

כיצד מוחנו משתנה כשאנו מזדקנים?

Lilach Soreq*

המכון לחקר המוח, יוניברסיטי קולג' לונדון (UCL), לונדון, אנגליה

סוקרת צעירה

HILLEL

גיל: 12

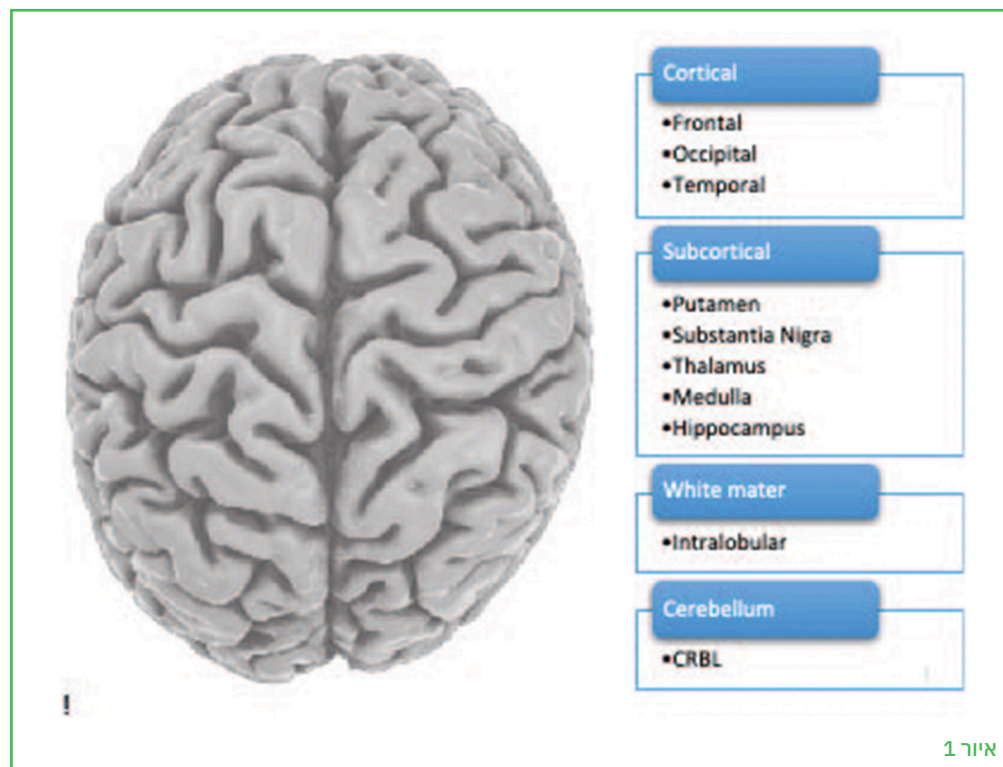


הזדקנות היא תהליך טבעי שעוברים כל היצורים החיים, במסגרתו תפקודי האורגניזם מדרדרים. כשאנו מזדקנים, המוח מתחיל 'להתקלקל' – אזורים שונים בו מצטמצמים, ופוחתת כמותם של סוגי תאים מסוימים, בדומה לשינויים הנצפים במחלות ניווניות של מערכת העצבים, כמו מחלת אלצהיימר ומחלת פרקינסון. נקודות הדמיון בין הזדקנות ומחלות אלה מצביעות על כך שיתכן כי אותם גנים משפיעים על שני התהליכים. קשה להשיג דגימות מהמוח האנושי במטרה לחקור את תהליך ההזדקנות, ולכן איננו מבינים עדיין מה קורה לגנים באזורים השונים במוח האדם לאורך התהליך. בעזרת שיתוף פעולה כלל-עולמי, נוצר המשאב 'אָטֶלס אָלן למוח העכבר (BrainMap)', של מכון אָלן למדעי המוח בסיאטל, ארה"ב, הממפה שבעה סוגי תאים שונים מקליפת המוח, והוא מעין קטלוג גנים הפעילים במוח האנושי. הסתייענו במסד נתונים זה לצורך השוואה למידע שאספנו מהמוחות שחקרנו. המחקר המתואר במאמר מראה כיצד אזורי קידוד חלבון של גנים הפועלים במסלולים שונים, באים לידי ביטוי במוח באזורים מסוימים. המחקר גם בחן גנים המשמשים כסמנים גנטיים עבור סוגי תאים שונים.

המוח האנושי

המוח האנושי הוא איבר מורכב להפליא, הכולל אזורים מובחנים אשר מבצעים תפקודים שונים. במחקרנו בחנו עשרה אזורים במוח (ראו איור 1).

איור 1



איור 1

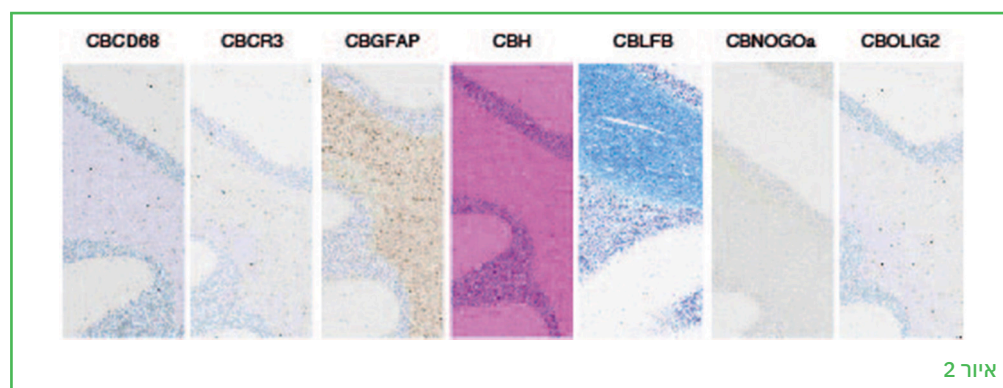
המוח האנושי בחלוקה לעשרה אזורים עיקריים. מקרא (מלמעלה למטה) קליפת המוח: מצחית; עורפית; רקתית; תת-קליפת המוח (אזורים תת-קורטיקליים): פוטמן (מבנה מעוגל בבסיס המוח הקדמי, קשור בין השאר לתפקודי תנועה ולמידה); חומר שחור (גרעין בסיס המוח האמצעי, בעל השפעה על התנהגויות דוגמת חיזוק ותנועה, התמכרויות ועוד); תלמוס (חומר אפור, שהוא מרכיב עיקרי במערכת העצבים המרכזית המורכב מגופי תאים שונים דוגמת תאי עצב ותאי גלייה. מצוי בשני חצאי המוח הגדול, קולט מידע תחושתי ומעביר אותו לקליפת המוח); מדולה (החלק התחתון של גזע המוח דרכו נכנסים ויוצאים אותות עצביים לגולגולת), היפוקמפוס; חומר לבן (רקמה במערכת העצבים המרכזית, מכילה ברובה אקסונים – שלוחות ארוכות היוצאות מתאי העצב ולהן צורת סיב – המעבירים מידע בתוך מערכת העצבים); תוך-אונת; המוח הקטן; צרבלום (נמצא מתחת למוח הגדול, בעורף, אחראי על שיווי המשקל וקואורדינציות תנועות השרירים).

כמו כל איברי הגוף האנושי, המוח מורכב ברמת הבסיס מתאים. הוא מכיל מגוון סוגי תאים, וזהו המאפיין שהופך איבר זה מורכב כל כך. אנו חקרנו שבעה סוגי תאים במוח, תוך שימוש בטכניקות של הכתמה וכמות למידת מכונה (ראו איור 2).

ההזדקנות משנה את הגוף ואת המוח

הזדקנות היא תהליך טבעי ובלתי נמנע. כשאנו מזדקנים, מתרחשים בגוף שינויים פיזיים המשפיעים לאט לאט על התפקודים הגופניים שלנו. בקצרה, הזדקנות היא תהליך

איור 2



איור 2

תמונות של חתכי רקמת מוח שנצבעו בטכניקות של הכתמה וצביעה מבוססת נוגדנים. בכל תמונה נצבע סמן תאי שונה (שם הסמן מצוין מעל התמונה) וכך מודגש סוג אחר של תאים מבין שבעת סוגי התאים אשר שימשו במחקרנו: מיקרוגלייה; אסטרוציטים; אוליגודנדרוציטים; תאי עצב; תאים מייצרי אוליגודנדרוציטים ותאי אנדוֹתל.

היפוקמפוס (Hippocampus)

מבנה מורכב במוח, המוטמע בעומק האונה הרקתית. ממלא תפקיד חשוב בלמידה ובזיכרון. זהו מבנה גמיש ופגיע, הניזוק ממגוון גירויים. מחקרים הראו כי הוא מושפע גם ממגוון הפרעות נוירולוגיות ופסיכיאטריות.

מיקרוגלייה (Microglia)

סוג תאי גלייה הממוקמים ברחבי המוח, ולאורך עמוד השדרה. מהווים בין 10%-15 מתאי המוח האנושי. היות שהם תאים בלעניים, מתפקדים כקו ההגנה הראשון והעיקרי של מערכת החיסון במערכת העצבים המרכזית (CNS).

אסטרוציטים (Astrocytes)

תת-סוג תאי גלייה במערכת העצבים המרכזית. בעלי צורת כוכב, ושלוותיהם הרבות עוטפות סינפסות (אזורי מגע בין נוירונים). בבני אדם, אסטרוציט אחד יכול לתקשר עם עד שני מיליון סינפסות בו בזמן.

ה'התקלקלות' של הגוף. ישנם שינויים הקשורים לזקנה אשר קל לראותם, כמו אלה המתרחשים בתאי מיקרוגלייה ובגנים הקשורים לתאי העצב (בהם TREM1 ו-NEUN). שינויים אחרים מתרחשים בתוך הגוף, שעה שאיברים ומבנים פנימיים בו, כמו הכבד והטחול, מתחילים להיפגם. נוסף על כך הטלומרים שלנו (אזורי הקצה של הכרומוזומים בדנ"א, המכילים את החומר התורשתי שבגרעין התא), בדרך כלל מתקצרים ככל שאנו מזדקנים, מה שמוביל להזדקנות התאים, ולבסוף למותם בתהליך הנקרא אפופטוזיס.

ההזדקנות משפיעה גם על המוח. ידוע כי ככל שאנו מזדקנים, המוח הולך וקטן. נראה כי מספר התאים האסטרוציטים ותאי העצב במוח האנושי אינו משתנה, בדרך כלל. לעומת זאת מסתמן כי בתהליך ההזדקנות ישנה עלייה ברמת התבטאות תאי המיקרוגלייה, וירידה במספר תאי האוליגודנדרוציטים. במחקרנו בחנו את דפוס התבטאות ה-RNA (חומר המצוי בתאי צומח או חי, המכיל את המידע התורשתי, ולו תפקיד בייצור החלבונים) בעשרה אזורים שונים במוח, כמפורט באיור 1, ובהננו שבעה סוגי תאי-מוח שונים: מיקרוגלייה; אסטרוציטים; אוליגודנדרוציטים; תאי עצב; תאים מייצרי אוליגודנדרוציטים ותאי אנדוֹתל.

מחלות מסוימות הקשורות לגיל, כמו מחלת אלצהיימר ומחלת פרקינסון, מסבות נזק למוח. נזק זה מתבטא בין השאר בתסמינים קוגניטיביים ותנועתיים (לדוגמה, כשלים בזיכרון, רעידות) [1, 2]. אלצהיימר ופרקינסון מכונות מחלות ניווניות של מערכת העצבים מאחר שהן גורמות להתנוונות (דלדול) של תאי עצב במוח. מחקרים הראו כי במחלת אלצהיימר, שינויים בתאי המוח מתחילים להתרחש עשורים לפני הופעת התסמינים, והם כוללים בראש ובראשונה ירידה במספר האסטרוציטים, תאי המיקרוגלייה ותאי האנדוֹתל.

על מנת לאפיין את ביטוי הגנים במוח בשלבי התפתחות שונים, השתמשנו במערכי מיקרו-אקסונים (מקטעים לא רציפים של גנים, המכילים את הקודים הגנטיים ליצירת חלבונים). בדקנו 1,231 דגימות מוח שנאספו זמן קצר לאחר הפטירה, מ-134 אנשים בטווח הגילים שבין 16 ל-106, שמקורן בבנק המוח של אנגליה (UKBEC). השווינו בין דגימות של צעירים לבין דגימות של אנשים בגיל העמידה ושל מוחות זקנים.

מחקר גנים בדגימות תאי מוח

ביקשנו להרחיב את הידע שלנו לגבי התהליכים המתרחשים במוח – הן כשאנשים מזדקנים הן במחלות ניווניות של מערכת העצבים. זהו נושא שמורכב לחקר, משום שלא קל להשיג דגימות מוח של אנשים שמתו. במסגרת הפוסט-דוקטורט שלי במכון לחקר המוח שביוניברסיטי קולג' לונדון, נפלה בחלקי הזכות לקבל גישה לדגימות המוח האנושי של 134 נפטרים, כמפורט לעיל. דגימות אלה נלקחו מיותר מעשרה אזורים שונים במוח. עסקתי בניתוח נתונים שהתקבלו מתאים מדגימות המוח הללו, במטרה לבחון אילו גנים 'נדלקים' או 'כבים' כאשר מזדקנים [3].

כדי לחקור אילו גנים 'נדלקו' בתאים שנלקחו מדגימות המוח, השתמשנו בטכניקה בשם 'מערכי מיקרו-אקסונים', אשר מכילים סטים של גלאי אקסונים. על ידי השוואה בין דוגמיות שנלקחו מאנשים צעירים, מאנשים בוגרים ומאנשים מבוגרים (הנתונים התחלקו לשלוש קבוצות גיל), ניתוח מערכי המיקרו-אקסונים לימד אותנו על אודות הגנים העיקריים שהשתנו

בכל אזור מוח נתון. נמצאו תשעה גנים שמשותפים בדרך כלל בכל האזורים וביניהם RNA שאינו מקודד, וסקמן מיקרוגלייה.

ניתוח מערכי המיקרו-אֶקסונים בדגימות המוח האנושי העלה שלושה ממצאים חשובים:

ראשית, גילינו שככלל בכל איזורי המוח שנבדקו, היתה ירידה בביטוי גנים של תאי עצב, עליה בביטוי גנים של תאי מיקרוגלייה, ודפוס מעורב בביטוי גנים בתאי אוליגודנדרוציטים, עם העליה בגיל המוח.

הירידה תלוית-הגיל בהתבטאות הגנים של תאי אוליגודנדרוציטים והגנים מכווני תאי העצב, עולה בקנה אחד עם התוצאות של ספירות תאי המוח. אלה הצביעו על ירידה במספר האוליגודנדרוציטים ותאי העצב בקליפת המוח הקדם-מצחית.

כל הממצאים יחדיו מצביעים על כך שכאשר המוח מזדקן התבטאות התאים העצביים פוחתת, בעוד שתאי המיקרוגלייה נשארים פעילים. השינויים הללו בתאים עשויים לסייע בביאור כמה מהשינויים שאנו מבחינים בהם בעת ההזדקנות, בכלל זה בסמנים דלקתיים. כמו כן הם עשויים ללמד על כך שתאי מיקרוגלייה מושפעים יותר מתאי עצב.

באמצעות חקירת השינויים בגנים הייעודיים לתאים מסוימים, באזורים רבים במוח, מחקרנו הנוכחי מקדם לקראת הרפכת 'התמונה הגדולה' של שינויים מולקולריים ותאיים במוח האדם בתהליך ההזדקנות.

גילינו גנים שעברו שינויים משמעותיים במוח המזדקן האנושי, בכלל זה סמנים דלקתיים מסוימים, וסמנים ייעודיים לסוגי תא שונים. הנתונים שלנו עשויים לספק תובנות לגבי תפקיד תאי הגלייה בשינויים תלויי-אזור במוח המזדקן. באופן כללי, הנתונים מצביעים על כך שהשינויים התאיים במהלך ההזדקנות כוללים תנודה משמעותית בזהות האזורית של הגלייה.

מחקרנו שופך אור על תפקיד המיקרוגלייה בהזדקנות, ופותח פתח להזדמנויות חדשות בעתיד בתחום חידוש המיקרוגלייה במוח המזדקן.

ראוי לציין כי בעזרת התגייסות בינלאומית, נוצר אטלס כולל של תַעֲתוּק גנים במוח ('אטלס המוח האנושי של מכון אֶלֶן'), בהתבסס על דגימות שנלקחו משני אנשים.

מחקרים בעכברים

במטרה לחקור שינויים השוואתיים במחקר תעתוק גנים במוח האנושי שערכנו, ניתחנו גם נתוני ריצוף RNA מעכברים צעירים ומבוגרים, אשר כמות המיקרוגלייה שלהם רַקְנָה והושלמה מחדש [4]. באמצעות ניתוח נתונים ממוחשב (הנקרא ANOVA, סיווג היררכי), גילינו כי בְקָרֵב עכברים מבוגרים רמות התבטאות הגנים מאסטרוציטים, מיקרוגלייה ותאי אנדותל הייתה נמוכה יותר. משמעות הדבר היא שכמות התאים הללו פחתה במוחותיהם של עכברים כשהם הזדקנו. ההיפוקמפוס והחומר השחור הם אזורי המוח המושפעים

קליפת המוח הקדם-מצחית (Prefrontal cortex – PFC)

קליפת המוח המכסה את החלק הקדמי של האונה המצחית. אזור זה במוח אחראי בין השאר על תכנון התנהגות קוגניטיבית מורכבת; ביטוי אישיותי; קבלת החלטות וניהול התנהגות חברתית.

תַעֲתוּק (Transcription)

השלב הראשון בתהליך התבטאות גנטית מבוססת-דנ"א, שבמהלכו האַנְזִיִּים RNA פולימראז מעתיק מקטע מסוים של דנ"א והופך אותו ל-RNA.

בשלבם המוקדמים של מחלת אלצהיימר. אלה הם גם שני אזורי המוח שבהם ראינו את התנודות הגדולות ביותר בהתבטאות גנים ייעודיים לאסטרואיטים ולאוליגודנדרואיטים בקרב עכברים מבוגרים. ממצא זה מצביע על כך שניתן למצוא שינויים מקבילים בהתבטאות גנים בין המוח המזדקן האנושי ובין מוחותיהם של עכבר מבוגר לעומת עכבר צעיר.

מה ניתן ללמוד מתוצאות אלה על אודות מחלות אלצהיימר ופרקינסון?

מחקרנו משמש בסיס עבור מחקרים עתידיים העוסקים ביחסים שבין הזדקנות לשלב הפְּאִי של דִּמְנָצְיָה. תופעה זו מוגדרת כירידה מתמשכת ביכולת האינטלקטואלית, לצד שינויים באישיות והפחתה ביכולת התפקוד החברתי. המחקר גם מלמד אותנו על אודות התפקיד הפוטנציאלי של תאי מיקרוגלייה בהזדקנות המוח. מעניין לדעת שחלק מהגנים שבהם נצפה במחקרנו שינוי במוח המזדקן, היו אותם גנים שנמצאו כמויות מוגברות או מופחתות שלהם בדגם של חולי פרקינסון [5]. לבסוף, האזורים שבהם הבחנו יותר מכל בשינויים הקשורים לגיל בהתבטאות גנים המיוחדים לתאי גלייה, היו ההיפוקמפוס והחומר השחור. אלה הם כאמור אותם אזורים במוח המושפעים ממחלת אלצהיימר [6], וכן ממחלת פרקינסון [7, 8].

איור 3 מראה דוגמאות למסלולים תוך תאיים בהם נצפו שינויים בביטוי גנים במוחות זקנים.



איור 3

איור 3

שינויים עיקריים במסלולים תאיים בתהליך ההזדקנות. מסלולים שונים העוברים שינוי בתהליך ההזדקנות (באיור, מהחלק הצבוע בירוק בהיר, עם כיוון השעון): שינויים בתקשורת בין-תאית; חוסר יציבות של הגנים; שחיקת טלומרים; שינויים אֶפִּיגֶנְטִיִּים (תמורות בתפקוד הגנים שאינן קשורות בשינויים בדנ"א); אובדן פרוטאוסטזיס – חלבון והומאוסטזיס – מצב איזון); היעדר סדירות במטבוליזם (חינשת חומרי הזנה בלתי סדירה); חוסר תפקוד מיטוכונדרי (הפקת אנרגיה תאית); הזדקנות תאית, שחיקת תאי גזע והגבלה קלורית.

מסקנות

במחקר זה, בחנו דפוסים של התבטאות גנים באזורים שונים במוח המזדקן של בני אדם, במנעד גילים רחב. הבחנו בעלויות בהתבטאות גנים ייחודיים לתאי מיקרוגלייה, ובירידות בהתבטאות גנים הייחודיים לתאי עצב. נוסף על כך הבחנו בשינויים משמעותיים בהתבטאות תלוית-אזור מסוים במוח, של גנים ייחודיים לתאי אסטרוציטים ולאוליגודנדרוציטים. המחקר שלנו מלהיב במיוחד מאחר שהוא מצביע על כך שעקרונות ביכולתנו לחדש את מלאי תאי הגלייה במוח המזדקן (כפי שנעשה בעכברי מעבדה בעבר). כמו כן, גנים סמנים של תאי מיקרוגלייה עברו העשרה בתפקודים דלקתיים. בפרט, באמצעות ניתוח סיווגי של SNEt- (אלגוריתם להורדת ממדים בלמידת מכונה), אשר סיווג את הדגימות לפי קריטריונים של אזור במוח/ קבוצת גיל (בעזרת גנים סמנים של תאים עצביים), הראינו כי הגנים של תאי המיקרוגלייה לא עמדו בסיווג זה. התחלנו גם עריכת סיווג היררכי.

אנו מאמינים כי הנתונים שאנו מספקים והגישה החישובית שעליה מתבסס מחקרנו, עשויים לשמש משאב רב-עוצמה עבור מחקרים נוספים שיעסקו בשינויים תאיים ומולקולריים המתרחשים בתהליך הזדקנות המוח האנושי. אנו גם מקווים כי ממצאי מחקרנו יספקו תובנות לגבי השלב התאי הקדם-קליני של דמנציה.

מאמר המקור

Soreq, L., UK Brain Expression Consortium; North American Brain Expression Consortium, Rose, J., Soreq, E., Hardy, J., Trabzuni, D., et al. 2017. Major shifts in glial regional identity are a transcriptional hallmark of human brain aging. *Cell Rep.* 18:557–70. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.011

מקורות

1. De Strooper, B., and Karran, E. 2016. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell.* 164:603–15. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.056
2. Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., et al. 2014. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 13:614–29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0
3. Soreq, L., UK Brain Expression Consortium; North American Brain Expression Consortium., Rose, J., Soreq, E., Hardy, J., Trabzuni, D., et al. 2017. Major shifts in glial regional identity are a transcriptional hallmark of human brain aging. *Cell Rep.* 18:557–70. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.011
4. Elmore, M. R. P., Hohsfield, L. A., Kramar, E. A., Soreq, L., Lee, R. J., Pham, S. T., et al. 2018. Replacement of microglia in the aged brain reverses cognitive, synaptic, and neuronal deficits in mice. *Aging Cell.* 17:e12832. doi: 10.1111/acel.12832
5. Soreq, L., Guffanti, A., Salomonis, N., Simchovitz, A., Israel, Z., Bergman, H., et al. 2014. Long non-coding RNA and alternative splicing modulations in Parkinson's leukocytes identified by RNA sequencing. *PLoS Comput. Biol.* 10:e1003517. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003517

6. Carmona, S., J. Hardy, and R. Guerreiro. 2018. The genetic landscape of Alzheimer disease. *Handb. Clin. Neurol.*, 2018. 148:395–408.
7. Soreq, L., Salomonis, N., Israel, Z., Bergman, H., Soreq, H. 2015. Analyzing alternative splicing data of splice junction arrays from Parkinson patients' leukocytes before and after deep brain stimulation as compared with control donors. *Genom. Data*, 5:340–3. doi: 10.1016/j.gdata.2015.07.014
8. Soreq, L., Salomonis, N., Bronstein, M., Greenberg, D. S., Israel, Z., Bergman, H. 2013. Small RNA sequencing-microarray analyses in Parkinson leukocytes reveal deep brain stimulation-induced splicing changes that classify brain region transcriptomes. *Front. Mol. Neurosci.*, 6:10. doi: 10.3389/fnmol.2013.00010

פורסם אונליין: 28 בפברואר 2023

עורך: Idan Segev

נמחה מדעית: Yachel Baker

ציטוט: Soreq L (2023) כיצד מוחנו משתנה כשאנו מזדקנים? Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2022.887262-he

תורגם והותאם מ: Soreq L (2022) How Do Our Brains Change as We Age? Front. Young Minds 10:887262. doi: 10.3389/frym.2022.887262

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

COPYRIGHT © 2022 © Soreq 2023. 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.

סוקרת צעירה

HILLEL, גיל: 12

אני גר בתל אביב, לומד בכיתת מחוננים ואוהב לשלב מדע ואומנות. זכיתי באולימפיאדה ארצית במתמטיקה, ואני משתתף בתוכנית דה-וינצ'י באוניברסיטת תל אביב. הפסנתר מלווה אותי מגיל צעיר – אני מלחין, מנגן בכלים שונים ושר בהרכב מוזיקלי.

הכותבת

LILACH SOREQ

את מרבית לימודי הגבוהים עשיתי באוניברסיטה העברית בירושלים, בכלל זה תואר ראשון במדעי המחשב; תואר שני בביואינפורמטיקה ודוקטורט בנוירוביולוגיה מהפקולטה לרפואה, הדסה ירושלים.



במסגרת הדוקטורט חקרתי שינויים בהתבטאות RNA במחלת פרקינסון, לפני גירוי מוחי עמוק, המוכר כטיפול נוירולוגי ופסיכיאטרי שבו מְגָרִים חשמלית אזורים במוח, ולאחר הטיפול. אני מתעניינת בשינויים תאיים ובשינויים ב-RNA במחלות נוירולוגיות ובהזדקנות. פרט לעיסוקי ולמחקר אני אימא לארבעה ילדים, אוהבת לקרוא, לשחות ולהאזין למוזיקה. *l.soreq@ucl.ac.uk

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