

חשיבות חיידקי המעי לפעילות השעון הביולוגי

שחר רוזין¹ וד"ר ערן אלינב²

¹ המחלקה לאימונולוגיה והמחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא,

מכון ויצמן למדע, רחובות

² המחלקה לאימונולוגיה, מכון ויצמן למדע, רחובות

השעון הביולוגי משפיע על תגובות האורגניזמים לסביבה המשתנה, והוא קיים במערכות חיים שונות, המתאמות עצמן זו לזו. ביונקים, המאכלסים חברות חיידקיות בגופם, כדוגמת מיקרוביום המעי באדם, מתקיים תיאום בין השעון הביולוגי של המאחסן לבין חברת החיידקים. נמצא, כי הגורמים העיקריים להשפעה על התגובה היממתית בחיידקי המעי הינם זמן צריכת המזון והרכבו. שינויים במיקרוביום הנצפים במחלה יכולים לספק לנו אפשרויות להתערבות תזונתית, או למתן חיידקים שיסייעו למאחסן. מאחר וזמני האכילה הם מניע עיקרי לתנודות החיידקיות, אפשרי שניתן יהיה לכוון את הפעילות המיקרוביאלית לזמנים מסוימים ביממה.

את השעון אליהם. פרמטרים אלה משמשים כאינדיקציה למצב והזמן בסביבת האורגניזם ומכונים "Zeitgeber". תיאום השעונים הביולוגיים בתאי הגוף מבוצע באופן היררכי: הקוצב הראשי ממוקם במוח ומגיב לאור והוא קובע את פעילות השעונים בפריפריה. עם זאת, השינויים התכופים בשעונים הפריפריאליים מושפעים מזמניות מזון, ולכן מאפשרים סטייה מהתיאום המוכתב ע"י הקוצב הראשי (7,6). כאמור, ברמה המולקולרית, השעון הביולוגי מופעל בבסיסו על ידי פקטורי השעתוק BMAL1/CLOCK/Period/Cryptochrome. פקטורים אלה מבקרים את הביטוי של עצמם באופן הדדי ומחזורי באמצעות משב-שלילי (Negative-feedback loop). בנוסף, פקטורי השעתוק מניעים מקצבים ביולוגיים (Biological rhythms) הגורמים לביטוי שונה של גנים רבים, המאפשרים את הפעלת התקינה של התא במהלך היום. רשת פקטורי השעתוק הינה בעלת פעילות נרחבת, והיא מתאמת את הביטוי הקצבי של כ-15% מכלל הגנים המשוועתקים בתא (Transcriptome) (9,8).

סבב כדור הארץ יוצר יממה בת 24 שעות, בה מתרחשים שינויים משמעותיים בתכונות הסביבה. חלק משינויים אלו יוצרים דפוסים מחזוריים (Oscillations) ויכולת האורגניזם לצפות אותם הכרחית לקיומו (שעות האור, שינויים בטמפרטורה ובזמניות הנוטריינטים). כתוצאה מכך, בכל מערכות החיים, התפתחו דרכים מגוונות המאפשרות סנכרון תהליכים פיזיולוגיים באורגניזם עם הזמן הגיאופיזי, המכונה השעון הביולוגי (Biological Clock). השעון הביולוגי הינו רשת פקטורי שעתוק המופעלת במקצב ביולוגי (Circadian Rhythm), תהליך בן 24 שעות המתקיים בכל תאי הגוף (2,1).

הפעלת השעון יכולה להיות פנימית, על ידי פקטורי השעתוק Period/Cryptochrome ו-BMAL1/CLOCK (4,3) או חיצונית, על ידי אור, חום, או זמניות הנוטריינטים (5). הפרמטרים אשר ביכולתם להפעיל את השעון הינם אותם הפרמטרים שגופנו מתאים



השעון הביולוגי באורגניזמים פרוקריוטיים

עד לפני כ-25 שנים, עדויות לקיום השעון הביולוגי נמצאו רק באורגניזמים אאוקריוטים, אולם בשנים האחרונות תועדו גם שעונים ביולוגיים בחיידקים (פרוקריוטיים). השעון הביולוגי הפרוקריוטי נחקר תחילה בכחוליות המגיבות לאור (10-12), ובהן השעון המולקולרי מורכב משלושה חלבונים בלבד. במערכות אקולוגיות (Ecosystems) יש חשיבות ליכולת של אורגניזמים שעונים ביולוגיים פשוטים יחסית להתאים את עצמם לאורגניזמים עם שעונים ביולוגיים מורכבים בהרבה. מכאן, שבמערכות אקולוגיות אלה, אאוקריוטים ופרוקריוטים כאחד צריכים להיות מתואמים, לא רק לתנודות הסביבתיות, אלא גם זה לזה. מיקרוביום המעי (Intestinal microbiome) הינו דוגמא למערכת אקולוגית שכזו. אותם חיידקים המאכלסים את מעי היונקים צריכים לתאם את שעונם הביולוגי לזה של היונק בו הם נמצאים.

תפקוד המיקרוביום במעי

חיידקי המעי בגוף האדם הינם יצורים קומנסאליים (מקיימים יחסים סימביוטיים כאלה ששניהם מרוויחים בלא לפגוע באחר), הנצברים מרגע הלידה, עקב המפגש המתמיד בין רקמות מסוימות והסביבה. אותן הרקמות, ביניהן מערכת העיכול, מתאכלסות בחיידקים במהרה, כך שבמעי האדם הבוגר ישנם כמאה טריליון (10^{14}) מיקרובים- פי עשרה יותר מאשר התאים בגוף האנושי כולו (14,13). הטרמינולוגיה המשמשת לתיאור השילוב בין המאחסן לאוכלוסיית המיקרוביום שבו היא מטא-אורגניזם. עדויות רבות, המצביעות על חשיבות המיקרוביום במעי במצבי בריאות או חולי בגוף המאחסן (Host), הולכות ומצטברות (15). המיקרוביום הוא פקטור חשוב במטבוליזם המאחסן, והוא משפיע על הפקת אנרגיה ממזון (16), ושינוי נטיית המאחסן לעלות במשקל (18,17). ביכולת חיידקי המעי להשפיע גם על תגובת המאחסן לתרכובות ביוכימיות שונות כדוגמת תרופות ותוספי תזונה (19) (20). לאחרונה התברר כי מדידת פרמטרים מסוימים, וביניהם גם אוכלוסיית מיקרוביום המעי, מסייעת בניבוי תגובת המאחסן למאכלים שונים, ומאפשרת יצירת דיאטה מותאמת אישית, כך שרמת הגלוקוז בדם המאחסן תישאר נמוכה (21). מיקרוביום המעי פועל בתיאום עם מערכת החיסון בגוף המאחסן, ויכול לקדם עמידות לזיהומים (22). שינוי במצב התקין של אוכלוסיית המיקרוביום יכול להחמיר הפרעות חיסוניות כדוגמת קוליטיס (24,23). בהתאמה, מיקרוביום תקין יכול לשמש כתרופה לריפוי זיהומים מסכני חיים (25). השפעת מיקרוביום המעי לא מוגבלת רק למערכת העיכול, אלא מתקיימת גם באיברי גוף נוספים (26). מידת השפעת המיקרוביום על ההיבטים שפורטו לעיל נשלטת על ידי הרכבו ותפקודו, שני פקטורים דינמיים, בניגוד לגנום המאחסן שהינו קבוע. המיקרוביום במעי פועל בתנודתיות במהלך היממה, ונראים שינויים בהרכב אוכלוסיית המיקרוביום ובפעילויות התאיות המתבצעות על ידם. בלא תנודתיות זו לא תתבצע פעילות מטבולית תקינה במאחסן (27).

התפתחות אוכלוסיית המיקרוביום במהלך החיים

שלבי החיים השונים של האדם מלווים בדפוסי מיקרוביום ייחודיים, אשר מניחים כי התפתחו בקו-אבולוציה המקבילה לשלבי הגדילה

במאחסן (28) (29). האכלוס הראשוני בחיידקי המעיים מתבצע במעבר דרך תעלת הלידה, ומיקרוביום היילודים (Neonatal) מעוצב על ידי המיקרוביום האמהי וחלב האם (30). בבוגר, מתייצבת אוכלוסיית המיקרוביום והרכבה נותר קבוע יחסית במשך שנים (31). למרות שהוא מוסיף להשתנות באיטיות. בעוד ששינויים ארוכי טווח חשובים להבנת הקו-אבולוציה הכללית בין המיקרוביום והמאחסן וכן לתפקיד שמשחק המיקרוביום בחולי או בריאות, הם מתארים רק חלק קטן מהווריאציות הקיימות (29). לאחרונה נמצא במעבדתנו כי ישנו רובד נוסף לתנודות אוכלוסיית מיקרוביום המעי עם שינוי הזמנים. רובד זה פועל במקצבים ביולוגיים יממתיים, קצרים בהרבה מהשינויים שנבדקו עד כה, וקנה מידתם הוא שעות ספורות.

מקצבים ביולוגיים בפעילות והרכב המיקרוביום במהלך היממה

כ-20% מהמיקרוביום הקומנסאליים בעכברים ובני אדם משתנים בשכיחותם היחסית במהלך היממה, דבר המוביל לדפוסי חיידקים ספציפיים בשעה מסוימת ביום. Lactobacillus, סוג חיידקים קומנסאליים הנפוצים באדם ובעכבר, עולה בשכיחותו היחסית במהלך תקופת המנוחה (בעכבר: שעות האור) ויורד במהלך התקופה הפעילה (בעכבר: שעות הלילה) (33,32). התנודות היממתיות (Diurnal fluctuations) בשכיחות חיידקים שונים במעי אינן תלויות בהרכב אוכלוסיית המיקרוביום הקיים בפרט מסוים. בנוסף, אותן התנודות קיימות במינים שונים, כפי שנבחן בעכברים ובני אדם (32). התנודות המתוארות לעיל בתפקוד והרכב המיקרוביום יוצרות שינויים על בסיס שעות, הנעים סביב מצב הבסיס היציב (שאותו בחנו עד כה במחקרים שנערכו על פני תקופות זמן ארוכות יותר). לפיכך, כאשר אנו בוחנים תוצאות מחקריות בהרכבי מיקרוביטה, עלינו לחשוב גם על השעה הספציפית ביום בה נלקחה הדגימה. חשוב לציין כי התנודתיות בהרכב המיקרוביום במעי מאופיינת בפרופילי ביטוי גנטיים שונים ע"י המיקרוביום בהתאם לשעה ביום, ובפעולה אותה הם מבצעים: הפקת אנרגיה ממזון, תיקון דנ"א וגדילת התא מבוצעות בעיקר במהלך התקופה הפעילה במאחסן, לעומת סילוק רעלים וכימוטקסים שמתבצעים יותר במהלך תקופת המנוחה. הדבר מציע כי בהתאם לזמני היממה, אוכלוסיות מתמחות במיקרוביום הופכות לשכיחות יותר על חשבון קומנסאליים אחרים, או שמתרחשת השתנות מלאה של המיקרוביום בתגובה לצריכת מזון וזמינות נוטריינטים. לפיכך ניתן לומר, כי קיימת חלוקה של הפעילות המטבולית המיקרוביאלית במאחסן על בסיס זמנים. מפתיע, שלמרות שמיקרוביום המעי לא נחשף ישירות לשינויים בתנאי הסביבה שלפיהם השעון הביולוגי של המאחסן מסונכרן, הוא פועל בתנודות יממתיות. התנודות היממתיות במיקרוביום אינן פנימיות או מפעילות את עצמן, אלא דורשות פעילות תקינה של השעון הביולוגי במאחסן. הוכחה לכך היא כי בעכברים הפגועים בתפקוד השעון הביולוגי, החסרים את רכיבי השעון Per2 ו-Per1, לא נראים המקצבים הביולוגיים בהרכב ותפקוד האוכלוסייה החיידקית במעי (32). נתון זה מצביע על כך שאינפורמציה לגבי השעה ביום מועברת למיקרוביום על ידי המאחסן, והדבר מאפשר סינכרוניזציה בפעילות המטא-אורגניזם. ממצאים אלה מצביעים גם על תפקיד קו-אבולוציוני: השעון הביולוגי מקיים מקצב ביולוגי יממתי מתואם בין שתי רמות שונות בחברות אקולוגיות פרוקריוטיות-אאוקריוטיות.

התקשורת בין המסלולים המטבוליים במיקרוביום לבין השעון הביולוגי של המאחסן מאפשרת יצירת פרופיל מטבולי במעי על בסיס שעת היממה. רצף האירועים המטבוליים הזה מבוקר באופן הדוק לשם סנכרון המסלולים האנאבוליים והקטבוליים של תחלופת האנרגיה עם זמינות הנוטריינטים, כתלות בשעת היממה.

אאוקריוטים

ופרוקריוטים כאחד

צריכים להיות

מתואמים, לא רק

לתנודות הסביבתיות,

אלא גם זה לזה.

מיקרוביום המעי

הינו דוגמא למערכת

אקולוגית שכזו.

אותם חיידקים,

המאכלסים את מעי

היונקים, צריכים

לתאם את שעונם

הביולוגי לזה של

היונק בו הם נמצאים





מצביע על כך שמקור הבעיה המטבולית אינו בצריכת המזון עתיר השומן, אלא בחוסר ההתאמה בין זמינות הנוטריינטים והפעילות המטבולית השעתית של המיקרוביום.

פעילות יממתית במיקרוביום האנושי

הפרעות בפעילות השעון הביולוגי הן מאפייני שכיח בחיים האנושיים המודרניים. שימוש בתאורה חשמלית יוצר חוסר תלות בזמינות האור מהסביבה, כך ששעות פעילות בני האדם אינן תלויות בתנאים הגיאופיזיים הנתונים. נסיעות ברחבי העולם, המעבירות אדם במהירות רבה לאזורי זמן שונים, וכך גורמות Jet Lag, כמו גם עבודה במשמרות. פעילויות אלה מאתגרות את השעון הביולוגי האנושי, ודורשות אדפטציה חוזרת ונשנית לתנאי יממה שונים. הוכח בעבר, כי ישנו קשר בין הפרעות כרוניות בשעון הביולוגי לבין מספר מחלות ביניהן השמנת יתר, סוכרת וסרטן. אותן המחלות נמצאו קשורות גם בשינויים בהרכב אוכלוסיית החיידקים במעי (42-46). חוסר איוון באוכלוסיית חיידקי המעי (Dysbiosis) נוצר גם בבני אדם שנחשפו להפרעה כרונית סביבתית כדוגמת Jet Lag או עבודה במשמרות (32,47). נמצא, כי טיפול אנטיביוטי לעכברים תחת מודל Jet Lag משפר את סבילותם לגלוקוז ומונע צבירת משקל רב. בנוסף, העברת מיקרוביום מעכברים ובני אדם, הנמצאים בחוסר איוון מיקרוביאלי, לעכברים נטולי-חיידקים (Germ free) יוצר את אותן הפרעות מטבוליות גם במאחסן החדש (32). תצפיות אלו מוסיפות את הקשר בין השעון הביולוגי לבין המיקרוביום כגורם נוסף המשפיע על השמנת יתר. הדבר מציע שהמיקרוביום מהווה קשר שלא זוהה בעבר בין העלייה בשכיחות המחלות המטבוליות לבין חוסר ההתאמה בין השעון הביולוגי והזמן הגיאופיזי.

לסיכום

השעון הביולוגי משפיע על תגובות האורגניזמים לסביבה המשתנה, וקיים במערכות חיים שונות, המתאמות עצמן זו לזו. ביונקים, המאכלסים חברות חיידקיות בגופם, כדוגמת מיקרוביום המעי באדם, ישנו תיאום בין השעון הביולוגי במאחסן לבין חברת החיידקים. אותם חיידקים ידועים ביכולתם להשפיע על מטבוליזם המאחסן ועל תגובתו לזיהומים ומחלות שונות. אחוז ניכר מתוך המיקרוביום הקומנסאליים במעי משתנה בשכיחותו היחסית ובפעילותו במהלך היממה, באמצעות מידע המועבר על ידי המאחסן. נמצא, כי הגורמים העיקריים להשפעה על התגובה היממתית בחיידקי המעי הינם זמן צריכת המזון והרכבו. אותם שינויים במיקרוביום במחלה יכולים לספק לנו אפשרויות להתערבות תזונתית או מתן חיידקים שיסייעו למאחסן. מאחר וזמני האכילה הם מניע עיקרי לתנועות החיידקיות, אפשרי שניתן יהיה לכוון את הפעילות המיקרוביאלית לזמנים מסוימים ביממה.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

הקשר בין זמני האכילה לבין השעון הביולוגי

זמן האכילה הוא גורם עיקרי בהפעלת השעונים הביולוגיים הפריפריאליים, כפי שמעניין לראות בשתי תצפיות עיקריות: ראשית, במידה וזמן האכילה מוגבל רק לשעות היום/הלילה ישנה הפרדה בין השעון הביולוגי הראשי במוח לבין השעונים הפריפריאליים, והדבר מראה שישנה אוטונומיה של השעונים הפריפריאליים, המופעלת על ידי זמני האכילה (34,35). שנית, עכברים בעלי הפרעה גנטית ברכיבי השעון הביולוגי, מאבדים את דפוס האכילה הסדיר שלהם, ואת הביטוי התנודתי של גנים שונים, והדבר מציע כי השעון הביולוגי שולט על דפוסים התנהגותיים הקובעים אכילה וצום באופן ריטמי. האכלה מבוקרת יכולה לשחזר את אובדן המקצבים הביולוגיים המזכרים - בשעתוק ובהתנהגות - והדבר מציע שתהליכים מסוימים פועלים לפי זמני האכילה בלבד ויכולים להמשיך בהיעדר תפקוד שעון ביולוגי תקין (36,37). במחקר שבוצע במעבדתנו, נמצא כי התצפיות על שעונים המופעלים מנוכחות נוטריינטים נכונות, גם לגבי המיקרוביוטה במעי: הגבלת מזון לזמני החושך/האור בלבד גרמה להסטה בתנודות המיקרוביאליות בין המנוחה והפעילות, בעוד שמספרם הכללי של החיידקים הקומנסאליים העוברים תנודות יממתיות נשמר. בנוסף, אובדן התנודות היממתיות בחיידקי המעי בעכברים, הפגועים בשעון הביולוגי, שוחזר על ידי יצירת זמני האכלה קבועים (32). לפיכך, בנוסף להשפעה על מערכת השעון הביולוגי במאחסן, הריתמיות בזמני האכילה משחקת תפקיד משמעותי, והינה בעלת השפעה חזקה על החברה החיידקית המאכלסת את המעי היונקי (33).

השפעת סוג המזון על השעון הביולוגי החיידקי במעי

השעון הביולוגי, לפיו פועל המיקרוביום, אינו מותנה רק בזמן הגיאופיזי ובזמני האכילה, אלא גם סוג המזון נמצא כרלוונטי והכרחי להבנת המקצב הביולוגי, בו משתנה אוכלוסיית חיידקי המעי. דיאטה עתירת שומן שינתה גם את המקצב היממתי בהרכב המיקרוביום. בעוד שהריתמיות בשכיחות החיידקים הקומנסאליים ממשיכה גם בעכברי הניזונים ממזון עתיר שומן, מספרם הכללי מופחת בהשוואה לעכברי הביקורת, והמינים אליהם משתייכים החיידקים שעולים ויורדים בצורה מעגלית אינם זהים בין שני התנאים (33). בנוסף, עכברים שניזונו ממזון עתיר שומן הראו תנודתיות פחותה בגנים של השעון הביולוגי (38,39), לפיכך ניתן לקבוע כי סוג המזון הוא גורם עיקרי בעוצמת התנודתיות של החברה המיקרוביאלית במהלך היממה. מעניין לציין, כי הגבלת זמני האכילה לשעות מסוימות יכולה למנוע את ההשפעות המטבוליות השליליות של המזון עתיר השומן על המאחסן (40,41). הדבר

סוג המזון הוא גורם עיקרי בעוצמת התנודתיות של החברה המיקרוביאלית במהלך היממה. הגבלת זמני האכילה לשעות מסוימות יכולה למנוע את ההשפעות המטבוליות השליליות של המזון עתיר השומן על המאחסן. מכאן, שמקור הבעיה המטבולית אינו בצריכת המזון עתיר השומן, אלא בחוסר ההתאמה בין זמינות הנוטריינטים והפעילות המטבולית השעתית של המיקרוביום

