



אָמְרוּ "צ'יז"! תמונות ממוחו של עכבר חי

Elizabeth Brockman^{1*} | Vincenzo De Paola^{1,2}

¹קבוצת מחלות וגמישות מוחית, המחלקה למדעי המוח, הפקולטה לרפואה, אימפריאל קולג' לונדון, המועצה למחקר רפואי (MRC) לונדון, המכון למדעי הרפואה, לונדון, בריטניה

²המעבדה למדעי המוח הישומיים, בית הספר לרפואה של אוניברסיטת דיוק ושל האוניברסיטה הלאומית של סינגפור, סינגפור, סינגפור

סוקרים צעירים

JORDAN

גיל: 8



HATHAWAY
BROWN
SCHOOL

גיל: 14-15



המוח האנושי הוא מערכת מורכבת מאוד המכילה מיליארדי תאי עצב, שכולם מחוברים ביניהם. תפקודו הרגיל של המוח תלוי בתקשורת יעילה בין תאי העצב, המצריכה שהמסרים ינועו במורד תא עצב, ואז לתא הבא המחובר אליו. ישנן כמה מחלות שמקורן הוא תקשורת לקויה בין תאי העצב. לכן, חשוב לחקור את המסרים הללו במוח. כיוון שקשה לחקור מוח של אדם חי, מדענים משתמשים ביצורים פשוטים יותר, כמו עכברים. כדי לבחון תאי עצב של עכבר, מחליפים פיסה מגולגולתו בחלון זכוכית שקוף. אז אפשר להשתמש במיקרוסקופים עוצמתיים כדי לצלם את תאי העצב הנמצאים בעומק המוח החי. שימוש מתוחכם בלייזר כדי לעורר 'סמנים' כימיים בתוך תאי העצב, גורם להם לזרוח באור פלואורסצנטי. הצטרפו אלינו כדי לחקור את המנגנונים הנסתרים של תקשורת בין תאי עצב במוח החי!

תאי עצב במוח

האם אי פעם תהיתם איך אתם מסוגלים ללכת; לדבר; לחשוב; לחוש ולזכור? כל אחד מהתפקודים הללו (ורבים אחרים), נשלט על ידי המוח. המוח האנושי הוא מערכת מורכבת אשר מאפשרת לאיברים השונים בגוף לתקשר זה עם זה. בדומה למחשב, המוח קולט מידע מהחושים, כדי להבין את הסביבה שבה מצוי האדם ולאפשר לו להגיב בתוך שניות, או פחות מכך!

המוח מורכב ממיליארדי **תאי עצב**, המכונים גם נוירונים (איור 1). תאי העצב מתקשרים על ידי העברת שדרים חשמליים וכימיים הנקראים **מוליכים עצביים**, זה לזה. שדרים אלה יוצאים מענפים הנקראים **דנדריטים**, ונעים מטה לאורכו של כל תא עצב, עד שהם מגיעים למקום שממנו השתחררו המוליכים העצביים, הידוע כ**טרמינל קדם-סינפטי**. מוליכים עצביים יוצאים מהטרמינלים הקדם-סינפטיים, חוצים מרווח קטן, ונוגעים בדנדריטים של תא העצב הבא. תהליך זה מתרחש בתוך חלקיק שנייה. לעיתים קרובות, משווים את תנועת המוליכים העצביים לחשמל הזורם דרך חוט חשמל. המוח מגיב למה שאנו רואים או מרגישים באותה צורה שבה אור מגיב ללחיצה על מתג: נשדר שעובר מהמתג אל הנורה גורם לה להידלק. באופן דומה, שדר הכאב מעקיצת דבורה עובר מהאצבע אל המוח (איור 1), ומאפשר לנו לדעת מה אירע, והיכן. אך מה קורה כאשר חוט החשמל שמחבר בין המתג לנורה נקרע? האור לא יידלק. אותו הדבר יכול להתרחש במוח בעת פגיעה או מחלה. ישנן פגיעות או מחלות שעלולות ליצור בעיות במסלול התקשורת בתוך המוח. ייתכן שתאי העצב הפגועים יתקשו לשלוח מסרים, או שאולי ישלחו מסרים בלתי נכונים. לכן, ישנה חשיבות לכך למחוקר, על מנת לבחון תאי עצב בפעולה. כאשר מדענים יכולים לעקוב אחר התקשורת בין תאי העצב ואחר תהליך גדילתם, הם משיגים הבנה טובה יותר לגבי מגוון מחלות. שעה שאנו מצליחים להבין מה מונע מתאי העצב לתפקד כראוי, ביכולתנו למצוא דרכים לתקן אותם באמצעות טיפולים כגון תרופות או ניתוחים.

תא עצב

(נוירון, Neuron)

זהו השם המדעי לתאי המוח. תאי העצב מעבירים זה לזה שדרים, המאפשרים לנו ללמוד, לחשוב ולהרגיש.

מוליך עצבי

(Neurotransmitter)

מולקולה שעוברת מתא עצב אחד לאחר, כדרך לשליחת מסרים.

דנדריטים

(Dendrite)

'ענפי' תא העצב, אשר קולטים מידע.

טרמינל קדם-סינפטי

(Presynaptic Terminal)

אתר שחרור המוליכים העצביים במוח. מולקולות של מוליכים עצביים משתחררות מהאתרים הללו, ונקלטות על ידי תא העצב הבא. כך המידע עובר הלאה.

איור 1

תחושת הכאב באצבע

מעקיצת דבורה עוברת במסלול של תאי עצב עד

למוח. נשדרים שתאי העצב מעבירים אל המוח מאפשרים לנו להבין מה קורה סביבנו. כאשר השדר מגיע לקצה (טרמינל קדם-סינפטי) של אחד מתאי העצב, הוא עובר לדנדריטים של תא העצב הבא, מעבר למרווח הקיים בין התאים. דבר זה מאפשר לנשדר להמשיך לכיוון המוח. איור תא העצב הוא תמונה מופשטת של תא עצב טיפוסי במוח כדי להסביר את מבנהו, אך ישנם תאי עצב אנושיים שנראים אחרת. מקרא (מלמעלה למטה):
Dendrite = דנדריט;
Presynaptic Terminal = טרמינל קדם-סינפטי;
Neuron = תא עצב.

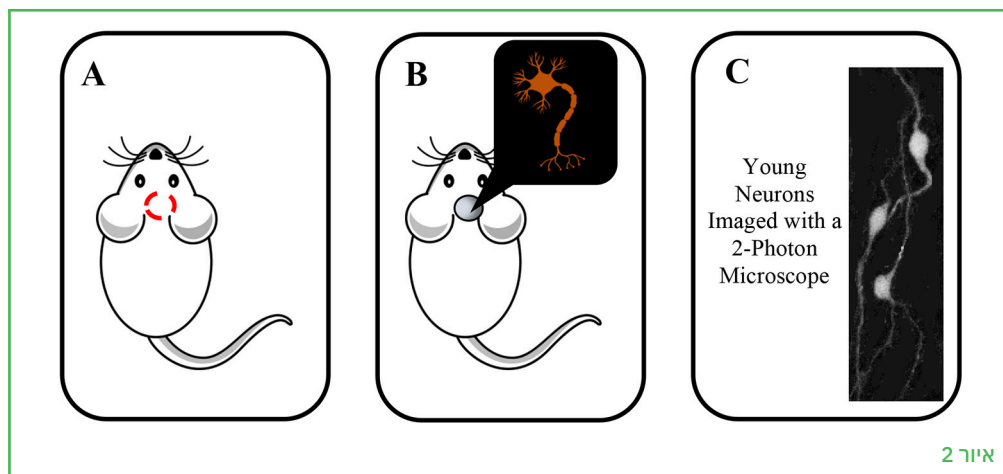


איור 1

להציץ אל תוך המוח

הבה נציץ אל תוך המוח. כדי לבחון תאי עצב, מדענים משתמשים במיקרוסקופים. קל להסתכל על תאי עצב בצלחת מעבדה באמצעות מיקרוסקופ... אך מה אם ברצוננו להתבונן על תאי עצב פעילים בתוך מוח חי? כדי לעשות זאת, מדענים משלבים טכניקה ניתוחית שנקראת **חיתוך גולגולת**, עם שימוש במיקרוסקופ מיוחד שנקרא **מיקרוסקופ דו-פוטוני**. כיוון שלא ניתן לבצע את הניתוחים הללו בבני אדם, משתמשים בעכברים. עכברים משמשים לעיתים קרובות כחיות מעבדה, הידועות כמוֹדלים למחקר, במטרה לחקור פגיעות במוח ומחלות מוח [1]. מדענים יכולים להשוות מוח של עכבר בריא לזה של עכבר חולה, כדי לאתר את האזורים שניזוקו ואת הסיבות האפשריות לכך. לפעמים ניתן להשוות את האזורים הפגועים הללו לאותם אזורים פגועים במוחתיים של בני אדם עם מחלה זהה. המשמעות היא שבאופן כללי מדענים יכולים להבין איך לטפל במחלות אנושיות באמצעות ניסוי טיפולים על עכברים. אם מצב העכברים משתפר, ייתכן שזה יקרה גם אצל בני אדם!

כדי לבצע חיתוך גולגולת, חייבים להרדים את העכבר. לצורך כך משתמשים בתרופות הגורמות לעכבר לאבד הכרה, במטרה שלא ירגיש כאב בזמן הניתוח – כפי שהרופא היה עושה עבורכם במצב דומה. כאשר העכבר מחוסר הכרה, מגלחים את ראשו ומחטאים אותו. החוקר מסיר את העור ואת הגולגולת באזור קטן בראש, וכך נחשף אזור זעיר ממוחו של העכבר. מכסים את האזור הזה בחתיכת זכוכית שקופה, ומקבעים אותה במקום. כעת, לעכבר יש חלון קבוע בראשו, שדרכו ניתן לצלם תמונות של תאי עצב באמצעות המיקרוסקופ הדו-פוטוני (איור 2). העכברים מתאוששים במהרה מהניתוח, וממשיכים לחיות בנוחות – לא נראה שהם מודעים לקיומו של החלון.



כיצד צופים בתאי עצב?

במהלך חיתוך הגולגולת או לפני כן, המדענים מוסיפים צבעים פלואורסצנטיים לתאי העצב, כדי שיהיה אפשר לראותם תחת המיקרוסקופ. הצבעים גורמים לתאי העצב לזרוח בגוונים שונים כאשר קרן הלייזר פוגעת בהם. המיקרוסקופ קולט את האור שתאי העצב הללו פולטים, וכך ניתן לצלם תמונות או קטעי וידיאו שלהם. כדי שהמיקרוסקופ יקלוט את האור הנפלט מתאי העצב, כמויות מסוימות של חלקיקי אור לייזר, הנקראים **פוטונים**, צריכות

חיתוך גולגולת (Craniotomy)

סוג של ניתוח מוח המתבצע במעבדה על עכברים. במסגרת תהליך זה מדענים ממקמים חלון זכוכית בגולגולת העכבר כדי שיוכלו לצלם את תאי מוחו.

מיקרוסקופ דו-פוטוני (2-Photon Microscope)

סוג של מיקרוסקופ המאפשר למדענים להתבונן על תאי עצב בעומק המוח, בלי שהתאים שמעל תאי העצב יחסמו את טווח הראייה.

הרדמה (Anesthetize)

שימוש בתרופות כדי להרדים חיה באופן זמני, כך שלא תחוש כאב או חוסר נוחות בזמן ניתוח.

איור 2

למידה על אודות תאי עצב במוח אנושי מצפייה בתאי עצב במוח עכבר. (A) חיתוך גולגולת' כדי לחשוף חלק קטן ממוח העכבר. (B) מיקום חלון הזכוכית יכול להגן על מוח העכבר, ומאפשר לחוקרים לצלם תמונות של תאי עצב חיים בעכברים. (C) דוגמה לתמונת מיקרוסקופ דו-פוטוני, שבה רואים שלושה תאי עצב בשלב מוקדם של התפתחותם. אפשר להבחין בשלוחות הדקות והארוכות שלאורך השדרים עוברים, כמו גם בשלושה גופי תא בהירים ועגולים.

פוטונים (Photons)

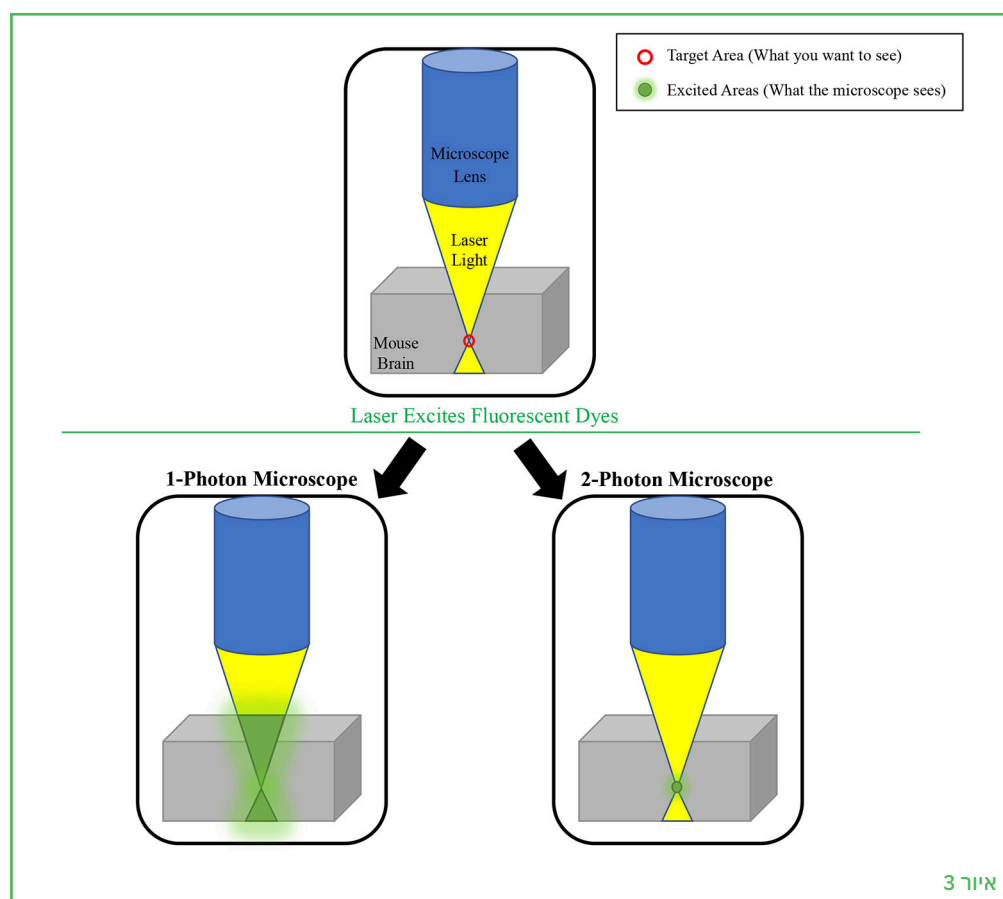
חלקיקים בודדים של אור.

לפגוע בצבע באותו הזמן (איור 3). מספר הפוטונים הדרושים תלוי בסוג המיקרוסקופ שבו משתמשים. ישנם שני סוגים עיקריים של מיקרוסקופים הפועלים בשיטה זו: מיקרוסקופ חד-פוטוני, ומיקרוסקופ דו-פוטוני. בשימוש במיקרוסקופ חד-פוטוני, פוטון אחד של אור לייזר צריך לפגוע בצבע, בעוד שבמיקרוסקופ דו-פוטוני, שני פוטונים של אור לייזר צריכים לפגוע בצבע באותו הזמן [2]. מיקרוסקופ דו-פוטוני הוא מדויק יותר, במיוחד אם רוצים להסתכל על תאים הנמצאים עמוק מתחת לפני השטח של המוח [3]. אם המדענים ממקדים את המיקרוסקופ שלהם בתא עצב עמוק ומנסים לצלם אותו, התמונה שתתקבל ממיקרוסקופ חד-פוטוני תהיה מטושטשת ובהירה מדי. זאת כיוון שאור הלייזר גורם לכל התאים שמעל תא העצב לעמוק לזרוח, לא רק לתא שמתכוונים לצלם. דבר זה מקשה על הצפייה בתא העצב שמעוניינים לצלם. בשימוש במיקרוסקופ דו-פוטוני, התאים שמעל תא העצב אינם זורחים, משום שרק בנקודת המיקוד פוגעים שני פוטונים של אור בו בזמן (איור 3). לסיכום, מיקרוסקופים דו-פוטוניים טובים בהרבה להתבוננות בתאי עצב עמוקים – באמצעותם קל יותר לראות את תמונתו של כל תא עצב בבידור.

איור 3

התבוננות בתאי עצב באמצעות שני סוגי המיקרוסקופים.

כיוון שדרושים שני פוטונים כדי 'להפעיל' סגן פלואורסצנטי, המיקרוסקופ הדו-פוטוני מפעיל רק את אזור המטרה הייעודי.



איור 3

כך מתקבלת תמונה ברורה יותר של תאים הנמצאים בעומק המוח. המיקרוסקופ החד-פוטוני מפעיל גם את כל התאים שמעל אזור המטרה ומתחתיו, וכך נוצרת תמונה מטושטשת. מקרא (מלמעלה למטה): אזור המטרה (מה שאנו רוצים לראות, עיגול אדום חלול) – האזור המופעל (מה שהמיקרוסקופ רואה, עיגול ירוק מלא) – עדשת המיקרוסקופ – אור הלייזר – מוח העכבר – הלייזר מפעיל את הצבעים הפלואורסצנטיים – מיקרוסקופ חד-פוטוני (משמאל) – מיקרוסקופ דו-פוטוני (מימין).

מה למדנו לגבי המוח בעזרת המיקרוסקופ הדו-פוטוני?

תמונות המוח שצולמו באמצעות מיקרוסקופ דו-פוטוני סיפקו מידע חדש רב על אודות מחלות מוח. הדבר נכון במיוחד כאשר חוקרים משתמשים במיקרוסקופים הללו כדי לבחון כיצד תאי עצב מתקשרים. לדוגמה, במחקר שפורסם ב-2018, נעשה שימוש במיקרוסקופ דו-פוטוני כדי לחקור תקשורת בין תאי עצב בעכבר מודל של תסמונת X שבירה. תסמונת זו היא גורם מרכזי בהיווצרות ההפרעה ההתפתחותית אוטיזם, שמופיעה לעיתים קרובות אצל ילדים [4]. החוקרים הבינו אילו סוגים של תאי עצב יוצרים בעיות בראייה. תמונות המיקרוסקופ שצילמו סיפקו להם את המידע אשר לו היו זקוקים כדי להתחיל לפתח טיפול בבעיות ראייה בקרב ילדים עם תסמונת X שבירה.

בדוגמה נוספת ממחקר שנערך ב-2017, נעשה שימוש במיקרוסקופ דו-פוטוני כדי לחקור את התקשורת בין תאי עצב בעכבר מודל של מחלת אלצהיימר, המשפיעה על מבוגרים [5]. החוקרים גילו מידע חדש לגבי האופן שבו מחלה זו פוגעת בתפקוד המוחי. דוגמאות כאלה מוכיחות שניתן להשתמש במיקרוסקופ דו-פוטוני כדי להתבונן בשינויים המתחוללים בצורתם של תאי העצב ובגדילתם, שינויים אשר עשויים להשפיע על יכולתם של תאי העצב לתקשר זה עם זה. באפשרותם של מדענים גם למדוד שינויים באותות שתאי העצב הללו משדרים. כאשר תא עצב משדר אות, האות המשודר בדרך כלל משנה את רמות הסיידן בתוך התא. לכן, אם המיקרוסקופ יכול למדוד את רמות הסיידן בתוך תאים, מדענים מסוגלים לצפות בשדרים הנעים בין תא אחד לתא אחר.

מה צופן העתיד

התגליות במחקרים המתוארים לעיל הן רק דוגמאות לאופן שבו מיקרוסקופ דו-פוטוני יכול לתרום לטיפולים עתידיים במחלות מוח ובפגיעות המתרחשות במוח. מחלות ופגיעות אלה משפיעות על אנשים בני כל הגילים, בכל העולם. הן כוללות את מחלת אלצהיימר; תסמונת X שבירה; תסמונת דאון; סכיזופרניה, אירוע מוחי ועוד. כמדענים, אנו מקווים לגלות מידע חדש שיעשיר את הידע שלנו, כך שנוכל לעזור למי שזקוק לכך. באמצעות כלים כמו מיקרוסקופ דו-פוטוני, מדענים מגיעים לתגליות כאלה בכל רחבי העולם.

מימון

העבודה זכתה למימון על ידי מענק: MSCA-ITN Syn2Psy, מספר: WCMA P74139.

מקורות

1. Seong, E., Seasholtz, A. F., and Burmeister, M. 2002. Mouse models for psychiatric disorders. *Trends Genet.* 18:643–50. doi: 10.1016/S0168-9525(02)02807-X
2. Denk, W., Strickler, J. H., and Webb, W. W. 1990. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science.* 248:73–6. doi: 10.1126/science.2321027
3. Svodoba, K., and Yasuda, R. 2006. Principles of two-photon excitation microscopy and its applications to neuroscience. *Neuron.* 50:823–39. doi: 10.1016/j.neuron.2006.05.019

4. Goel, A., Cantu, D. A., Guilfoyle, J., Chaudhari, G. R., Newadkar, A., Todisco, B., et al. 2018. Impaired perceptual learning in a mouse model of Fragile X syndrome is mediated by parvalbumin neuron dysfunction and is reversible. *Nat. Neurosci.* 21:1404–11. doi: 10.1038/s41593-018-0231-0
5. Bai, Y., Li, M., Zhou, Y., Ma, L., Qiao, Q., Hu, W., et al. 2017. Abnormal dendritic calcium activity and synaptic depotentiation occur early in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegenerat.* 12:86. doi: 10.1186/s13024-017-0228-2

פורסם אונליין: 17 בדצמבר 2024

נערך על ידי: Daniel W. Wesson

מנחים מדעיים: Pat Levitt | Crystal M. Miller

ציטוט: Brockman E | De Paola V (2024) אָמרו "צ'יז!" תמונות ממוחו של עכבר חי. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2022.801063-he

תורגם והותאם מ: Brockman E and De Paola V (2022) Say Cheese! Snapshots of the Living Mouse Brain. *Front. Young Minds* 10:801063. doi: 10.3389/frym.2022.801063

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

זכויות יוצרים © Brockman | De Paola 2024. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). 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.

סוקרים צעירים

JORDAN, גיל: 8

אני תלמידת כיתה ב. אוהבת לצייר ולבנות בלגו מתחמים קטנים לחיות צעצוע. אני נהנית לעסוק בסוגים שונים של מדע. אוהבת לחקור סלעים שונים; חלזונות ותולעים, ואוהבת מאוד לצפות בציפורים. נהנית גם ללמוד על אודות בתי גידול של חיות. הנושא האהוב עליי הוא חלל, כיוון שישנה גלקסיה עצומה שאף אחד עוד לא גילה. כשאגדל, אֶרצה להיות מדענית שחוקרת את החלל. אני גם אוהבת לשחק בייסבול וטניס. החיה האהובה עליי היא אוגר, מפני שהוא קטן וחמוד.

HATHAWAY BROWN SCHOOL, גיל: 14–15

אנו תלמידות התוכנית למחקר מדעי ולהנדסה בבית הספר Hathaway Brown. נהנות ללמוד על אודות תהליך סקירת העמיתים וכיצד להנגיש מדע לקהלים שונים, ואוהבות להציע הצעות. אנו מקבלות עזרה מהמנחה המדעית שלנו, Crystal Miller.



הכותבים

ELIZABETH BROCKMAN

אני חוקרת לפני דוקטורט הזוכה למימון מתוכנית Horizon2020 Marie-Skłodowska Curie Actions, ומועמדת לדוקטורט באימפריאל קולג' לונדון, בקבוצת נוירופלסטיות ומחלות. במחקרי אני עושה שימוש במיקרוסקופ דו-פוטוני ובהשתלה בחיות מודל במטרה לחקור את הפעילות במוח עם תסמונת דאון, ואת גמישות הסינפסות בו. השלמתי (בהצטיינות) תואר שני במדעי מוח קליניים ביוניברסיטי קולג' לונדון (UCL), ותואר ראשון (לשם כבוד) בביוכימיה באוניברסיטת ויקטוריה, קנדה. ניסיוני הקודם בתחום המחקר כולל עבודה בחמש מעבדות שונות, בשלוש מדינות; קנדה, בריטניה ויפן, תוך התמקדות עיקרית בביוכימיה תאית ובמדעי המוח. *e.brockman19@lms.mrc.ac.uk

VINCENZO DE PAOLA

יש לי דוקטורט בנוירוביולוגיה מולקולרית ותאית מאוניברסיטת באזל, שווייץ, על עבודתי במעבדה של ד"ר Pico Caroni במכון פרידרך מינשר למחקר ביו-רפואי שבשווייץ (FMI). לאחר מכן, קיבלתי מענק מחקר פוסט-דוקטורנטי מהארגון האירופי לביוכימיה מולקולרית (EMBO) להכשרה אצל ד"ר Karel Svoboda במעבדת נמל קולד ספרינג בארה"ב. אני מוביל קבוצה לשם כבוד במכון למדעי הרפואה של המועצה למחקר רפואי (MRC) לונדון, וחבר קבוע בפקולטה לרפואה באימפריאל קולג' לונדון. לאחרונה הצטרפתי לתוכנית למדעי המוח ולהפרעות התנהגותיות של אוניברסיטת דיוק והאוניברסיטה הלאומית של סינגפור, בסינגפור. אני חוקר חיווט במוח והפרעות בתפקוד המוח, במטרה להגדיל את פוטנציאל ההתחדשות של המוח.

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