

## מהם אנדוקנבינואידיים ומה תפקידם במוח?

Rajamani Selvam<sup>1\*</sup>, Vinita Bharat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>המרכז להערכה ולחקר סמים, מנבאל המזון והתרופות האמריקאי, סילבר ספרינג, מרילנד, ארצות הברית  
<sup>2</sup>המחלקה לנוירוכיורגיה, אוניברסיטת סטנפורד, סטנפורד, קליפורניה, ארצות הברית

### סוקר צעיר

RAFE  
גיל: 15



### היפוקמפוס (Hippocampus)

אזור במוח שדומה בצורתו ל"סוסון ים", ולכן הוא נקרא היפוקמפוס.

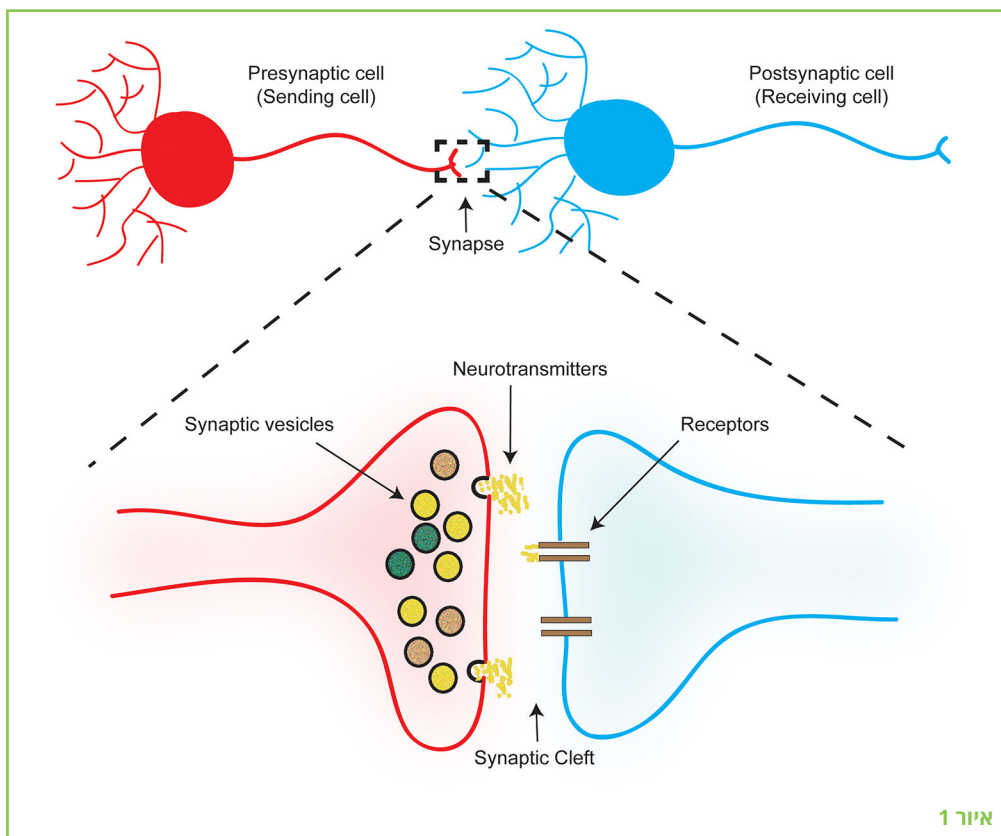
המוח שלנו מייצר זיכרונות ומאחסן אותם. האם אתם יודעים כיצד תאי המוח מתקשרים זה עם זה במטרה לאחסן זיכרונות? כל תא במוח (שנקרא גם נוירון) "מדבר" עם נוירונים אחרים במוח. הנוירונים האלה משחררים כימיקלים שנקראים מוליכים עצביים אשר מאפשרים לתאי המוח לתקשר, ומסייעים באחסון הזיכרון. ביקשנו להבין כיצד גורם גידול שנקרא "גורם נוירטרופי מוחי" (BDNF - brain-derived neurotrophic factor) מסייע לתקשורת בין נוירונים באזור ההיפוקמפוס במוח, כאשר זיכרונות נוצרים ומאוחסנים שם. מצאנו שמולקולת BDNF מתקשרת עם אנדוקנבינואידיים, שהם רכיבים של מריחואנה, כדי לסייע לתקשורת שבין תאים במוח.

דמיינו שאתם נוסעים לאורך כבישים נופיים, מוקפים בצבעי שלכת, או אוכלים את הגלידה האהובה עליכם בזמן שהיא נוספת בצדי הגביע ביום חם! האם מוחכם חזר לזמן שבו חוויתם חוויות כאלה? מה אתם חושבים שסייע לכם לזכור את האירועים האלה?

זהו הזיכרון שלכם! במוח ישנם כמה אזורים מתמחים שמבצעים מטלות שונות, כמו למשל הליכה, דיבור, או שמיעה. **ההיפוקמפוס** הוא אזור במוח שאחראי על אחסון הזיכרונות שלנו. ממש כמו אזורים אחרים במוח, ההיפוקמפוס מורכב מתאי מוח שנקראים נוירונים. האם ידעתם שנוירונים "מדברים" זה עם זה באופן שוטף באמצעות הדעות שונות שיכולות להשפיע על

**איור 1**

**ניורונים "מדברים" זה עם זה דרך סינפסות.** סינפסה מכילה תא פרה-סינפטי ותא פוסט-סינפטי. לתא פרה-סינפטי יש בועיות שמכילות מוליכים עצביים. המוליכים העצביים האלה נקשרים לקולטנים שנמצאים בתא הפוסט-סינפטי.



תהליכים שונים, כמו זיכרון ויצירתיות? בואו נלמד על האופן שבו הניורונים האלה מתקשרים, ואלו מולקולות ואותות יכולים להשפיע על התקשורת העצבית הזו.

**ניורונים במוח מדברים זה עם זה באמצעות כימיקלים הנקראים מוליכים עצביים**

ניורונים יכולים לשלוח מידע, לעבדו ולקבלו מניורונים אחרים דרך אותות חשמליים וכימיים. תקשורת בין תאי עצב מתרחשת באמצעות מבנים שנקראים סינפסות. סינפסות הן האזורים שבהם שני ניורונים נפגשים. כדי שתקשורת תתרחש בסינפסה, אנו צריכים אות, ושיהיה ניורון בכל אחד מצידי הסינפסה. אחד התאים האלה נקרא תא פרה-סינפטי, וזהו התא ששולח את האות. התא מהצד השני של הסינפסה, זה שמקבל את האות, נקרא תא פוסט-סינפטי (איור 1). הניורונים שולחים הודעות שנקראות מוליכים עצביים. מוליכים עצביים הם אותות כימיים שמתקשרים את המידע, והם נמצאים בתוך התא הפרה-סינפטי, או התא השולח. מוליכים עצביים ממוקמים במבנים דמויי-כדור שנקראים בועיות סינפטיות, שהן קצת כמו בלונים. בלונים מלאים באוויר, בעוד שהבועיות האלה מלאות במוליכים עצביים. כשאתם מוכנים לפוצץ בלון, אתם יכולים לחורר אותו עם מחט, נכון?

באופן דומה, כאשר אותות מוכנים להישלח, הבועיות נפתחות ומשחררות את המוליכים העצביים לתוך מרווח זעיר בין הניורונים, שנקרא **מרווח סינפטי**. מוליכים עצביים נקשרים למולקולה בתא הפוסט-סינפטי באמצעות קולטנים. הקולטנים נמצאים בתא הפוסט-סינפטי, או בתא המקבל (איור 1).

**מרווח סינפטי (Synaptic Cleft)**

המקום שבו מתרחש השחרור של האות.

שנים הרבה סוגים שונים של מוליכים עצביים, אולם מוליך עצבי אחד שמעניין אותנו הוא חומצה גאמא-אמינובוטירית, או GABA. GABA הוא מוליך עצבי מרסן, שאפשר לחשוב עליו בתור ה"בלמים של המוח", מאחר שהוא מאט את הפעילות המוחית, ומסייע לנו לישון ולהפחית חרדה ועקה. ללא המוליכים העצביים המרסנים, המוח היה חווה פעילות רבה מדי ולא היה מסוגל לתפקד באופן תקין.

שנים סוגים שונים של מוליכים עצביים שפועלים קצת אחרת ממה שתיארנו. המוליכים העצביים הבלתי שגרתיים האלה לא מאוחסנים בבוטות עצביות, והם יכולים להיות מיוצרים לפי הצורך. חלק מהם נושאים הודעות בכיוון ההפוך – מהתאים הפוסט-סינפטיים המקבלים, חזרה לתאים השולחים. אנדוקנבינואידים הם דוגמה ל**שליחים אחורנית**.

אנדוקנבינואידים הם אחד הרכיבים הפעילים במריחואנה. אנדוקנבינואידים הם ליפידים (שומן) שממלאים תפקיד חשוב בתקשורת עצבית במוח [1]. אולם הכימיקלים האלה לא קיימים רק בצמח המריחואנה. האם ידעתם שמוחכם יכול לייצר אנדוקנבינואידים באופן טבעי? האנדוקנבינואידים מיוצרים לפי דרישה, ונקשרים לקולטני הקנבינואידים שלהם (CB1) כדי להשתתף בתקשורת עצבית [1].

## דרך פעולתם של אנדוקנבינואידים במוח

כדי להסביר את התפקיד של אנדוקנבינואידים, ראשית אנו צריכים להכיר מולקולה אחרת, שנקראת גורם ניוורטרופי מוחי (BDNF). ידוע ש-BDNF משפיעה על התקשורת בין תאי עצב. BDNF נקשרת לקולטן שלה, קולטן טרופומיוזין קינאז B (TrkB). חוקרים הראו ש-BDNF יכולה לגרום לירידה בשחרור של GABA, ולכן להתערב במערכת הבלמים של המוח. במחקרנו הקודם, הראינו ש-BDNF נקשרת לקולטני TrkB בתא הפוסט-סינפטי (התאים שמקבלים הודעות), ובדרך כלשהי שולחת הודעות חזרה אל התא הפרה-סינפטי (התאים ששולחים הודעות), ובכך מאותתת לתאים הפרה-סינפטיים להפחית את כמות ה-iGABA שהם משחררים. זו דרך די לא שגרתיית לנוירונים לתקשר זה עם זה, ולכן רצינו להבין את התהליך הזה טוב יותר. חשוב לציין שאנו מתעניינים בשאלות האם אנדוקנבינואידים, שהם שליחים אחורנית, ממלאים תפקיד בתהליך? ומהי ההשפעה של BDNF שמתרחשת דרך שליחים אחורנית? שיערנו שאולי BDNF גורמת לייצור של אנדוקנבינואידים שמסייעים להפחתה נוספת של רמות ה-GABA בהיפוקמפוס.

## כיצד בחנו את השערתנו על אנדוקנבינואידים?

כדי להתייחס לשאלותינו, בחרנו להתבונן על סוג מיוחד של תאים בהיפוקמפוס, שנקראים **ניורונים פירמידליים CA1**. בחרנו את התאים האלה מאחר שריכוז גבוה של BDNF והקולטן שלה TrkB נמצאים באזור הזה. כדי לבחון את השערתנו, השתמשנו בשיטה שנקראת **אלקטרופיזיולוגיה** של חתך, במטרה למדוד את הפעילות של התאים בעכברים (איור 2). הקרבנו את העכברים וניתחנו את מוחותיהם, בעודנו חותכים את המוח לפיסות עבות [2].

ניורונים פירמידליים CA1 זהו בכל פיסה באמצעות מיקרוסקופ. לאחר מכן, חוררנו את התאים הפירמידליים CA1 באמצעות אלקטרודת זכוכית במטרה לגרות תגובות, שסייעו לקבוע

### שליחים אחורנית (Retrograde Messengers)

האות משוחרר על ידי תא פוסט-סינפטי או התא המקבל, ומתקדם חזרה אל התא הפרה-סינפטי.

### ניורונים פירמידליים CA1 (CA1 Pyramidal Neurons)

להיפוקמפוס יש כמה תת-אזורים; CA1 הוא אחד מהם. יש ניורונים שדומים לצורת פירמידה, ולכן קוראים להם ניורונים פירמידליים.

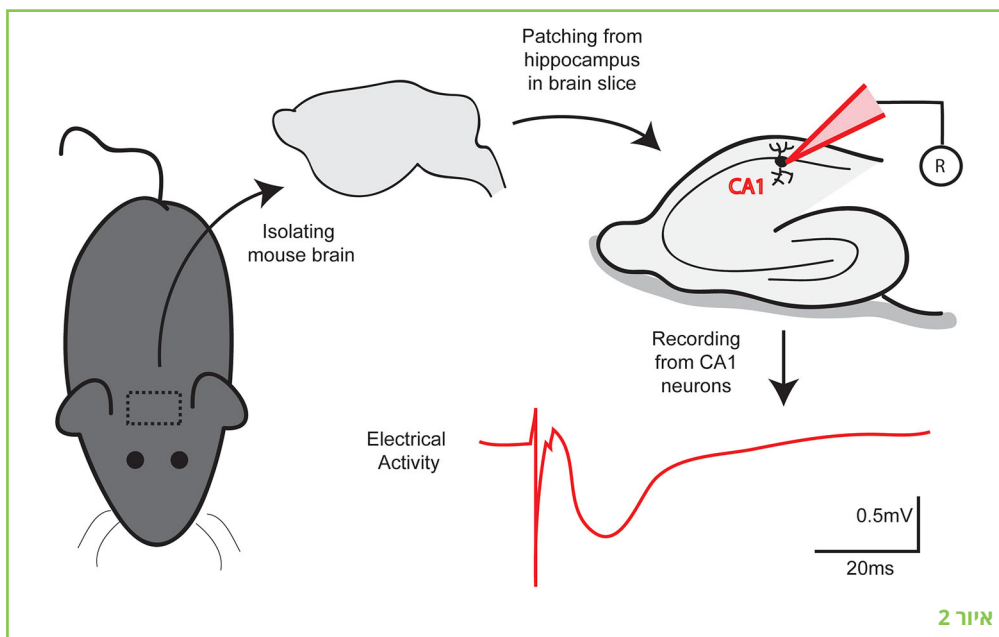
### אלקטרופיזיולוגיה (Electrophysiology)

"אלקטרו" מתייחס לזרם חשמלי, ו"פיזיולוגיה" מתייחסת להתבוננות בתפקוד של אורגניזם.

**איור 2**

**אלקטרופיזיולוגיה של**

**חתכים.** מוח העכבר בודד מהחיה. יצרנו חתכים עבים של מוח העכבר. זיהינו את הנוירונים הפירמידליים של CA1 בחתכים באמצעות מיקרוסקופ, והשתמשנו באלקטרודת זכוכית כדי לחורר את הנוירונים באזור המוגדר. הפעילות החשמלית של הנוירונים נרשמה דרך האלקטרודה.



**איור 2**

את הפעילות החשמלית של הנוירונים. באמצעות הצעד הזה, מדדנו ראשית את הפעילות החשמלית של תאים ללא נוכחות של תרופות, מה שאנו מכנים קו בסיס. לאחר מכן, טיפלנו בנוירונים עם תרופות שחוסמות BDNF או קולטנים של אנדוקנבינואידיים במטרה לראות כיצד החומרים האלה שינו את הפעילות החשמלית בנוירונים. לדוגמה, הוספת BDNF ואנדוקנבינואידיים לנוירונים תפחית את הפעילות החשמלית, בעוד שחסימת קולטני BDNF לא תגרום לכל הפחתה בפעילות החשמלית של הנוירונים.

**מה מצאנו?**

באמצעות הניסויים שתיארנו, מצאנו ש-BDNF אכן נסמכת על אנדוקנבינואידיים כדי לגרום להפחתה בשחרור של GABA מנוירונים פירמידליים CA1 בהיפוקמפוס. בנוכחות של BDNF, הפעילות החשמלית בנוירונים פחתה, ולכן הפחיתה את שחרור ה-GABA. אולם כאשר חסמנו את הקולטנים של BDNF, כבר לא ראינו את ההפחתה בשחרור ה-GABA. באופן דומה, כאשר חסמנו קולטנים של אנדוקנבינואידיים, לא ראינו את הירידה בשחרור ה-GABA שמצביעה על כך שה-BDNF אכן מנחה את הייצור של אנדוקנבינואידיים. בין האנדוקנבינואידיים השונים שקיימים במוח, זיהינו את **2-arachidonoylglycerol** בתור סוג של אנדוקנבינואיד שמיוצר על ידי נוירונים בתהליך הזה [3].

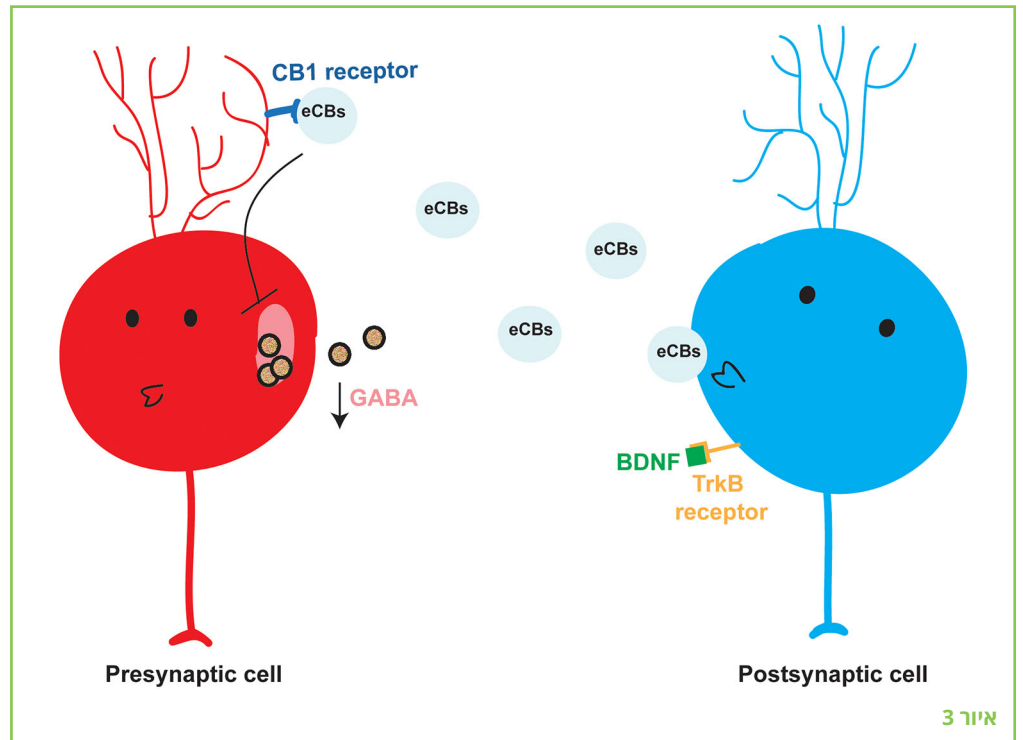
לסיכום, כאשר BDNF נוכחת היא שולחת הודעה מהתאים הפוסט-סינפטיים המקבלים, ומתקדמת חזרה אל התאים הפרה-סינפטיים השולחים. ההודעה מתבצעת בשני שלבים: (i) BDNF נקשרת לקולטן שלה, TrkB, ו-(ii) הנחיה לשחרור של אנדוקנבינואידיים. האנדוקנבינואידיים המשוחררים "מטיילים" חזרה אל התא הפרה-סינפטי, שם הם נקשרים לקולטן CB1. התוצאה הכוללת של האינטראקציה הזו היא הפחתה בשחרור של GABA מהתא הפרה-סינפטי (איור 3).

**(2-arachidonoyl-glycerol)**

סוג של אנדוקנבינואיד שמיוצר על ידי מערכת העצבים שלנו לפי דרישה.

**איור 3**

סיכום התוצאות: BDNF נקשרת לקולטני TrkB בתא המקבל ששולח הודעה לייצור של אנדוקנבינואידים (eCBs). אנדוקנבינואידים משוחררים נקשרים לקולטני CB1 בתא השולח או בתא הפרה-סינפטי, והוא מנחה להפחית את השחרור של המוליך העצבי GABA.



**מדוע המחקר הזה חשוב?**

במשך עשרות שנים, חוקרים חקרו את האפקט הישיר של מולקולה בודדת (ולא כמה מולקולות), ואת ההשפעה שלה על תקשורת עצבית. בהקשר הזה, המחקר שלנו חשוב מאחר שהוא שופך אור על האינטראקציות בין מולקולות שונות, וכיצד הן יכולות להשפיע על התקשורת בין נוירונים. דרך עבודתנו, הראינו ש-BDNF מתקשרת עם תאים דרך אנדוקנבינואידים, באופן לא מסורתי, כדי להפחית שחרור של GABA על ידי נוירונים [3]. בזמן שהידע שלנו על האופן שבו המולקולות האלה משפיעות על תקשורת מתחזק, אנו יכולים להבין את ההשפעה של הגורמים האלה בתהליכים שונים, כמו היווצרות של זיכרון, אחסון ושליפה ממנו.

**תרומות המחברות**

RS כתבה את היד ו-VB עיצבה את כל האיורים. RS ביצעה את העבודה הזו כחלק מתזת הדוקטורט שלה במרכז לבריאות של אוניברסיטת קונטיקט, פרמינגטון, קונטיקט.

**מאמר המקור**

Selvam, R., Yeh, M. L., and Levine, E. S. 2019. Endogenous cannabinoids mediate the effect of BDNF at CA1 inhibitory synapses in the hippocampus. *Synapse* 73:e22075. doi: 10.1002/syn.22075

## מקורות

1. Lu, H. C., and Mackie, K. 2016. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol. Psychiatry* 79:516–25. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028
2. Segev, A., Garcia-Oscos, F., and Kourrich, S. 2016. Whole-cell patch-clamp recordings in brain slices. *J. Vis. Exp.* 112:e54024. doi: 10.3791/54024
3. Selvam, R., Yeh, M. L., and Levine, E. S. 2019. Endogenous cannabinoids mediate the effect of BDNF at CA1 inhibitory synapses in the hippocampus. *Synapse* 73:e22075. doi: 10.1002/syn.22075

פורסם אונליין: 23 ביוני 2022

נערך על ידי: Fanli Jia

מנחה מדעי: Seydanur Tikir

**ציטוט:** Selvam R and Bharat V (2022) מהם אנדוקנבינואידים ומה תפקידם במוח? *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.00127-he

**תורגם והותאם:** Selvam R and Bharat V (2020) What Are Endocannabinoids? What Do They Do in the Brain? *Front. Young Minds* 8:127. doi: 10.3389/frym.2020.00127

### הסתייגות

לאנדוקנבינואידים יכולה להיות השפעה חיובית או שלילית על תקשורת עצבית כתלות בכמה גורמים, כמו למשל אזור המוח, סוג תאי המוח וסוג המוליכים העצביים. לכן, מהותי לשקול את ההשפעה שיש לאנדוקנבינואידים בהקשר המסוים ולא בהקשר כללי.

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

**COPYRIGHT** © 2020 © Selvam and Bharat 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 (המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה). השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

## סוקר צעיר

**RAFE, גיל: 15**

Rafe הוא תלמיד השנה השנייה שהולך למכון Packer Collegiate. יש לו תשוקה להרבה תחומים במדע ובמתמטיקה, והוא גם נהנה לשחק כדורגל.



## הכתבות

### RAJAMANI SELVAM

Rajamani Selvam עשתה את הדוקטורט שלה במדעי המוח. היא מנסה להתקבל למלגה של מחקר רגולציה במנהל המזון והתרופות האמריקאי. היא מתקשרת מדע שמבטאת את עצמה דרך מדיומים שונים בתור עורכת פרילנס, כותבת ומאייירת. היא תומכת ויוצרת מודעות לחקר המוח באמצעות השתתפות בפעילויות אקטיביות והנגשת מדע בבתי ספר יסודיים ותיכונים. היא גם מנחה תלמידים דרך אקדמיית Freedom Employability, שם היא מספקת הדרכת קריירה. מחוץ למדע, היא אומנית והיא נהנית מטיולי פנאי. \*rajamaniselvam@gmail.com

### VINITA BHARAT

Vinita Bharat היא חוקרת פוסט-דוקטורנטית במחלקה לניורוכירורגיה באוניברסיטת סטנפורד, ארצות הברית. היא נהנית להיות מדענית, ובמקביל פיתחה תיאבון לתקשורת מדע לקהל רחב יותר. במטרה לייצג מדע בדרך כיפית ופשוטה, תוך שימוש בעפרונות הרישום שלה ובחוש הומור, היא הקימה פלטפורמה שנקראת "Fuzzy Synapse" (<http://fuzzysynapse.com>). מה שהיא הכי אוהבת לעשות דרך הפלטפורמה הזו הוא לצמצם את הפערים בייצוג מדע והבנתו באמצעות איורים וקריקטורות. היא אדם כיפי, נלהב וסקרן, עם תשוקה לטיולים, והיא אוהבת חגיגות וחיוכים.

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



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל  
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK