



## לאכול או לא לאכול, זו השאלה!

Aviv Halfon \*, Danny Ben-Zvi, Ayal Ben-Zvi

המחלקה לביולוגיה התפתחותית וחקר הסרטן, המכון למחקר רפואי ישראל-קנדה, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית בירושלים

### סוקרים צעירים

YOZMA  
MODIIN  
ELEMENTARY  
SCHOOL,  
MODI'IN-  
MACCABIM-  
RE'UT

גיל: 11-12



מהו רָעֵב? איך אנו יודעים כמה עָלֵינוּ לאכול? מה קורה אם איננו אוכלים מספיק? כדי להתקיים, הגוף האנושי חייב להחזיק מאגרי אנרגיה זמינים בצורת רֶקֶמֶת שומן. רֶקֶמֶת זו מדווחת למוח בצורה שוטפת על מלאי המאגרים, באמצעות הורמון בשם לֶפְטִין. לפטין מגיע לזרם הדם ומשם נכנס אל המוח. כאשר מצטברת כמות גבוהה של הורמון זה, הגוף מקבל פקודה להפסיק לאכול. במצבים כמו הַשְׂמָנָה והיריון המוח רגיש פחות להורמון הלפטין, ולכן הרעב מתגבר. מדענים רבים עדיין מנסים להבין מהי הסיבה לכך. במעבדה שלנו אנו משערים כי בהשמנה ובהיריון חלים שינויים בכלי הדם שאמורים להעביר את ההורמון לאזורים במוח האחראים על מנגנון הרעב. עקב כך נוצרת בגוף אשליה שלפיה המוח מעביר פחות פקודות להפסיק לאכול, וכפֶעֶל יוצא אנו משמינים.

### הורמונים משפיעים על תחושות הרעב והשבע שלנו

אנשים מהרהרים רבות במזון, בהקשרים שונים. כמה פעמים במהלך היום אנו חושבים לעצמנו מה כדאי לאכול? האם אנו רוצים שוקולד, חטיף או אולי ארוחה חמה? אנו מקדישים זמן לתכנון הארוחות, וחלקנו תוהים למה קשה לנו לרדת במשקל.

האם נתתם דעתכם למשמעות של להיות רעבים או שְׂבֵעִים, ואיך כל זה קשור למשקל הגוף?

אכילה היא פעולה יומיומית שאותה אנו מבצעים בפרקי זמן שונים לאורך היום. אך האם עצרתם לחשוב אם הגוף יודע כמה אנו צריכים לאכול? אם כן, כיצד הוא עושה זאת? ומה קורה שעה שאנו אוכלים יותר מדי או פחות מדי?

בעולם שמחוץ לגוף אנו מתקשרים זה עם זה באמצעות שיחה, התכתבות או סימנים מוסכמים. בגוף, האיברים מתקשרים ביניהם בעזרת חומרים המכונים "הורמונים". כאשר איבר צריך להעביר הודעה לאיבר אחר, הוא יכול להפריש הורמון אל הדם. סוג ההורמון והריכוז שלו בדם הם תוכן ההודעה. הדם נושא את ההורמון לרחבי הגוף, ואיברים אחרים ש'עוקבים' אחר האיבר המפריש מקבלים את המידע. איברים יכולים להפריש ולקלוט כמה סוגי הורמונים, ובאופן זה לנהל ביניהם 'שיחה' ערה. המוח עוקב אחר פעילות איברי הגוף באמצעות חישה של רמות ההורמונים, מגיב להודעות המתקבלות, ושולח אותות עצביים או מפריש בעצמו הורמונים שתפקידם לווסת את פעילות האיברים ואת התנהגותנו.

ישנם הורמונים רבים שמשפיעים על רעב, שובע, כמות האוכל שאנו נדרשים לצרוך כדי להיות שבעים, ומתי נהיה רעבים שוב. אחד ההורמונים החשובים בהקשר זה הוא **לֶפְטִין**. זהו הורמון המופרש מתאי השומן אל הדם ומאותת לשאר הגוף על מצב מאגרי השומן, או לגבי האנרגיה שלנו [1]. רמות נמוכות של לפטין מעידות על כך שמאגרי האנרגיה בגוף מתדלדלים, ולכן הגוף צריך להגיב ולשנות את פעילותו. למשל, להתחיל לאכול. לפטין נקלט באזור במוח המכונה **היפּוֹתֶלְמוֹס**, שאחראי על מנגנון השליטה והבקרה המרכזי במוח. אזור זה משפיע על גדילה; תחושת לחץ; עייפות; השעון הביולוגי שלנו, וכן על תחושות צמא, רעב ושבע. ההיפּוֹתֶלְמוֹס מווסת את הוצאת האנרגיה באמצעות שינוי קצב התרחשות תהליכים בגוף, כמו כמות האנרגיה שאנו מוציאים במנוחה; תחושת עייפות, ומאותת גם על צורך בהכנסת אנרגיה לגוף על ידי אכילה. באופן זה ההיפּוֹתֶלְמוֹס שומר על משקל גוף תקין ועל אספקת חומרים סדירה לגוף.

## מה קורה כשהגוף אינו מגיב להורמון הלפטין?

ישנם מצבים שבהם ההיפּוֹתֶלְמוֹס לא קולט היטב את האות ששולחת רקמת השומן באמצעות לפטין, או לא מפרש זאת בצורה נכונה. מצב של ירידה בתגובת המוח ללפטין מכונה **תנגדות ללפטין** [2]. במצב זה, ההיפּוֹתֶלְמוֹס חש רמות נמוכות של לפטין למרות שכמות רקמת השומן ורמות ההורמון תקינות. ההיפּוֹתֶלְמוֹס מפרש נשָׁדָר לגבי רמות לפטין נמוכות לכאורה, כמצב שבו אין בגוף מספיק שומן. בתגובה, חלה ירידה בקצב חילוף החומרים, ונוצרת תחושת רעב שגורמת לאכילה. לאורך זמן, הגוף ישמין, ורמות הלפטין יעלו עד למצב שההיפּוֹתֶלְמוֹס יפרש כתקין.

מתי נצפית תנגודת ללפטין? בהיריון למשל. במהלך ההיריון חלה ירידה בתגובת המוח ללפטין, המובילה לאכילה מוגברת של האם [3]. תופעה זו רצויה: בתקופת ההיריון הגוף צריך לספק חומרי גלם ואנרגיה לא רק לאם, אלא גם לעֶבֶר הגדל ברחם, ולכן הגוף מעלה את צריכת המזון של האם. יצירת תנגודת ללפטין במהלך ההיריון מאפשרת לאם להגדיל את

### הורמון

(Hormone)

חומר שמופרש מאיבר כלשהו בגוף אל זרם הדם, ושואמצעותו מועבר מִסָּר ביולוגי לאיברים מרוחקים.

### לֶפְטִין

(Leptin)

הורמון שמופרש מתאי שומן ומעודד רֶעֶב כאשר הוא נקלט בהיפּוֹתֶלְמוֹס (ראו הגדרה בהמשך מילון המונחים).

### היפּוֹתֶלְמוֹס

(Hypothalamus)

אזור במוח שמבקר היבטים בסיסיים בפעילות הגוף כגון רֶעֶב; צֶמָא; לחץ; שעון ביולוגי ועוד.

### תנגדות ללפטין

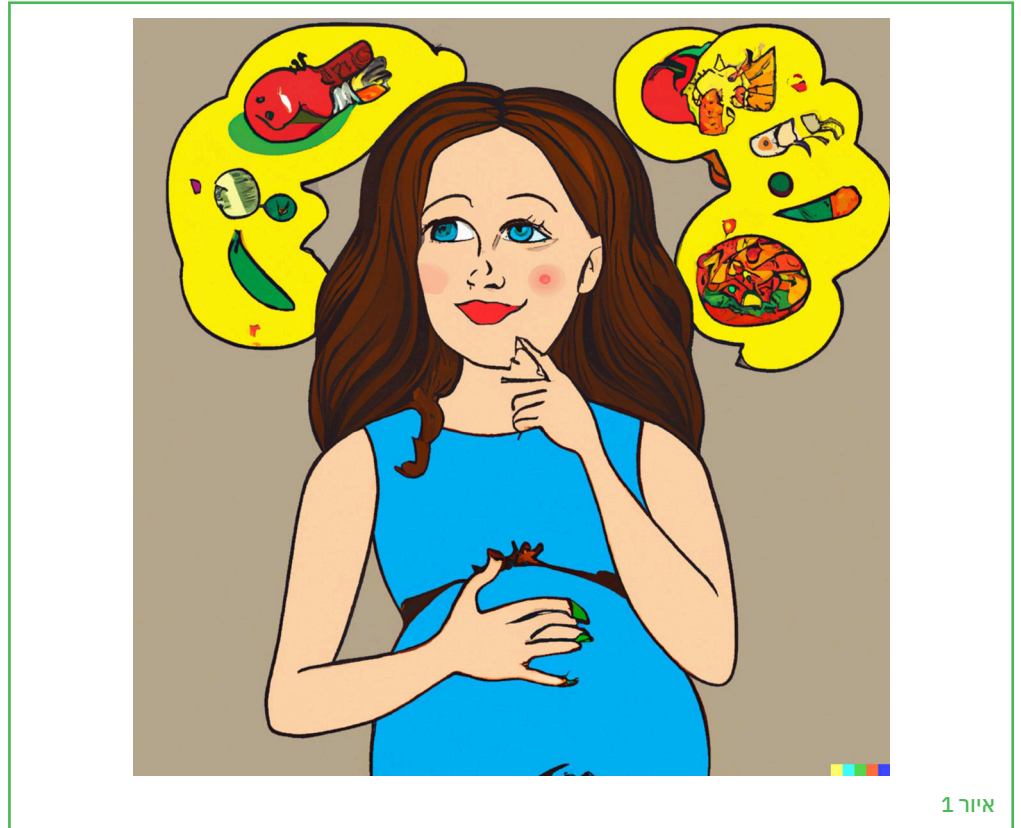
(Leptin resistance)

מצב שבו פוחתת התגובה של איבר מסוים בגוף ללפטין.

מאגרי השומן כדי להתכונן לעלייה בצרכים האנרגטיים של העובר המתפתח, וכן לקראת צורכי האנרגיה הגבוהים הכרוכים בהנקה (ראו איור 1).

### איור 1

**היריון מגביר את תחושת הרעב.** אחת הסיבות לכך היא שבמהלך ההיריון נוצרת עמידות של הגוף ללפטין. התמונה יוצרה באמצעות DALL-E.



איור 1

למעשה, תנגודת ללפטין יוצרת אשליה בהיפותלמוס שלפיה אין לגוף מספיק שומן. אשליה זו מתרחשת גם במצב של השמנה: למרות שכמות רקמת השומן גדולה, ההיפותלמוס חש שכמות השומן תקינה. הרגעה מתפרשת כירידה מתחת לכמות השומן הרצויה, דבר שמניע תהליכים הגורמים לעלייה במשקל, ומביא להשמנה מחדש. הדמיון בין שני המצבים, היריון והשמנה, מעלה את השאלה: האם במצב של השמנה מופעלים אותם מנגנונים שגורמים לאכילה מוגברת בהיריון?

מדענים כיום אינם מבינים מה עומד מאחורי התפתחות תנגודת ללפטין, לא בהיריון ולא בהשמנה. נושא זה נחקר במגוון מדינות במאמץ לפתור את התופעה החברתית-בריאותית של השמנה, שהייתה לחובקת עולם. ההשערות הרווחות הן כי ייתכן שישנם חומרים שהגוף מפריש אשר מעמעמים את פעילות ההורמון; מצבי לחץ גופני ונפשי עשויים להשפיע על הרגישות ללפטין, וייתכן שההיפותלמוס עצמו מאבד יכולת חישה בשל התפתחות דלקת מקומית.

### כיצד לפטין מגיע אל המוח?

איך הורמון כמו לפטין עושה דרכו למוח? אם ננסה לדמיין איך הורמון נע בזרם הדם ונקלט במוח, אולי תצטייר תמונה של כדור הנישא על נהר ומגיע לחופי המוח, שם הוא נשלה מהנהר על ידי תאי עֶצָב (נוירונים) חרוצים, שמעבירים את המסר מרקמת השומן.

אולם מסתבר שלמוח, בניגוד לרקמות אחרות בגוף, אין כמעט חופים שבהם ניתן לְמַשׁוֹת את ההורמונים. המוח הוא מְבַצֵר המוקף מְצוּקִים ושומרים שלא מאפשרים להורמונים להעביר הודעות.

**מחסום דם-מוח**

**(Blood-Brain Barrier)**

תכונות של כלי דם במוח המאפשרות לחומרים מסוימים בלבד להיכנס מהדם אל תוך המוח, כדי להגן עליו ולוודא שלא יינזק.

**בליטה תיכונה**

**(Median eminence)**

מבנה במוח שבו מצויים כלי דם בעלי חלונות, הנמצא בסמוך להיפותלמוס.

**חלונית**

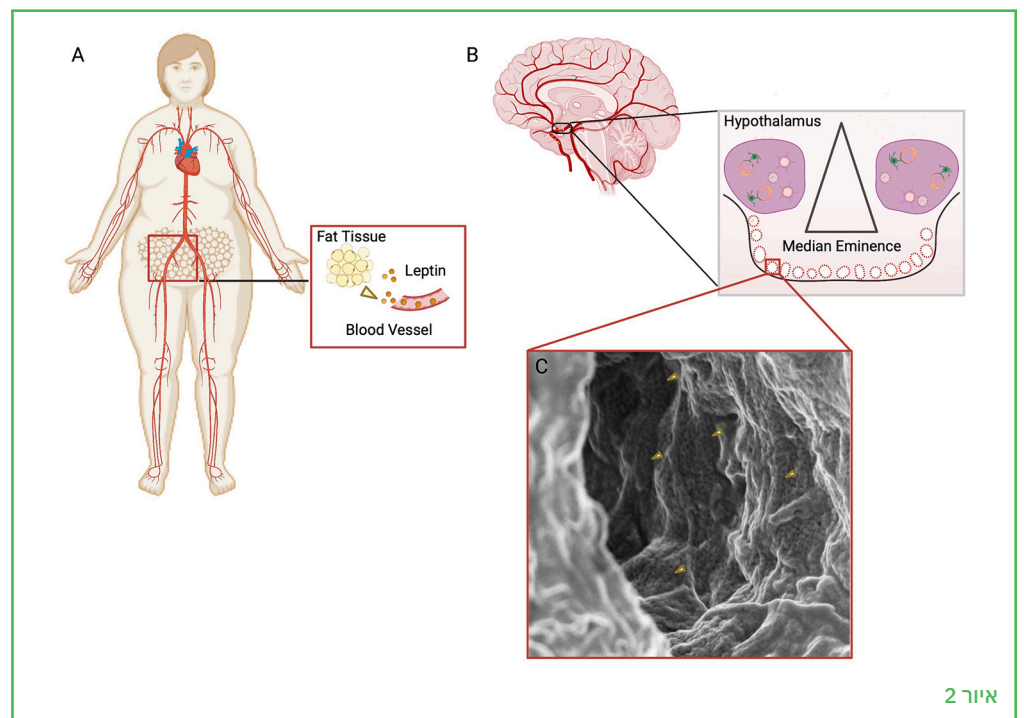
**(Fenestra)**

חור בקוטר 50-100 ננומטר (מיליונית המילימטר) בכלי דם, המאפשר מְעַבֵר חופשי של חומרים מהדם ולתוכו.

**איור 2**

**כיצד הלפטין נכנס למוח?**

**(A)** רקמת השומן (Adipose Tissue) מפרישה לפטין (Leptin) אל זרם הדם, שעובר בגוף ומגיע בסופו של דבר אל המוח. מקרא: **(B)** Blood vessel = כלי דם. הדם נושא את הלפטין למוח. ניתן לראות איור של הבליטה התיכונה (Median Eminence), וחלק מההיפותלמוס (Hypothalamus), שבהם עוברים כלי דם מחוררים (Fenestrated Vessel) - אלה הן חלוניות שדרכן נכנס הלפטין (בנקודות הצהובות). בהגדלה של הבליטה התיכונה, אנו רואים צילום שבוצע במיקרוסקופ אלקטרוני סורק, של הצד הפנימי של כלי דם בבליטה זו. הנקודות הכהות מסמלות חורים בכלי הדם (חלקם מסומנים על ידי חיצים צהובים), שהם החלוניות שדרכן יכול הלפטין לעבור אל המוח.



איור 2

**המחקר שאנו עורכים במעבדה**

במעבדתנו אנו מתמקדים בשתי שאלות עיקריות: כיצד לפטין מגיע למוח ולהיפותלמוס, והאם מכשולים שבהם הוא נתקל בדרכו להיפותלמוס הם שיוצרים את התנגודת?

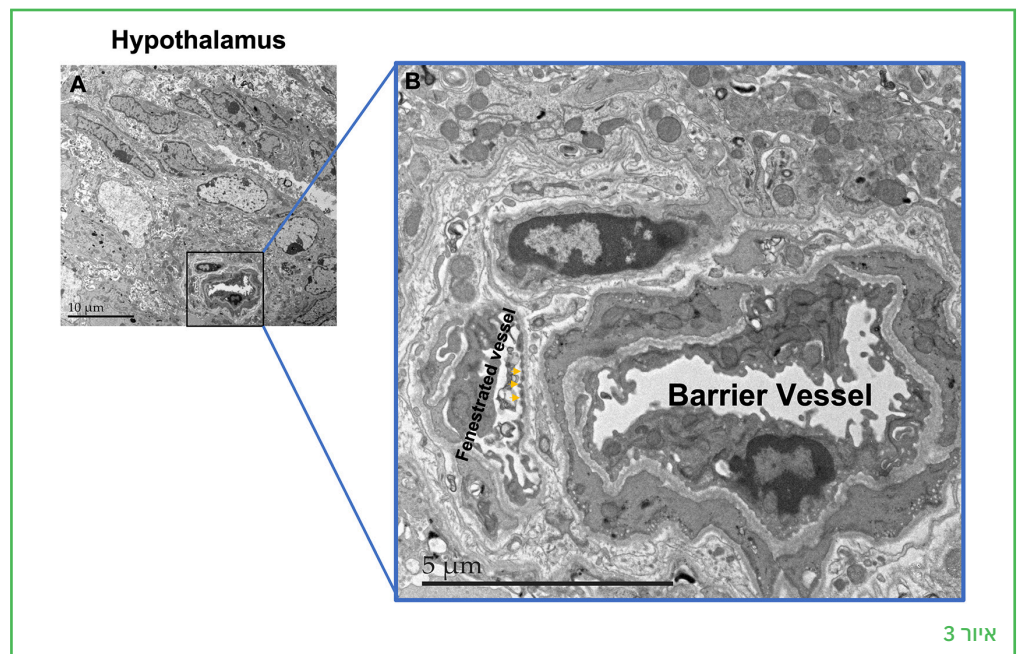
ההשערה שלנו היא שתנגודת ללפטין מתפתחת גם כיוון שהחלונות בבליטה התיכונה מתמעטות. כאשר ישנן פחות חלונות בכלי הדם, פחות לפטין נכנס להיפותלמוס, ונוצר מצב שבו המוח לא חש את רמות הלפטין האמיתיות שרקמת השומן מפרישה, מה שגורם להשמנה.

זה נשמע מעט מוזר-למה שהחלונות ייסגרו? אבל יש לכך תקדימים. גם איברים אחרים בגוף, כמו הכבד, צריכים לקלוט ולהפריש חלבונים, הורמונים וחומרים אחרים אל זרם הדם. כלי הדם המזינים את האיברים הללו משובצים בחלונות. בתהליך ההזדקנות למשל, כמות החלונות בכבד יורדת, ושינוי זה משליך על פעילות הכבד [6]. אנו אפילו מכירים הורמונים שמשפיעים על כמות החלונות. ידוע כי הרמות של חלק מההורמונים הללו משתנות במהלך היריון, בהשמנה וכשאנו מזדקנים.

כדי לחקור את החלונות, אנו משתמשים במיקרוסקופים מיוחדים מאוד כמו מיקרוסקופ אלקטרוני, שמאפשרים לנו לראות את החלונות ואת מעבר מולקולות הלפטין עצמן דרך החלונות. באמצעות המיקרוסקופ הבחנו בכך שלפטין, שקוטרו כ-10 ננומטר-מיליונית מגודל ציפורן אנושית-עובר דרך החלונות בבליטה התיכונה וכן דרך חלונות בהיפותלמוס, שלא היה ידוע לפני כן על קיומם! (ראו איור 3).

**איור 3**

(A) צילום של היפותלמוס באמצעות מיקרוסקופ אלקטרוני חודר. הגדלה של 10 מיקרומטר (מיליונית המטר,  $\mu\text{m}$ ) מימין, ושל 5 מיקרומטר משמאל. (B) בחלק הימני של הצילום רואים שני כלי דם: אחד מבוצר (Barrier Vessel) שאינו מאפשר מעבר, המוצג ככלי דם שלם ואחיד; והשני כלי דם עם חלונות (Fenestrated Vessel), שחלקן מסומנות בחיצים.



איור 3

נראה כי היריון האישה גורם לכך שפחות כלי דם בבליטה התיכונה יהיו מנוקבים, כך שסך הכול ישנן פחות חלונות, וחלק מההיפותלמוס עלול שלא לקלוט לפטין כלל. ראינו גם כי בחלק מההיפותלמוס ישנם כמה כלי דם בעלי חלונות שמספרם יורד בהיריון, מה שמחזק את המחשבה כי פחות הורמון מגיע אל המוח במצבים של תנגודת ללפטין.

**מה בעתיד?**

ישנה חשיבות רבה להמשך אפיון של כלי הדם המנוקבים, ועריכת מחקר על אודות הגורמים שמשפיעים על גודל החלונות, צפיפותן, וכלי הדם שבהם ניתן למצוא אותן בבליטה התיכונה

ובהיפותרמוס. זאת לצורך הבנה טובה יותר של התקשורת בין איברים שונים לבין המוח באמצעות הורמונים. בפרט, תוצאות המחקר יסייעו לנו לענות על השאלה שמעסיקה את כולנו מדי יום: לאכול או לא לאכול, וכן על שאלות הנגזרות ממנה כמו כמות המזון שיש לצרוך.

## מקורות

1. Friedman, J. M. 2019. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat. Metab.* 1:754-64. doi: 10.1038/s42255-019-0095-y
2. Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., and Carreira, M. C. 2019. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients* 11:2704. doi: 10.3390/nu11112704
3. Gustafson, P., Ladyman, S. R., and Brown, R. S. E. 2019. Suppression of leptin transport into the brain contributes to leptin resistance during pregnancy in the mouse. *Endocrinology* 160:880-90. doi: 10.1210/en.2018-01065
4. Rodríguez, E. M., Blázquez, J. L., and Guerra, M. 2010. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. *Peptides* 31:757-76. doi: 10.1016/j.peptides.2010.01.003
5. Stan, R. V. 2007. Endothelial stomatal and fenestral diaphragms in normal vessels and angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.* 11:621-43. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00075.x
6. May, D., Djonov, V., Zamir, G., Bala, M., Safadi, R., Sklair-Levy, M., et al. 2011. A transgenic model for conditional induction and rescue of portal hypertension reveals a role of VEGF-mediated regulation of sinusoidal fenestrations. *PLoS ONE* 6:e21478. doi: 10.1371/journal.pone.0021478

פורסם אונליין: 22 ביוני 2023

נערך על ידי: Idan Segev

מנחים מדעיים: Keren Nitzan

ציטוט: Halfon A, Ben-Zvi D and Ben-Zvi A (2023) לאכול או לא לאכול, זו השאלה! Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2023.1160555-he

תורגם והתאם מ: Halfon A, Ben-Zvi D and Ben-Zvi A (2023) To Eat or Not to Eat? That Is the Question! Front. Young Minds 11:1160555. doi: 10.3389/frym.2023.1160555

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

זכויות יוצרים © 2023 © Halfon, Ben-Zvi and Ben-Zvi 2023. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). השימוש, ההפצה או ההעסקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחברים המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעסקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

## סוקרים צעירים

### 12–11 גיל: YOZMA MODIIN ELEMENTARY SCHOOL, MODI'IN-MACCABIM-RE'UT

אנחנו ה'-RADARS'-קבוצה של ילדים וילדות סקרנים מכיתה 20 בבית הספר היסודי יזמ"ה מודיעין. נהנים לקרוא וללמוד על אודות תחומי החלל וגוף האדם. אנו אוהבים מאוד בעלי חיים, ומגדלים בכיתתנו שלושה אוגרים. כמו כן, ככיתה אנו לוקחים חלק במגוון פרויקטים מדעיים ואומנותיים בבית הספר.

## הכותבים

### AVIV HALFON

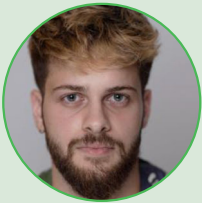
אביב חלפון הוא סטודנט לרפואה במסלול מחקרי MD-PhD באוניברסיטה העברית בירושלים. מחקר מתמקד בשינויים החלים במהלך הזדקנות, היריון והשמנה בתיאג'נדוּתל המרכיבים את כלי הדם במוח. במיוחד, שינויים המתרחשים בבליטה התיכונה. אביב הוא שחיין מקצועי, לומד גם רפואה סינית ועוסק באומנות פלסטית ובכתביה. \*[aviv.halfon@mail.huji.ac.il](mailto:aviv.halfon@mail.huji.ac.il)

### DANNY BEN-ZVI

ד"ר דני בן-צבי עוסק בחקר השמנה, מטבוליזם והורמונים בפקולטה לרפואה באוניברסיטה העברית בירושלים. במעבדה שבראשותו מנסים להבין כיצד ההורמונים משפיעים על פעילות איברים שונים בגוף; למה נוצרת תנגודת להורמונים; איך תאים יודעים כמה הורמונים להפריש, ומהי החוקית שעומדת מאחורי הפעילות ההורמונלית בגוף. דני נולד בשנת 1978, הוא נשוי לנעה ואבא לשלושה בנים. אוהב מתמטיקה; ביולוגיה ונהנה מספורט – בעיקר מריצה בטבע. אגב, איל ודני אינם קרובי משפחה.

### AYAL BEN-ZVI

פרופ' איל בן-צבי חוקר כלי דם במוח ואת מחסום הדם-מוח, בפקולטה לרפואה באוניברסיטה העברית בירושלים. במעבדה שהוא מוביל שואלים כיצד נוצרים כלי הדם במוח במהלך ההתפתחות העוברית, ומדוע הם שונים מאוד מכלי דם בשאר הגוף. נוסף על כך צוות המעבדה בודק כיצד מתפקדים כלי הדם ביומיום, ומה משתבש במהלך מחלות שונות. איל נולד בשנת 1976, הוא נשוי למיכל ואבא לשלוש בנות. סקרן מאוד באופן כללי, ובפרט בכל הנוגע לביולוגיה. אוהב לשחות ולרכוב על אופניים; לטייל ולישון בצוהריים.



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