

# הובלה אֶקְסוֹנְלִית: מערכת המשלוחים ששומרת על תאי העצב בחיים

**James N. Sleight<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup>המחלקה למחלות נוירומוטוריות, מכון UCL קווינס סקוור לניורולוגיה, לונדון, בריטניה  
<sup>2</sup>מכון המחקר הבריטי לדמנציה, יוניברסיטי קולג' לונדון, לונדון, בריטניה

## סוקרות צעירות

**ALINE**

גיל: 12



**ISABELLA**

גיל: 12



תאים הם קצת כמו עָרִים, מאחר שיש להם הרבה סוגי מטענים שצריכים להיות מועברים באופן שוטף ליעדים מסוימים. תהליך המשלוח הזה חשוב במיוחד עבור תאי עֵצֵב, מאחר שיש להם מבנה ארוך, דמוי צינור, שנקרא אֶקְסוֹן. תאי עצב צריכים לשלוח מגוון רחב של חלבונים ומבנים מיוחדים למעלה ולמטה באקסונים, אם הם רוצים להישאר חיים ובריאים. תאי עצב עושים זאת באמצעות מערכת משלוחים שנקראת הובלה אֶקְסוֹנְלִית. במאמר זה, נחקר מהי הובלה אקסונלית וכיצד היא פועלת. אנו גם נגלה אלו מטענים תאי עצב צריכים להפיץ לאורך האקסונים שלהם, ומדוע זה כל כך חשוב לשמירה על תאי העצב בחיים. לבסוף, נסתכל על מה קורה כשהובלה אקסונלית משתבשת, ונראה כיצד זה עלול לגרום למחלות של מערכת העצבים.

## הקדמה

לונדון היא עיר בירה תוססת בבריטניה, והיא תמיד סואנת עם מיליוני אנשים שעוברים ממקום למקום. התנועה הזו דורשת רשת תחבורה מתוחכמת ומתוכננת היטב, שכוללת כמעט 16,000 קילומטרים של כבישים.

## איור 1

רשת ההובלה בערים כמו לונדון דומה לזו שנמצאת בתאים. התמונה מימין מראה תא עם המיקרו-צינוריות דמויות הכבישים שלו צבועות בירוק, נוסעים, כמו למשל מבנים תאיים שנקראים מיטוכונדריה (צבועים באדום), מובלים לאורך המיקרו-צינוריות על ידי כלי רכב תאיים שידועים כחלבונים מוטוריים. הגרעין, שבו הדנ"א נשמר, צבוע בכחול (ראו הערת שוליים 1 עבור קרדיטים לתמונה)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>קרדיט לתמונה: דניס נבוזהאי

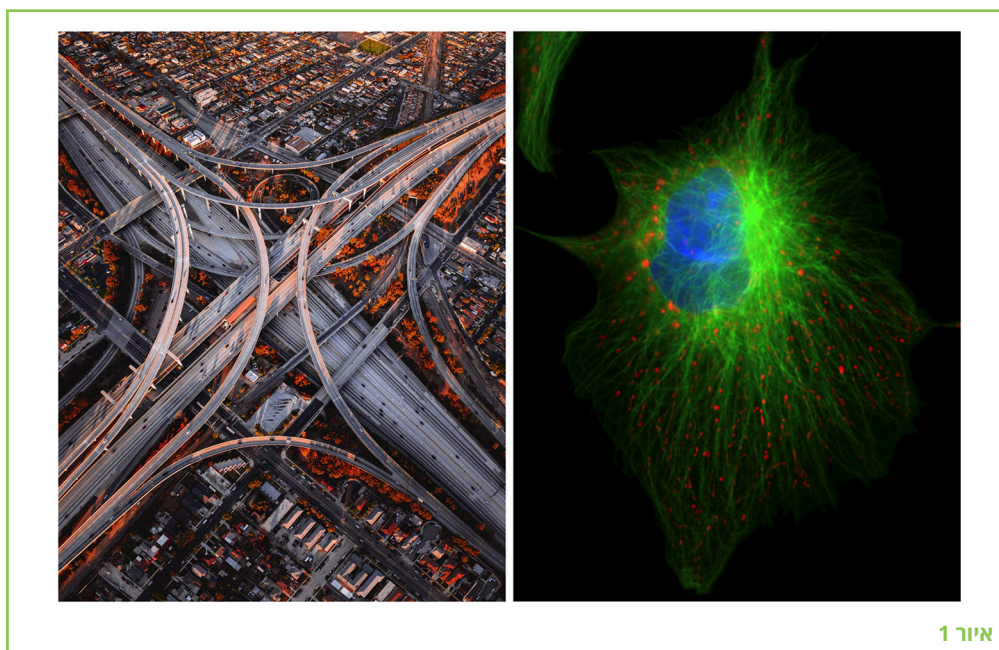
(<https://unsplash.com/>)  
@dnevozhai  
ב-Unsplash. קרדיט לתמונת התא: NIMR, מכון פרנסיס קריק, סופקה על ידי Wellcome Collection (<https://wellcomecollection.org/works/v4xfs8nv>) תחת רשיון CC-BY-NC 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

## מיקרו-צינוריות (Microtubules)

מבנים ארוכים, דמויי גליל, שמשמשים ככבישים שעליהם חלבונים מוטוריים יכולים להסיע מטענים של הובלה אקסונית.

## אקסון (Axon)

הרחבה ארוכה וצרה דמוית צינורית של תאי עצב, שהכרחית להעברה מהירה של אותות על פני מרחקים ארוכים.



איור 1

תאים בגוף האדם דומים למטרופולין העמוס הזה, מאחר שהם גם צריכים להעביר הרבה חומרים שונים ביעילות ובאופן בו-זמני כדי לתפקד ולשרוד (איור 1). רשת ההובלה בתאים מורכבת ממבנים שנקראים **מיקרו-צינוריות**. מיקרו-צינוריות משמשות ככבישים שעליהם רכבים שנקראים **חלבונים מוטוריים** נוסעים. חלבונים מוטוריים מסיעים מגוון של נוסעים, כולל חלבונים ומבנים מיוחדים, למקום שבו הם נדרשים בתוך התא.

תאים מגיעים בכל מיני צורות וגדלים מיוחדים כתלות במה שהם עושים. זה נכון במיוחד עבור תאי עצב, שהם התאים המְתְקְשְרים שנמצאים במוח ובחוט השדרה (איור 2) [1]. ידועים גם בשם נזירונים, לכל אחד מתאי העצב יש הרחבה ארוכה דמוית צינורית שנקראת **אקסון**, שהיא הכרחית עבור העברה מהירה של אותות על פני מרחקים גדולים (איור 2).

תאי עצב פריפריאליים נמצאים בחוט השדרה ושולחים את האקסונים שלהם החוצה כדי להתחבר עם חלקים אחרים בגוף, כמו השרירים. אקסונים של עצבים פריפריאליים יכולים להגיע לאורך של יותר ממטר בבני אדם מבוגרים, ועד פי 10,000 מהאורך של **גוף התא**, שהוא המקום שבו נמצא הגרעין ומרבית החומרים התאיים מיוצרים (איור 2). כדי לתת לכם מושג לגבי הצורה הקיצונית הזו, האקסון שקול לכך שבלונדון יהיה כביש שמתחיל במרכז העיר ואז מקיף את קו המשווה של כדור הארץ יותר מ-15 פעמים!

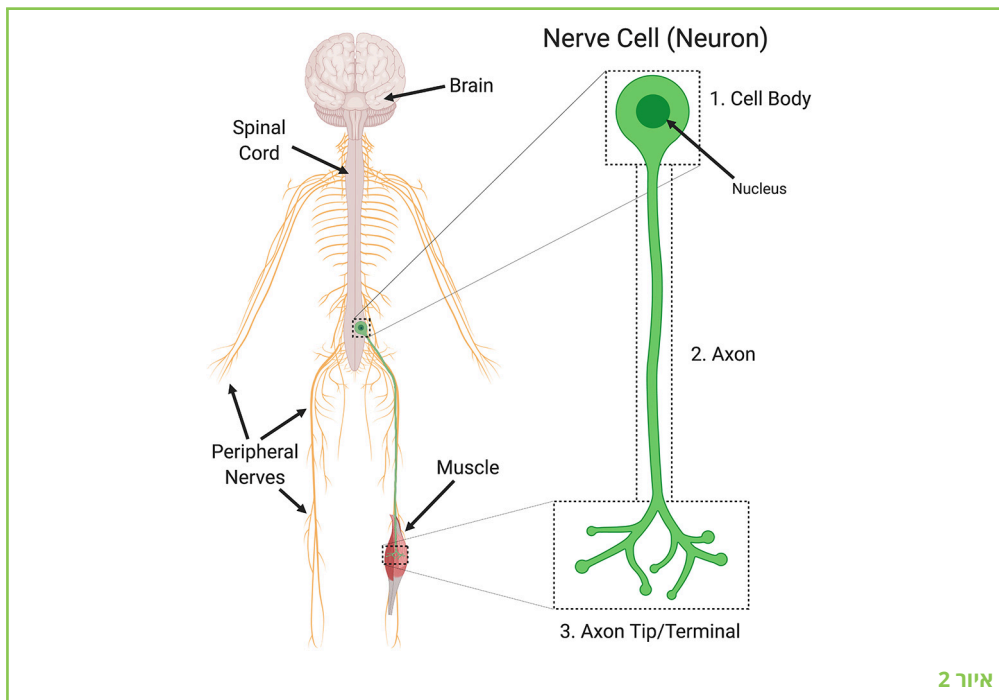
כפי שאולי ניחשתם, בהינתן האורך והצורה שלהם, אקסונים יוצרים אתגר רציני לעצבים, מאחר שחלק מהחומרים נדרשים בנקודות מסוימות בתוך האקסון, כולל כל הדרך החוצה אל הקצה. אז כיצד תאי עצב מעבירים ביעילות מטענים למקום שבו הם נדרשים בתוך האקסון?

## הובלה אקסונית: מהי וכיצד היא פועלת?

הובלה אקסונית היא תהליך שבו תאי עצב מעבירים חומרים בין גוף התא לבין קצה האקסון. אקסונית – הכוונה כל דבר שקשור לאקסון.

**איור 2**

תאי עצב, שידועים גם כנוירונים, הם תאים מעבירי אותות שנמצאים במוח ובעמוד השדרה. תאי עצב פריפריאליים הם נוירונים שנמצאים בחוט השדרה ושולחים החוצה מבנים דקים, דמויי צינורית, שנקראים אקסונים ומתחברים עם רקמות הגוף, כמו שרירים. תאי עצב יכולים להתחלק לשלושה חלקים בסיסיים: (1) גוף התא, שמכיל את הגרעין ואת הדנ"א; (2) האקסון, שהוא הרחבה ארוכה ודקה שיכולה להעביר אותות; ו-(3) קצה האקסון, שיוצר מגע עם תאים אחרים.



איור 2

מטענים יכולים להיות מועברים בשני כיוונים. כשחומרים זזים כלפי קצה האקסון זה ידוע כ**הובלה אנטרוגרדית**, וכשחומרים זזים כלפי גוף התא, זה ידוע כ**הובלה רטרוגרדית** (איור 3A). בכל זמן נתון, אלפי מטענים יכולים להישלח בשני הכיוונים (איור 3B).

הובלה אקסונית תלויה בשלושה רכיבי מפתח:

1. מיקרו-צינוריות
2. מנגנון הובלה אנטרוגרדית
3. מנגנון הובלה רטרוגרדית

מיקרו-צינוריות הן מבנים ארוכים ודקים שמספקים את הכבישים שעליהם מטענים מועברים בתאים. לכל מיקרו-צינורית יש קצה אחד שהוא יציב ולא גדל, שנקרא "קצה המינוס", וקצה אחד שמסוגל לגדול ונקרא "קצה הפלוס".

בגוף התא, מיקרו-צינוריות יוצרות רשת שיכולה להפנות את קצוות המינוס וקצוות הפלוס שלה בכל מיקום, כך שחומרים יכולים להיות מועברים בכל הכיוונים. נוסף על כך מיקרו-צינוריות בגוף התא הן דינמיות, מה שאומר שהן יכולות לשנות את האורך והכיוון שלהן בקלות.

בניגוד לכך, מיקרו-צינוריות בתוך אקסונים הן יציבות יותר, מאחר שהן צריכות לספק כבישים שמתחזקים באופן שוטף כדי לאפשר הובלה יעילה למרחקים ארוכים בשני הכיוונים. מאפיין נוסף שהוא ספציפי למיקרו-צינוריות באקסונים הוא שקצות הפלוס שלהן כולם מכוונים לכיוון קצה האקסון, וקצות המינוס שלהם מכוונים לגוף התא (איורים 3B,C).

**הובלה אנטרוגרדית (Anterograde Transport)**

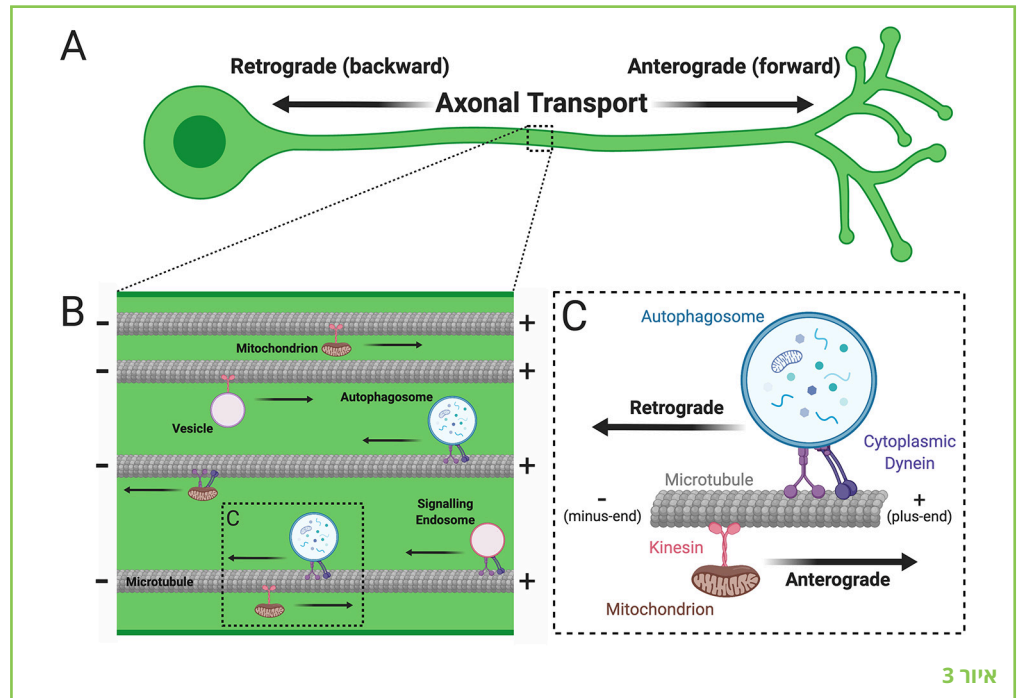
הובלה אקסונית מגוף התא אל קצה האקסון.

**הובלה רטרוגרדית (Retrograde Transport)**

הובלה אקסונית מקצה האקסון אל גוף התא.

**איור 3**

(A) הובלה אקסונית יכולה להתרחש בשני כיוונים: הובלה אנטרוגרדית מגוף התא לכיוון קצה האקסון, והובלה רטרוגרדית מקצה האקסון חזרה לכיוון גוף התא. (B) הרבה חומרים מועברים בזמנית לאורך מיקרו-צינוריות שנמצאות בתוך אקסונים. חלבונים מוטוריים מניעים את ההובלה הזו באמצעות חיבור מטענים למיקרו-צינוריות, ושימוש באנרגיה כדי לזוז. שימו לב שמיטוכונדריה, המבנים מפיקי האנרגיה בתא, יכולים "לטייל" בשני הכיוונים. (C) החלבון המוטורי קינזין זז לכיוון קצה הפלוס של המיקרו-צינוריות כדי להכווין הובלה אנטרוגרדית של מטענים, כמו למשל מיטוכונדריה, לכיוון קצה האקסון. דינאין ציטופלסמי הוא חלבון מוטורי רטרוגרדי, אשר מזיז מטענים, כמו למשל אוטופאגוזומים, לכיוון קצה המינוס של מיקרו-צינוריות וגוף התא.



איור 3

**קינזין**

(Kinesin)

חלבון מוטורי שמניע הובלה אקסונית של מטענים בכיוון האנטרוגרדי (לכיוון קצה האקסון).

**דינאין ציטופלסמי**

(Cytoplasmic Dynein)

חלבון מוטורי שמניע הובלה אקסונית של מטענים בכיוון הרטרוגרדי (לכיוון גוף התא).

המְכֻנָּוֶת האחידה הזו הכרחית להובלה אקסונית, מאחר שכלי הרכב, שידועים כחלבונים מוטוריים, אשר מְתַקְשְׁרִים עם מטענים ומשתמשים באנרגיה כדי להתקדם לאורך המיקרו-צינוריות, מתקדמים רק בכיוון אחד. הובלה אנטרוגרדית לכיוון קצה האקסון דורשת את החלבון המוטורי **קינזין**, שנע כלפי קצות הפלוס של המיקרו-צינוריות (איור 3C). בכיוון ההפוך, הובלה רטרוגרדית תלויה בחלבון המוטורי **דינאין ציטופלסמי**, אשר "מטייל" לכיוון קצות המינוס של מיקרו-צינוריות ולוקח חומרים חזרה לכיוון גוף התא.

**אלו מטענים מועברים, ומדוע זה חשוב?**

חלבונים מוטוריים נעים לאורך מיקרו-צינוריות כדי להסיע הרבה נוסעים. מטענים שמועברים בכיוון האנטרוגרדי הם באופן כללי שונים מאלה שמועברים בכיוון הרטרוגרדי. הסיבה לכך היא ששני התהליכים משמשים לפונקציות שונות. אולם חלק מהמטענים מועברים בשני הכיוונים, כמו למשל מיטוכונדריה, שמפיקה אנרגיה עבור תאים.

**מטענים אנטרוגרדים**

חלבונים מגיעים באלפי צורות עם מגוון רחב של פונקציות. חלבונים לעיתים קרובות נדרשים בזמנים ובמיקומים מסוימים בתוך עצבים, גם בתוך גוף התא וגם לאורך האקסון. כדי להגיע לנקודות מסוימות באקסון, כולל עד לקצה, חלבונים צריכים להיות מועברים מגוף התא, שם הם לעיתים קרובות מיוצרים, לכיוון קצות הפלוס של מיקרו-צינוריות (איור 3). חלבונים מסוימים לאורך האקסון מאפשרים לתאי עצב להגיב לסביבה המקומית. כשהחלבונים האלה לא מועברים בהצלחה והם חסרים באקסון, תא העצב אינו מסוגל לתפקד כראוי, מה שיכול לגרום להרעה במצבו ואף למותו.

שני מטענים נוספים שמועברים לכיוון קצה האקסון הם בועיות, (vesicles) שהן כמו שקים קטנים שמלאים בחלבונים ובחומרים נוספים, ומיטוכונדריה, שהם המבנים שמספקים מקור אנרגיה לתא. אם הובלת המיטוכונדריה מופרעת, לדוגמה במקרה של מחלה או על ידי תרופה, האקסון לא יכול להפיק את האנרגיה שהוא זקוק לה. זה עלול לפגוע בתפקוד תא העצב, ובמקרים חמורים יכול להוביל למותו של תא העצב.

## מטענים רטרוגרדיים

**אנדוזומים מאותתים** הם מבנים תאיים שמעבירים אותות הישרדות מקצות האקסון חזרה לגופי התא (איור 3B). כשהם מגיעים לגוף התא, האותות מהאנדוזומים האלה מסייעים עם הישרדות תאי העצב, לדוגמה על ידי הגדלת ייצור החלבונים שמסייעים לתאי עצב לתפקד ולשגשג. כשהתהליך הזה מופרע, תאי עצב נמצאים בסיכון גבוה יותר למות.

**אוטופאגוזומים** (איורים 3B,C) הם מבנים מיוחדים שמפרקים חומרים שניזוקו וחומרים בלתי רצויים בתאים. אוטופאגוזומים אוספים את חומרי הפסולת האלה מהאקסון ומעבירים אותם לגוף התא, שם מוצרי הפסולת יכולים להיות מוסרים או ממוחזרים ביעילות. כאשר הובלת אוטופאגוזומים נפגמת, חומרים מזיקים עשויים להצטבר בתאי העצב.

מחקרי מעבדה הראו שהובלה אקסונומית חשובה להתפתחות כל תאי העצב, לתפקודם ולהישרדותם. מאחר שכל כך הרבה מטענים חשובים מועברים, בעיות עם הובלה אקסונומית הן גרועות עבור תאי עצב.

## מה קורה כשהולכה אקסונומית משתבשת?

הרבה ניסויי מעבדה מצביעים על כך שכאשר הולכה אקסונומית לא פועלת כראוי, תאי העצב אינם "מרוצים" ועלולים למות. כמו כן, מחקרים מצביעים על כך שפגמים בהולכה אקסונומית עשויים להשפיע במרבית מחלות מערכת העצבים, כולל מחלת האנטיגנטון וטרשת נפוצה, שמתארות בכתבות קודמות של פרונטייר - מדע לצעירים [2, 3].

אולם חלק מהראיות המשכנעות ביותר למה שקורה כאשר הובלה אקסונומית משתבשת, ולחשיבות שלה בשמירה על תאי עצב חיים ובריאים, מגיעות ישירות מבני אדם.

המידע שנדרש כדי לייצר מיקרו-צינוריות וחלבונים מוטוריים נמצא בדנ"א, במקטעים מסוימים קצרים שנקראים גֵנִים. לעיתים המידע בגנים יכול להינזק ולגרום למה שהו שנקרא מוטציה (למידע נוסף על גנים ומוטציות, הסתכלו בהפנייה [4]). המוטציות האלה יכולות לגרום לאובדן של החלבון שגן מייצר, או לגרום לייצור של צורה פגומה של החלבון. מוטציות בגנים גורמות למגוון של מחלות.

ישנן ראיות לכך שכאשר מוטציות מתרחשות בגנים שמייצרים את המיקרו-צינוריות ואת החלבונים המוטוריים, זה יכול לגרום למחלות אנושיות שמשפיעות באופן ספציפי על מערכת העצבים [5]. עובדה זו מציעה שכאשר ההובלה האקסונומית מואטת או נפסקת כתוצאה ממוטציות בגנים האלה, הדבר משפיע על בריאות תאי העצב ויכול להוביל למחלות של מערכת

### אנדוזום מאותת

#### (Signaling Endosome)

מבנה מיוחד ש"נוסע" באופן רטרוגרדי לאורך אקסונים במטרה להעביר אותות הישרדות לגוף התא.

### אוטופאגוזומים

#### (Autophagosomes)

מבנה תא מיוחד ש"מטייל" באופן רטרוגרדי לאורך אקסונים במטרה להעביר חומרים שניזוקו וחומרים בלתי רצויים לגוף התא עבור פירוק ומחזור.



העצבים. זה ממש כמו מה שהיה קורה אם הייתם חוסמים את רשת התחבורה של לונדון ומונעים מאנשים להגיע לאן שהם צריכים להגיע – זה היה אסון!

## מסקנות

הרבה מטענים שונים מועברים למעלה ולמטה באקסונים של תאי עצב בתהליך שנקרא "הובלה אקסונית". מערכת המשלוחים הזו חשובה להתפתחותם של כל תאי העצב, לתפקודם ולהשרדותם, והיא לעיתים קרובות משתבשת במחלות שמשפיעות על מערכת העצבים.

## תודות

העבודה הזו נתמכה על ידי Research Council Career Development Award (MR/S006990/1) [JS]. המחבר רוצה להודות לד"ר שצ'יאו וולאנדרו פ. טוסוליני עבור הערות מהותיות על טיוטות כתב היד. איורים 2 ו-3 נוצרו באמצעות תוכנת BioRender (<https://biorender.com/>).

## מקורות

1. Ahuja, C. S., Khazaei, M., Chan, P., O'Higgins, M., and Fehlings, M. G. 2018. Making neurons from human stem cells. *Front. Young Minds* 6:27. doi: 10.3389/frym.2018.00027
2. Berman, T., and Bayati, A. 2018. What are neurodegenerative diseases and how do they affect the brain? *Front. Young Minds* 6:70. doi: 10.3389/frym.2018.00070
3. Caravagna, C. 2019. What is multiple sclerosis? *Front. Young Minds* 7:7. doi: 10.3389/frym.2019.00007
4. Rose, A. M. 2018. Junk DNA and cancer: why the trash in your cells is very important. *Front. Young Minds* 6:37. doi: 10.3389/frym.2018.00037
5. Sleigh, J. N., Rossor, A. M., Fellows, A. D., Tosolini, A. P., and Schiavo, G. 2019. Axonal transport and neurological disease. *Nat. Rev. Neurol.* 15:691–703. doi: 10.1038/s41582-019-0257-2

פורסם אונליין: 24 בפברואר 2022

נערך על ידי: Shekher Mohan

מנחה מדעי: Carmen Flores Nakandakare

ציטוט: Sleigh JN (2022) הובלה אקסונית: מערכת המשלוחים ששומרת על תאי העצב בחיים. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.00012-he

תורגם והותאם: Sleigh JN (2020) Axonal Transport: The Delivery System Keeping Nerve Cells Alive. *Front. Young Minds* 8:12. doi: 10.3389/frym.2020.00012

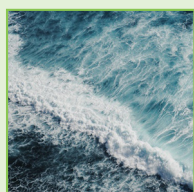
**הצהרת ניגוד אינטרסים:** המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

**COPYRIGHT © 2020 © Sleight 2022.** 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 (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.

## סוקרות צעירות

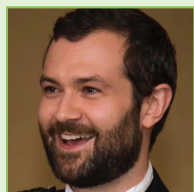
### ALINE, גיל: 12

קוראים לי Aline, אני בת 12. התחביבים האהובים עליי כוללים תיאטרון, נגינה על קלרינט, ציור וקריאה. אני מרותקת מהמיתולוגיה היוונית; הספרים האהובים עליי כוללים את הסדרות הארי פוטר ופרסי ג'קסון. בבית הספר, אני נהנית מאוד ממתמטיקה וממדע.



### ISABELLA, גיל: 12

קוראים לי Isabella ואני בת 12. נולדתי בניו-יורק ואני גרה בשווייץ. אני אוהבת אומנות, קריאת ספרים, שירה, ריקוד ונגינה על פסנתר. הספורט האהוב עליי הוא שחייה. יש לי עניין רב גם במתמטיקה, בטבע ובמדע, בפרט בכל מה שקשור לחלל, לזמן ולחומר. בעתיד, אני רוצה להיות מהנדסת אווירונאוטיקה או ארכיטקטית. אני תמיד מבקשת ללמוד עוד על העולם שסביבנו.



## הכותב

### JAMES N. SLEIGH

אני חוקר בכיר במכון קווינס סקוור לניורולוגיה ביוניברסיטי קולג' לונדון בבריטניה, ואני מנהל מעבדה קטנה שחוקרת כמה מחלות של מערכת העצבים. המטרה העיקרית שלנו היא לשפר את ההבנה לגבי מה משתבש במצבים האלה, כדי ליצור טיפולי גנים פוטנציאליים שנוכל לבחון במעבדה שלנו. \*j.sleigh@ucl.ac.uk  
orcid.org/0000-0002-3782-9045

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



הוצאת פרונטייה מדע לצעירים ישראל  
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK