מאוד מפורסם, מי שגדל בארצות הברית מכיר אותו - ד"ר סוס. בספר שלפנינו יש דגים בצבעים ובצורות שונות, זה פנוטיפ. הפנוטיפ שאנחנו מחפשים זה התפתחות לא תקינה של ההיפותלמוס ו/או תפקוד ההיפותלמוס. מצאנו כאלה. אראה לכם דוגמא של גן שאחראי על ייצור חלבון, החלבון נקרא Otp והוא נחוץ לתגובה תקינה לחרדה. למשל, הימצאות בסביבה חדשה, כמו הדוגמא שנתתי על מעלית; נכנסים לסביבה חדשה לא מוכרת, מחפשים את האזור הבטוח, וזו תגובה תקינה לסטרס. כשמסתכלים על דג נורמלי, או דג שנושא רק עותק אחד מוטנטי של הגן, ההתנהגות שלו בתגובה ללחץ היא תקינה. כשמסתכלים על דג שיש לו מוטציה, שפעילות החלבון Otp אצלו איננה תקינה, רואים שהוא לא יורד לתחתית האקווריום, הסביבה החדשה לא עושה לו כלום. אילו הדג היה בטבע הוא היה נטרף, כי אם הוא היה נכנס לאזור לא מוכר שהיו בו דגים טורפים ולא היה יורד לקרקעית - שיש בה מים עכורים, פחות ראות ואפשר להתחבא שם - הוא היה

נטרף. זאת דוגמא לתגובה לא תקינה ללחץ.

השאלה איך זה עובד. איך גן שמייצר חלבון יכול להשפיע על חרדה. מה שמצאנו, זה שהגן הזה קשור בייצור והפרשה של הורמון לחץ שנקרא CRH ((Corticotropin releasing hormone. זה אחד מהפפטידים או החומרים שההיפותלמוס מפריש כדי לבקר על ההומיאוסטזיס, במקרה זה ויסות של תגובה ללחץ. אנחנו יודעים שהתגובה ללחץ אצל אדם מתווכת על ידי המסלול הבא – ההורמונים של ההיפותלמוס גורמים להפרשת הורמוני לחץ, ויותר מאוחר להפרשה לתוך הדם של הורמון סטרואידי בשם קורטיזול. קורטיזול הוא הורמון לחץ שיכולה להיות לו השפעה רב מערכתית של תגובה ללחץ, הוא יכול להשפיע על המערכת החיסונית, על המערכת הלבבית (הקרדיווסקולרית), על המאזן האנרגטי וגם על ההתנהגות. בצד הימני של השקופית אתם יכולים לראות שלדגי זברה יש אותו מסלול. השורה התחתונה היא שאותם שחקנים, אותם חומרים ואותו מבנה נמצא גם בדגים וגם באנשים, וכפי שראיתם אפשר גם לנטר את התגובה שלהם.

ובכן, מצאנו שהחלבון Otp, שאינו נמצא בדג המוטנט, הוא חלבון שבפעילות תקינה משפיע על ייצור והפרשה של הורמוני סטרס. מה שעוד מצאנו, כטוויסט על הממצא הזה, שההורמון הזה משפיע על שתי פזות של סטרס. חשוב מאוד להפעיל תגובה לסטרס, כמו שרואים בגרף הדמיוני (ההפעלה צבועה בירוק), ומאוד חשוב גם לכבות את התגובה (הכיבוי הוא באדום). אם התגובה ללחץ לא מבוקרת כמו שצריך, אם היא נשארת במצב דלוק, on, אלה בעצם המקרים שמובילים למחלות כמו דיכאון וחרדה. כלומר, מצאנו שהחלבון שלנו פועל כמתג, שאחראי גם על ההפעלה וגם על הכיבוי של התגובה ללחץ.

נמשיך הלאה. אמרתי שאדבר על מאזן אנרגטי ותיאבון. ההיפותלמוס יודע לחוש את המאזן האנרגטי של הגוף, ובהתאם למאזן הזה הוא מבקר על תחושת התיאבון – הרעב והשובע – וגם על חילוף החומרים, כלומר על המטבוליזם. איך זה קשור אחד לשני? יש מה שנקרא מאזן אנרגטי, משולש המאזן האנרגטי, והוא פשוט. המאזן אנרגטי של הגוף תלוי במה שאתם אוכלים, מה שנכנס לגוף, במה שאתם אוגרים ובמה שאתם מבזבזים, למשל ספורט. כל הדברים האלה קשורים למאזן אנרגטי של הגוף. אנחנו יודעים שההיפותלמוס יודע לטפל בכל אחת מפינות המשולש; ההיפותלמוס מדבר עם מערכת הדם, והדיבור הזה עם מערכת הדם הוא לא חד כיווני, כלומר הוא לא רק מהיפותלמוס אל מערכת הדם אלא גם ממערכת הדם אל ההיפותלמוס. ההיפותלמוס יודע לחוש את מאזן המלחים והסוכר בדם ולהשפיע עליהם. דבר נוסף שההיפותלמוס מקבל זה סיגנלים עצביים שגורמים לכך שכאשר אנחנו מסתכלים על אוכל יש לנו תחושת תיאבון; כשאנחנו מריחים משהו נעים, אנחנו רוצים לטעום אותו. כל האותות האלה בעצם מגיעים להיפותלמוס מאזורים אחרים במוח, וההיפותלמוס מחליט מה לעשות – לאכול, להפסיק לאכול, לשלוח הורמונים שמפקחים על המטבוליזם שלנו. ההיפותלמוס יודע לדבר גם עם הקיבה שלנו, כשאנחנו רעבים הקיבה שולחת הורמונים שמשפיעים על ההיפותלמוס.

יש פה דוגמא לאיזון או הומיאוסטזיס, ואני מדבר על שובע ורעב. כולם יודעים שלדגים אין תחושת שובע. הרבה אנשים אומרים לי "האכלתי את הדג שלי למוות". האם זה נכון? רצינו לבדוק האם זה נכון, האם באמת לדגים אין תחושת שובע, זה צילום שעשיתי שלשום בטלפון הנייד שלי. פיזרנו אוכל צף על פני המים, הדג הזה – דג הזברה – בדרך כלל אוכל מפני המים, כל מבנה הלסת שלו הוא בנוי כך שיוכל לאכול מפני המים. רואים פה קבוצת דגים, רואים את ההתנהגות החברתית שלהם שהם שוחים יחד בלהקה, והם מתחילים לאכול. לא צריך לדבר הרבה. זו התנהגות שאפשר למדוד אותה – מתי הם מתחילים לאכול אם בכלל, כמה פעמים הם באים לפני המים כדי לאכול, כמה אוכל הם צרכו. יש טוויסט בסרט הזה, שגרמו להם גם לסטרס. תראו מה קורה, אתם מזהים את התגובה?

קריאה: הם הפסיקו לאכול.

פרופ' גיל לבקוביץ: בואו נראה.

קריאה: מה הם ממהרים כל כך?

פרופ' גיל לבקוביץ: יש פה טורף שבא. זה לא מבויים, הם פשוט הם יורדים לאזור הבטוח שלהם. חזרה למדע, אמרתי שאפשר למדוד את זה – השאלה אם לדג זברה יש תחושת שובע. אראה לכם עכשיו גרף, וזה הגרף היחיד של תוצאות שאראה פה, ולפיו התשובה היא שיש להם תחושת שובע. אם עכשיו ניתן להם אוכל, ניתן להם לאכול עשר דקות, ניקח את האוכל, ניתן להם לנוח עשר דקות ושוב לאכול, נחזור על זה וכל פעם נמדוד את ההתנהגות שלהם וכמה הם אוכלים, נראה שיש ירידה גם בהתנהגות שלהם, כלומר הם פחות פעמים שוחים לכיוון האוכל, וגם בכמות האכילה שלהם. לדעתי זה אומר שיש להם תחושת שובע, זאת אומרת שגם בדגי הזברה ההיפותלמוס מבקר על תחושת השובע, כמו אצל האדם.

רצינו להסתכל על זה בצורה אחרת, וגם אנשים אחרים מלבדנו הסתכלו על זה. אמרתי שאחד היתרונות הגדולים של הדג הזה, הוא השקיפות שלו. היתרון הזה לא מתבטא בבוגר, הבוגר לא שקוף; הדג שקוף עד שלב מסוים, בתקופה העוברית ובתקופת ה"נערות" שלו, לפני שהוא בוגר. אבל יש חלון זמן שבו למרות שזה עדיין לא דג בוגר, מערכת העצבים שלו – כולל ההיפותלמוס – בוגרת לחלוטין. כל החומרים שציינתי קיימים ויודעים להגיב ללחץ ולהפרה של המאזן האנרגטי. אחד הדברים שעשינו, זה שחיפשנו מה המזון הטבעי של דגי הזברה. בשקופית שלפניכם אתם רואים דג סנדלית (Paramecium), שזה בעצם יצור חד תאי שמשמש בו בבית ספר לצורך הוראה. רואים פה סרט שבו דג זברה אוכל דג סנדלית. אני רוצה להראות שיש פה התנהגות טיפוסית מאוד, כי דג הזברה מסתכל, מזהה את הטרף, מזהה את הכיוון והמהירות של הטרף, נעמד מאחוריו ולאחר מכן הוא עט על הטרף. אני רוצה להראות לכם את הכשכוש בזנב שהדג עושה ברגע שהוא מזהה טרף, כי זה דבר טיפוסי. הסרט הזה צולם במצלמה מהירה, שבניגוד למצלמה רגילה שלוקחת 25 תמונות בשנייה, המצלמות האלה מצלמות 1,000 תמונות בשנייה, ולכן רואים את התמונות המהירות האלה.

הכותרת של ההרצאה שלי היא "מה מספרים לנו הדגים?". מה הם באמת מספרים? מאמר שהתפרסם לא מזמן על ידי קבוצת מחקר יפנית, ניטר פעילות עצבית בזמן אמיתי במוח של דג בזמן שהוא רואה את הסנדלית, רצו לאות מה הוא חושב, אולי אפשר להסתכל על מחשבה של רעב או מחשבה של תיאבון. הם יכלו לעשות זאת באמצעות כלים גנטיים – שפותחו גם לאורגניזמים אחרים אבל אפשר להשתמש בהם בצורה יעילה גם בדגים – שבהם יש חלבונים פלורסנטיים שמשנים את מידת הפלורסנציה שלהם, את מידת הזריחה שלהם, מידת האור, כתוצאה מפעילות עצבית. יודעים לעשות זאת כי הפעילות העצבית קשורה בכניסה של יונים ובשינוי המטען החשמלי בתוך התא, ואנחנו יכולים למדוד את זה על ידי החלבונים האלה. הסרט שאני מראה עכשיו הוא מואץ, רואים פה תנועה של הסנדלית, רואים מבט-על על המוח של דג הזברה, רואים אזורים שונים של המוח שנדלקים כתוצאה מתנועת הסנדלית. לא בטוח שזה קשור לתיאבון, אולי זה קשור בראייה, אבל זה עדיין אומר שאנחנו יכולים גם למדוד את ההתנהגות הזאת וגם לעקוב אחריה באמצעות פעילות עצבית. אם תצרפו את הכלים האלה לסריקות גנטיות שהצגתי קודם, הרי שאפשר ללמוד על המעגלים העצביים שקשורים לתיאבון בצורה שאי אפשר לעשות במודלים אחרים.

מה עוד אפשר לעשות? כתוב פה בשקופית "על קצה המזלג", תרתי משמע. אלה דברים שרק התחלנו איתם, אבל מה שאנחנו יכולים לעשות זה לבצע שינויים גנטיים בדג ולגרום למעגלים עצביים מסוימים לייצר חלבונים; החלבונים האלה רגישים לאור, וכאשר מאירים עליהם באור כחול הם גורמים לפעילות עצבית. אם

מוצאים דרך לייצר את החלבונים אלה בצורה ספציפית, במעגלים עצביים מסוימים, אפשר להפעיל אותם ולראות אם הם משפיעים על ההתנהגות.

אראה לכם דוגמא. דבר ראשון, אני חוזר על סרט הטריפה של הסנדלית. שימו לב לכשכוש בזנב ברגע שדג הזברה רואה את הסנדלית. מה שאתם רואים פה זה התמקדות על הזנב, ודג שהונדס לייצר את החלבון הזה, תעלה יונית שרגישה לאור באורך גל מסוים ויכולה להפעיל פעילות עצבית. ברגע שמאירים על דג הזברה באור כחול, הוא מתחיל לכשכש בזנב; במקרה הזה הדג חי אבל מקובע. אנחנו יכולים עכשיו לשלב את זה – לקחת את הטכנולוגיה שהראיתי קודם, כשהסתכלנו על סיבי עצב ותאי עצב בודדים, ועל ידי מיקרוסקופ למקד את קרן האור רק על תא בודד, וכך לראות מה קורה אם מפעילים תא בודד, איך זה משפיע.

זה על קצה המזלג, אין לי סרט להראות, אני יכול להראות רק מה אפשר לעשות. זה כל מה שיש לי להגיד להיום. דגי הזברה מהווים מודל מוצלח לחקר המוח. המוח שלהם הוא פשוט יותר, שקוף, ואנחנו יודעים להשתמש בכלים גנטיים מתוחכמים כדי ללמוד על ההתפתחות שלהם ועל תפקוד מערכת העצבים. ולסיום – הדגים הם חברים שלנו, לא אוֹפֵל. את זה חשוב לי להגיד.

בשקופית האחרונה אני מציג את האנשים העוסקים במלאכה. זו קבוצת המחקר שלי, חלק מהאנשים כאן מעורבים בדברים שהראיתי, ויש אנשים שלא נמצאים בתמונה שגם כן עשו את העבודה. תודה רבה. (מחייאות כפיים)

רונן: הם זכו במקום שלישי בתחרות תחפושות בפורים השנה... גיל, תודה על הרצאה מאלפת. ניתן למי שצריך לצאת, ואז אפשר לשאול שאלות.

דוברת: אני רוצה לשאול לגבי השפעה של ההיפותלמוס מול השפעה של נסיבות החיים, ההיסטוריה של חיי האדם, מה פה יותר משפיע, יותר אפקטיבי? אני מבין שהיפותלמוס יש השפעה גדולה, מאידך יש גם אורח חיים של האדם, נסיבות, אירועים, טרגדיות,

פרופ' גיל לבקוביץ: לנסיבות החיים בהחלט יש השפעה. אלה לא דברים שאנחנו חוקרים, מה שהראיתי זה תגובות אקוטיות, אך בהחלט כן. דוגמא קלאסית היא מחלות של חרדה ודיכאון שקשורות לאירועים בחיים. לא אמרתי אבל אחד הפקטורים שמשפיע על הדלקה וכיבוי של סטרס, הוא מולקולה אחרת שגילו את המעורבות שלה במצבים פוסט טראומטיים. אנחנו יודעים שאירועים שקורים לילדים במהלך ההתפתחות – מכיוון שהמוח מתפתח גם אחרי הלידה במקרה של בני אדם – יכולים לגרום לשינויים במוח. אלה שינויים שיותר מאוחר ישפיעו על דברים שהם לא תמיד נראים חמורים, כי הם לא גורמים למוות או למשהו שאפשר לראות בצורה חיצונית, אבל ברגע שהיפותלמוס שלהם עובר אתגר או מאותגר, רואים שהוא לא מתפקד כמו שצריך; וזה קורה גם אצל חיות. השאלה במקום.

דובר: מה היחס בין מוח של דג לעומת מוח של אדם בקטע האפור?

פרופ' גיל לבקוביץ: אתה מדבר על הקורטקס. לדג אין קורטקס. קורטקס הוא חלק מאזור שנקרא צרברום, המוח הגדול, והוא מפותח יותר אצל בני אדם מאשר אצל חיות.

דובר: אז איפה הדג כן שומר את הניסיון שלו שדרוש לו בשביל הישרדות?

פרופ' גיל לבקוביץ: המוח של הדג פשוט, לא אמרתי שהוא לא מורכב. המוח מורכב בצורה כזאת שגם אם אנחנו מסתכלים בתוך ההיפותלמוס על קבוצה שמכילה עשרים תאים בדג – אבל מאות אלפי תאים באדם – עדיין קשה להבין את המבנה. בכל אופן, כל קבוצות התאים שאפשר למצוא בבני אדם נמצאות גם בדג, החיבורים שהתאים עושים מקבילים לחיבורים שאפשר למצוא בבני אדם; הארגון האנטומי קצת שונה

לפעמים, אבל במקרה שהראיתי פה הארגון האנטומי זהה לחלוטין. היתרון שלנו הוא שאצל דג אנחנו יכולים להסתכל על אותו מבנה בצורה פשוטית יותר, אבל כל האזורים שקיימים אצלו קיימים גם בבני אדם. דג, בניגוד לדעה הרווחת, יש לו זיכרון. הוא יכול ללמוד, אפשר לראות אותו חושב על הטרף שלו.

רונן: יש לו זיכרון לטווח קצר וזיכרון לטווח ארוך?

פרופ' גיל לבקוביץ: אנחנו לא עובדים על זיכרון. בזמנו נעשו עבודות על זיכרון של דגים ופורסמו מאמרים. בכל אופן, יש לדג יכולת למידה.

דובר ב': אם הוא בורח ממך, זה אומר שמתרחשת אצלו למידה מאוד מהירה?

פרופ' גיל לבקוביץ: התשובה בתוך השאלה... כשאהיה בפנסיה, אני מקווה שאולי אוכל להגיע לחקור את זה.

דובר ג': הראית אלמנט שמשיע על שינה, דיכאון, לחץ וכן הלאה. החומר מלטונין שמביא לשינה, מעניין שהוא פועל רק בחושך. מה התופעה הזאת?

פרופ' גיל לבקוביץ: הפעילות של המלטונין היא מחזורית ותלויה במחזור היום. מלטונין הוא לא חומר שמופרש מהיפותלמוס, אבל התאים שמפרישים מלטונין יכולים להשפיע על תאים בהיפותלמוס. ההיפותלמוס הוא המעבד, אבל יש לו סנסורים כדי לחוש את הסביבה. אחד הדברים שהוא יודע לחוש זה הרמה של ההורמונים האחרים שקשורים בפעילות מחזורית של אור ויום, שעונים ביולוגיים, וכך – במידה שיש חריגה מההומאוסטזיס – ההיפותלמוס יודע להגיב, לשנות את זה. אם הוא לא יודע לשנות, מקבלים מחלות כמו מחלת השינה.

רונן: בעניין של רפואה אישית, יש חלק מהגנים שאפשר לנסות להסתכל עליהם כדי לדעת אם יש מוטציות מסוימות בקבוצות אוכלוסייה שמדווחות על דיכאון וחרדה, לעשות קורלציות גנטיות.

פרופ' גיל לבקוביץ: זה יכול להיות לשני כיוונים. כיוון אחד – אפשר להסתכל על מוטציות או גנים שהם פגומים באדם, והם מקושרים לתופעות הללו. מקושרים זה לא אומר קשורים, לפעמים יש מוטציות בבני אדם שמקושרות למחלה אבל הן לא תמיד הגורם למחלה. אפשר לעשות מניפולציות גנטיות בדג ולראות האם הן קשורות גם לפעילות שנפגעת במחלה. כיוון שני שאפשר ללכת אליו זה סריקות גנטיות; נתתי דוגמא שבעזרת סריקה גנטית מצאנו מסלול פפטידי שהוא שמור גם באנשים, וגם מקושר למצבים פוסט טראומטיים.

רונן: פרופ' גיל לבקוביץ, תודה רבה שוב.

10.4.2013