

מה דגי זברה יכולים ללמד אותנו על פחד?

Maryana Pereira Pyterson¹, Pedro de Tarcio Guedes², Saulo Rivera Ikeda², Tainá Dias²,
Wilker Nascimento², Monica Gomes Lima-Maximino², Caio Maximino^{1*}

¹המעבדה למדעי המוח והתנהגות "פרדריקו גילהרמה גראף", המכון לבריאות ומחקרים ביולוגיים, האוניברסיטה הפדרלית של דרום-מזרח פרה, מרבה, ברזיל

²המעבדה לנזיחו-פרמקולוגיה וביופיזיקה, המחלקה למורפולוגיה ומדעי הפיזיולוגיה, קמפוס מרבה, אוניברסיטת פרה, מרבה, ברזיל

סוקרים צעירים

DARREN

גיל: 12



JENAE

גיל: 12



פחד יכול לעיתים לשתק אותנו, ולפעמים הוא יכול להיות מלהיב: עבור אנשים מסוימים הפחד הוא כל כך עוצמתי שהוא יכול להפריע להם בחייהם. אנו מבינים הרבה על האופן שבו המוח מגיב כשאנו פוחדים, בעיקר באמצעות מחקרי מוחות של חיות. לאחרונה התגלו ממצאים מפתיעים באמצעות חיה צנועה, דג הזברה – דג אקווריום קטן שבעבר סייע למדענים להבין כיצד האיברים שלנו מתפתחים. דגי זברה הם יעילים מאחר שהם מתפתחים במהירות, מתרבים מהר ויש להם מוחות דומים לשלנו. הם גם מייצרים מה שאנו מכנים "חומר התרעה" אשר מתריע את חברי קבוצתם כשאחד מהם נפצע. כשדגי הזברה שבסביבה מריחים את החומר הזה במים הם מתנהגים כאילו שהם מפוחדים מאוד. באותו הזמן הם משחררים במוחם חומר שנקרא סרטונין אשר מתנהג כמו מתג של אור, וגורם להם להיות פחות מפוחדים אולם יותר זהירים – כאילו שהם מנסים להבין אם יש טורף בסביבתם. אנו מקווים שהבנה טובה יותר של האופן שבו מוחם של דגי הזברה מעבד את אות הסרטונין הזה תסייע למדענים לפתח טיפולים טובים יותר למחלות נפשיות שקשורות בפחד.

מדוע פחד חשוב?

בחוויית חיי היומיום שלנו אנו מרגישים פחד לעיתים קרובות: מדברים מסוכנים כמו נחשים וחיית ארסיות אחרות; מגבהים; מאנשים פוגעניים וכן הלאה. **פחד** הוא רגש שנצפה אצל כל החיות, אשר מאפשר מצב רגעי מהיר של ערנות כשהחיה תופסת משהו שיכול לפגוע בה. התגובה של החיה בצורת פחד משרתת אותה להגנה במצבים מסוכנים. פחד נוצר על-ידי אזורים במוח כמו האמיגדלה ופיתול החגורה, ואזור במרכז המוח שנקרא periaqueductal gray area, שפועלים יחד עם החושים (ראייה; שמיעה; מגע וטעם) כדי לייצר את התגובה לסכנה [1]. החושים שלנו יכולים להתריע אותנו מפני נוכחותה של סכנה פוטנציאלית באמצעות יצירת פחד. לדוגמה, מי מאיתנו נבהל מצליל חזק או מצל שראינו לרגע וחשבנו שהוא חיה, ללא קשר לכמה זה לא היה רצינוני? בהקשר הזה פחד משחק תפקיד חשוב בחיי היומיום של חיות מאחר שהוא משרת כסוג של הגנה אינסטינקטיבית ומסייע לחיות לזהות סיכונים פוטנציאליים וממשיים.

פחד חשוב גם מאחר שכשהוא מתמשך וחזק הוא יכול להיות חלק ממחלות נפשיות שונות שנקראות הפרעות **חרדה**. בעוד שחוקרים רבים טוענים שפחד וחרדה הם דברים שונים, שניהם מערבים את תחושת הסכנה השלילית הזו. חרדה היא מה שקורה כשאנו מצפים שמהו רע יקרה; פחד הוא מה שקורה כשאנו חווים בפועל משהו רע. הפרעות חרדה הן אחת מבעיות הבריאות המרכזיות בעולם כיום, והטיפולים שזמינים כיום אינם טובים מאוד. תגליות חדשות על פחד והמוח יכולות לסייע בטיפול באנשים עם הפרעות חרדה.

שימוש בחיות במטרה לחקור פחד

אנו יודעים מעט על פחד מחקר בני אדם – לדוגמה, באמצעות שימוש בשיטות דימות מוחי (שיטות המאפשרות למדעני מוח לראות מה קורה בתוך מוחם של בני אדם חיים) במטרה לנסות להבין מה מתרחש במוחות של אנשים בזמן שהם מרגישים פחד (איור 1). אולם זו אינה משימה פשוטה. ראשית, שיטות דימות מוחי עכשוויות יכולות למדוד רק את הפעילות המוחית שמתרחשת עד עומק מסוים במוח, כך שאזורים עמוקים יותר במוח (כולל אזורים שחשובים לפחד, כמו מרכז המוח) קשים לצפייה באמצעות שיטות עכשוויות. כמו כן קשה לגרום לאנשים לפחד בצורה בטוחה כך שנוכל לחקור את תגובות הפחד שלהם מאחר שמרבית הדברים שגורמים לנו לפחד יכולים לפגוע בנו בצורה כלשהי. לבסוף, קשה למצוא אנשים שיתנדבו לסוג כזה של ניסויים. כתוצאה מכך, הרבה ממה שאנו יודעים על פחד ועל האופן שבו המוח שולט ברגש הזה מגיע ממחקרים על חיות.

חיות במחקר מדעי מאפשרות דרך קלה יותר לחקור התנהגויות שאפשר לצפות בהן גם אצל בני אדם. בעוד שאנו נוטים לחשוב על חולדות ועכברים כשאנו חושבים על חיות מעבדה, זני חיות שונים משמשים עבור סוג מחקר כזה כולל זבובים; ארנבים; כלבים ודגים. חלק מהחוקרים טוענים שהתמקדות במכרסמים בלבד (חולדות ועכברים) מגבילה את מה שאנו יכולים ללמוד על מוח האדם [2]. הרעיונות האלה עודדו מדעני מוח (מדענים שחוקרים את המבנה של המוח ואת תפקודו) לחפש חיות אחרות שמגיבות כמו בני אדם. דג הזברה, חיה שנמצאת בשימוש שכיח בתחומי מחקר של גנטיקה; אמבריוולוגיה והתנהגות, "מפציעה" כיום כחיית מחקר גם

פחד (Fear)

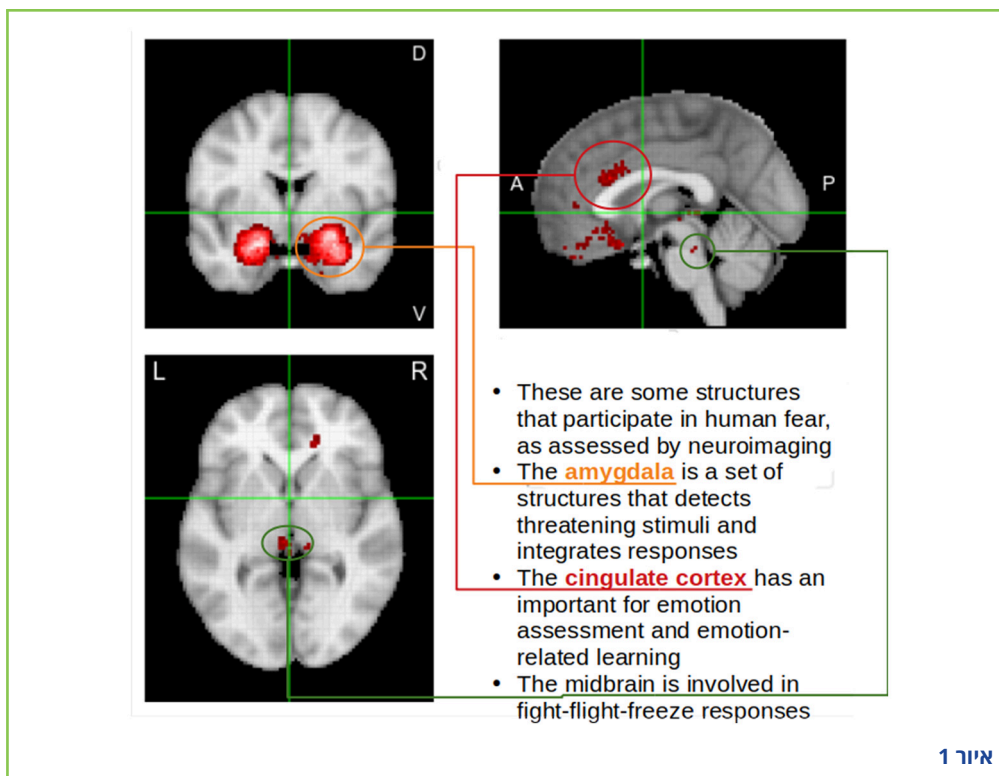
המצב המנטלי והפיזי שבני אדם וחיית אחרות מרגישים כשהם חווים משהו מאיים.

חרדה (Anxiety)

תחושה של מתיחות רבה בזמן שמצפים שמהו רע יקרה.

איור 1

אזורים במוח האדם שמעורבים בפחד. התמונות האלה נלקחו עם שיטות דימות מוחי שונות. אזורי המוח שמעורבים בפחד מוצגים באדום ומוקפים. D-זורסלי (למעלה); V-ונטרלי (למטה); A-אנטריורי (מקדימה); P-פוסטריורי (מאחורה); L-שמאלי; R-ימני.



איור 1

איור 2

דג הזברה. הדג הקטן הזה נעשה חשוב במדעי המוח ובפרמקולוגיה בעקבות גודלו הקטן והתרבותו המהירה. אורכו של הדג שבתמונה הוא בסביבות 4 סנטימטרים! מקור: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=260841>



איור 2

במדעי המוח. לדגי זברה יש דנ"א ונקודות דמיון פיזי עם בני אדם (לדוגמה, מוחות דומים), ונקודות הדמיון האלה עושות אותן למודל טוב למחקר של הפרעות חרדה אצל אנשים (איור 2).

חומר התרעה של דג הזברה

אחד היתרונות של השימוש בדגי הזברה כדי לחקור פחד הוא שכמו דגים דומים אחרים הם מייצרים בעורם חומר התרעה מיוחד כשהם נפצעים. החומר מיוצר על-ידי תאים שנקראים club cells ומטרתו לאותת לחברים אחרים בלהקה שהדג נפצע. כשעור הדג ניזוק על-ידי טורף לדוגמה, חומר ההתרעה משוחרר, ודגים אחרים יכולים להריח אותו. "ריח הסכנה" גורם לדגים אחרים להיות זהירים יותר ולהתנהג כאילו שהם פוחדים. כשהם חשים את חומר ההתרעה הזה, דגי הזברה האחרים שוחים בקבוצות מהודקות כדי להגביר את הגנתם. הם גם שוחים בצורה בלתי צפויה יותר (בתבנית של זיגזג) הן כדי להפחית את הסבירות להיאכל הן כדי לערבב את המשקעים (חתיכות של עלים, חול או אדמה על קרקעית האוקיינוס), במטרה

לגרום למים להיות עכורים. לעיתים דגי זברה גם קופאים במקום ובכך מפחיתים את הסבירות שהטורף יראה אותם [3]. מדעני מוח וחוקרי התנהגות יכולים לצפות בהתנהגויות האלה ולקבוע האם הדג מפוחד או לא, ולהשתמש במידע הזה כדי להבין טוב יותר כיצד המוח מגיב כשהוא מפוחד.

אחד הממצאים שהתגלו על דגי זברה מתמקד בחומר שנקרא **סרוטונין**. סרוטונין, שנקרא גם "5-HT" – קיצור של שמו הכימי "5-hydroxytryptamine" – הוא סוג של כימיקל שנקרא מוליך עצבי (נוירוטרנסמיטר). מוליכים עצביים הם כימיקלים מיוחדים שמשוחררים על-ידי תאי עֶצֶב ותאים אחרים במוח כשהתאים האלה מעוררים. המוליכים העצביים מאפשרים לתאי עצב לתקשר אחד עם השני ולתקשר עם תאי שריר או תאים שמשחררים הורמונים לתוך מחזור הדם. סרוטונין אולי ידוע בעיקר כ"הורמון השמחה" מאחר שתרופות שמטפלות בדיכאון או בחרדה עובדות באמצעות גירוי פעילות הסרוטונין במוח. אולם זה רחוק יותר מהמציאות: למעשה, ישנן ראיות מוצקות לכך שסרוטונין מעלה חרדה (כלומר, אנו סובלים יותר כשאנו מצפים שמשוהו רע יקרה), למרות שנראה כי הוא מפחית פחד (כלומר, אנו פחות פוחדים ממשוהו שנמצא מלפנינו).

חוקרים מאמינים כיום שסרוטונין מעורב בפחד שנוצר כאשר דגי זברה מריחים את חומר ההתרעה. בשנת 2014 חוקרים גילו שחומר ההתרעה גורם לשחרור של סרוטונין במוחות של דגי זברה כשהדגים לא מריחים יותר את החומר [4], וזה גורם לדגים להיות זהירים יותר כאילו שהם מנסים לקבוע אם יש טורף בסביבה. אולם כיצד הסרוטונין מייצר את האפקט הזה?

כדי שסרוטונין יפעל במוח עליו להיות קשור למולקולה שנקראת **קולטן** (רצפטור) – חלבון מיוחד בתאים שלנו שכאשר הוא קשור למוליך עצבי הוא מתחיל תגובה מסוימת בתוך התא, כמו מפתח שנכנס למנעול. לסרוטונין יש כמה קולטנים שונים שמייצרים אפקטים שונים. כשדגים מריחים לראשונה את חומר ההתרעה הם מתנהגים כאילו שהם מפוחדים, שוחים בפראות ולפעמים אפילו קופאים במקום; כשכבר אי אפשר לאתר את החומר, הם כבר לא פוחדים אולם עדיין מתנהגים "בזהירות יתרה" (כלומר, בחרדה) כדי לוודא שכבר לא נשקפת להם סכנה. חוקרים מצאו שאחד מהקולטנים של סרוטונין שנקרא HT1A-5 אינו מעורב ככל הנראה ב"זהירות יתרה" הזו שמתרחשת אחרי שכבר אי אפשר לאתר את חומר ההתרעה [4]. ראיות להשתתפות של הקולטן הזה מגיעות ממחקר אחר [5] שמצא כי הזרקת תרופה שחוסמת את הקולטן הזה – כלומר שלא מאפשרת לסרוטונין לייצר את ההשפעה הרגילה שלו – גורמת לדגים להיות מפוחדים יותר כשהם מריחים את חומר ההתרעה, אולם לא אחרי שהחומר כבר לא נמצא שם. הקבוצה הזו מצאה גם שחסימת קולטני סרוטונין אחרים מייצרת אפקט דומה, מה שמציע שסרוטונין מפחית פחד אולם עשוי גם להיות מעורב בהעצמת הזהירות העוקבת שאפשר לראות כשהחומר כבר לא נוכח (איור 3).

מסקנות

המוחות שלנו (והמוחות של דגי זברה) מתמודדים עם סיטואציות מפחידות כל יום. המוח שלנו והגוף שלנו תמיד מוכנים להתמודד עם דברים באופן שמגן עלינו אולם לא גורם לנו "להשתגע" כשהאיום אינו ודאי. בסיועו של הסרוטונין אנו יכולים להחליף בין שתי אסטרטגיות להתמודדות עם מצבים מפחידים: בריחה הרחק מהסכנה הבלתי ידועה, או מחקר זהיר ודאגה לגבי אם

סרוטונין (Serotonin)

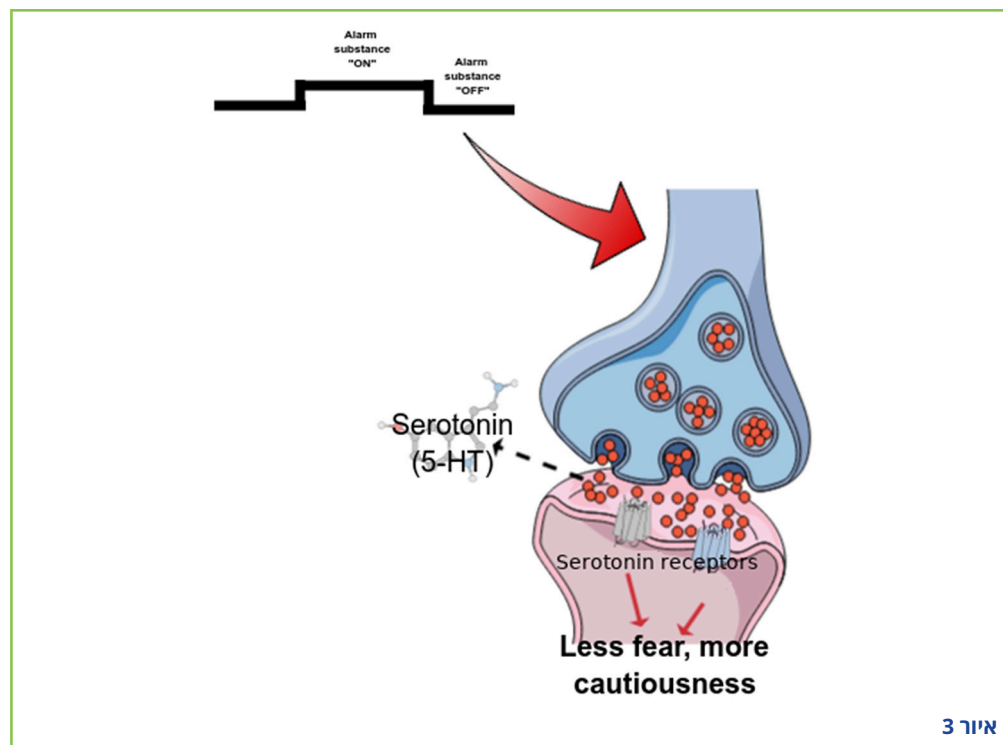
מוליך עצבי שמשוחרר על-ידי תאים במוח כדי ליצור השפעה על תאים אחרים במוח.

קולטן (Receptor)

חלבון בתאים שלנו שנקשר באופן פרטני לחומר מסוים, כמו הורמון או מוליך עצבי, וגורם לתא להגיב להיקשרות.

איור 3

המוליך העצבי סרוטונין (5-HT) פועל כסממן שהחומר המתריע כבר לא נוכח. הקו האחורי בחלק השמאלי העליון של התמונה מייצג את הסדר בזמן כאשר הקווים מייצגים מתי חומר ההתרעה ניתן לאיתור במים ("alarm substance 'ON'"), ומתי הוא כבר לא ניתן לאיתור ("alarm substance 'OFF'"). באזור מיוחד של תא העצב שנקרא "סינפסה" שבו תא עצב אחד פוגש תא עצב אחר, המוליך העצבי סרוטונין משוחרר כשחומר ההתרעה כבר לא נוכח ("alarm substance 'OFF'"). אולם לא כשחומר ההתרעה נוכח. לאחר מכן סרוטונין מדליק חלבונים מיוחדים שנקראים קולטנים, מה שגורם לפחות פחד (שבדגי זברה מתבטא בשחייה פראית וקיפאון), אולם ביותר זהירות (בדגי זברה זה מתבטא בנישה זהירה יותר וחקירה של המְּכָל).



ישנה סכנה ממשית. ייתכן שמחקר מעמיק יותר על סרוטונין ומוליכים עצביים אחרים במוחות של דגי זברה יסייע לנו ליצור תרופות חדשות במטרה לטפל במחלות שקשורות בפחד. אנו מקווים שהתובנות האלה יסייעו לנו למצוא תרופות ללקויות חרדה.

מאמר המקור

Maximino, C., Lima, M. G., Costa, C. C., Guedes, I. M. L., and Herculano, A. M. 2014. Fluoxetine and WAY 100,635 dissociate increases in scototaxis and analgesia induced by conspecific alarm substance in zebrafish (*Danio rerio* Hamilton 1822). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124:425–33. doi: 10.1016/j.pbb.2014.07.003

מקורות

1. Bezdek, K. G., and Telzer, E. H. 2017. Have no fear, the brain is here! How your brain responds to stress. *Front. Young Minds* 5:71. doi: 10.3389/frym.2017.00071
2. Gerlai, R. 2014. Fish in behavior research: unique tools with a great promise! *J. Neurosci. Methods* 234:54–8. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.04.015
3. Maximino, C., Silva, R. X. do C., Campos, K. dos S., Oliveira, J. S. de, Rocha, S. P., Pyterson, M. P., et al. 2018. Sensory ecology of Ostariophysan alarm substances. *J. Fish Biol.* doi: 10.1111/jfb.13844
4. Maximino, C., Lima, M. G., Costa, C. C., Guedes, I. M. L., and Herculano, A. M. 2014. Fluoxetine and WAY 100,635 dissociate increases in scototaxis and

- analgesia induced by conspecific alarm substance in zebrafish (*Danio rerio* Hamilton 1822). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124:425–33. doi: 10.1016/j.pbb.2014.07.003
5. Nathan, F. M., Ogawa, S., and Parhar, I. S. 2015. Kisspeptin1 modulates odorant-evoked fear response via two serotonin receptor subtypes (5-HT_{1A} and 5-HT₂) in zebrafish. *J. Neurochem.* 133:870–8. doi: 10.1111/jnc.13105

פורסם אונליין: 29 באוקטובר 2020

נערך על ידי: Lauren Jantzie, Johns Hopkins University, United States

ציטוט: Pyterson MP, Guedes PdT, Ikeda SR, Dias T, Nascimento W, Lima-Maximino MG and Maximino C (2020) מה דני זברה יכולים ללמד אותנו על פחד? *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2019.00012-he

תורגם והותאם: Pyterson MP, Guedes PdT, Ikeda SR, Dias T, Nascimento W, Lima-Maximino MG and Maximino C (2019) What Can Zebrafish Teach Us About Fear? *Front. Young Minds* 7:12. doi: 10.3389/frym.2019.00012

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

COPYRIGHT © 2019 © Pyterson, Guedes, Ikeda, Dias, Nascimento, 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

DARREN, גיל: 12

קוראים לי Darren ואני בן 12. הנושאים האהובים עליי בבית הספר הם מתמטיקה ומדע. אני אוהב כדורסל, במיוחד את ה-Golden State Warriors, לטייל ולשחק משחקי וידאו עם אחי הקטן. אני גם אוהב לשחק עם הכלבה שלי מינדי.

JENAE, גיל: 12

קוראים לי ג'אנה ואני בת 12. הנושא האהוב עליי בבית הספר הוא מדע. בזמני החופשי אני נהנית לעשות ספורט ולרקוד. הצבעים האהובים עליי הם כחול-ירוק וורוד, ואני אוהבת פיצה. אני גם נהנית לבלות עם משפחתי, לטייל ולשחק עם אחי הקטן.

הכותבים

MARYANA PEREIRA PYTERSON

אני סטודנטית לתואר ראשון בפסיכולוגיה באוניברסיטה הפדרלית של דרום-מזרח פרה. כיום אני חוקרת את תפקיד הסרטונין בפאניקה, באמצעות מודלים של חיות, במעבדת מדעי המוח והתנהגות (LaNeC). יש לי



עניין רב במדעי המוח, במיוחד בנוירופסיכולוגיה, ואני מתכוונת להמשיך בתחום הזה כמקצוע שלי. בזמני הפנוי אני נהנית לשחק עם החתולים שלי, לקרוא ולצפות בסרטים.



PEDRO DE TARCIO GUEDES

אני סטודנט לתואר ראשון בבירופואה באוניברסיטה הפדרלית של דרום-מזרח פרה. אני חוקר בתחומים של נוירופרמקולוגיה ומנסה להסביר את הבסיס הביולוגי של הפרעת דחק פוסט-טראומטית בדגש על ההשתתפות של תחמוצת החנקן במנגנון ההתנהגותי הזה. אני משתתף בקבוצת המחקר של מעבדת ניויר-פרמקולוגיה וביופיזיקה (LaNeF), והפרייקט שלי הוא "התפקיד של NOS_2 בהעלאת הניטריט במוח הגדול (צרבולום) של דגי זברה (Danio rerio Hamilton, 1822) מודל של הפרעת דחק פוסט-טראומטית".



SAULO RIVERA IKEDA

אני סטודנט לתואר ראשון בבירופואה באוניברסיטה הפדרלית של דרום-מזרח פרה. כיום אני חוקר את הבסיס הביולוגי של הפרעת דחק פוסט-טראומטית, ומתמקד בהשתתפות של תחמוצת החנקן בהתגבשות של זיכרונות מסלידים בדגי זברה כחיית מודל, במעבדת ניויר-פרמקולוגיה וביופיזיקה (LaNeF). בעתיד אני מתכוון לחקור את ההשתתפות של שינה ושל מחזור צירקדי בהיווצרות של זיכרונות, במיוחד באלה שמייצרים פחד. כשאיני במעבדה אני צופה בסרטים וסדרות או עושה סקי.



TAINÁ DIAS

אני חוקרת בירופואה כסטודנטית לתואר ראשון באוניברסיטה הפדרלית של דרום-מזרח פרה. בימים אלה אני עורכת מחקר במעבדת ניויר-פרמקולוגיה וביופיזיקה (LaNeF), שבו אני מנסה להבין את הבסיס הבירופואי של הפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD). תחומי העניין העיקריים שלי הם מדעי המוח וכל מה שקשור אליהם, כולל לקויות התנהגות מסוימות כמו PTSD וסוגים שונים של נוירופתולוגיות כמו מחלת (progressive supranuclear palsy) PSP.



WILKER NASCIMENTO

אני סטודנט לתואר ראשון בבירופואה באוניברסיטה הפדרלית של דרום-מזרח פרה. מאז שהייתי ילד תמיד הייתה לי סקרנות גדולה למדע! סקרנות שהתחילה להתגלות כשהצטרפתי לאוניברסיטה בשנת 2017. כיום אני עוזר מחקר במעבדת ניויר-פרמקולוגיה וביופיזיקה (LaNeF), שבה אני מנסה להבין את הבסיס הביוכימי של הפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD). בזמני הפנוי אני מסתובב בקמפוס ומתעניין בתחומי המחקר של העמיתים שלי.



MONICA GOMES LIMA-MAXIMINO

אני פרופסורית לפרמקולוגיה באוניברסיטה הפדרלית של דרום-מזרח פרה בברזיל. אני מתעניינת באופן שבו המוח משתף פעולה עם סטרס, וכיצד שינויים ארוכי טווח ביכולת הזו יכולים להוביל אותנו למחלות פסיכיאטריות, כמו למשל הפרעת דחק פוסט-טראומטית. כשאיני במעבדה אני מבלה עם הילד שלי, ועוסקת בעבודות אומנות.



CAIO MAXIMINO

אני פרופסור לאנטומיה ופיזיולוגיה באוניברסיטה הפדרלית של דרום-מזרח פרה בברזיל. אני רוצה לדעת

מהם המנגונים העצביים של חרדה, פחד וסטרטס, וכיצד הם מתקשרים למחלות פסיכיאטריות. בזמני הפנוי אני מתמקד בעיקר בהפיכת המחקר שלי נגיש יותר לציבור, כמו למשל באמצעות משחקי תפקידים, מבלה עם אישתי והילדה ומשחק רוגבי. *cmaximino@unifesspa.edu.br

Hebrew version
provided by

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

