

תאי הכוכב של הזיכרון - אסטרוציטים

Ron Refaeli*, Inbal Goshen

מרכז אדמונד וילי ספרא למדעי המוח (ELSC), האוניברסיטה העברית בירושלים, ירושלים, ישראל

סוקרים צעירים

7TH GRADE
ZALMAN
ARAN
JUNIOR
HIGH
SCHOOL
גיל: 12-13



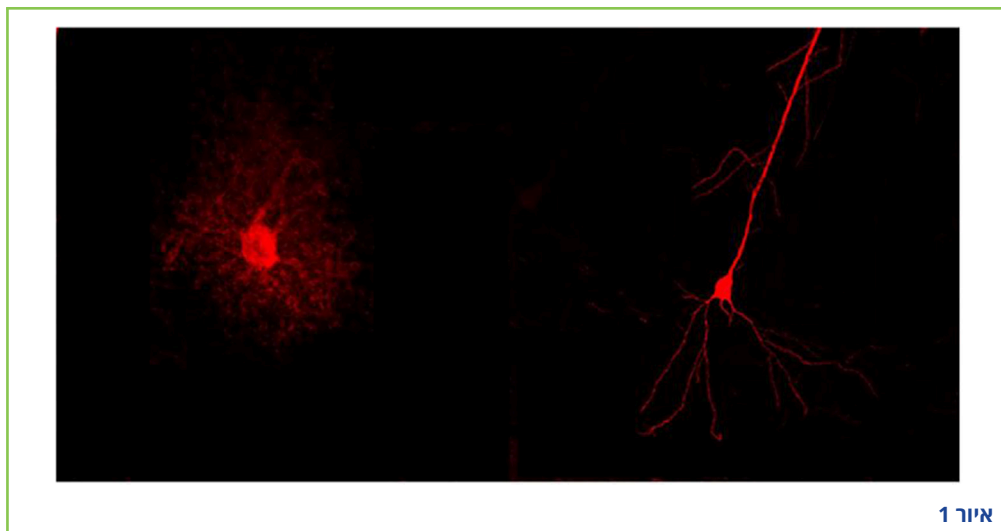
כל מה שאנו עושים (חשים, זזים, מדברים, מרגישים, זוכרים...) מסתמך על פעילותם של תאי העצב במוח, הקשרים ביניהם, ובעיקר יכולתם לשנות את חוזק הקשרים האלה. אסטרוציטים ("תאי כוכב") הם סוג שונה של תאי מוח, שנחשבו בעבר כתומכים ומאפשרים את פעילותם של תאי עצב בלבד. כלי מחקר מתקדמים שהתפתחו בשנים האחרונות מאפשרים לנו להפעיל באופן מלאכותי אוכלוסיות מסוימות של תאים (לדוגמה רק אסטרוציטים או רק תאי עצב) באזורי מוח לבחירתנו. באמצעות שימוש בכלים כאלה גילינו שהאסטרוציטים יכולים לחזק את הקשרים בין תאי עצב באופן עצמאי, ולשפר זיכרון. אנחנו מראים ששיפור זה בזיכרון נובע מיכולתם של האסטרוציטים להגביר באופן ייחודי רק את הפעילות של תאי העצב שמשותפים בלמידה. הממצאים שלנו מציעים שאסטרוציטים אינם רק תאי תמך המאפשרים זיכרון, אלא אף יכולים באופן אקטיבי לשנות ולשפר את תפקודם של תאי העצב. יכולתם של האסטרוציטים לשפר זיכרון עשויה לשרת בעתיד כבסיס לשיפור התהליכים המנטלים אשר דורשים חשיבה, כדוגמת שליפת זיכרונות.

תאי כוכב במוח

תאי עצב (נוירונים) הם אוכלוסיית התאים המוכרת ביותר במוח. הם מגיבים לגירויים, מתקשרים זה עם זה, מבצעים חישובים ומעבירים מידע על פני מרחקים ארוכים בגופנו. התקשורת בין

איור 1

תא עצב מול תא כוכב. תא עצב נבדל מאסטרוציט בין היתר במבנה החיצוני שלו. בעוד תא העצב (ימין) מאופיין בשלוחות דקות אשר יוצאות מגוף התא, האסטרוציט (שמאל) מאופיין במבנה "שיחי" מפוצל בו כל ענף מסתעף מספר פעמים וסך השלוחות נשארות יחסית קרובות לגוף התא.



איור 1

תאי עצב מאפשרת לנו לחוש, לחשוב, לדבר, להרגיש ולזוז. למעשה כמעט כל תכונה שלנו, אם מורכבת או פשוטה, תחילתה בפעילות תאי העצב במוח. תהליכים מנטליים, כמו תהליכים פשוטים יותר כדוגמת ראייה או שמיעה מיוצגים במוחנו ע"י מספר תאי עצב אשר מתקשרים האחד עם השני. ההבדל בין תהליך מוחי אחד למשנהו נשען על השאלה אילו נוירונים פעלו בשביל לייצר אותו. יכולתם של תאי העצב לשנות את חוזק הקשרים ביניהם מגדירה את הקלות בה ניתן לשנות או לעצב את אותו הקשר. תכונה זו נחשבת לתשתית של עיבוד מידע והיווצרות זיכרון. כלומר, אפשר לשנות את מאפייניו של תהליך מוחי מסוים, לדוגמה זיכרון, ע"י שינוי מאפייני הקשרים בין תאי העצב אשר אחראים לשליפתו של אותו זיכרון. אולם, תאי העצב לא נמצאים לבד (הם אפילו לא הרוב) במוח. סוגים שונים של תאי גליה (Glia, מהמילה היוונית לדבק – glue) מקיפים ותומכים בתאי העצב.

סוג עיקרי של תאי גליה הם אסטרוציטים ("תאי כוכב" ביוונית), שנקראים כך בשל צורתם (איור 1), והם מבצעים תהליכים מגוונים. אסטרוציטים נמצאים בסמיכות רבה לתאי העצב במוח (איור 2) ויכולים לחוש את הפעילות בסביבתם ולהגיב בצורה דינמית לשינויים בה. זה מאפשר להם לספק לתאי עצב יותר אנרגיה כשהם פעילים, לנקות חומרים לא הכרחיים ולהפריש הורמוני גדילה הכרחיים. בנוסף לתפקידי התמיכה האלה, אסטרוציטים יכולים לנטר ולשנות באופן ישיר את פעילות תאי העצב, ומספר מחקרים חלוציים הראו שהם הכרחיים לגמישות התקשורת העצבית וכתוצאה מכך גם לתפקוד זיכרון תקין [1].

הזיכרון ושיפורו

הזיכרונות שלנו מדריכים את התנהגותנו בהווה ובעתיד בהתבסס על חוויות העבר שלנו. הם מגדירים מי אנחנו וכיצד אנחנו חווים את העולם. במהלך למידה, בתהליך שמכונה "הקצאת זיכרון" (memory allocation), קבוצה של תאי עצב פעילים נבחרת לשרת כבסיס הפיזי שעליו מסתמך זיכרון מסוים. תאים אלו יטו לפעול מעתה ביחד, כך שבכל שליפת זיכרון קבוצת תאי העצב שנבחרה במהלך רכישת הזיכרון תופעל מחדש [2]. כלומר, שליפה של זיכרון תלויה ביכולת להפעיל מחדש את קבוצת התאים שהיו פעילים בקידודו.

תקשורת עצבית

(Neuronal communication)

העברת מידע בין נוירון אחד למשנהו בתוך רשת עצבית. לכל נוירון יש את הפוטנציאל לתקשר עם אלפי נוירונים אחרים, ועוצמת הקשר ביניהם תקבע את איכות ההשפעה שלהם האחד על השני.

הקצאת זיכרון

(Memory allocation)

תהליך בו נקבע אילו נוירונים ברשת עצבית מסוימת יאחסנו בפעילותם זיכרון מסוים.

קל ליצור הפרעות בזיכרון בתנאי מעבדה, אולם מה שמרביתנו באמת רוצים, אפילו אם הזיכרון שלנו תקין לחלוטין, זה לשפר אותו. השאיפה הזאת של חידוד הזיכרון אתגרה מדענים במשך שנים רבות. מרבית הניסיונות לשיפור תהליכי חשיבה מתמקדים בחיזוק הקשרים בין תאי העצב או שיפור הקצאת הזיכרון [2, 3].

האם זה אפשרי שאסטרוציטים, החשים את הפעילות העצבית שסביבם, יכולים להשתמש במידע הזה על מנת לחזק את אופי הקשרים ואת הזיכרון?

כיצד ניתן לחקור את תפקיד האסטרוציטים בזיכרון?

מחקרים רבים הדגימו את ההכרחיות של אסטרוציטים עבור גמישות הקשרים בין תאי העצב ועבור זיכרון באמצעות הצגת העובדה שהפרעה לפעילותם מובילה לליקויים בתפקודים האלה. בעיות שנובעות ממחסור באסטרוציטים יכולות לספר לנו על חשיבות האסטרוציט במוחנו. אולם, השיטות בהן הפעילו את התאים במעבדה היו מאד ממושכות (כל החיים), או לא לחלוטין ספציפיות עבור האסטרוציטים. כדי לחקור את יכולתם של אסטרוציטים לחדד זיכרון בחיות בעת התנהגות מסוימת, צריך למצוא דרך לשנות את פעילותם בצורה ממוקדת, מהר, ובאופן הפוך. לאחרונה, שיטות שמאפשרות הפעלה לפרק זמן קצר מאוד ולאוכלוסיית תאים ספציפית במוח פותחו עבור תאי עצב וניתן להשתמש בהן באופן דומה גם עבור אסטרוציטים (איור 2ב). שיטה אחת, שנקראת "כימוגנטיקה", מאפשרת לחוקרים להפוך אוכלוסיית תאים מסוימת לרגישה לכימיקל, שאחרת הייתה אדישה אליו. משמעות הדבר היא שניתן להשפיע באופן מבוקר רק על אוכלוסיית התאים המבוקשת, מבלי להשפיע כלל על אוכלוסיות תאים אחרות אשר נמצאות בסביבה. שיטה אחרת, שנקראת "אופטוגנטיקה", יכולה להפוך אוכלוסייה מסוימת של תאים לרגישה לאור וכך, בדומה לשיטת הכימוגנטיקה, ניתן להשפיע באופן מבוקר רק על האוכלוסייה הנ"ל. לדוגמה, באמצעות כימוגנטיקה אנחנו יכולים להפעיל אסטרוציטים באופן ממוקד מבלי להשפיע על תאי עצב, במהירות (בתוך דקות) ובאופן הפוך (ההשפעה נעלמת תוך כמה שעות). באופן דומה, אנחנו יכולים לבחור להשפיע על תאי עצב אך לא על אסטרוציטים.

באמצעות שימוש בכלים אלה חקרנו האם פעילות של אסטרוציטים אינה רק הכרחית אלא גם מספיקה כדי לגרום לשינוי הקשרים בין תאי העצב ולשפר את הביצועים החשיבתיים [4].

הפעלת אסטרוציטים לשיפור זיכרון

כאשר הפעלנו אסטרוציטים בהיפוקמפוס, אזור במוח העומד בבסיס הזיכרון, מצאנו שהם יכולים להגביר באופן עצמאי את חוזק הקשרים בין תאי העצב באזור זה (איור 3א) [4]. נדמה שהאסטרוציטים אינם רק הכרחיים ליכולתם של תאי עצב לחזק את הקשרים שלהם, אלא אף מספיקים על מנת לגרום לשינוי הזה לבדם.

בהתבסס על ממצא מפתיע זה, בדקנו לאחר מכן האם אסטרוציטים יכולים לשפר ביצועי זיכרון. לימדנו עכברים לזהות סביבה מסוימת ובחנו את הזיכרון שלהם למחרת (איור 3ב). האסטרוציטים הופעלו באופן מלאכותי במהלך הלמידה או במהלך שליפת הזיכרון, כדי לבחון את מעורבותם הן ברכישת זיכרונות והן בשליפתם. הפעלת אסטרוציטים במהלך הלמידה שיפרה באופן דרמטי את איכות שליפת הזיכרון למחרת (איור 3ג), בעוד שלהפעלת

כימוגנטיקה (Chemogenetics)

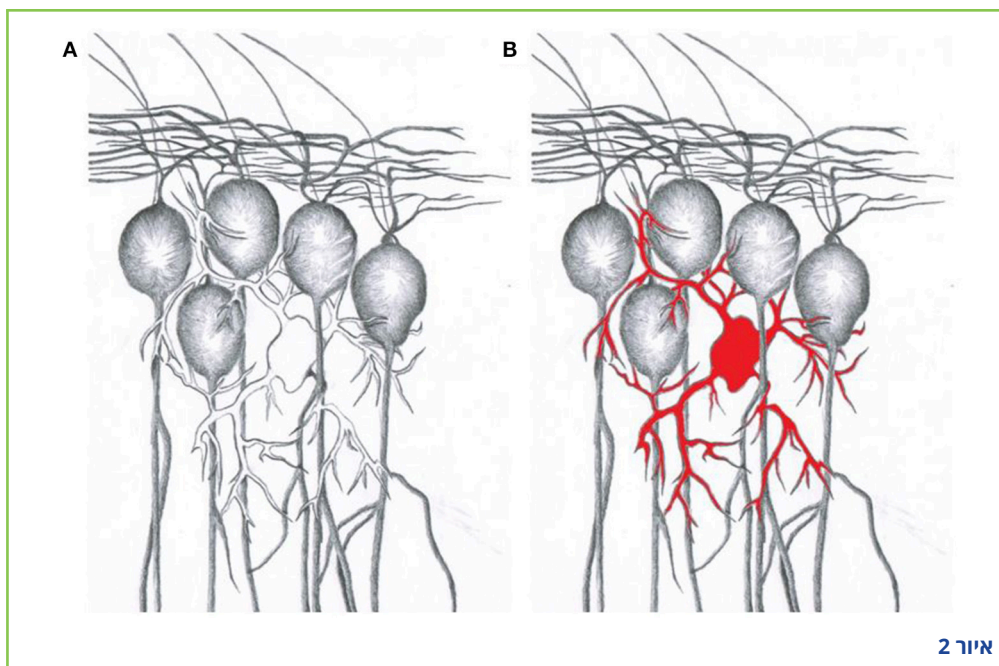
שימוש בקולטנים מלאכותיים אשר הונדסו להגיב עם מולקולות ספציפיות אשר אינן נמצאות במוח במצבו הטבעי. באמצעות אותם קולטנים ניתן להשפיע על פעילות תאים ספציפיים.

אופטוגנטיקה (Optogenetics)

שיטה המשלבת שימוש באור על מנת לשלוט בנוירונים ספציפיים. בזכות רגישות זו ניתן לשלוט בפעילות הנוירונים הללו ברקמה החיה.

איור 2

תאי הכוכב במוח. (A) אסטרוציטים ("תאי כוכב") נמצאים במגע קרוב עם תאי העצב שסובבים אותם. (B) באמצעות שימוש בהנדסה גנטית ניתן לבטא באופן ממוקד חלבונים שמאפשרים כונון באמצעות תרופות או באמצעות אור (באדום), אולם מבלי להפעיל את תאי העצב שסביבם.



איור 2

אסטרוציטים במהלך שלילת הזיכרון לא הייתה כל השפעה [4]. הממצאים האלה, ששוחזרו לאחרונה על-ידי קבוצת מחקר אחרת [5], מציעים שאסטרוציטים יכולים לשפר את רכישת הזיכרון, אולם לא את שלילתו.

הממצאים שלנו, שמראים שהפעלת אסטרוציטים גרמה לגמישות עצבית ולשלילת זיכרון טובה יותר, מעלים את ההיפותזה המפתה שאסטרוציטים מגיבים לפעילות העצבית שסביבם ומכווננים אותה באופן משמעותי, מה שמוביל לשיפור הקידוד של הסביבה שנלמדה. לחילופין, חידוד הזיכרון יכול היה להיגרם פשוט על-ידי עליה כללית בפעילות העצבית שנגרמה על-ידי האסטרוציטים, מה שיצביע על כך שאין להם תפקיד "חכם" בזיכרון. כדי לחקור את האפשרות השנייה, הפעלנו תאי עצב בהיפוקמפוס באופן ישיר (במקום אסטרוציטים). הפעלה עצבית במהלך למידה לא חידדה את הזיכרון (איור 3ג). לעומת זאת, היא גרמה לליקוי חמור בזיכרון [4]. זה מראה שעליה כללית בפעילות העצבית לא יכולה להסביר את שיפור הזיכרון שנגרם על-ידי אסטרוציטים, אלא שהתאים הללו מבצעים תפקיד מתוחכם יותר בתהליך הלמידה.

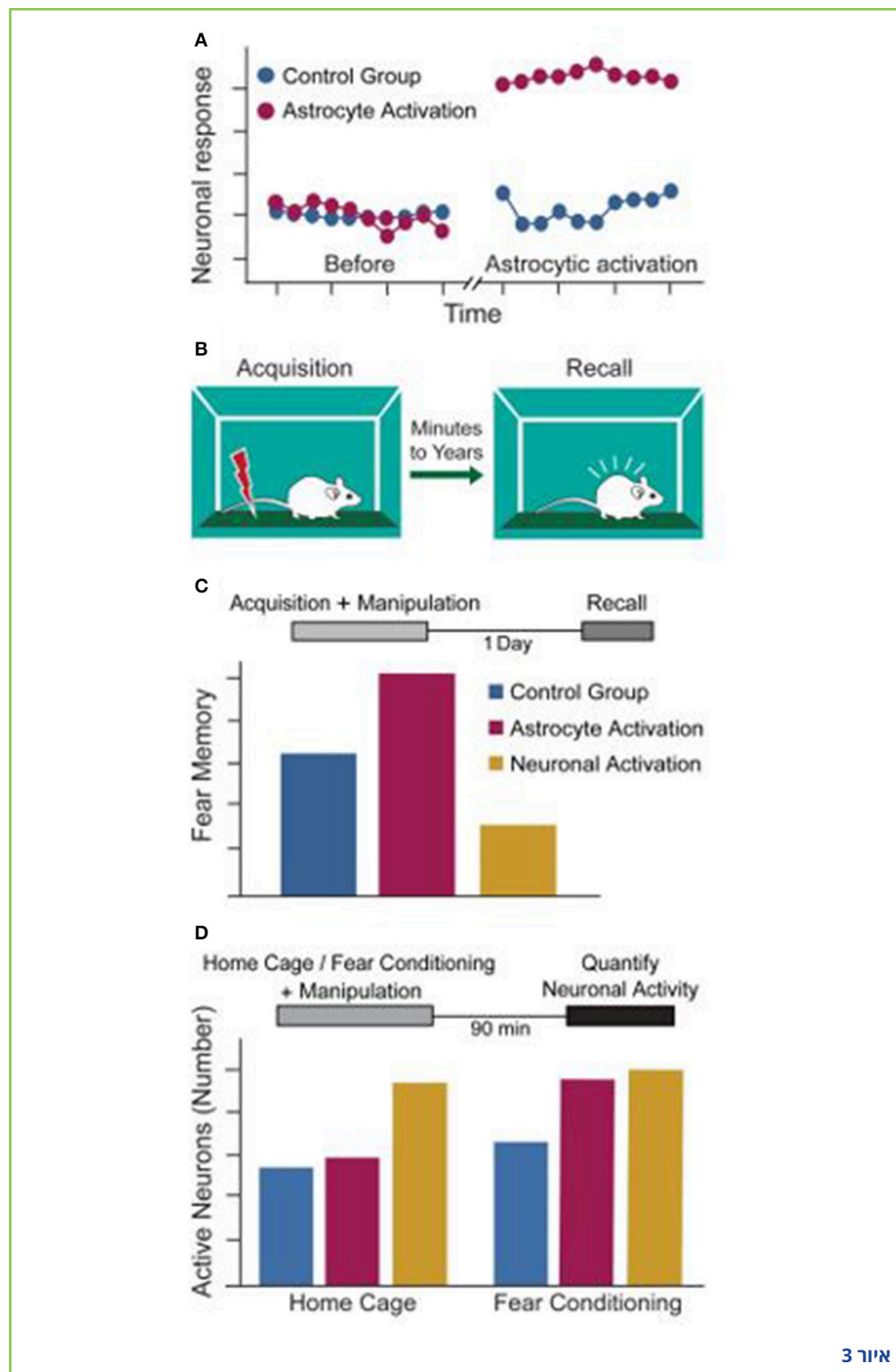
אסטרוציטים משפיעים על תאי עצב רק במהלך הלמידה

מדוע הפעלת האסטרוציטים מחדדת את הזיכרון בעוד שהפעלה עצבית דומה פוגמת בו? מחקרים קודמים הראו שקבוצה קטנה של תאי עצב שפעילים במהלך רכישת הזיכרון היא בעלת סבירות גבוהה יותר להיות חלק ממכלול התאים שתומכים בזיכרון שנוצר, וששלב מאוחר יותר יהיו חלק מפתח בשליפת אותו זיכרון. אם נשפיע על אוכלוסיית תאי עצב קטנה זו אשר פעילה בזמן רכישת הזיכרון, ונגביר את פעילותה לפני הלמידה, נוכל לשפר את הזיכרון [2, 3].

כדי להראות ששיפור תהליך החשיבה אשר נגרם על-ידי אסטרוציטים הוא לא רק תוצאה של עליה כללית בפעילות העצבית, אלא נובע מתגובה מותאמת של האסטרוציטים לפעילות של

איור 3

אסטרוציטים לשיפור זיכרון. הפעלת אסטרוציטים מבירה את חוזק הקשרים בין תאי עצב, כפי שניתן לראות בתגובה העצבית המועצמת לקלט נתון. משמאל: לפני הפעלת האסטרוציטים אין הבדל בין שתי הקבוצות. מימין: אחרי הפעלת האסטרוציטים, התגובה העצבית של התאים שסביב האסטרוציטים שהופעלו (בארגמן) גבוהה מתגובת התאים בקבוצת הביקורת שבה לא הופעלו אסטרוציטים (בכחול), לגירוי זהה. (B) ניתן למדוד זיכרון בעכברים באמצעות התנית פחד. בשיטה הזאת עכברים לומדים לקשר בין סביבה חדשה לבין שוק חשמלי קל. כאשר הם נחשפים מחדש לסביבה זו, העכברים יפגינו פחד אפילו בהיעדר שוק חשמלי. (C) הפעלת אסטרוציטים (בארגמן) במהלך רכישת זיכרון משפרת את שליפת זיכרון הפחד למחרת, בעוד שהפעלת תאי עצב (בצהוב) פוגמת בשליפה, בהשוואה לקבוצת הביקורת (בכחול). (D) הפעלת אסטרוציטים מכווננת את הפעילות העצבית באופן תלוי מטלה. בפרט, היא הגדילה את מספר תאי העצב הפעילים רק כאשר צומדה ללמידה של התנית פחד. הפעלה עצבית ישירה מעלה את מספר תאי העצב הפעילים ללא קשר למטלה.



תאי העצב שסובבים אותם, ערכנו את הניסוי הבא: הפעלנו רק את האסטרוציטים או את תאי העצב בשתי קבוצות עכברים - קבוצה אחת שרכשה זיכרון וקבוצה אחרת שלא חוותה כל חוויה משמעותית ורק נשארה בכלוב הבית המוכר שלה. לאחר מכן מדדנו את מספר תאי העצב הפעילים בכל קבוצה. הפעלת האסטרוציטים באופן מלאכותי (אופטוגנטי או כימוגנטי) הגבירה את הפעילות העצבית רק כאשר התרחשה במקביל ללמידה, אולם לא כשבוצעה

בעכברים שנשארו בכלוב הבית (D3). לעומת זאת, הפעלה עצבית גרמה לעליה במספר תאי העצב הפעילים ללא קשר לאימון, גם בקבוצת הלמידה וגם בקבוצת העכברים שנותרו בכלוב הבית [4].

תוצאותינו מראות שהפעלת אסטרוציטים מגבירה את הפעילות העצבית באופן שהוא תלוי מטלה רק כשהיא מקושרת ללמידה, מה שמוביל לשיפור בהקצאת הזיכרון אשר מוביל לשיפור הזיכרון עצמו. מצד שני, הפעלה ממוקדת של תאי עצב גורמת לעליה לא סלקטיבית בפעילות, ללא קשר לחוויות החיצונית, מה שפוגם בהבחנה בין פעילות חשובה ופעילות לא רלוונטית, וכך גם פוגם בזיכרון.

מסקנות ופוטנציאל עתידי

ממצאנו מראים כי אסטרוציטים יכולים לגרום לגמישות בקשרים בין תאי העצב ולשפר את הזיכרון. לפיכך ניתן להציע כי לאסטרוציטים יש יכולת לחשב באופן עצמאי מידע תלוי-מטלה (כדוגמת זיכרון) בהתבסס על הפעילות העצבית בסביבתם ולהשתמש בכך על מנת לכוון באופן אופטימלי את המעגל העצבי. במילים אחרות, אסטרוציטים אינם רק תאי תמך שמאפשרים לתא העצב לבצע תהליכי חשיבה מורכבים, אלא למעשה יכולים לשנות ולשפר באופן אקטיבי את תפקודן של רשתות עצביות, אותן קבוצות תאי עצב אשר מהוות את בסיס חוויותינו.

יכולתם של האסטרוציטים לשפר את רכישת הזיכרון עשויה להיות בעלת השלכות קליניות חשובות עבור טיפולים בהפרעות ביכולות החשיבה. היתרון העיקרי של שימוש בכוון אסטרוציטי עבור המטרה הזאת היא שמיקוד ההשפעה (הגברת פעילותם של תאי עצב פעילים בלבד) מושג באמצעות האסטרוציטים ולא באמצעות שיטת ההפעלה המלאכותית, מה שמאפשר תרגום פשוט יחסית ליישומים בתחום הפרמקולוגיה.

מקורות

1. Araque, A., Carmignoto, G., Haydon, P. G., Oliet, S. H., Robitaille, R., and Volterra, A. 2014. Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron*. 81:728–39. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.007
2. Josselyn, S. A., Kohler, S., and Frankland, P. W. 2015. Finding the engram. *Nat. Rev. Neurosci.* 16:521–34. doi: 10.1038/nrn4000
3. Lee, Y. S., and Silva, A. J. 2009. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 10:126–40. doi: 10.1038/nrn2572
4. Adamsky, A., Kol, A., Kreisel, T., Doron, A., Ozeri-Engelhard, N., Melcer, T., et al. 2018. Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. *Cell*. 174:59–71.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.002
5. Mederos, S., Hernández-Vivanco, A., Ramírez-Franco, J., Martín-Fernández, M., Navarrete, M., Yang, A., et al. 2019. Melanopsin for precise optogenetic activation of astrocyte-neuron networks. *Glia* 67:915–34. doi: 10.1002/glia.23580

פורסם אונליין: 09 ביולי 2020

נערך על ידי: dan Segev, Hebrew University of Jerusalem, Israel

ציטוט: Refaeli R and Goshen I (2020) תאי הכוכב של הזיכרון - אסטרוציטים. Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2020.00040-he

תורגם והותאם:

Refaeli R and Goshen I (2020) The Star Cells of Memory—Astrocytes. Front. Young Minds 8:40. doi: 10.3389/frym.2020.00040

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

COPYRIGHT © 2020 © Refaeli and Goshen 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 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**13-12, 7TH GRADE ZALMAN ARAN JUNIOR HIGH SCHOOL**

אנחנו 36 תלמידים מכיתה ז', עתודה מדעית טכנולוגית ו-38 תלמידים מכיתה ז', כיתת מופ"ת מראשון לציון.

הכותבים**RON REFAELI**

דוקטורנט במעבדתה של ד"ר ענבל גושן שבאוניברסיטה העברית. לשם הבנת פעילות המוח למדתי במסלול הפסיכו-ביולוגיה והניורוביולוגיה שבאוניברסיטה העברית. מחקרי מתמקד בשאלה כיצד תאים שונים במוח עובדים בשיתוף פעולה בכדי לייצר זיכרונות *ron.m.refaeli@gmail.com

INBAL GOSHEN

חוקרת במרכז ספרא למדעי המוח באוניברסיטה העברית. אני מתעניינת בקשר שבין פעילות המוח להתנהגות, ולכן למדתי דוקטורט משולב בניורוביולוגיה ובפסיכולוגיה, וכדי לרכוש כלים חדשים לחקר המוח עשיתי את מחקר הפוסט-דוקטורט שלי בביו-הנדסה. בשנים האחרונות אני חוקרת עם הסטודנטים שלי את תפקידם של סוגי תאים שונים במוח בזיכרון. במקביל אני גם מגדלת ארבעה ילדים ובזמני החפשי מנגנת איתם.



Hebrew version
provided by

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

