

19.48x25.43	1/2	עמוד 32	גליליאו	23/06/2016	53930865-9
מכון ויצמן למדע - 12033					



# לחצן מצוקה

## האם יש קשר בין מצבי מצוקה לבין חילוף החומרים בגוף? / גליה אריאל

כאשר אנו נקלעים למצוקה, הגוף יודע להשתיק את כל התהליכים שאינם חיוניים ולהקצות את מרב המשאבים לתהליכים הנחוצים יותר באותו זמן. אבל האם יש קשר בין מצבי מצוקה לבין חילוף החומרים בגוף? מדעני מכון ויצמן למדע בדקו את התנהגותם של עכברים במצבי עקה (סטָרֶס), וגילו כי לקולטן המאפשר לגוף להגיב למצבים אלה יש תפקיד נוסף בהקשר זה. ממצאיהם, אשר עשויים לסייע בעתיד בפיתוח תרופות יעילות יותר לטיפול בהפרעות מטבוליות או בהפרעות אכילה, התפרסמו באחרונה בכתב העת *Cell Metabolism*.

המחקר החל במסגרת עבודת הדוקטורט של ד"ר יעל קופרמן, אז במעבדתו של פרופ' אלון חן מהמחלקה לנורוביולוגיה, וכיום מדענית סגל במחלקה למשאבים וטרנירניים. ד"ר קופרמן, פרופ' חן ותלמידת המחקר מאירה וייס התמקרו בהיפותלמוס, מבנה מוחי האחראי לבקרה על תהליכים רבים, ובין השאר על התמודדות הגוף עם מצבי עקה וויסות אכילה, משק הגלוקוז והוצאת אנרגיה. בזמן מצוקה מופרש בהיפותלמוס חלבון אשר מפעיל קולטן הקרוי CRFR1. קולטן זה תורם להפעלת מערכת העצבים הסימפּטֵטית המפעילה תגובה מיידית כאשר הגוף נמצא בעקה. באזור זה, המווסת את חילוף החומרים במוח, מצויים קולטנים רבים מסוג זה, אך עד כה לא היה ברור מה בדיוק תפקידם ובאילו תאים הם

מתבטאים. כדי לענות על שאלות אלה אפיינו פרופ' חן וחברי קבוצת המחקר שהוא עומד בראשה את התאים באזור שנחקר בהיפותלמוס, וגילו שהוא מתבטא בכמצית מאוכלוסיית התאים אשר מעוררת אכילה ומדכאת הוצאת אנרגיה. זוהי אחת משתי אוכלוסיות עיקריות של תאים המצויים באזור הגרעין הקשתי (Arcuate nucleus) של ההיפותלמוס; לגבי הקבוצה השנייה ידוע כי היא מעוררת תחושת שובע ומעוררת הוצאת אנרגיה. "זו הייתה הפתעה", אומרת ד"ר קופרמן. "אינטואיטיבית, היינו מצפים שהקולטן יתבטא בתאים המדכאים רעב, מפני שבמצבי עקה במקרים רבים בעלי חיים ובני אדם מפסיקים לאכול".

**בזמן מצוקה מופרש בהיפותלמוס חלבון, אשר מפעיל קולטן הקרוי CRFR1. באזור זה מצויים קולטנים רבים מסוג זה, אך עד כה לא היה ברור מה בדיוק תפקידם ובאילו תאים הם מתבטאים**

### הפרעות אכילה

כדי לבדוק היבט זה הסירו המדענים את קולטני CRFR1 אך ורק מתאים המעוררים אכילה בהיפותלמוס בעכברי מעבדה, ובדקו כיצד משפיע השינוי על תפקוד גופם.

תחילה אמנם לא נרשם כל שינוי משמעותי, שכן הקולטן מופעל במצבי עקה, אך המדענים חשפו את העכברים למצבי עקה - קור ומחסור במזון - ובדקו אותם לאחר מכן.

ככלל, במצב של תנאי קור מפעילה המערכת הסימפּטֵטית את רקמת השומן החום בצורה מוגברת כדי לווסת את טמפרטורת הגוף, והדבר נעשה באמצעות ייצור חום (בעבר היה מקובל לחשוב שבבני אדם ממלאת רקמה זו תפקיד רק בחודשים הראשונים של הינקות, כדי לשמור על חום הגוף של התינוק, אך כיום ברור שיש לה תפקיד גם בבני אדם בוגרים). אם כן, במצב תקין אחראית רקמה זו לייצוב טמפרטורת

19.43x24.36	2/2	33	עמוד	גליליאן	23/06/2016	53930866-0
מכון ויצמן למדע - 12033						



אשר גורמים להתפתחות של הפרעות אכילה, שהן נפוצות יותר בקרב נשים מאשר בקרב גברים. תגלית זו עשויה גם לסייע בפיתוח תרופות המיועדות לבקרת הרעב, בייחוד מפני שתהליך זה מתרחש בהיפותלמוס, שהוא אזור במוח הנגיש יחסית למחזור הדם. כמה חברות תרופות מבצעות בימים אלו ניסיונות לפיתוח תרופות פסיכיאטריות אשר יחסמו את תפקודו של קולטן CRFR1 - כמטרה לגרום להפחתה בהפרעות חרדה או בדיכאון. יחד עם זאת המדענים מציינים כי מניפולציות באותו קולטן עלולות לגרום להשפעות לוואי אשר ישבשו את חילוף החומרים, ולכן ייתכן שיובילו להשמנה.

היעדרם של קולטני ה-CRFR1 לערעור חילוף החומרים בגופם. "גילינו שלקולטן יש תפקיד מעכב בתאים אשר מונע את הפעלת מערכת העצבים הסימפתטית", אומרת ד"ר קופרמן. מוסיף פרופ' חן: "חשוב שתאים אלה יעוכבו במצבי עקה, כדי שהגוף ידע להגיב נכונה למצבי מצוקה". נוסף להבנת אופן פעולתו של קולטן זה ומשמעותו במצבי עקה, נחשפו במחקר הבדלים בין תהליכי חילוף החומרים המתקיימים בזכרים לבין אלו המתנהלים בנקבות. כאמור, הקולטן מדכא את תחושת הרעב בנקבות, וייתכן כי מנגנון זה עשוי לשפוך אור חדש על התהליכים הביולוגיים

הגוף. אך במצב הלא תקין שנוצר במחקר זה, עקב סילוק קולטני ה-CRFR1 מגופן של העכברות, בעקבות חשיפתן לקור ירדה טמפרטורת גופן כמידה משמעותית, ולא שבה והתייצבה לאחר מכן. לעומת זאת, בעכברים זכרים לא נצפה שינוי משמעותי. גם כתנאי צום נצפתה תגובה דומה בנקבות. במצב רגיל, כאשר קיים מחסור במזון, נשלח אות מהמוח המאותת לכבד לייצר גלוקוז, ובכך לשמור על רמה תקינה של סוכר בדם. אך כאשר נמנע מזון מהעכברות חסרות קולטני ה-CRFR1, פחתה באופן משמעותי כמות הגלוקוז שייצר הכבד שלהן. אשר לעכברים הזכרים, בדומה לחשיפתם לקור, גם במקרה זה לא גרם