

מיטוכונדריה בפגיעה מוחית: נוגדי חמצון מצילים את המצב!

Maha Tabet^{1†}, Samar Abdelhady^{1,2†}, Nour Shaito¹, Marya El-Kurdi¹, Hiba Hasan^{1,3},
Reem Abedi¹, Nawara Osman¹, Riyad El-Khoury⁴, Abdullah Shaito^{5*}, Firas Kobeissy^{1*}

¹המחלקה לביוכימיה ולגנטיקה מולקולרית, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה האמריקאית של בירות, בירות, לבנון

²הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת אלכסנדריה, אלכסנדריה, מצרים

³המחלקה לאנטומיה ולביולוגיה של התא, אוניברסיטת יוסטוס לייביג בגייסן, גייסן, גרמניה

⁴המעבדה לאבחון עצבי-שרירי, המחלקה לפתולוגיה ולרפואת מעבדה, המרכז הרפואי של האוניברסיטה האמריקאית של בירות, בירות, לבנון

⁵המחלקה למדעי הביולוגיה והכימיה, האוניברסיטה הלבנונית הבינלאומית, בירות, לבנון

סוקרים צעירים

IAGO

גיל: 13



NOVA

גיל: 8



אם אי פעם נחבטתם בראשכם, ייתכן שחוויתם פגיעה מוחית טראומטית (TBI). TBI היא נזק מוחי שנגרם על ידי כוח חיצוני. בטווח הארוך, TBI עשויה להחליש את יכולתו של אדם לחשוב, ללמוד, או לזכור. במאמר זה, נלמד כיצד המיטוכונדריה, מבנים זעירים בתוך התאים שלנו, אחראים חלקית על ההשפעות השליליות של TBI. מיטוכונדריה מייצרים את מרבית האנרגיה שהתאים שלנו צריכים כדי לתפקד כראוי. אולם יש לכך מחיר: ייצור אנרגיה מלווה בשחרור של חומרים מזיקים, כמו למשל מיני חמצן תגובתי (ROS). ROS יכולים להזיק לרכיבים בתוך התאים שלנו, ואפילו להוביל למוות תאי. ב-TBI, מיטוכונדריה שניזוקו מייצרים כמויות גדולות של ROS. תרופות שנקראות נוגדי חמצון עשויות להגן על המוח לאחר TBI, כיוון שנוגדי חמצון יכולים להרוס ROS. אך אל תשתמשו בתרופות האלה ללא התוויה רפואית!

מהי פגיעה מוחית טראומטית?

האם אי פעם נחבטתם בראשכם? סביר להניח שכן. מוחכם רגיש לפגיעות שיכולות להתרחש בזמן שאתם עושים ספורט, אם אתם נופלים לא טוב, או אם אתם מעורבים בתאונת דרכים. ההשפעות האלה עשויות לגרום לנזק במוח, שנקרא **פגיעה מוחית טראומטית (TBI)**. פגיעות TBI יכולות להיות ברמות חומרה שונות. TBI חמורה גורמת לנזק הרב ביותר למוח. TBI בינונית היא ה-TBI השכיחה ביותר, והיא בדרך כלל לא גורמת לתסמינים קבועים. אולם אם אתם חווים פגיעת TBI בינונית חוזרת, התסמינים עלולים להישאר. TBI עשויה להשפיע על כמה תפקודים מוחיים לרבות יכולתו של אדם לחשוב, להתרכז, ללמוד ולזכור דברים. בטווח הארוך, פגיעת TBI בינונית חוזרת עשויה גם להגדיל את הסיכויים למחלות מסוימות שנגרמות על ידי מוות של התאים העיקריים במוח, שנקראים **ניורונים**. מבנים זעירים בתאים שלנו, שנקראים **מיטוכונדריה**, אחראים באופן חלקי על ההשפעות ארוכות הטווח האלה של TBI [1].

מהם מיטוכונדריה?

מיטוכונדריה הם מבנים מיוחדים שנמצאים בתוך כל תאי הגוף. התפקיד העיקרי של מיטוכונדריה הוא ייצור האנרגיה שהתאים שלנו צריכים כדי לתפקד. מיטוכונדריון מורכב מממברנה חיצונית שמקיפה מרחב אשר מכיל את הממברנה הפנימית. הממברנה הפנימית מקיפה חלל פנימי, שנקרא מטריצה. הממברנה הפנימית מכילה את היסודות שאחראים על ייצור אנרגיה.

חשבו על מיטוכונדריה בתור ספקי כוח לתאים שלנו. בדומה לגנרטורים אמיתיים שמשחררים מזהמים בזמן שהם מייצרים כוח, מיטוכונדריה מייצרים גם חומרים מזיקים כתוצרי לוואי. בין תוצרי הלוואי המזיקים האלה ישנם **מיני חמצן תגובתי (ROS)**. ROS יכולים לתקשר עם רכיבים בתאים שלנו, ולהזיק להם. לתא יש כמה מערכות שמגינות עליו מעודף של ROS. אחת ממערכות ההגנה כוללת חומרים שנקראים **נוגדי חמצון**. נוגדי חמצון יכולים לשלוט על כמויות עודפות של ROS, או להסירן. תחת תנאי לחץ, כמו למשל TBI, מיטוכונדריה שניזוקו יכולים לייצר כמויות עצומות של ROS. מערכת נוגדי החמצון המגינים נעשית מוצפת, ונכשלת בהרסת ה-ROS העודפים. כתוצאה מכך, הרבה רכיבי תא עשויים להינזק, מה שעלול להוביל למוות של התא [2] (איור 1).

תפקיד המיטוכונדריה במהלך פגיעה מוחית טראומטית

החבטה בראש היא כוח מכאני שמוביל ל-TBI. חשבו על כך בתור כוח שמאתחל את הנפילה של שורת אבני דומינו. אחרי החבטה בראש, מתרחשת סדרה של אירועים במוח. במקרה של TBI, הכוח המכאני גורם ראשית לנזק ולפגיעה לניורונים ועשוי, מאוחר יותר, לגרום למוותם. הכוח המכאני גם מוביל לשחרור האבנורמלי של מולקולות שנקראות **מוליכים עצביים**, המשמשים לתקשורת בין תאים במוח. כאשר מוליכים עצביים משוחררים, הם מפילים עוד אבן דומינו: הם גורמים לשחרור אבנורמלי של חומרים מסוימים בתוך תאי העצב אשר, בתורם, גורמים למיטוכונדריה להגביר את הייצור של ROS. לאחר מכן, ROS מתקשרים עם כמה רכיבים בתוך תאי העצב, ומזיקים להם. נזק לרכיבים תאיים מוביל לפגיעה בתפקוד התאי. תוצאה אחת

פגיעה מוחית טראומטית (Traumatic Brain Injury)

נזק שנגרם למוח על ידי חבטה בראש.

ניורון (Neuron)

סוג התא העיקרי במוח. הם משמשים לתקשר הודעות בתוך המוח, ובין המוח לבין איברים אחרים בגוף.

מיטוכונדריה (Mitochondria)

מבנים שנמצאים בתאים שלנו ואחראים על ייצור האנרגיה שהתאים שלנו צריכים.

מיני חמצן תגובתי (Reactive Oxygen Species)

חומרים שמויצרים על ידי התאים שלנו. ROS, ברמות גבוהות מאוד, יכולים לתקשר עם רכיבים בתוך התאים, ולהזיק להם.

נוגדי חמצון (Antioxidant)

מולקולות שיכולות להיות מיוצרות על ידי בני אדם או להימצא בטבע, כמו למשל בפירות. הן יכולות להגן על התאים כנגד השפעות של ROS.

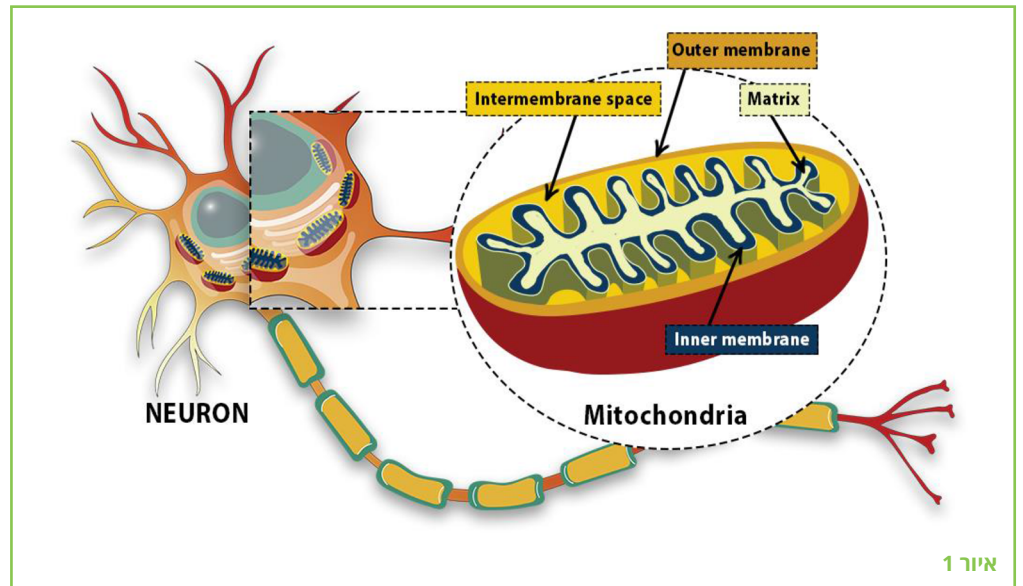
מוליך עצבי (Neurotransmitter)

מולקולה שמשמשת לתקשורת בין ניורונים.

איור 1

מהם מיטוכונדריה?

מיטוכונדריה הם (mitochondria) איברונים שנמצאים כמעט בכל התאים שלנו, כולל בנוירונים (neurons). מיטוכונדריון מורכב מממברנה חיצונית (outer membrane), חלל בין-ממברנלי (intermembrane space), ממברנה פנימית (inner membrane) וחלל במרכז, שנקרא מטריצה (matrix). מיטוכונדריה אחראים על ייצור האנרגיה שהתאים שלנו צריכים.



דלקת

(Inflammation)

תגובה ביולוגית הגנתית שמתחילה תחת תנאים מזיקים, כמו למשל סטרס (עקה). זוהי דרך אחת שבה הגוף נלחם בזיהום, בפציעה, או במחלה. היא מערבת תאים חיסוניים, כלי דם ומולקולות רבות בתוך התאים.

של הנזק היא **דלקת** במוח. תאים פגועים מתוכנתים למות [3], ומוות של תאי מוח הוא הבעיה העיקרית ב-TBI (איור 2).

נוגדי חמצון: מצילים את המצב!

ROS הם אחד הגורמים העיקריים לחוסר תפקוד של נוירונים, ולמותם במהלך TBI. אם מדענים יכולים להפחית את כמות ה-ROS במוח, הם עשויים להיות מסוגלים להפחית את התסמינים של TBI. נוגדי חמצון יכולים לפעול כמו ספוג שסופג את הכמויות המזיקות של ROS, ולגרום להם להיות לא פעילים. היכולת הזו של נוגדי חמצון להפחית את הכמויות המזיקות של ROS במוח, מונעת מ-ROS להזיק לנוירונים.

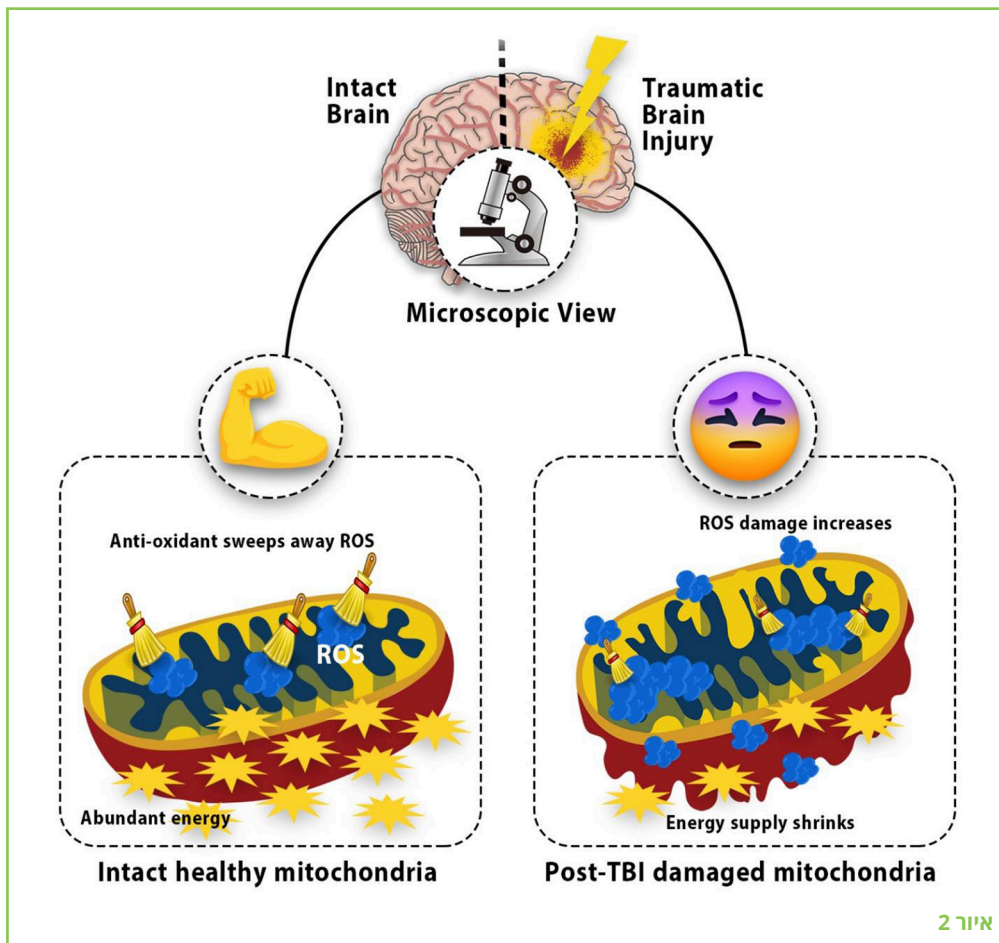
אם כן, איפה אנו מוצאים את נוגדי החמצון האלה? חלק מנוגדי החמצון נמצאים באופן טבעי בתאים שלנו. אולם אחרי TBI, זמינותם של נוגדי החמצון עשויה לקטון, ונוגדי החמצון הטבעיים שלנו נעשים מוצפים. נוגדי חמצון נוספים יכולים להיות מסופקים מחוץ לגופנו (נוגדי חמצון חיצוניים) בצורה של תרופה או תוסף תזונה, ובחלק מנוגדי החמצון החיצוניים האלה נעשה שימוש בטיפול ב-TBI. מדענים אפילו מצאו דרכים לכונן את נוגדי החמצון האלה למיטוכונדריה. זה חשוב מאחר שמיטוכונדריה הם המקור העיקרי ל-ROS. לדוגמה, במעבדה שלנו, השתמשנו בנוגד חמצון חזק שנקרא MitoQ לטיפול ב-TBI. MitoQ מחובר למולקולות מכוונות מיוחדות שיכולות לקחת את נוגדי החמצון ישירות למיטוכונדריה, שם ה-ROS נוצרים. זה מגדיל את היעילות של תרופת ה-MitoQ [3, 4].

האם גיבורים יכולים להפוך לנבלים?

דרך אחרת להסתכל על נוגדי חמצון היא לדמיין אותם בתור גיבורים שרודפים אחרי נאשמים (ROS), ומכניסים אותם לכלא כדי להציל את התא.

איור 2

מיטוכונדריה ב-TBI.
 במיטוכונדריות תקינים, נוגדי חמצון מסייעים לשמור על מיטוכונדריה במצב בריא, ועל רמות האנרגיה בתא נורמליות. אולם ב-TBI, ROS מיוצרים בכמויות גדולות ונוגדי החמצון מוצפים. המיטוכונדריה ניזוקים וייצור האנרגיה פוחת.



איור 2

איור 3

האם גיבורים יכולים להפוך לנבלים? למרות העובדה שהם יכולים להגן על ניורונים מפני ROS מזיקים, הוכח שצריכה עודפת של נוגדי חמצון עשויה לגרום למחלות חמורות, כמו למשל סרטן. לכן, איננו צריכים לקחת נוגדי חמצון ללא אישורם של רופאים.



איור 3

כמו הרבה דברים בחיים, נדרש איזון כשזה נוגע ללקיחת נוגדי חמצון. צריכת נוגדי חמצון רבים מדי יכולה להיות מסוכנת. אם הם נלקחים במינונים גדולים, במיוחד כאשר רמות ה-ROS נורמליות, נוגדי חמצון עשויים להפוך רעילים עבור התא. צריכה עודפת שלהם עשויה להגביר את ייצור ה-ROS במקום להפחית אותו. נוגדי חמצון עודפים עלולים גם להגדיל את השכיחות של מחלות מסוימות לרבות סרטן. לכן, צריך ליטול נוגדי חמצון באופן זהיר ותחת התוויה מתאימה מרופאים. איננו רוצים שהגיבורים שלנו יהפכו לנבלים! [5, 6] (איור 3)

מסקנות

פגיעות מוחיות טראומטיות הן שכיחות מאוד. הכרחי למצוא עבון טיפול כדי להגביל את ההשלכות השליליות שלהן. מיטוכונדריה הם מבנים שאחראים על ייצור אנרגיה בתוך התאים שלנו. ב-TBI, מיטוכונדריה נפגעים ומייצרים כמויות מסוכנות של ROS – זה יכול להוביל לנזק, ואפילו למוות של נוירונים במוח. נוגדי חמצון עשויים לייצג פתרון להפחתת כמויות עודפות של ROS, ולהפחית את הנזק של TBI. מדענים פיתחו דרכים לכוון נוגדי חמצון מסוימים למיטוכונדריה במטרה להגדיל את היעילות של התרופות האלה. אף על פי שנוגדי חמצון זמינים ללא מרשם, תמיד חשוב לקבל ייעוץ רפואי לפני צריכת התרופות החזקות האלה.

מקורות

1. Available online at: <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/index.html> (accessed July 28, 2020).
2. Cooper, G. M. 2000. *Mitochondria. The Cell: A Molecular Approach. 2nd Edn.* Sunderland, MA: Sinauer Associates.
3. Cheng, G., Kong, R., Zhang, L., and Zhang, J. 2012. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies. *Br. J. Pharmacol.* 167:699–719. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02025.x
4. Oyewole, A. O., and Birch-Machin, M. A. 2015. Mitochondria-targeted antioxidants. *FASEB J.* 29:4766–71. doi: 10.1096/fj.15-275404
5. Mendelsohn, A. R., and Larrick, J. W. 2014. Paradoxical effects of antioxidants on cancer. *Rejuven. Res.* 17:306–11. doi: 10.1089/rej.2014.1577
6. Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., et al. 2014. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed. Res. Int.* 2014:761264. doi: 10.1155/2014/761264

פורסם אונליין: 29 בספטמבר 2022

נערך על ידי: Robert T. Knight

מנחה מדעי: Susana Martinez-Conde

ציטוט: Tabet M, Abdelhady S, Shaito N, El-Kurdi M, Hasan H, Abedi R, Osman N, El-Khoury R, Shaito A and Kobeissy F (2022) Mitochondria in Brain Injury: Antioxidants to the Rescue! *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2020.510817-he

תורגם והותאם: Tabet M, Abdelhady S, Shaito N, El-Kurdi M, Hasan H, Abedi R, Osman N, El-Khoury R, Shaito A and Kobeissy F (2020) Mitochondria in Brain Injury: Antioxidants to the Rescue! *Front. Young Minds* 8:510817. doi: 10.3389/frym.2020.510817

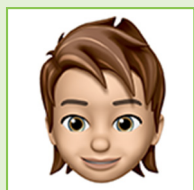
הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהיעדר כל קשר מסחרי או כלכלי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

Tablet, Abdelhady, Shaito, El-Kurdi, Hasan, Abedi, 2022 © 2020 © **COPYRIGHT** Osman, El-Khoury, Shaito and Kobeissy. 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

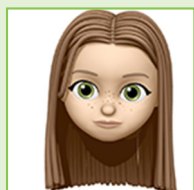
IAGO, גיל: 13

קוראים לי Iago ואני בכיתה ז'. המקצועות האהובים עליי הם כתיבה, מתמטיקה, לימודי חברה ומדע. התחביבים שלי הם משחק, D&D ולחמה מזויפת בחרבות. אני חושב שחשוב שמדענים יכתבו לילדים, כך שילדים יוכלו ללמוד לחשוב בצורה מהותית ולשאול שאלות על האופן שבו העולם פועל. אימא ואבא שלי הם מדענים "משוגעים" מאחר שהם תקעו קלף משחק במוח בתור טריק קסם - מזל שהמוח היה עשוי גליל!



NOVA, גיל: 8

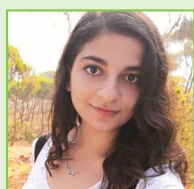
קוראים לי Nova, ואני בכיתה ג'. המקצועות האהובים עליי הם כתיבה, מדע, לימודי חברה וקריאה. כשאגדל, ארצה להיות ארכיטקטית מאחר שאני אוהבת אומנות וגם בנייה. אני חושבת שחשוב שילדים יהיו סקרנים כדי שיוכלו ללמוד. אלברט איינשטיין אמר שאין לו מוח מיוחד, אלא שהוא היה סקרן לגבי אופן פעולת היקום, לכן הוא הלך ולמד, כדי שיוכל להבינו.



הכותבים

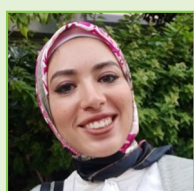
MAHA TABELT

עשיתי תואר שני במדעי המוח במרכז לחקר מדעי המוח באוניברסיטה הלבנונית, וביצעתי את פרויקט התואר השני שלי במחלקה לביוכימיה ולגנטיקה מולקולרית באוניברסיטה האמריקאית של ביירות (AUB). הפרויקט שלי בחן את התפקיד של מיטוכונדריה ולחץ חמצוני בפגיעה מוחית טראומטית (TBI), תוך מיקוד בבחינת טיפולים נוגדי חמצון אפשריים. נוסף על אהבתי למחקר, אני אוהבת לקרוא, לצייר ולכתוב.



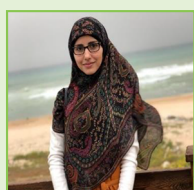
SAMAR ABDELHADY

אני רופאה. עשיתי את ההתמחות המחקרית שלי במעבדה של דוקטור Kobeissy באוניברסיטה האמריקאית של ביירות (AUB), וחקרתי פגיעה מוחית טראומטית (TBI) באמצעות מודלים של חיות. בזמני הפנוי, אני אוהבת לצייר איוורים מדעיים ואומנות של המוח ולצפות בסרטים שעוסקים במוח. מאחר שאני עובדת שעות ארוכות בישיבה ליד שולחן, אני נהנית לטייל כדי לשמור על גופי בכושר.



NOUR SHAITO

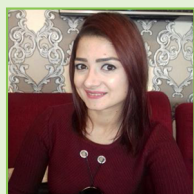
כיום אני סטודנטית לתואר שני בגנטיקה ובבריאות באוניברסיטה הלבנונית. המחקר הנוכחי שלי עוסק בהשפעות של פגיעה מוחית טראומטית חוזרת ברמות ההתנהגותית והפרוטאומית. בהמשך, אצטרף למעבדה של דוקטור Firas Kobeissy באוניברסיטה האמריקאית של ביירות, ואתמקד בטיפול בפגיעה מוחית טראומטית באמצעות תאי גזע בשילוב עם תרופות. אני שואפת לרכוש ניסיון נוסף בתחום של מדעי המוח, ולמצוא טיפולים מוחיים מונעים למחלות מוח ניווניות.





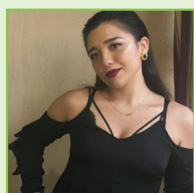
MARYA EL-KURDI

עשיתי תואר ראשון במדעי המעבדה הרפואית באוניברסיטה האמריקאית של ביירות (AUB). רכשתי ניסיון עבודה של שנתיים בתחום הזה לפני שהתחלתי תואר שני בביוכימיה ובגנטיקה מולקולרית ב-AUB. פרויקט התזה שלי, שנעשה במעבדה למדעי המוח על מודל חיות של פגיעה מוחית טראומטית, כלל מחקרים מולקולריים והתנהגותיים.



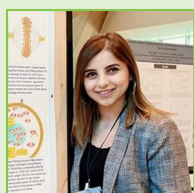
HIBA HASAN

אני סטודנטית לדוקטורט באוניברסיטת גייסן. בעבר, התנדבתי במחלקה לביוכימיה ולגנטיקה מולקולרית באוניברסיטה האמריקאית של ביירות. המעבדה מתמקדת בהבנת הבסיס הפתולוגי של פגיעות מוחיות, ובוחנת טיפולים מבוססי תאים ומבוססי תרופות לפגיעות מוחיות טראומטיות. יש לי תואר שני בביוכימיה עם התמחות באימונולוגיה, שבו חקרתי פעילויות נוגדות דלקת ונוגדות חמצון של סוכנים טבעיים שונים במחלות אוטואימוניות. אני מקווה להמשיך לדוקטורט ולהתמקד בבסיס האימונופתולוגי של לקויות אוטואימוניות, ומקווה למצוא תרופה למחלות כאלה.



REEM ABEDI

אני סטודנטית לתואר שני במדעי המוח במרכז לחקר מדעי המוח באוניברסיטה הלבנונית. אני מתכננת לעשות את פרויקט המחקר לתואר השני שלי במחלקה לביוכימיה ולגנטיקה מולקולרית באוניברסיטה האמריקאית של ביירות (AUB), תחת הנחייתו של דוקטור Firas Kobiessy. הפרויקט שלי יבחן את הקשר שבין מיטוכונדריה לבין לחץ חמצוני בפגיעה מוחית טראומטית.



NAWARA OSMAN

אני סטודנטית לבנונית למחקר שעושה תואר שני בביוכימיה באוניברסיטה האמריקאית של ביירות (AUB), וכיום אני מבצעת את פרויקט התזה שלי במעבדה של דוקטור Kobeissy, שבו אני מתמקדת בהיבטים התנהגותיים, מולקולריים ונירופורטאומים של זעזועי מוח חוזרים. עשיתי את התואר הראשון שלי בביוכימיה באוניברסיטה הבינלאומית הלבנונית. אני שואפת לעשות דוקטורט, ולקחת חלק בהישגים עתידיים במדע.



RIYAD EL-KHOURY

כיום אני עובד במחלקה לפתולוגיה ולרפואת מעבדה באוניברסיטה האמריקאית של ביירות. תחומי המחקר שלי מתמקדים בקשר שבין המחלות האלה לבין חוסר תפקוד של מיטוכונדריה. אכן, כיום ידוע שהפרעות בפעילויות של מיטוכונדריה ממלאות תפקיד מרכזי במחלות רבות, בפרט במחלות שמשפיעות על המערכות העצביות-שריריות והנירולוגיות.



ABDULLAH SHAITO

עשיתי את הדוקטורט שלי באוניברסיטת טקסס סאות'וסטרן בדאלאס (טקסס, ארצות הברית), שם חקרתי אינטראקציה של מיקרוביוטה עם תאי מעיים. כיום, אני פרופסור באוניברסיטה הבינלאומית הלבנונית (ביירות, לבנון). פרויקטי המחקר הנוכחיים שאני עובד עליהם כוללים שימוש בתאי גזע לטיפול ב-TBI, ותקשורת תא-תא שמתרחשת בסוגי סרטן שונים. אני גם מלמד כמה קורסים בביוכימיה ולסטודנטים לתואר ראשון. שלחו לי אימייל כשתתקבלו לקולג' ותמצאו סיוע בקורסים שלכם בביוכימיה. *abdshaito@gmail.com



FIRAS KOBEISSY

אני מדען מוח עם ניסיון רב בפגיעת מוח ניסיונית. אני פרופסור במחלקה לביוכימיה באוניברסיטה האמריקאית של ביירות. עשיתי את הדוקטורט שלי באוניברסיטת פלורידה בתחום של מדעי המוח. המחקר הנוכחי שלי מתמקד בזיהוי סמנים ביולוגים עבור הרעלת שימוש יתר בתרופות, ובניוירופוטאומיקה של פגיעה מוחית טראומטית. אני חבר במרכז לחקר נירופאוטאומיקה וסמנים ביולוגים במרכז לפגיעה מוחית טראומטית במכון מוח על שם מקנייט באוניברסיטת פלורידה. *firasko@gmail.com

†מחברים אלו תרמו לעבודה זו בצורה שווה.

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