



כיצד התאים שלנו יודעים מה השעה?

Katharine F. Addison¹, Julia J. Harris^{1,2*}

¹נוירופיזיולוגיה, מכון פרנסיס קריק, לונדון, בריטניה

²מדעי החיים, האימפריאל קולג' לונדון, לונדון, בריטניה

סוקרים צעירים

LAURI
גיל: 16



TUOMAS
גיל: 15



שעון ביולוגי (Biological clock)

מנגנון ביולוגי שעוקב אחרי השעה בתוך התאים של אורגניזם, ומייצר מקצבים צירקדיים.

האם ידעתם שהתאים שלכם יודעים מה השעה? לכל תא בגוף שלכם יש שעון משלו. השעונים האלה אינם כמו אף שעון אחר. אין להם גלגלי שיניים או סוללות. הזמן נקבע על-ידי סיבוב כדור הארץ כך שהגופים שלנו מסונכרנים בדיוק עם זמני הלילה והיום. בעוד שאתם עשויים לא להיות מודעים אפילו לקיומם, השעונים האלה שולטים בהיבטים רבים בחייכם. החל ממתי אתם אוכלים וישנים וכלה ביכולתכם להתרכז או לרוץ מהר, השעונים פוקדים על הכול. כיצד השעונים האלה פועלים וכיצד הם יודעים מה השעה? מה קורה לשעונים שלנו אם אנו צופים בטלוויזיה מאוחר בלילה או טסים לצידו השני של העולם? מאמר זה בוחן את השאלות האלה ומסביר את התגליות המדעיות שסייעו לנו להבין את התשובות.

השעון הביולוגי

התאים שלנו למדו לומר לנו מה השעה לפני שידענו לקרוא שעון. כל תא בגוף שלנו מכיל שעון משלו. שלא כמו שעונים שאנו רגילים אליהם, השעונים בתאים שלנו אינם מכילים גלגלי שיניים או סוללות: הם ביולוגיים. **השעונים הביולוגיים** שלנו שומרים על שעה כמעט מושלמת עם מחזור ה-24 שעות של אור וחושך בכדור הארץ. אנו קוראים למחזור היומי הזה בשם **מקצב**

מקצב צירקדי (Circadian rhythm)

כל תהליך באורגניזם שנכנס למקצב או למחזור של 24 שעות.

צִירְקָדִי. המילה צירקדי מגיעה מהמילים הלטיניות *dies*-ו- *circa* שמשמעותן "מסביב ליום". המקצב הצירקדי מסדר את מחזורי השינה והערות שלנו עם מחזור האור והחושך, כך שאנו מרגישים ערים במהלך היום וישנוניים במהלך הלילה. הוא מכין את המעיים לעיכול מזון במהלך היום, ומסייע לנו לא להרגיש רעבים כשאנו ישנים בלילה. הוא קובע מתי אנו הכי ערניים (באמצע הבוקר); מתי אנו הכי מתואמים (צהריים מוקדמים) ומתי הכוח השרירי שלנו הכי חזק (צהריים מאוחרים). טמפרטורת הגוף ולחץ הדם גם עולים ויורדים במהלך היום. אפילו מערכת החיסון שלנו פועלת בלוח זמנים של 24 שעות, ומונחית על-ידי מקצב צירקדי.

מקצבים צירקדיים אינם ייחודיים לבני אדם: כמעט כל האורגניזמים על כדור הארץ מכילים שעונים ביולוגיים. השעונים של צמחים מניעים את עליהם להיפתח במהלך היום ולהיסגר בלילה. השעונים של חיות ליליות מקדמים פעילות בלילה ושינה ביום. על-ידי מעקב אחרי השינויים באורך היום, צמחים וחיות יכולים לעקוב אחרי המקצב השנתי כמו גם המקצב היומי. שעונים ביולוגיים אחראים לתופעות רבות, החל מפרחים שפורחים באביב וכלה בפרפרי דנאית מלכותית שנוודים לפני החורף. מלבד במערות החשוכות ביותר ובמעמקי האוקיינוס, שאליהם אור השמש לעולם אינו מגיע, כל החיים על הפלנטה שלנו מסונכרנים עם הסיבוב של כדור הארץ.

גלגלי השיניים של השעון

השעונים הביולוגיים שלנו אינם דומים לאף שעון אחר שאנו יכולים לקרוא. גלגלי השיניים של השעון שלנו הם עם חלבוניים. חלבוני שעונים מיוצרים ומתפרקים במחזור שאורכו 24 שעות (ראו תיבה 1 להסבר מפורט). המחזור הזה מתקתק בכל תא בגוף, כלומר לכל תא יש את השעון הפרטי שלו. אולם כיצד כל השעונים הקטנטנים הנפרדים האלה נשארים באותו הזמן אחד של השני? הם מתואמים על-ידי "שעון סבא" מרכזי במוח אשר נקרא **הגרעין העל-תצלובתי** (Suprachiasmatic nucleus, או SCN בקיצור). ה-SCN מסנכרן את כל השעונים התאיים שלנו עם הסיבוב של כדור הארץ. כיצד הוא מבצע את המטלה המאתגרת הזו? באמצעות אור השמש! (איור 1).

הגרעין העל-תצלובתי (SCN)

חלק מהמוח אשר שולט על כל המקצב הצירקדי של הגוף, ומסנכרן אותו.

period

גן השעון אשר מקודד את חלבון ה-PER.

PER

חלבון שמעורב בקביעת המקצב הצירקדי: הרמות שלו מתנדדות במחזור קבוע של 24 שעות.

תיבה 1

גנים של שעונים ופרס הנובל של שנת 2017.

ציטופלזמה (Cytoplasm)

החומר דמוי הגלי אשר מעניק לתאים את צורתם.

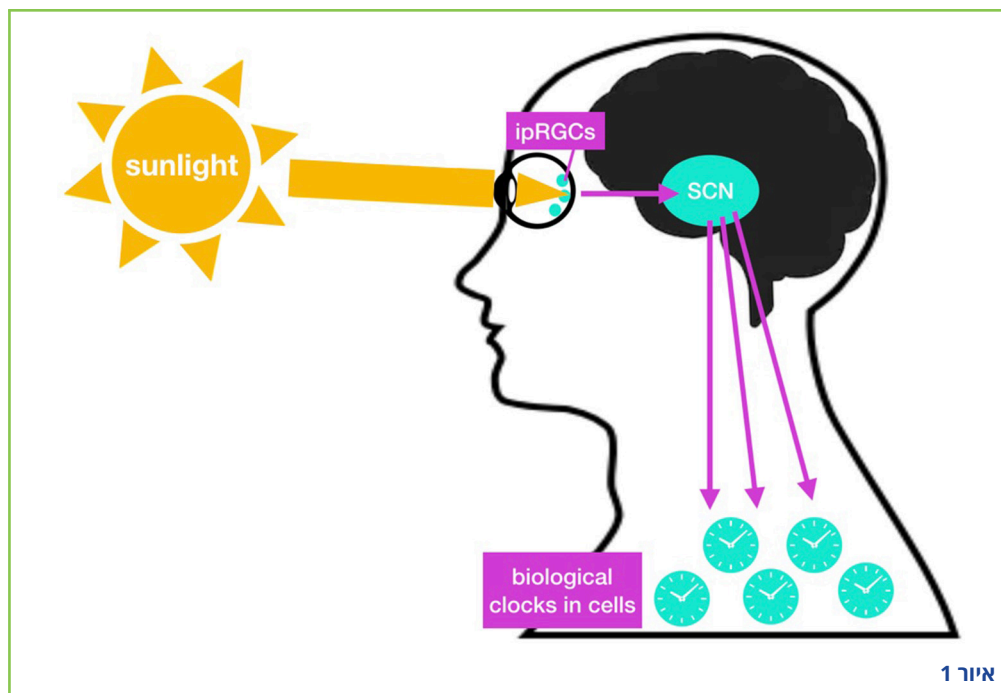
בשנת 1971, Seymour Benzer ו-Ronald Konopka מצאו זבוב פירות משונה שהיה לו מקצב צירקדי אחר. החוקרים גילו שלזבוב הזה הייתה מוטציה בגן אחד שהם קראו לו **period** [1]. זו הייתה הִרְאָיָה הראשונה לכך שהשעונים שלנו נשלטים בידי הגנים שלנו. ביום הזה, "גן השעון" הראשון התגלה.

אז כיצד *period* גורם לשעונים שלנו לתקתק? מדענים מצאו ש-*period* מייצר חלבון שנקרא **PER**. PER מיוצר ונהרס במחזור רציף של 24 שעות (איור 2). במהלך הלילה, ה-*period* נותן הוראות ליצירת PER. כש-PER נאסף **ציטופלזמה** של התא, הוא נקשר לחלבון אחר - TIM. כאשר הוא קשור ל-TIM, PER יכול להיכנס לגרעין של התא - היכן שגן ה-*period* חי. כאן, PER אומר ל-*period* להפסיק לייצר עוד PER. במהלך היום PER נהרס בהדרגה. כשהלילה קָרָב כמות ה-PER בתא כל כך נמוכה שכל המחזור מתחיל שוב, ומקבץ חדש של PER מיוצר. התגלית של המחזור הזה הייתה כל כך אדירה שפרס הנובל של שנת 2017 הוענק למדענים שנילו אותה: Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ו-Michael W. Young [2].

תיבה 1

איור 1

תיאום השעונים שלנו עם אור השמש. אור השמש מאתר על-ידי תאים מיוחדים שמוזיהם אותם, אשר נקראים ipRGCs וממוקמים באחורי העין. תאי ה-ipRGCs שולחים אותות ל-SCN במוח. האותות האלה מעובדים כדי לתאם את השעונים בתוך כל התאים בגוף, כך שהם מסונכרנים עם מחזור האור-חושך.



כיוון השעונים באמצעות אור השמש

בדיוק כמו שעון יָשָׁן, שעונים ביולוגיים צריכים להיות מְכַנְנִים לשעה הנכונה ביום. אור מאתר על-ידי תאים באחורי העין שלנו, שנקראים פוטורצפטורים. מרבית הפוטורצפטורים מאתרים אור כדי שנוכל לראות את העולם סביבנו. אולם בשנת 2002 התגלה סוג חדש של פוטורצפטור אשר שולח אותות ישירות ל-SCN [3]. הפוטורצפטורים המיוחדים האלה נקראים intrinsic photosensitive retinal ganglion cells, או ipRGCs בקיצור. אם ה-ipRGCs פועלים, אפילו אנשים עיוורים מסוגלים לשמור על המקצבים שלהם מתואמים עם אור השמש [4].

ipRGCs

Intrinsic photosensitive retinal ganglion cell – תא מיוחד באחורי העין אשר מאתר אור ושולח את המידע הזה ישירות ל-SCN.

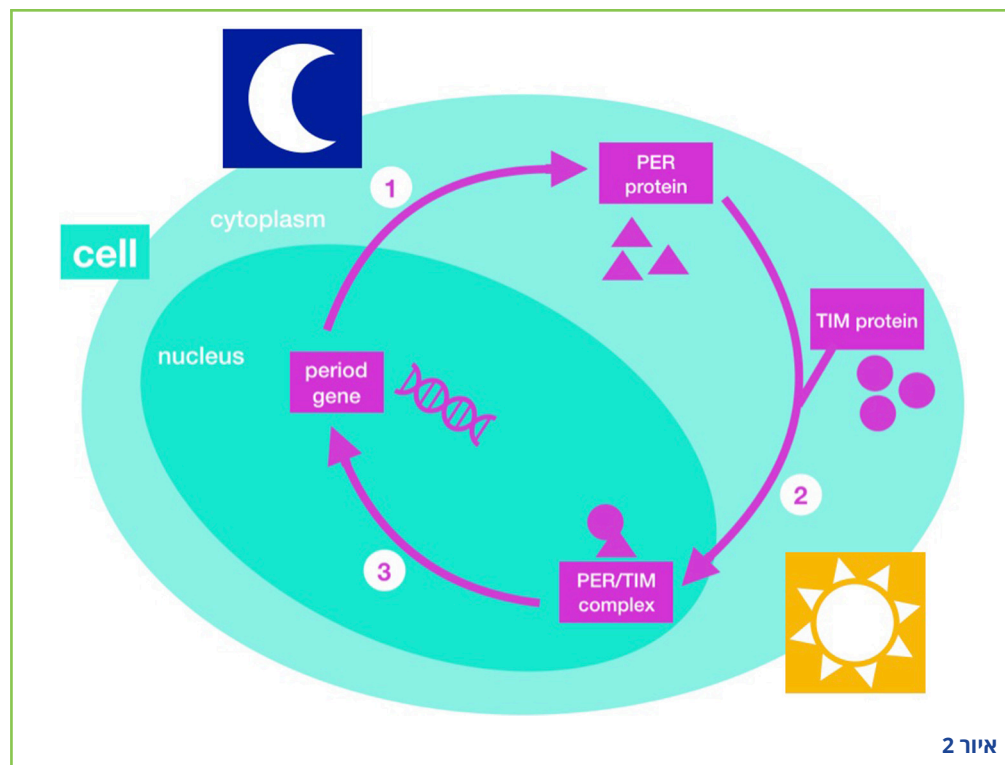
באמצעות אור השמש ה-SCN יכול לכוונן את המקצב הצירקדי לשינויים הדרגתיים בשעות אור היום כשאנו מתקדמים עם עונות השנה השונות. אולם שינויים פתאומיים במחזור האור-חושך יכולים להשאיר אותנו בתחושה בלתי מסודרת. ייתכן שחוויתם זאת בעצמכם: זה נקרא ג'יט לַג (יעֶפֶת). מאז המצאת המטוסים, בני אדם מסוגלים לחצות אזורי זמן בטווח של שעות בודדות. מטוס יכול להנחית אותנו באור יום מלא כאשר השעונים הביולוגיים שלנו מכוונים אותנו לישון. זה יכול לגרום לנו להרגיש מנומנמים, מסוחררים, ואפילו עם תחושת בחילה. סימפטומים של ג'יט לַג יכולים להימשך כמה ימים מאחר של-SCN לוקח זמן לתאם את עצמו עם אזור הזמן החדש. כעת כשאתם יודעים שה-SCN משתמש באור שמש כדי להתכוון לזמן ביום, לא תהיו מופתעים לשמוע שהתרופה הטובה ביותר היא לבלות זמן מה בשמש!

האם אנו מבלבלים את השעונים שלנו?

במשך יותר מארבעה מיליארדי שנים, השמש הייתה מקור האור היחיד על פני כדור הארץ. רק לפני 150 שנים תומס אדיסון המציא את נורת הלהט. מאז כדור הארץ שלנו נעשה שטוף באור. אנו לוקחים כמובן מאליו את הגישה שלנו לאור – זה קל במידה של לחיצה על מתג. אולם

איור 2

גלגלי השיניים של השעון הביולוגי. רמות חלבון ה-*PER* עוקבות אחרי מחזור של 24 שעות – הן עולות בלילה ויורדות במהלך היום. (1) חלבון ה-*PER* מיוצר מִגֵּן ה-*period* במהלך הלילה. (2) בציטופלזמה, חלבון ה-*PER* נצמד לחלבון ה-*TIM* מה שמאפשר לו להיכנס את תוך הגרעין. (3) כאשר הוא נמצא בתוך הגרעין, *PER* מדכא את הייצור של עצמו. כאשר רמות ה-*PER* יורדות מתחת לכמות מסוימת, ייצור ה-*PER* מוגבר שוב. כל המחזור אורך 24 שעות.



איור 2

האם עלינו להפעיל את המתג יותר בזהירות? מחקרים מציעים שאורות מלאכותיים מתערבים במחזורי הצירקדיים שלנו.

הכוכב שמעולם לא ישן

אור מלאכותי משמעותו שאנו יכולים להאריך את פעילויות היום אל תוך הלילה. זה יוצר תרבות של 24 שעות עם מסעדות וחנויות שפתוחות כל הלילה. אנו יכולים לעשות כמעט כל פעילות, החל מקריאה וכלה בנהיגה, בכל שעה ביום. ישנם יתרונות לכך. לדוגמה, נגישות לשירותי בריאות כל הזמן היא מציאות מצילת חיים. אולם מה לגבי רופאים ואחיות שעובדים במהלך הלילה? אנשים שעובדים בלילה צריכים להחליף את מחזורי השינה-ערות שלהם הלוך ושוב, ולעיתים קרובות חולפים ימים רבים שבהם אינם רואים אור שמש. זה עשוי לגרום לשעונים הביולוגיים שלהם להתבלבל, ואז כל הדברים שתלויים בשעונים הביולוגיים שלהם גם יתבלבלו, כולל שינה. ההשלכות הבריאותיות האפשריות של כך מפורטות בתיבה 2. אנו צריכים לעשות מה שאפשר כדי לשמור על השעונים הצירקדיים שלנו מכוונים לזמן הנכון.

זמן מסך

ישנו אויב חדש יותר למקצבים הצירקדיים שלנו: מסכי LED. טלפונים ניידים, מחשבים וטלוויזיות הם בעלי מסכי LED אשר פולטים כמויות גדולות של אור כחול. כחול הוא צבע האור שה-*ipRCGs* מאתרים הכי טוב. כאשר האור הכחול הזה מגיע מהשמש זה דבר טוב – המוחות שלנו מקבלים את האות מה-*ipRCGs*: "עכשיו זה יום, הישארו ערים". ה-*SCN* מגיב באמצעות

דיכוי הייצור של הורמון שגורם לנו להיות ישנוניים, אשר נקרא מֶלְטוֹנִין. כאשר השמש שוקעת אין בסביבה יותר אור כחול טבעי, ולכן המלטונין מיוצר ואנו נעשים ישנוניים (איור 3).

תיבה 2

ההשלכות של מקצב צירקדי מבלבל ואובדן שינה.

שינה נאותה ומחזור צירקדי רגיל הכרחיים לשמירה על תפקוד טוב של גופינו ומוחותינו. מה חשוב יותר – שינה או מקצב צירקדי? זוהי שאלה שקשה לענות עליה מאחר שקשה להפריע לאחד בלי להפריע לאחר. אם אתם מבלבלים את המקצב הצירקדי שלכם (למשל עם ג'ט לג), לעיתים קרובות תפסידו שינה. אם אתם נשארים ערים בלילה (למשל בגלל שימוש לילי במסך), זה עשוי להפריע למקצב הצירקדי שלכם. הפרעות קצרות יכולות ליצור בעיות מיידיות, שהן לעיתים קרובות הפיכות באמצעות שנת לילה טובה. אובדן שינה או בלבול צירקדי כרוניים יכולים להוביל לבעיות ארוכות טווח לגוף ולמוח.

אובדן שינה קצר-טווח או ג'ט לג

- קשיי ריכוז
- סטרס מוגבר
- חוסר נוחות רגשית
- תחושה לא טובה
- בעיות זיכרון וקשיי למידה
- קואורדינציה וביצועים פיזיים ירודים

אובדן שינה ארוך-טווח או בלבול צירקדי

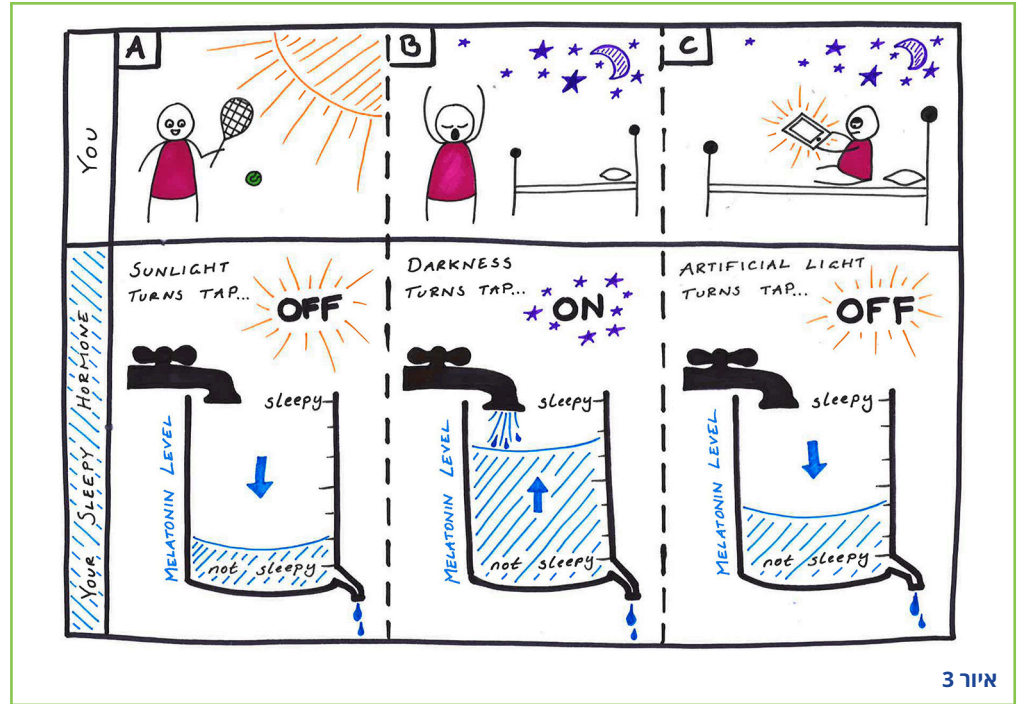
- הפרעות במצבי רוח ובעיות פסיכולוגיות
- בעיות בלב ובלחץ הדם
- השמנת יתר וסוכרת
- תגובה חיסונית מופחתת
- סיכוי מוגבר לחלות בסרטן
- החמרה של לקויות רפואיות קיימות

תיבה 2

כעת דמיינו מה קורה אם אתם מדליקים מסך LED בשעות החושך. אור כחול יאותר על-ידי ה- $ipRCGs$ שלכם, אשר לא יכול להבחין שהאור הכחול אינו מגיע מהשמש. לכן, המוח שלכם יקבל את אותו האור: "עכשיו זה יום, הישארו ערים". ה-SCN אומר לגוף לייצר פחות מלטונין, ורמת המלטונין יורדת [5]. כשיש מעט מלטונין בסביבה יכול להיות קשה מאוד להירדם, אפילו בלילה. כדי למנוע את בלבול השעונים הצירקדיים שלנו, אנו צריכים לנסות לא להשתמש במכשירים אלקטרוניים בשעות החושך; עשוי להיות אפילו הכי טוב לשים אותם בחדר נפרד במהלך הלילה. זה עשוי להיראות קיצוני, אולם לאובדן שינה של לילה בודד או לבלבול צירקדי עשויות להיות השלכות חמורות על הגוף והמוח (תיבה 2).

איור 3

השפעת האור על הורמון השינה. מלטונין הוא הורמון שגורם לנו להרגיש ישנוניים. (A) אור השמש מפסיק את הייצור של מלטונין חדש (מומחש בתמונה באמצעות ברו סגור). אולם מלטונין תמיד מפורק (מסומן בתמונה כטפטוף מהחלק התחתון של המכל). לכן במהלך היום רמות המלטונין בגוף נמוכות ואיננו מרגישים ישנוניים. (B) חושך מעורר את ייצור המלטונין (מומחש בתמונה באמצעות ברו פתוח). לכן, רמת המלטונין עולה ואנו נעשים ישנוניים כשמגיע הזמן להיכנס למיטה. (C) שימוש במסכי LED בשעות החושך מתערב במקצב הזה על-ידי הפסקת ייצור המלטונין, בדיוק כפי שהשמש עושה. זה מונע מאיתנו להרגיש עייפים אפילו כשהגוף שלנו מוכן לישון.



סיכום

בלי שאנו מסוגלים לראות או לקרוא אותם, שעונים קטנטנים בתוך הגוף שלנו מתאמים את הזמן עם הסיבוב של כדור הארץ. השעונים האלה שולטים בהתנהגות של כמעט כל האורגניזמים על פני כדור הארץ, ומוודאים שכולנו עושים את הדברים הנכונים בשעות הנכונות ביום. גלגלי השיניים של השעונים האלה הם גנים וחלבונים שעובדים במחזורים של 24 שעות בתוך כל תא. השעונים התאיים האלה מתואמים על-ידי "שעון סבא" מרכזי במוח. נעשה שימוש באור השמש כדי לשמור על המקצב הפנימי בסנכרון עם העולם שסביבנו. באופן רגיל, כל התהליך הזה מתרחש בצורה כל כך חלקה שאיננו מודעים אפילו לשעונים הביולוגיים שלנו. אולם כאשר השעונים שלנו יוצאים מסנכרון אנו מרגישים את ההשפעות של כך. העולם המודרני שלנו, עם תאורה שפועלת 24 שעות ביממה, מסכי LED ומטוסים, יכול לבלבל את השעונים הביולוגיים שלנו. עלינו לעשות כל מה שניתן כדי לסייע לשעונים הביולוגיים שלנו לשמור על השעה הנכונה.

תרומת הכותבות

KFA ו-JJN חקרו וכתבו את המאמר יחד.

תודות

אנו רוצים להודות ל-Isabell Whitely עבור סקירתה הקפדנית של המאמר, ול-Carles Bosch על ההערות רבות התובנה שלו על האיורים. KA רוצה להודות ל-Pathological Society עבור מימון השיבוץ שלה עם JH.

מקורות

1. Konopka, R. J., and Benzer, S. 1971. Clock Mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 68:2112–6. doi: 10.1073/pnas.68.9.2112
2. Nobel Prize. *The 2017 Nobel Prize in Physiology and Medicine-Press Release*. Available online at: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html (accessed July 14, 2018).
3. Berson, D. M. 2003. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci.* 26:314–20. doi: 10.1016/S0166-2236(03)00130-9
4. Czeisler, C. A., Shanahan, T. L., Klerman, E. B., Martens, H., Brotman, D. J., Emens, J. S., et al. 1995. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N. Engl. J. Med.* 332:6–11. doi: 10.1056/NEJM199501053320102
5. Pilorz, V., Tam, S. K. E., Hughes, S., Potheary, C. A., Jagannath, A., Hankins, M. W., et al. 2016. Melanopsin regulates both sleep-promoting and arousal-promoting responses to light. *PLoS Biol.* 14:e1002482. doi: 10.1371/journal.pbio.1002482

פורסם אונליין: 09 ביולי 2020

נערך על ידי: Silvia A. Bunge, University of California, Berkeley, United States

ציטוט: Addison KF and Harris JJ (2020) כיצד התאים שלנו יודעים מה השעה? *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2019.00005-he

תורגם והותאם:

Addison KF and Harris JJ (2019) How Do Our Cells Tell Time? *Front. Young Minds* 7:5. doi: 10.3389/frym.2019.00005

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

© 2019 © ADDISON AND HARRIS 2020. 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 למחברים (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

LAURI, גיל: 16

אני גר בפּינלנד ליד הים. מוזיקה וספורט הם התחביבים שלי.





15 גיל: TUOMAS

אני גר בפינלנד.

הכותבת

KATHARINE F. ADDISON

אני מתחילה את שנתי השנייה בתואר הראשון באוניברסיטת קיימברידג'. אני מרותקת על-ידי האופן שבו המוח פועל. בקיץ הזה אני מממשת את תחומי העניין שלי במחלקה לניורופיזיולוגיה במכון פרנסיס קריק בלונדון. אני מקווה להתמחות בחקר המוח בתואר שלי, ולהמשיך את לימודי הדוקטורט. אני מתעניינת במיוחד ביישומים קליניים של מדע, כמו למשל טיפולים למחלת אלצהיימר וטיפולים לבעיות שינה.

JULIA JADE HARRIS

אני מתעניינת באופן שבו המוח התפתח כך שאנו יכולים להשתמש באנרגיה מעטה מאוד כדי לבצע מטלות מורכבות, ואם שינה חשובה עבור המוח במטרה להישאר יעיל אנרגטית בזמן שגם לומדים דברים חדשים. כדי לחקור את הנושאים האלה אני מודדת את הפעילות המוחית של עכברים בזמן שהם לומדים מטלות ובזמן שהם ישנים. אני מבצעת את המחקר שלי בין האימפריאל קולג' לונדון למכון פרנסיס קריק בלונדון. קיבלתי את התואר הראשון שלי מאוניברסיטת אוקספורד, ועשיתי את הדוקטורט שלי בקולג' הגלובלי של לונדון (UCL).

*julia.harris@crick.ac.uk

Hebrew version
provided by

מזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ער.)
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem

