

## פחד, שומן וגנים – תשובות חדשות לשאלות עתיקות

Hermona Soreq\*

האוניברסיטה העברית בירושלים, ישראל

### סוקרים צעירים

ANISHA

גיל: 14



ETGAR

CLASS,

OHR

TORAH

STONE

SEMINARY

גיל: 13-14



ביצורים מפותחים, המוח מנחה את הגוף כיצד להגיב לגירוי חיצוני. באנשים שנחשפו לחוויות מפחידות, המוח שולח לגוף מסרים מהירים שמגבילים את פעילותם של גנים מסוימים ומבטיחים חיסכון באנרגיה. תגובה זו היא שימור של התגובה לחוויות מלחיצות של בני אדם קדומים, שחיסכון באנרגיה הבטיח את הישרדותם במצבי לחץ. צבירת השומן בכבד סיפקה לבני האדם הקדומים סיכוי מוגבר להישרדות, אך בימינו, מחלת הכבד השומני היא מסוכנת, ולמרבה הצער, נפוצה מאוד. כיצד מצבי לחץ מובילים להצטברות שומן בכבד? במחקר שלנו גילינו את המנגנון הגנטי שגורם להצטברות שומן בכבד של עכברים במצבי לחץ וטיפול אפשרי להפחתת שומן זה. כך הדגמנו כיצד מחקר המשלב את מדעי המוח וגנטיקה יכול להציע פתרונות חדשים לשאלות אבולוציוניות עתיקות.

### תגובה למצבי לחץ במהלך האבולוציה

כל היצורים החיים על פני האדמה מכוונים להגיב לחוויות מלחיצות. לדוגמה, עכבר שרואה חתול, בורח מיד ורץ מהר ככל האפשר כדי לא להיתפס. כמו כן, העכבר הלחץ שוכח לאכול, כי זה פחות חשוב מאשר להימלט מהסיכון למוות, ותאי הדם הלבנים שלו נכנסים לכוננות, כך שאם הוא נפגע, ולאחר מכן נחשף לחיידקים, תאי הדם הלבנים שהתעוררו יגנו על העכבר

מפגיעה של החיידקים האלה. כאשר העכבר פוגש חתול שני, העכבר הזה כבר יודע איך להגיב. חשיפה לחוויות מלחיצות יכולה, אם כן, להכשיר הן את המוח והן את הגוף של היצורים שנחשפו במטרה לשפר את סיכוייהם לשרוד את האירוע המלחיץ, וגם להכין אותם להגיב טוב יותר אם יתקלו במצב מלחיץ נוסף [1].

בני אדם, כמו כל היצורים החיים, מגיבים למצבי לחץ. התגובה מתחילה בפחד פתאומי ומובילה לשינויים רבים בתפקוד הגוף (למשל, הלב פועם מהר יותר תחת פחד) [2]. יתר על כן, אנו עשויים להגיב למצבי לחץ טוב יותר מכל היצורים האחרים, היות והמוח האנושי גדול ומורכב בהרבה מזה של כל היצורים האחרים, ומהווה חלק גדול יותר ממשקל גופם. המוח מנהל את תגובות הלחץ שלנו, ולכן התגובות שלנו לחוויות מלחיצות עשויות להיות מורכבות יותר ואולי יעילות יותר מאשר אלה של העכבר הנמלט להציל את חייו.

אם נסתכל אחורה במהלך האבולוציה, נמצא כי יצורים עם מוח כה גדול לא היו קיימים עד לפני 2-3 מיליון שנה, כך שהשינוי הזה במשקל המוח קרה מהר מאוד במונחים אבולוציוניים. ואכן, מדענים תהו איך קפיצה כזו בגודל המוח יכלה להתרחש כל כך מהר, ומה יכולה להיות המשמעות של השינוי הזה עבור תגובות למצבי לחץ. המדענים מאמינים שהדנ"א שלנו עבר שינויים במהלך האבולוציה.

נתחיל את מסענו בשאלה פשוטה: האם בני האדם נחשפים בימינו לאותו סוג של אירועים מלחיצים כמו איש הפרא הקדום שברח מפני אריה במדבר לפני אלפי שנים? התשובה היא כנראה שלא; גברים או נשים קדומים נאלצו להגיב במהירות כדי שלא יטרף אותם האריה. כמו כן, האנשים הללו נאלצו לפעמים להסתתר במערות מפני האריה, ולא היה שם אוכל. לכן, אותם אנשים שהצליחו לשמר את כל האנרגיה שקיבלו במזון שלהם, היו בעלי סיכוי טוב יותר לשרוד את תקופת הלחץ. עבורם צבירת שומן בכבד הייתה יתרון, אבל עבורנו מדובר במחלה מסוכנת (**כבד שומני**) [3]. גם בסוג הלחץ יש הבדל: בימינו אנחנו נלחצים מצפייה בסרט מפחיד בטלוויזיה, כאשר הסכנה הממשית היא הרבה פחות מִיִּדֵית ומאיימת, ובכל זאת אנחנו מיד מחפשים מזון - כאילו כדי להתכונן להסתתר במערה הקדומה של הפרא במדבר. זה קורה כי הגוף והמוח שלנו והדנ"א שלנו בנויים בדומה לאלה של הפרא במדבר [4].

העובדה שהביולוגיה שלנו דומה מאוד לזו של בני האדם הקדומים, מצביעה על כך שאנו נוטים להגיב ללחץ כזה כמותם - או כמו העכבר שבורח מפני החתול - כי המוח והדנ"א שלנו אומרים לנו לעשות זאת. מצבי לחץ קדומים וחדשים גורמים לגוף להגיב באותה דרך: כאשר אנו חווים מצב לחץ, התגובות המוכנות שלנו מתגברות, המערכת החיסונית שלנו (רשת תאים, רקמות ואיברים הפועלים יחד כדי להגן על הגוף מפני התקפות של פולשים זרים) "נדלקת", והתיאבון שלנו משתנה - כמה אנשים מפסיקים לאכול לגמרי כאשר הם נלחצים, וחוסכים את כל האנרגיה שלהם לתגובת הלחץ; אחרים יאכלו ללא הפסקה, כך שיתאימו טוב יותר להתחבא במערה ללא מזון. בשני המקרים, המוח והדנ"א שלנו אומרים לנוף לשנות את פעילותו עקב המצב המלחיץ.

דרווין, המדען הבריטי שפיתח את תורת האבולוציה של המינים לימד אותנו שרק היצורים המתאימים ביותר שרדו **שינויים אבולוציוניים**, ותגובות יעילות למצבי לחץ יכולות למלא תפקיד חשוב בהשרדותם של מינים [5]. לכן אנו מניחים כי בני האדם פיתחו מיומנויות טובות

## כבד שומני

מחלה נפוצה של צבירת שומן בכבד העלולה להוביל לסרטן ולמוות.

## שינויים אבולוציוניים

מוטציות, חסרים ותוספות לדנ"א שהצטברו במשך מאות אלפי שנים והשפיעו על היצורים הנושאים אותם.

יותר להגיב למצבי לחץ, וכי מיומנויות אלה עזרו לנו לשרוד כמין. זה מעורר את השאלה הבאה: אלו מסרים של המוח לגוף יכולים להיות מעורבים?

## מיקרו-רנ"א ותגובות למצבי לחץ

כל תא בגופנו מכיל את כלל הדנ"א שלנו. אבל רק חלק זעיר מהדנ"א מכיל גנים, שמכילים מידע ליצירת חלבונים. גנים אחרים מכילים הוראות ליצירת מולקולות אחרות הקרויות רנ"א (RNA). ישנן מולקולות רנ"א ארוכות וקצרות. במעבדה שלנו, אנו חוקרים את המשפחה שהתגלתה לאחרונה של **מיקרו-רנ"א**, שרשרות רנ"א זעירות שעשויות להיות אחראיות על תגובותיהם של בני אדם למצבי לחץ.

משפחת ה"מיקרו-רנ"א" שהתגלתה לאחרונה כוללת מיקרו-רנ"א רבים שהתפתחו במהלך האבולוציה של הקופים הגדולים (אורנג-אוטנג, גורילות וכו') ומסוגלים להתבטא במהירות וביעילות במוח. המדענים גילו את הרצפים הקטנטנים האלה, שהם קטנים פי 100 מרצפים "רגילים", לפני פחות מ-30 שנה, אבל מיד התברר שהם מאוד חשובים והחוקרים שגילו אותם זכו בפרס נובל בשנת 2006. גילוי המיקרו-רנ"א השפיע רבות על הבנתנו כיצד המוח פועל ואיך הוא שולח הודעות לגוף, ולכן אנו משערים שהמיקרו-רנ"א חשובים מאוד לתגובות הלחץ שלנו [6]. לכן, כדי להבין מה קורה תחת טראומה, בדקנו איך המיקרו-רנ"א פועלים.

שרשרות המיקרו-רנ"א מסוגלות לעטוף גנים אחרים, הכוללים רצפי "מראָה" המתאימים לרצפים שלהן, ובכך למנוע את ייצור החלבונים מגנים אלה. המיקרו-רנ"א הוא הרבה יותר קטן מהגן, והרצף אליו הוא נקשר מהווה חלק קטן מהגן. לעתים קרובות, רצפים הפועלים במסלולים משותפים נושאים רצפי היכרות דומים. לדוגמה, רבים מהרצפים המופעלים במצבי לחץ יכללו רצפים כאלה, ולכן כולם ייחסמו על-ידי אותם מיקרו-רנ"א. במילים אחרות, מיקרו-רנ"א פועלים כמו עמעמים חשמליים שמסוגלים לכבות את האור בחדר שלם. איור 1 מראה כיצד מיקרו-רנ"א מתעטף סביב רצף ההיכרות שלו ברצף של גן אחר.

ידועים לנו מעל 2500 סוגי מיקרו-רנ"א, ושליש מהם התפתחו במהלך האבולוציה של הקופים הגדולים (כך שהם נמצאים בבני אדם, אבל לא בעכברים). אלה מיקרו-רנ"א "צעירים" שיכולים להיות חשובים לתגובות שלנו למצבי לחץ, שכן רבים מהם שולטים בתפקוד המוח, ומופעלים תחת מצבי לחץ. עם זאת, המיקרו-רנ"א מסוגלים גם לשלוט על מאזן האנרגיה שלנו, הנשמר באמצעות תהליכים כימיים המתרחשים בתאים חיים (תהליכים מטבוליים). לדוגמה, מיקרו-רנ"א יכולים לפקח על "אריזת" אנרגיה במולקולות שומן. ובאמת, מצאנו שמיקרו-רנ"א רבים המגיבים למצבי לחץ מופעלים גם במצבים המסדירים שימור אנרגיה, כך שיתכן שהמוח שלנו מווסת תגובות לחץ ושימור אנרגיה יחד [7]. איור 2 מראה טיפות שומן שבהן נאגרת אנרגיה [8].

## המחקר שלנו

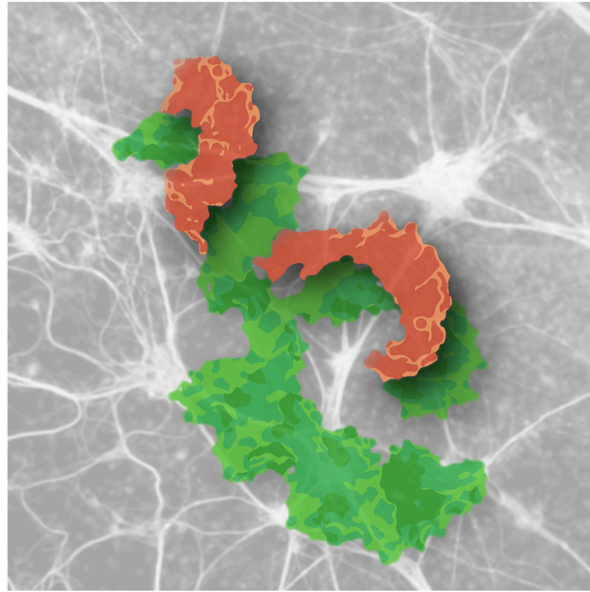
כיצד ניתן לבחון אם האבולוציה דאגה לכך שהמוח יחבר תגובות לחץ ושימור אנרגיה יחד? מה צריך לעשות הוא להתמקד בדוגמה אחת. בחרנו במיקרו-רנ"א אחד בשם מיקרו-רנ"א-132,

### מיקרו-רנ"א

רצפים היוצרים שרשרות קצרות של רנ"א שחוסמות ייצור חלבונים מרצפים הופכיים להן.

**איור 1**

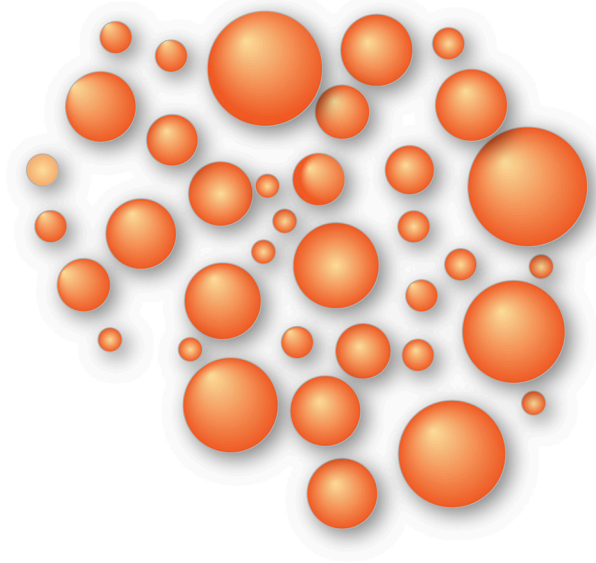
מיקרו-רנ"א עוטף גנים ולכן חוסם את התפקוד שלהם. המוצג הוא מודל מולקולרי ממחשב של מיקרו-רנ"א (כתום) שעוטף את גן המטרה שלו (ירוק), חוסם אותו ומונע את ייצור החלבון על-ידי הגן הזה בתוך תאי עצב במוח (ציורים אפורים ברקע).



איור 1

**איור 2**

טיפות שומן הם מאגר אנרגיה נהדר. בכבד, האנרגיה נשמרת כמו טיפות שומן זעירות שמוצגות בצורת כדורים כתומים ועשויות להימצא שם במשך זמן רב ולהתרוקן כאשר האנרגיה נדרשת. צבירת שומן כזו הייתה שימושית עבור האדם הקדמון במדבר, אבל עלולה לגרום למחלה אצל בני אדם מודרניים.



איור 2

**הנדסה גנטית**

תחום מחקר המתמחה בהחדרת שינויים מבוקרים לדנ"א של תאים בתרבית וחיית במעבדה.

שמעורב גם במצבי לחץ וגם במצבים של שימור אנרגיה. בשיטות של **הנדסה גנטית** הזרקנו את הגן של מיקרו-רנ"א-132 לביציות של עכברה. הביציות האלה הופרו מחוץ לגוף והושתלו ברחם של עכברה נוספת, מה שהוביל להולדת עכברים "מהונדסים", שמייצרים הרבה מיקרו-רנ"א-132 ברקמות הגוף שלהם (למעט במוח). חשוב לציין שהעכברים האלה הפכו מאוד שמנים (למרות שאכלו מזון רגיל), מה שהצביע על כך שעודף של מיקרו-רנ"א-132 עלול לגרום להצטברות שומן ברקמות הגוף, על-ידי עיטוף גנים מסוימים.

כדי להוכיח אם זה באמת המקרה, סיפקנו אוכל עתיר שומן לעכברים רגילים, מה שהוביל לעכברים שמנים עם כמות גדולה של מיקרו-רנ"א-132 בכבד שלהם. לאחר מכן, הזרקנו

**דנ"א סינתטי**

שרשרות דנ"א המיוצרות  
במכונה לפי רצף נתון וניתן  
להשתמש בהן כתרופות.

לעכברים האלה **דנ"א סינתטי**, אשר נקשר למיקרו-רנ"א-132 ומונע ממנו ל"עטוף" את הרצפים המתאימים (נקרא אנטי-מיקרו-רנ"א-132). באופן מדהים, הטיפול הזה רוקן את הכבד שלהם משומן בתוך שבוע, ובעצם הפך תהליכים של ייצור שומן להרס שומן [9].

במחקר שלנו חקרנו עכברים, אבל השאלה האמתית שלנו היא: האם ניתן לטפל באמצעות אנטי-מיקרו-רנ"א-132 גם באנשים שלא אכלו אוכל עתיר שומן, אך יש להם מחלת כבד שומני תורשתית? לצורך כך, טיפלנו בעכברים עם מחלת עיכול שומן תורשתית באמצעות אנטי-מיקרו-רנ"א-132 שלנו, ומצאנו כי הטיפול הפחית בהצלחה את כמות השומן בכבד שלהם. לסיכום, התחלנו את המסע הזה עם שאלת מחקר על האבולוציה של תגובות למצבי לחץ, ופיתחנו מולקולה חדשה שעשויה להפוך יום אחד לטיפול חדש במחלת הכבד השומני.

**מקורות**

1. Zimmerman, G., Shaltiel, G., Barbash, S., Cohen, J., Gasho, C. J., Shenhar-Tsarfaty, S., et al. 2012. Post-traumatic anxiety associates with failure of the innate immune receptor TLR9 to evade the pro-inflammatory NF $\kappa$ B pathway. *Transl. Psychiatry* 2:e78. doi: 10.1038/tp.2012.4
2. Shenhar-Tsarfaty, S., Yayon, N., Waiskopf, N., Shapira, I., Toker, S., Zaltser, D., et al. 2015. Fear and C-reactive protein cosynergize annual pulse increases in healthy adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112:E467–71. doi: 10.1073/pnas.1418264112
3. Rinella, M. E. 2015. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 313:2263–73. doi: 10.1001/jama.2015.5370
4. Meydan, C., Shenhar-Tsarfaty, S., and Soreq, H. 2016. MicroRNA regulators of anxiety and metabolic disorders. *Trends Mol. Med.* 22:798–812. doi: 10.1016/j.molmed.2016.07.001
5. Beddall, B. G. 1968. Wallace, Darwin, and the theory of natural selection. *J. Hist. Biol.* 1:261–323.
6. Soreq, H. 2015. Checks and balances on cholinergic signaling in brain and body function. *Trends Neurosci.* 38:448–58. doi: 10.1016/j.tins.2015.05.007
7. Soreq, H. 2014. Dimmer (Hebrew). *Odyssey* 25:20–5.
8. Martin, S., and Parton, R. G. 2006. Lipid droplets: a unified view of a dynamic organelle. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7:373–8. doi: 10.1038/nrm1912
9. Hanin, G., Yayon, N., Tzur, Y., Haviv, R., Bennett, E. R., Udi, S., et al. 2018. miRNA-132 induces hepatic steatosis and hyperlipidaemia by synergistic multitarget suppression. *Gut* 67:1124–34. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312869

**פורסם אונליין:** 01 באפריל 2019

**נערך על ידי:** Pasquale Maffia, University of Glasgow, United Kingdom

**ציטוט:** Soreq H (2019) פחד, שומן וגנים – תשובות חדשות לשאלות עתיקות. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2019.00076-he

**תורגם והותאם:**

Soreq H (2019) Fear, Fat, and Genes: New Answers to Old Questions. Front. Young Minds 6:76. doi: 10.3389/frym.2018.00076

**הצהרת ניגוד אינטרסים:** המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

**COPYRIGHT** © 2019 © 2019 Soreq. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחבר(ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

**סוקרים צעירים****ANISHA, גיל: 14**

אני מתעניינת בתחומי המדע והמתמטיקה, וכשאגדל אני רוצה להיות מהנדסת ביו-רפואית. בבית הספר, הנושאים האהובים עליי הם מתמטיקה ומדעים. בזמני הפנוי, אני נהנית לנגן בפסנתר ולקרוא. חלק מהספרים האהובים עליי הם הקוסם מארץ עוץ וסדרת הארי פוטר. אני גם נהנית לנסות חוויות ומאכלים חדשים.

**ETGAR CLASS, OHR TORAH STONE SEMINARY, גיל: 13-14**

מדרשת אור תורה סטון, מדרשה תיכונית דתית לבנות (כיתות ז'-יב') בשכונת רמות בירושלים. המדרשה מכוונת את התלמידות להתפתחות רוחנית ודתית ולמצוינות בתחום הלימודי החברתי. בשכבת ח' ההקבצה הגבוהה בלימודי המדעים היא הקבצת אתגר המונה 25 תלמידות. בנות ההקבצה מניעות מירושלים וסביבתה, והן פעילות בתנועות הנוער השונות: עזרא, בני עקיבא וצופים דתיים. בתחום לימודי המדעים, הבנות לומדות נושאים שונים במדעים בהעמקה ומרחיבות מעבר לתוכנית הלימודים הכללית, כאשר המגמה היא להמשיך ללימודי הפיזיקה והביולוגיה.

**הכותבת****HERMONA SOREQ**

חרמונה שורק נמשכה למדע כתלמידת תיכון בקורס קיץ באוניברסיטה העברית. היא הוכשרה באוניברסיטה העברית, באוניברסיטת תל-אביב, במכון ויצמן ובאוניברסיטת רוקפלר, והצטרפה לאוניברסיטה העברית ב-1986, שם היא חוקרת את הֶבְקָרִים הגנומיים של תפקוד אצטילכולין במוח הבריא ובמוח החולה. תוך ההתמקדות ב-microRNAs (miRs), שורק מצאה ש-miRs מתחרים ביניהם על זיכוי חרדה ותגובות מטבוליות. \*hermona.soreq@mail.huji.ac.il



Hebrew version  
provided by

מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ע"ר)  
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس  
Bloomfield Science Museum Jerusalem

