



## מקצבים יומיים של גופנו והשעון הביולוגי

Tamar Shochat<sup>1</sup>, Eran Tauber<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> החוג לסיעוד, הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות, אוניברסיטת חיפה, חיפה, ישראל  
<sup>2</sup> החוג לביולוגיה אבולוציונית וסביבתית אוניברסיטת חיפה

### סוקר צעיר

ORI  
גיל: 12



סיבוב כדור הארץ סביב צירו יוצר מחזוריות של יום ולילה המתבטאת בשינויים ברמות האור והטמפרטורה. לאורך האבולוציה, צמחים ובעלי חיים פיתחו מנגנוני הסתגלות למחזורים אלה, ומראים אף הם מחזוריות יממתית. בבעלי חיים ובבני אדם תהליכים פיזיולוגיים והתנהגותיים מראים מחזוריות יממתית שמונעת על ידי שעון ביולוגי מרכזי במוח ושעונים משניים בכל הגוף. המנגנון המולקולרי של השעון הביולוגי מורכב מרשת גנטית של חלבונים, שיוצרת תנודות יומיות. בהיעדר חשיפה לשינויים באור בין יום ולילה, השעון הביולוגי מייצר מחזורים ארוכים או קצרים מ-24 שעות, המכונים מחזורים צירקדיאניים. מנגנון עצבי המעביר מידע על רמת התאורה החיצונית לשעון הביולוגי במוח גורם להתאמת מחזור השעון לסביבה החיצונית. השעון הביולוגי נועד לצפות ולהכין את הגוף לשינויים סביבתיים בעוד מועד. אולם העולם המודרני יצר שיבושים בתזמון השעון כתוצאה מתאורה חשמלית, טיסות לאזורי זמן שונים, ועבודה בשעות הלילה. המחקר הכרונוביולוגי עוסק בהבנת מנגנוני הפעולה של השעון הביולוגי בתנאים שונים, ואת השפעתו על בריאות האדם.

### פתיחה

תהליכים שחוזרים על עצמם, כמו גלים שעולים ויורדים, יוצרים מקצב המתאפיין בזמן מחזור קבוע. סיבוב כדור הארץ סביב עצמו יוצר את התופעה של יום ולילה במחזוריות של 24-שעות.

מחזוריות זו גורמת לשינויים סביבתיים במהלך היום, כמו למשל ברמות האור והטמפרטורה. זה לא מפתיע אם כן, שלאורך האבולוציה, המחזוריות היומית הייתה גורם משמעותי שאליה הסתגלו בע"ח וצמחים. ואמנם, תהליכים רבים בגופנו מראים תנודות יומיות, וכוללים מדדים פיזיולוגיים כמו טמפרטורת הגוף, לחץ הדם, ורמות הורמונים שונים. לדוגמה, הפרשת הורמון המלטונין (הורמון השינה) מגיעה לשיאה בשעות הלילה המאוחרות ונעצרת בשעות הבוקר, בעוד שבשעות הבוקר ריכוז הורמון הקורטיזול מגיע לשיאו. גם הריכוז של חלבונים רבים בגופנו מראה תנודות יומיות. כולנו עדים למחזורים בני יממה גם בתהליכים רגשיים והתנהגותיים שאנו חווים, כגון רמות הערנות והריכוז, יכולת הלמידה, והמחזוריות היומית של ערות ופעילות במהלך היום ושינה בלילה.

## השעון הביולוגי יוצר מקצבים יומיים

מה מניע את המקצבים היומיים בגופנו? אפשרות אחת היא שגופנו מגיב לשינויים המחזוריים בסביבה. העלייה בעוצמת האור עם הזריחה גורמת לנו להתעורר, והחשיכה בלילה גורמת לעלייה במלטונין שמאפשר שינה. הסבר חלופי הוא שקיים מנגנון פנימי בגוף, המייצר את המקצב היומי ללא תלות בשינויים סביבתיים. כיצד נבחין בין שני המנגנונים האלה? בשנת 1962 ערך מדען צרפתי בשם מישל סיפרא ניסוי על עצמו. הוא התגורר במשך חודשיים במערה בהרי האלפים, ללא חשיפה לאור יום, עם טמפרטורה קבועה, וללא ידיעה אם בחוץ יום או לילה. הוא חי באוהל, עם תאורה מלאכותית ומחובר למכשירים שעקבו אחרי פעילות גופו. תוצאות הניסוי (איור 1) הראו תבנית פעילות יומית מחזוריות מסודרת, כאשר ההבדל המשמעותי היה שבתנאי המערה הוא התעורר בכל יום כחצי שעה מאוחר יותר. למעשה, היממה שלפיה הוא חי נמשכה 24.5 שעות. המסקנה העיקרית הייתה שיש בגופנו שעון פנימי, שאינו תלוי בתנודות של הסביבה. שעון זה יוצר מקצבים יומיים, בעלי מחזור ארוך מעט מ-24 שעות, בהיעדר רמזי זמן סביבתיים. בתנאים רגילים, כאשר אנו חשופים לאור השמש, מחזור השעון שלנו מתקצר ל-24 שעות בדיוק.

הניסוי של סיפרא, שזכה לכינוי 'איש המערות' קיבל פרסום רב, אך לאנשי מדע שעשו ניסויים דומים בבעלי חיים וצמחים, קיומו של השעון הביולוגי כבר היה ידוע. השעון קיבל את השם **השעון הצירקדיאני** משתי המילים ביוונית, "צירקה" (בערך) ו"דיאם" (יום). השעון הצירקדיאני קיים כמעט בכל קבוצות החיים על כדור הארץ, ביונקים, חרקים, צמחים, פטריות ואף בחיידקים. זמן המחזור של השעון שונה ביצורים שונים (ואף בין פרטים באותו המין) ויכול להיות קצר או ארוך מ-24 שעות.

היכולת לייצר מקצבים יומיים קיימת בתאים, רקמות, ואיברים שונים בגוף. שעונים אלה, המכונים **שעונים פריפריאליים** (היקפיים), נשמעים לשעון המרכזי, שממוקם בבסיס המוח באזור שנקרא **הגרעין העל תצולבתי**. זה אזור קטן בגודל של גרגר אורז, הכולל כ-20,000 תאי עצב. ניסויים בעכברים אשר בהם הוציאו את הגרעין העל תצולבתי ע"י ניתוח הראו שההתנהגות של העכברים לא נפגעת במיוחד, למעט העובדה שהם מאבדים את היכולת לשמור על מקצב יומי בתנאי מעבדה של חושך מתמשך.

### שעון צירקדיאני (Circadian Clock)

מערכת ביולוגית היוצרת מקצבים בתהליכים פיזיולוגיים וביוכימיים בעלי מחזוריות השונה מעט מ-24 שעות. המערכת מבוססת על רשת של חלבונים המשפיעים זה על זה בתוך התא, וכן פעולה הדדית של תאים שונים. השעון המרכזי נמצא במוח **בגרעין העל תצולבתי** במוח. דוגמאות למקצבים צירקדיאנים כוללות מחזור ערות/שינה, טמפרטורת הגוף, והפרשת ההורמון מלטונין.

### שעונים פריפריאליים (Peripheral Clocks)

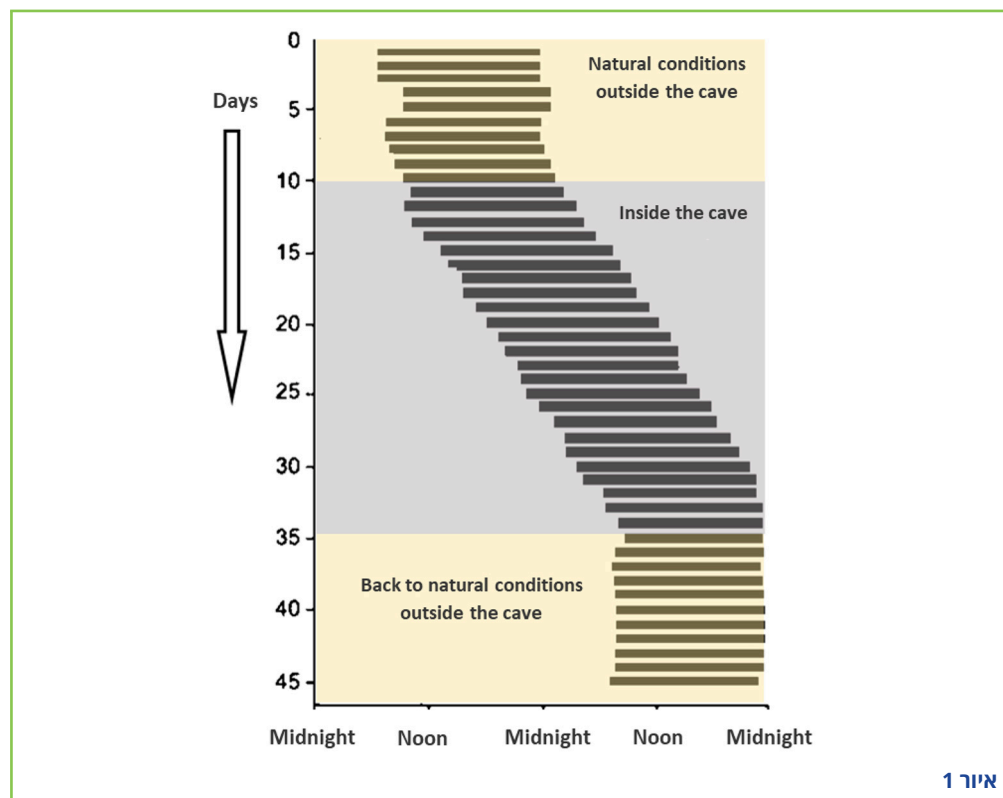
שעונים אלה נמצאים בתאים, רקמות ואיברים בכל הגוף. הם מקבלים מידע מהשעון המרכזי במוח וממקורות פנימיים וחיצוניים אחרים. לדוגמה, זמן ארוחות מסנכרנים את השעון בכבד, כליות והלב. היחסים בין השעונים הפריפריאליים לשעון המרכזי הם כמו בין התזמורת והמנצח שלה.

### גרעין על-תצולבתי (Suprachiasmatic Nucleus (SCN))

אזור קטן במוח הכולל כ-20,000 תאי עצב המתפקדים יחד כשעון המרכזי. הגרעין העל תצולבתי נמצא בהיפותלמוס מעל האזור שבו עצבי הראיה מהעניניים מצטלבים (ומכאן שמו).

## איור 1

ניסוי המערה של מישל סיפרא. האיור מראה את הפעילות היומית מתחילת הניסוי (למעלה) כאשר כל יום מתואר מתחת ליום שלפניו. הקו העבה מסמל את זמן הערות. עשרת הימים הראשונים (1-10) ועשרת הימים האחרונים (35-45) התקיימו בתנאים טבעיים מחוץ למערה, ולכן הפעילות מסונכרנת לשעון של 24 שעות. בזמן השהות במערה הפעילות משקפת את זמן המחזור של השעון הצירקדיאני שהוא כ-24.5 שעות (ולכן נראית כאלכסון היורד ימינה).



איור 1

## למה בכלל צריך את השעון הצירקדיאני?

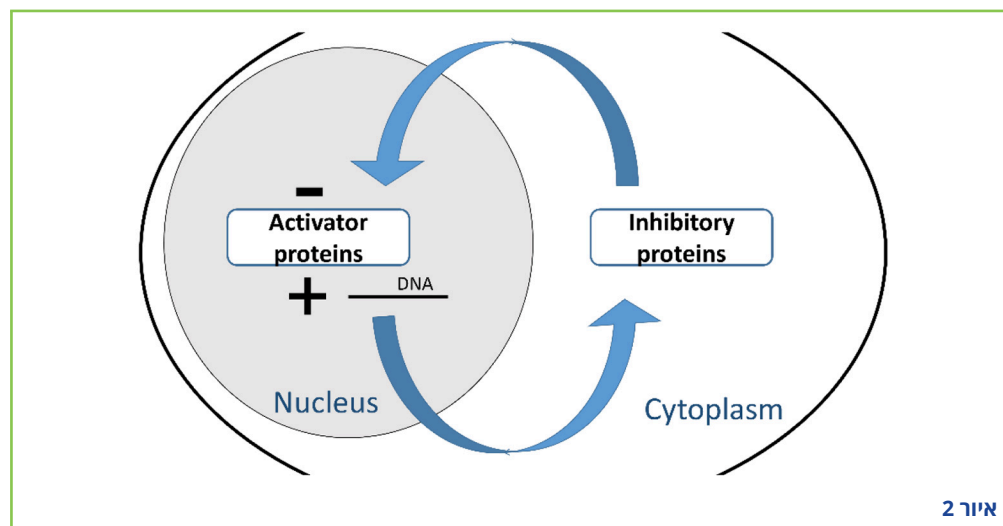
יש להניח שהקיום של שעון הצירקדיאני ביצורים כה רבים נובע מיתרון כלשהו לשרידות של מינים אלה שגרם להצלחה האבולוציונית של מנגנון זה. בשביל להבין מהו יתרון אבולוציוני זה, נעשו ניסויים בסביבת מעבדה ובסביבה טבעית, על בעלי חיים עם **שעון צירקדיאני** פגום.

בתנאי אור-חושך טבעיים גם חיות ללא שעון ביולוגי יפגינו מקצבים יומיים. בתנאי מעבדה (כשלא קיימת סכנה למוות על ידי טורפים), למשל בזבובים שבהם השעון הביולוגי פגום, תוחלת החיים לא שונה משמעותית מזבובים עם שעון מתפקד.

היתרון בשעון הצירקדיאני מתבהר כאשר בוחנים את החיות בתנאים טבעיים ובתחרות עם בני מינם. לדוגמה, ניסוי שנעשה במכרסמים דמויי-סנאי הקרויים טמייאס (צ'יפמונקס), הראה שללא הגרעין העל תצלובתי (שהוסר ע"י ניתוח) הם שרדו פחות ביער, משום שדפוסי הפעילות שלהם היו בלתי סדירים וטורפים מצאו אותם יותר בקלות [1]. ניסוי אחר נעשה בשני זנים שונים של חיידיקים כחוליים, האחד בעל זמן מחזור יממתי קצר (23 שעות) והשני ארוך (30 שעות). אוכלוסיות שני הזנים עורבבו יחד במידה שווה כדי לבחון האם יהיה יתרון הישרדותי לאחד הזנים על פני השני בתנאי גידול שונים [2]. תרבויות החיידיקים גודלו בתנאים של אורך יום מלאכותי קצר (22 שעות), או בתנאים של יום מלאכותי ארוך (30 שעות). תוצאות הניסוי הראו שבכל תרבית היה זן אחד שדחק את הזן השני. הזן ה"מנצח" היה זה שזמן המחזור הצירקדיאני שלו תאם טוב יותר את אורך היום, הזן עם זמן המחזור הארוך השתלט על התרבית בתנאי יום

## איור 2

המעגל המולקולרי של השעון. חלבונים מפעילים (כמו CLK) בגרעין התא גורמים לייצור חלבונים מעכבים (כמו PER). החלבונים המעכבים חוזרים אל גרעין התא, שם הם מעכבים את החלבונים המפעילים, ובכך מאיטים את הייצור של עצמם. כאשר רמת החלבונים יורדת מאד, העיכוב נפסק והתהליך מתחיל מחדש. זאת היא דוגמה למעגל **משוב שלילי**.



איור 2

ארוך, והזן עם המחזור הקצר השתלט על התרבית שגודלה ביום קצר. ממחקרים אלה ואחרים ניתן לומר, שהשעון הצירקדיאני מאפשר לגופנו לפעול בתיאום עם הסביבה החיצונית.

## הגנטיקה של השעון

הגן הראשון של השעון הצירקדיאני התגלה ב-1971 [3]. ע"י מחקר בזבוב התסיסנית (דרוזופילה), חיית המחקר החביבה על חוקרי גנטיקה, אשר מילאה תפקיד חשוב בהבנה של מנגנוני תורשה. החוקרים האכילו את הזבובים בחומר כימי היוצר שינויים בדנ"א וגורם ליצירת גנים פגומים. הם בחנו את הפעילות היומית של הזבובים וחיפשו אחר כאלו שהפעילות הקצבית שלהם נפגעה. תוך זמן קצר הם גילו זבוב שבו זמני השינה והערות השתנו בכל יום. זבוב זה איבד את השעון הצירקדיאני שלו כתוצאה מגן פגום אחד, שקיבל את השם *period* (מחזור באנגלית, *per* בקיצור). הוא גן הנמצא בכל בעלי החיים כולל בני אדם. יותר מאוחר התגלה הגן *Clock* (שעון באנגלית, בקיצור *Clk*) בעכברים. במשך השנים התגלו גנים נוספים המרכיבים את המעגל המולקולרי של השעון. גנים אלה מקודדים את החלבונים שמרכיבים את השעון. חלבונים אלה שונים בצמחים או בפטריות מאלו שבבע"ח, אבל עיקרון הפעולה דומה, ומהווה דוגמה של **לולאת משוב שלילי** (איור 2). כך, החלבון CLK מקדם את יצירת החלבון PER, והחלבון PER בהגיעו לרמה גבוהה מעכב את החלבון CLK. העיכוב הזה גורם לירידה הדרגתית בחלבון PER. היחסים בין שני החלבונים האלה גורמים לתנודות היומיות שלהם: כאשר PER גבוה, CLK נמוך, ולהיפך. במהלך השנים התגלו חלבונים נוספים המעורבים בלולאת המשוב אך בעיקרון זהו הבסיס המולקולרי לתנודות היומיות של השעון הצירקדיאני. גילויים אלה הובילו להענקת פרס הנובל בפיזיולוגיה ורפואה בשנת 2017 לשלושה מדענים אמריקאים בזכות מחקרם בזבוב התסיסנית.

## השפעת האור על השעון

כפי שתואר בניסוי המערה של סיפרא, השעון הביולוגי פועל גם ללא חשיפה למחזוריות האור והחושך, אם כי המחזורים בני היממה שהשעון מכתוב ארוכים מ-24 שעות. בסביבה הטבעית, האור הטבעי הוא *רמז זמן המסנכרן* אותנו לשעון של 24 שעות. רמזי זמן נוספים כוללים

### לולאת משוב שלילי (Negative Feedback Loop)

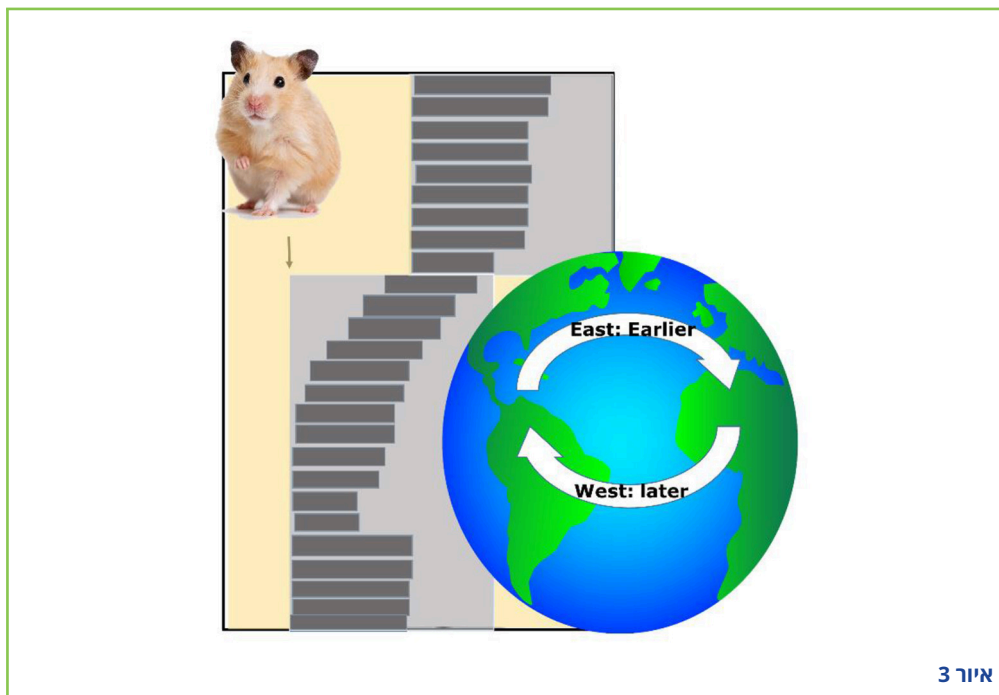
מתרחשת כאשר התוצר של תהליך מסוים גורם לעיכוב התהליך עצמו. במקרים רבים הדבר מוביל לתנודתיות של המערכת. התרמוסטט הוא דוגמה למשוב שלילי, כאשר הטמפרטורה של המים מגיעה לערך מסוים, חימום המים נפסק. עם ירידת הטמפרטורה, חימום מים מתחיל שוב. לאורך זמן טמפרטורת המים מראה תנודתיות מחזורית.

### סינכרון (Synchronize)

התהליך שבו התנודות של שני גלים עוברות התאמה כך שיתרחשו באותו הזמן, או בהפרש זמן קבוע. כדי שסינכרונות תתרחש, שני הגלים חייבים להיות באותה תדירות (או זמן מחזור).

### איור 3

ניסוי יעפת. דוגמה לפעילות של אוגר (חיה לילית). הרקע האפור מסמל שעות חשיכה, והרקע הצהוב שעות שבהן יש תאורה. לאחר שמונה ימים (חלק עליון של האיור) מכבים את האור 6 שעות מוקדם יותר (מסומן באיור בחץ). לאוגר נדרש שבוע כדי להסתגל למקצב החדש. הקדמת מחזור האור-חושך בשש שעות שקולה ליעפת שחווים אחרי טיסה מזרחה, למשל מישראל ליפן.



טמפרטורה, וגם רמזי זמן חברתיים כגון: זמני ארוחות, זמני עבודה ולימודים. אולם, האור נחשב לרמז הזמן העוצמתי ביותר המשפיע על השעון הביולוגי.

כיצד זה מתרחש? ברשתית העין מצויים שלושה סוגים של תאי קולטנים שממירים את אנרגיית האור לפעילות חשמלית של תאי עצב. שניים מהם, הקנים והמדוכים, משמשים לראיה. קבוצה שלישית של קולטנים, המוכרת פחות, מכונה **תאי גנגליון של הרשתית הרגישים לאור (ipRGC)**. קולטנים אלה מספקים מידע למסלול עצבי המכונה המסלול הרטינו-היפותלמי, העובר מרשתית העין לגרעין העל תצלובתי (השעון המרכזי). לפני כשני עשורים חוקרים גילו שתאים אלה מכילים צבען רגיש לאור בשם מְלִנוֹפְסִין, ובכך סללו את הדרך להבנה, שמלנופסין משמש כמתווך שמסנכרן בין מקצבים צירקדיאניים לסביבה החיצונית [4].

### השפעת החיים המודרניים על השעון הביולוגי

מעט לפני זיהוי המלנופסין, חוקרים זיהו שמערכת הקולטנים לאור שמשפיעה על המערכת הצירקדיאנית רגישה לגלי אור בצבע כחול (אורך גל 460 ננומטר). לממצא זה יש חשיבות רבה בעולם המודרני, משום שכיום אנחנו חשופים לא רק לאור השמש, אלא למקורות אור אלקטרוניים שאנחנו מפעילים גם זמן רב לאחר שקיעת השמש. מנורות LED ומכשירים כמו טלוויזיות, מחשבים וטלפונים חכמים מפיקים כולם קרינה כחולה, ועל ידי כך משפיעים על השעון הביולוגי ועל המקצבים הצירקדיאניים שהוא קוצב.

החיים המודרניים מקשים על השעון שלנו להסתגל לסביבה. דוגמה שכיחה היא טיסות למדינות רחוקות, שבהן השעון צריך לעבור עיכוב או הקדמה של מספר שעות כדי להסתגל. תהליך זה יכול לקחת מספר ימים ומלווה בתחושות לא נעימות שנקראות יַעֲפָת (ג'ט-לג). במעבדה ניתן להשרות יעפת ע"י הזזת מחזור האור במספר שעות (איור 3). מחקרים הראו

### תאי גנגליון של הרשתית הרגישים לאור Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells (ipRGC)

קיצור ל-Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. סוג של תא עצב ברשתית העין ביונקים. מכילים קולטני אור אך לא משתתפים בתהליך הראיה, אלא ב**סינכרון** השעון הצירקדיאני לאור מהסביבה.

שאנשים החווים יעפת בתדירות גבוהה הם בעלי סיכון גבוה יותר לחלות בסרטן ומחלות כרוניות אחרות. רמת תחלואה גבוהה גם נרשמת באנשים שנדרשים לעבוד בשעות הלילה ולמעשה חווים יעפת חברתית מתמשכת. להפחתת הנזק הבריאותי הנגרם ממצבים אלה מומלץ להיחשף לאור יום ככל הניתן ולהימנע מקרינת מסכים בשעות הלילה.

## סיכום

השעון הצירקדיאני בנוי ממערכת גנטית ועצבית המאפשרת לנו להיות בתיאום מלא עם התנודות היומיות בסביבה. החשיפה לאור מלאכותי מקשה על סינכרון השעון ויכולה להוביל לבעיות בריאות. מדע הכרונוביולוגיה (חקר שעונים) מתמקד בהבנת מנגנוני השעון, וההבדלים בשעון בין אנשים שונים. ידע זה יאפשר בעתיד לפתח רפואה אישית אשר תתחשב במקצב הגוף הייחודי לכל אחד ואחת מאתנו.

## מקורות

1. DeCoursey, P. J., Walker, J. K., and Smith, S. A. 2000. A circadian pacemaker in free-living chipmunks: essential for survival? *J. Comp. Physiol. A* 186:169–80. doi: 10.1007/s003590050017
2. Ouyang, Y., Andersson, C. R., Kondo, T., Golden, S. S., and Johnson, C. H. 1998. Resonating circadian clocks enhance fitness in cyanobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95:8660–4. doi: 10.1073/pnas.95.15.8660
3. Konopka, R., and Benzer, S. 1971. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 68:2112–6. doi: 10.1073/pnas.68.9.2112
4. Gooley, J. J., Lu, J., Chou, T. C., Scammell, T. E., and Saper, C. B. 2001. Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nat. Neurosci.* 4:1165. doi: 10.1038/nn768

פורסם אונליין: 24 באוגוסט 2021

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

ציטוט: Shochat T and Tauber E (2021) מקצבים יומיים של גופנו והשעון הביולוגי. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2021.645707-he

### תורגם והותאם:

Shochat T and Tauber E (2021) Daily Rhythms of the Body and the Biological Clock. *Front. Young Minds* 9:645707. doi: 10.3389/frym.2021.645707

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

## כרונוביולוגיה (Chronobiology)

תחום מדעי החוקר שעונים ביולוגיים ואת השפעתם על תפקוד ובריאות.

Shochat and Tauber 2021 © 2021 © **COPYRIGHT** 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.

## סוקר צעיר

**ORI, גיל: 12**

קוראים לי אורי והמאכל האהוב עלי הוא טרופותי קצוץ. את רוב זמני אני מבלה עם מערכת השעות של בית הספר. אני אוהב לתכנת משחקים ואתרים, לעצב לוגואים, לערוך סרטונים, לנגן בפסנתר ולשחק במחשב. אני משתתף בתוכנית לנוער מוכשר במתמטיקה של אוניברסיטת בר-אילן.

## הכותבים

**TAMAR SHOCHAT**

תמר שוחט חוקרת גורמים המעורבים בויסות השינה באדם ואת ההשלכות של השינה על בריאות ותפקוד. היא חוקרת בעיקר אוכלוסיות לא קליניות המועדות להפרעות בשינה, כגון מתבגרים, זקנים, ועובדי משמרות, בסביבה הטבעית. היא במיוחד מתעניינת בחקירת ההשלכות של תזמון שינה לקוי עקב ניגוד בין השעון הביולוגי ומגבלות חברתיות, תופעה שמכונה חוסר התאמה בין מקצבים ימתיים, או ג'ט-לג חברתי. ניגוד זה נובע מחשיפה לאור בשעות הערב, עיכוב במופע השינה (טיפוסיות ערב), ועבודת משמרות.

**ERAN TAUBER**

אני מדען שמתעניין בגנטיקה של שעונים ביולוגיים וכיצד שינויים בגנים אלה מאפשרים לשעון לתפקד בתנאי סביבה שונים. אנחנו גם חוקרים מה הבסיס הגנטי הגורם לחיות להיות פעילות בשעות שונות של היום. אני עומד בראש המעבדה לשעונים ביולוגיים באוניברסיטת חיפה וחית המחקר העיקרית שלנו היא זבוב הפירות.  
\*etauber@univ.haifa.ac.il



Hebrew version  
provided by

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

