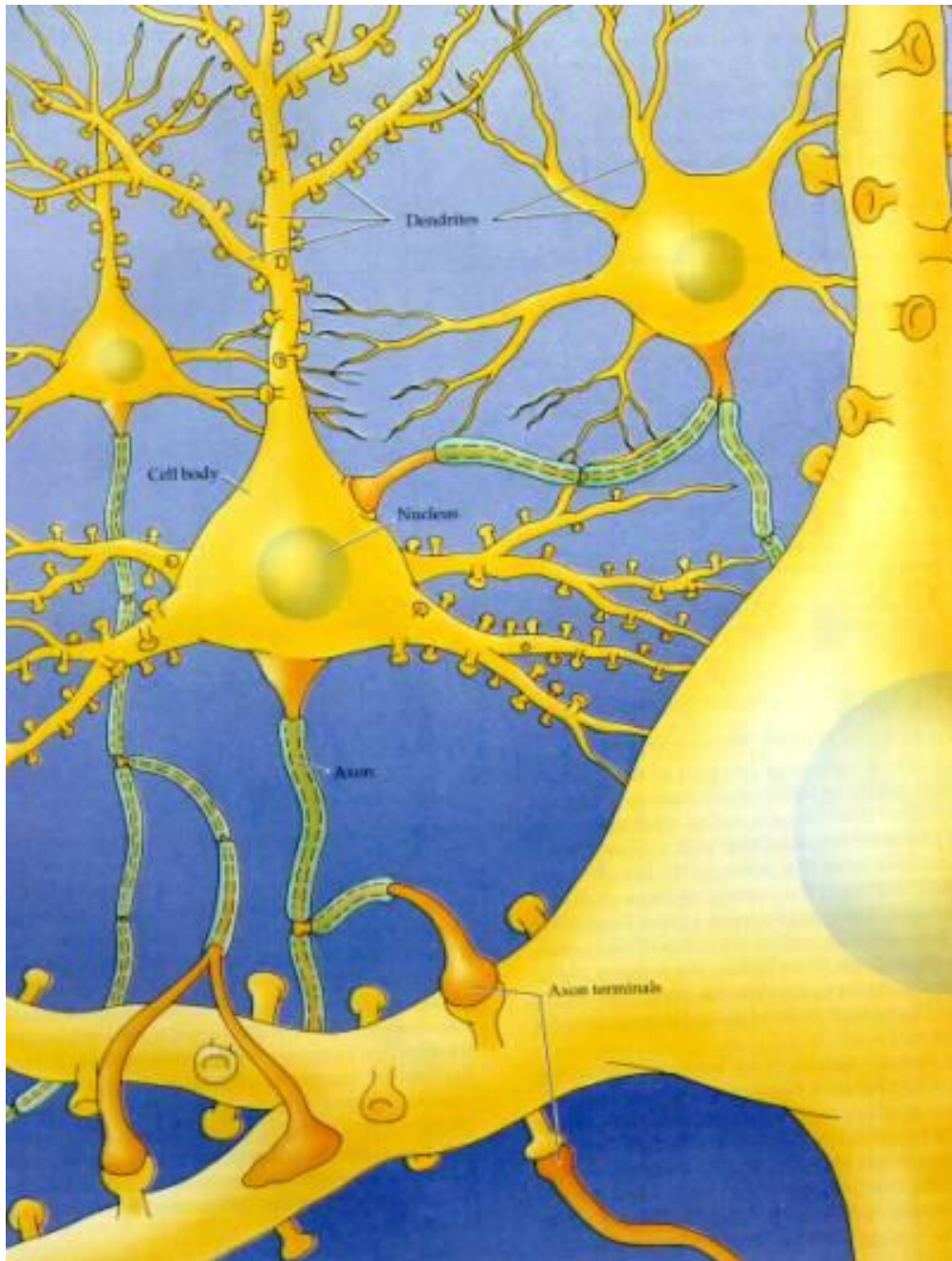
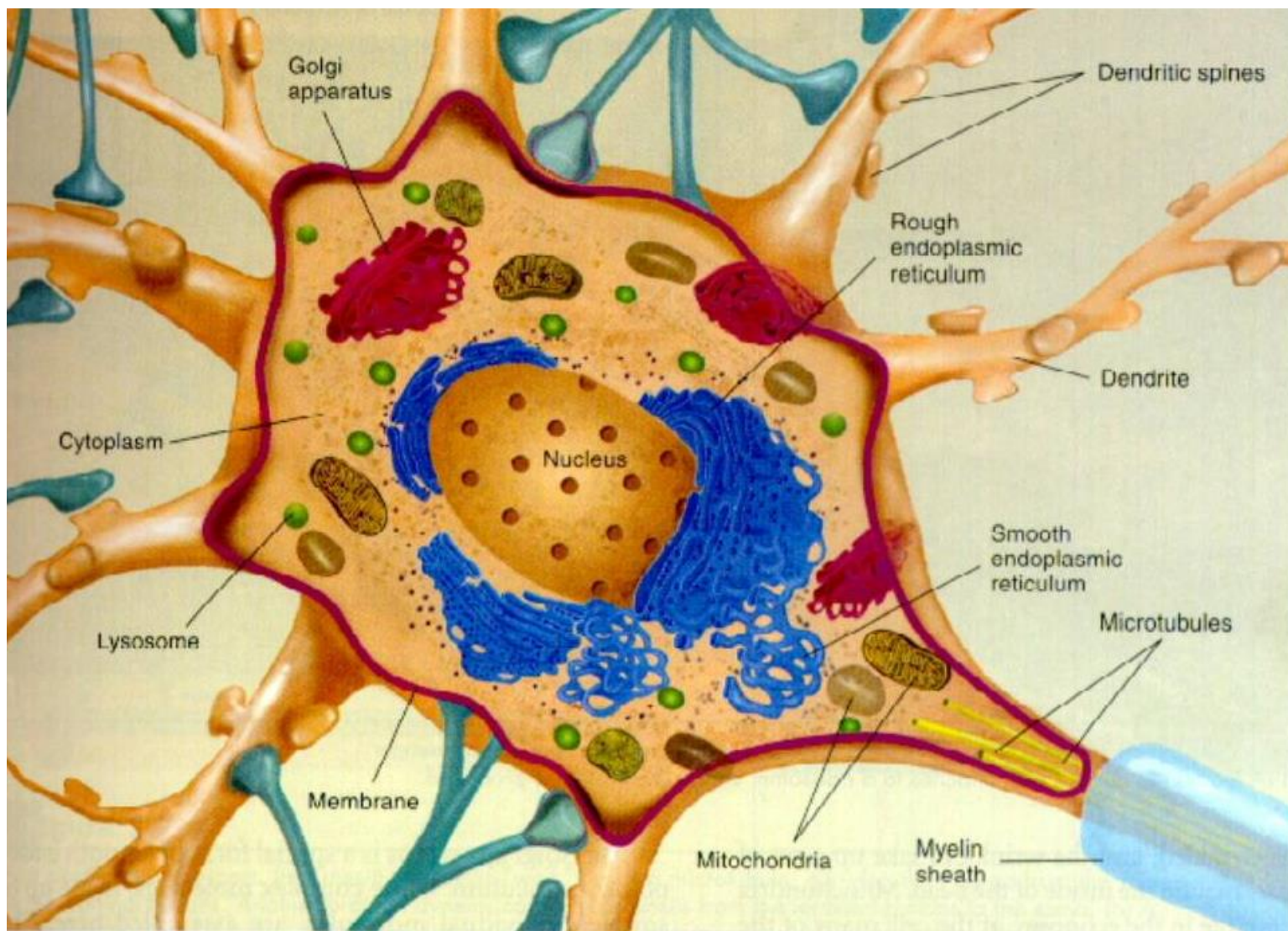


המבנה והתפקוד של תאי המח



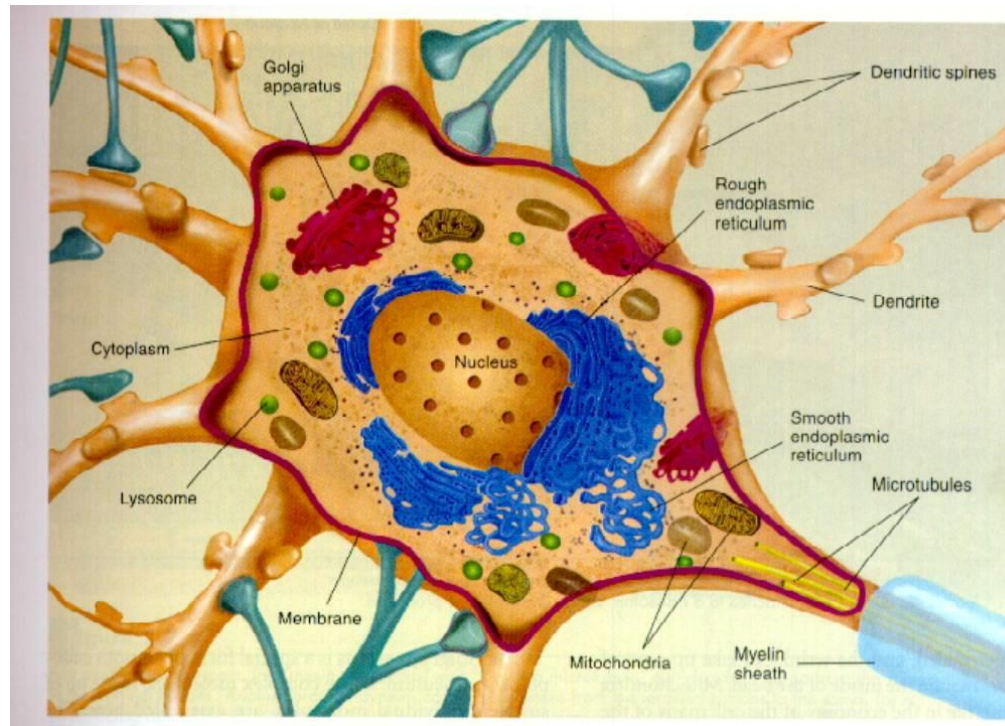
המח אחראי לכל הפעילויות המנטליות של האורגניזם, כולל תפיסה חושית, רגשות, זיכרונות, מוטיבציות, מחשבות ואסטרטגיות התנהגותיות. על בסיס כל אלה המח יוזם ומכוון את פעילות המערכת המוטורית ואת ההזזה של שרירים בגוף שמהווים את מה שאנו מכנים ההתנהגות. המח גם מבקר ומווסת את הפעילות של רב המערכות והאברים הפנימיים של הגוף. המח עושה כל זאת באמצעות הפעילות של כמאה מיליארד יחידות בסיסיות שנקראות תאי עצב (נוירונים) ועוד מספר גדול אפילו יותר של תאי תמך שנקראים בשם כללי "תאי גליה".

מבנה התא



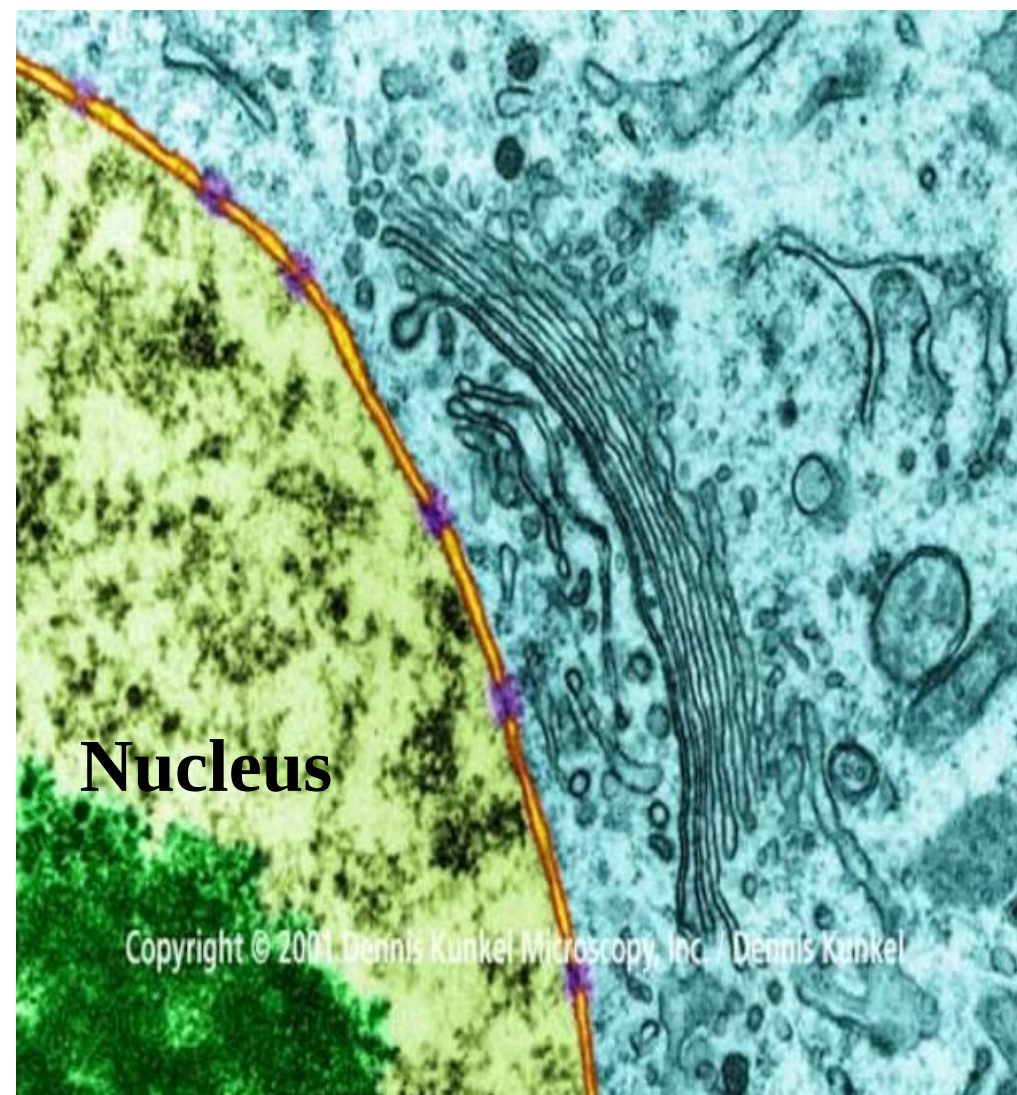
הרבה מאפיינים של תא העצב משותפים לכל תאי הגוף, חלק מהמאפיינים שונים מתאי גוף אחרים אך משותפים לכל תאי העצב, ומאפיינים נוספים ייחודיים לתתי קבוצות של תאי עצב.

קרום התא – הממברנה (membrane)



- כל התאים בגוף עטופים בקרום (ממברנה) שתוחם את גבולות התא.
- כיון שרוב הגוף מורכב למעשה ממים, הממברנה מפרידה בין הנוזל החוץ תאי והנוזל התוך תאי (שנקרא ציטופלסמה; cytoplasm).
- הציטופלסמה היא נוזל דמוי ג'לי שבתוכו נמצאים אברונים (אורגנלות) שונים.

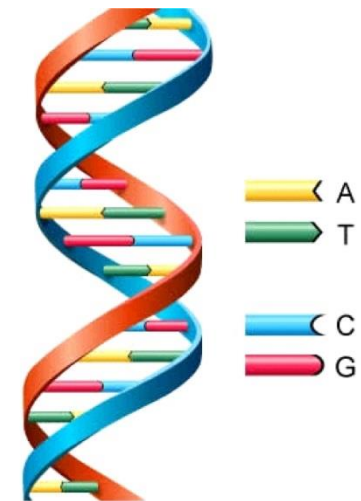
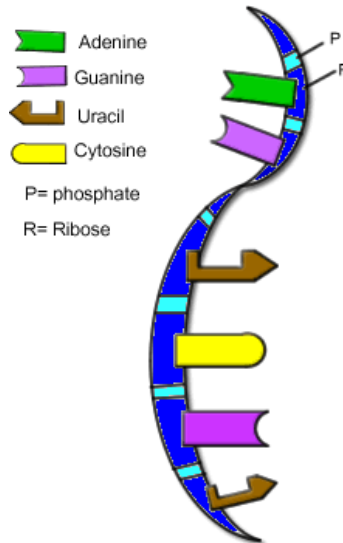
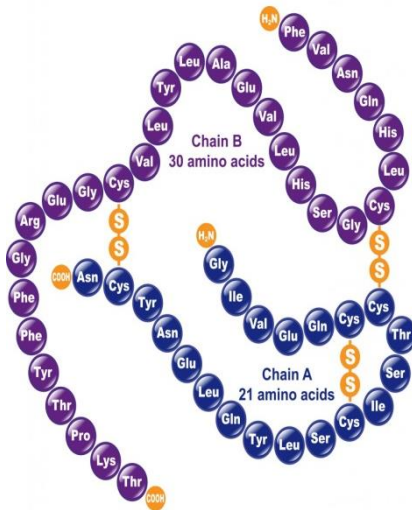
גרעין התא (nucleus)



- גרעין התא הוא גוף כדורי עטוף ממברנה, שכולל את הכרומוזומים המהווים את החומר הגנטי.
- בממברנת הגרעין יש מעין פתחים או "נקבוביות" (Pores), המאפשרות מעבר של מולקולות ענק כמו mRNA וחלבונים שונים.

"הדוגמה המרכזית" של הביולוגיה

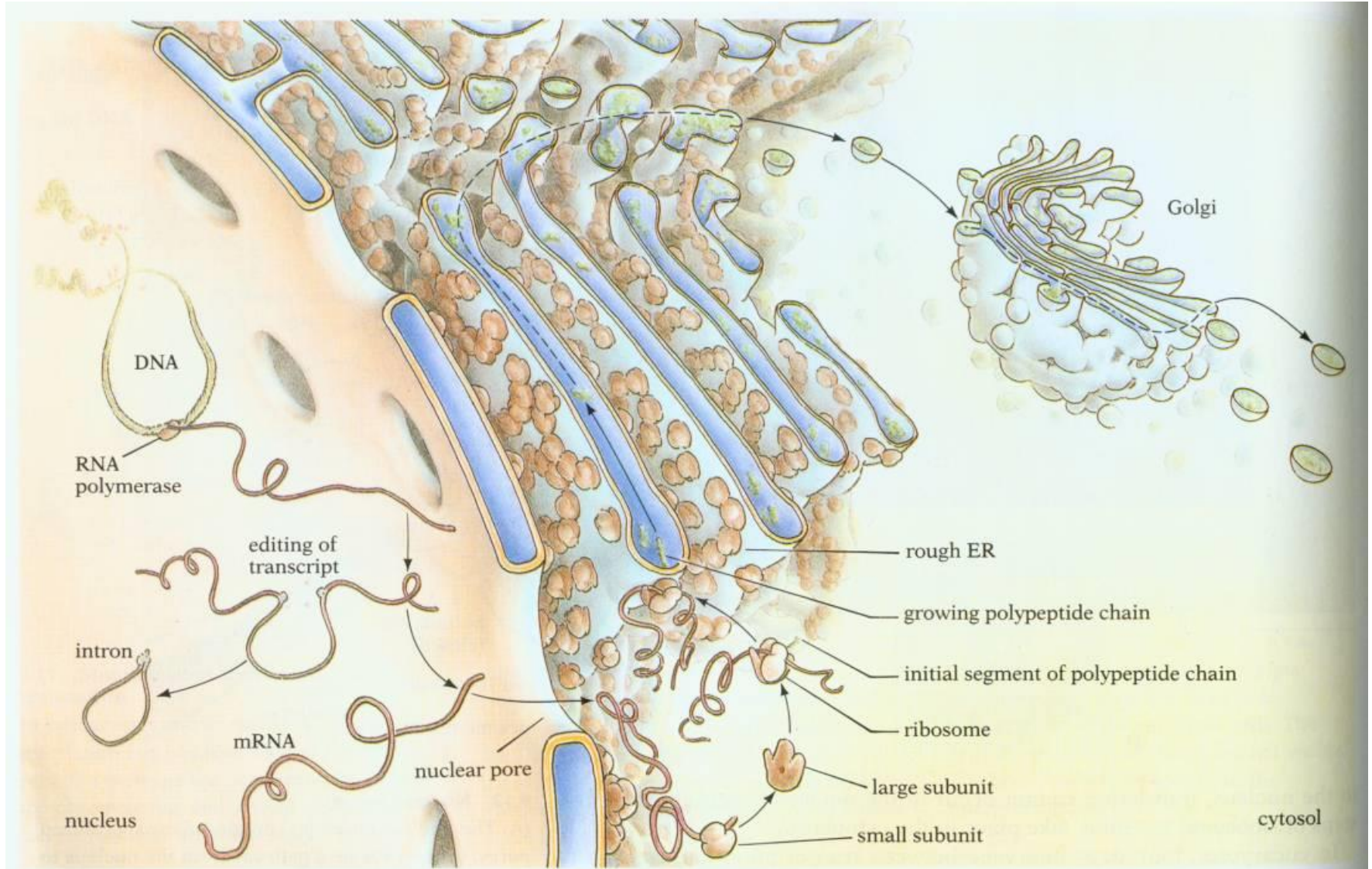
שכפול



אתר לחזרה כללית על נושא זה:

<http://learn.genetics.utah.edu/content/begin/dna/>

מבנה התא, שעתוק ותרגום - סיכום.



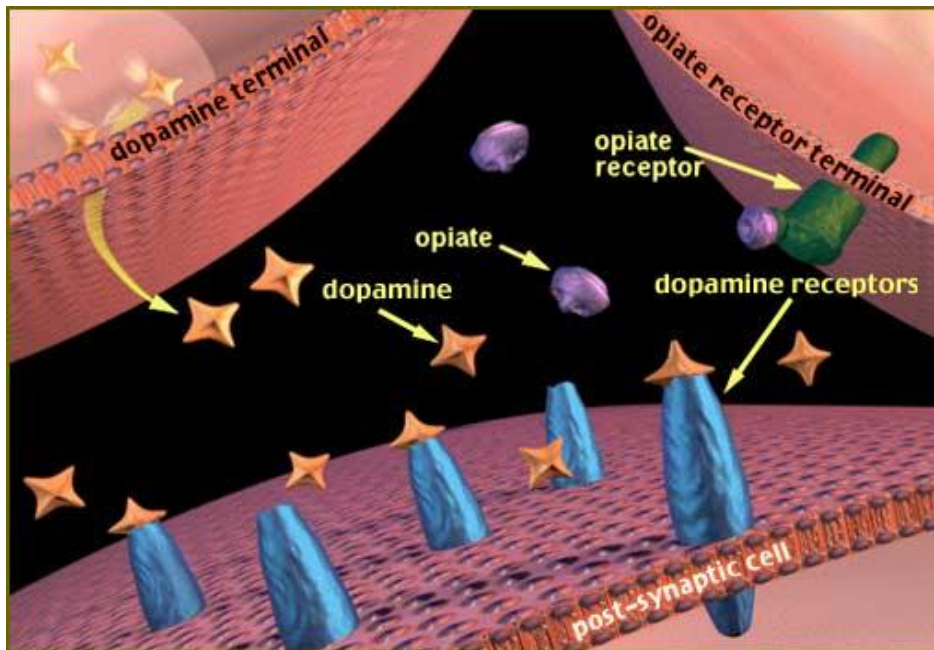
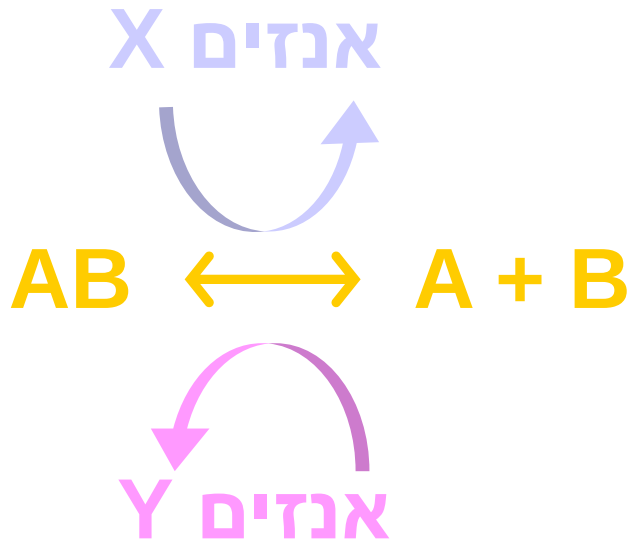
לסכום, בתהליך השעתוק והתרגום נוצרים חלבונים, שהם שרשרות של חומצות אמיניות שקשורות אחת לשניה. כאשר השרשרת הזאת היא ארוכה מדובר בחלבון, כשהשרשרת קצרה (פחות מ 100 חומצות אמיניות) היא נקראת פפטיד. החלבונים משתתפים הן ביצירת מבנה התא והן בתפקודו השוטף.

תפקידי החלבונים

חמרי מבנה עיקריים של התא
וחלקיו

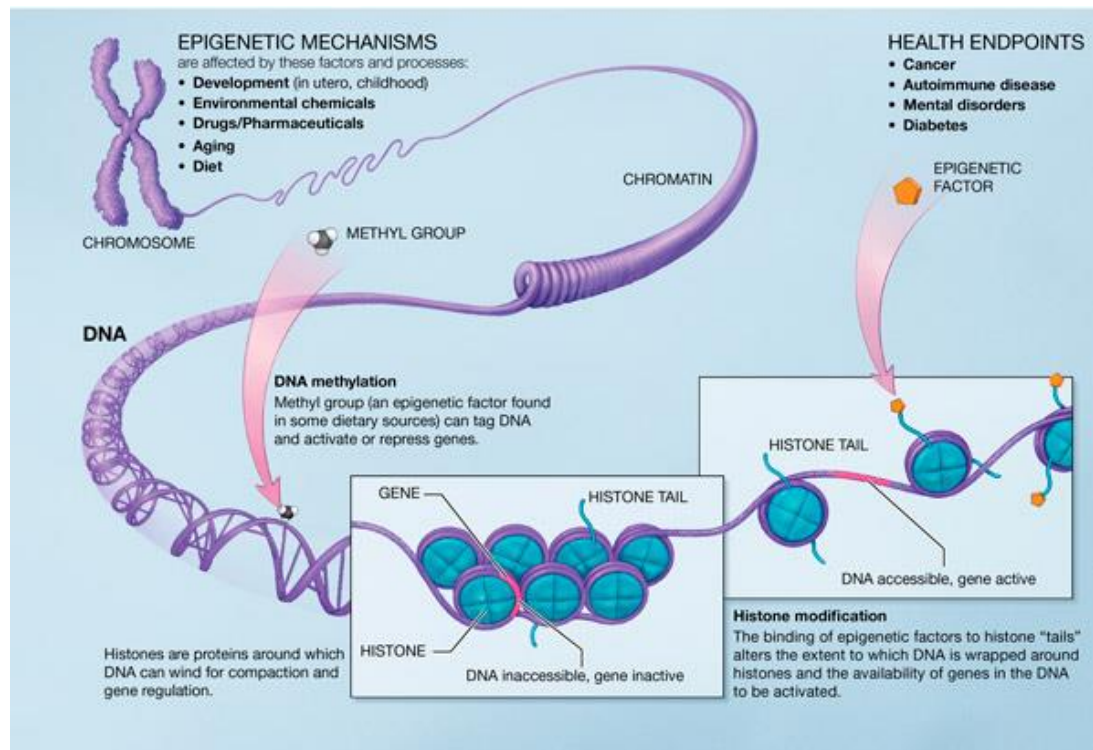
אנזימים הם חלבונים המשתתפים
כזרזים בריאקציות כימיות, ז"א הם
גורמים להתרחשות הריאקציה, אך
אינם חלק מן המגיבים או התוצרים

חלבונים אחרים יכולים לשמש
כרצפטורים (קולטנים), שקשורים
למברנה ומעבירים אותות
מהסביבה החיצונית של התא
לסביבה הפנימית שלו.



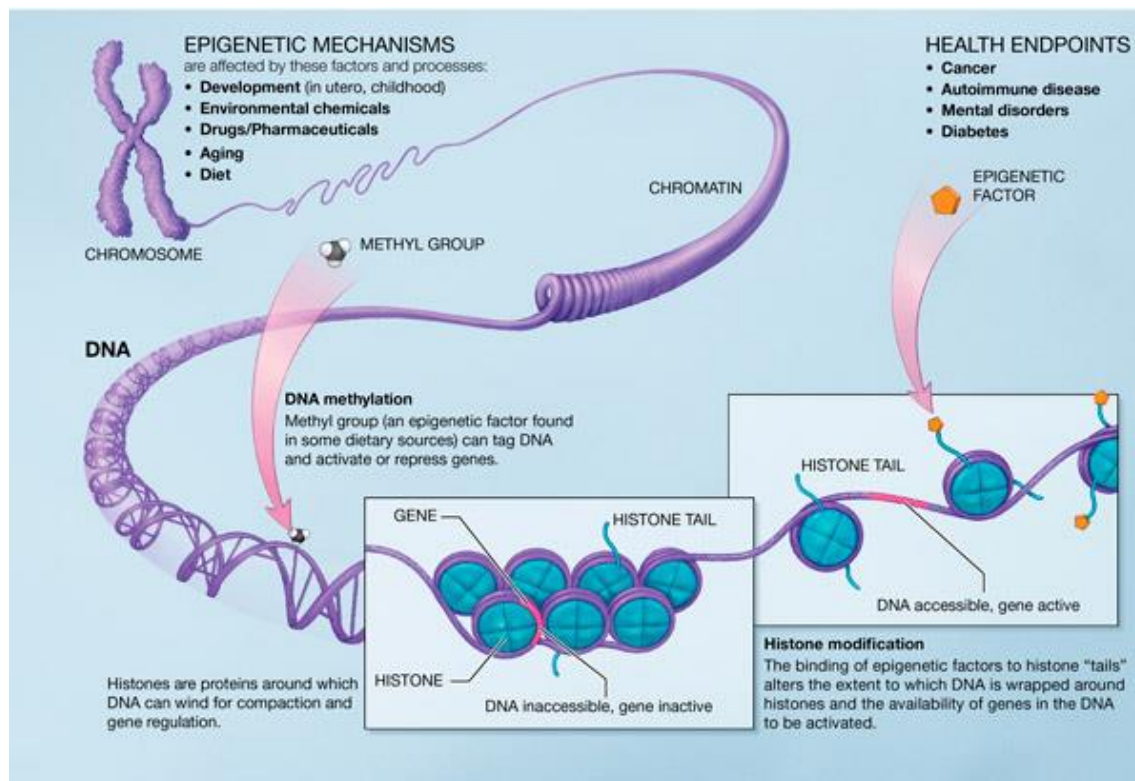
אפיגנטיקה

- בכל התאים מצוי אותו מידע גנטי אבל בכל זאת יש בגוף מאות סוגי תאים.
- יותר מזה בכל רגע נתון, גם בכל תא מאותו סוג (למשל נוירון) יכולים להתבטא גנים שונים, בהתאם לסביבה הכימית של התא ולפעילות של התא.



- המנגנון שאחראי לביטוי הסלקטיבי הוא מנגנון של הגברה או השתקה של גנים באמצעות תוספות של מולקולות שנקשרות אליהם.
- ה DNA מאורגן בגרעין מסביב לציברי חלבונים שנקראים היסטונים (Histones).
- כאשר היסטונים מסוימים ארוזים בצורה צפופה, הם לא מאפשרים ביטוי (שעתוק) של הגנים באזור שלהם. כדי ששעתוק יקרה, ההיסטונים צריכים להפרד מהשכנים שלהם ולאפשר שעתוק של ה DNA ל RNA.

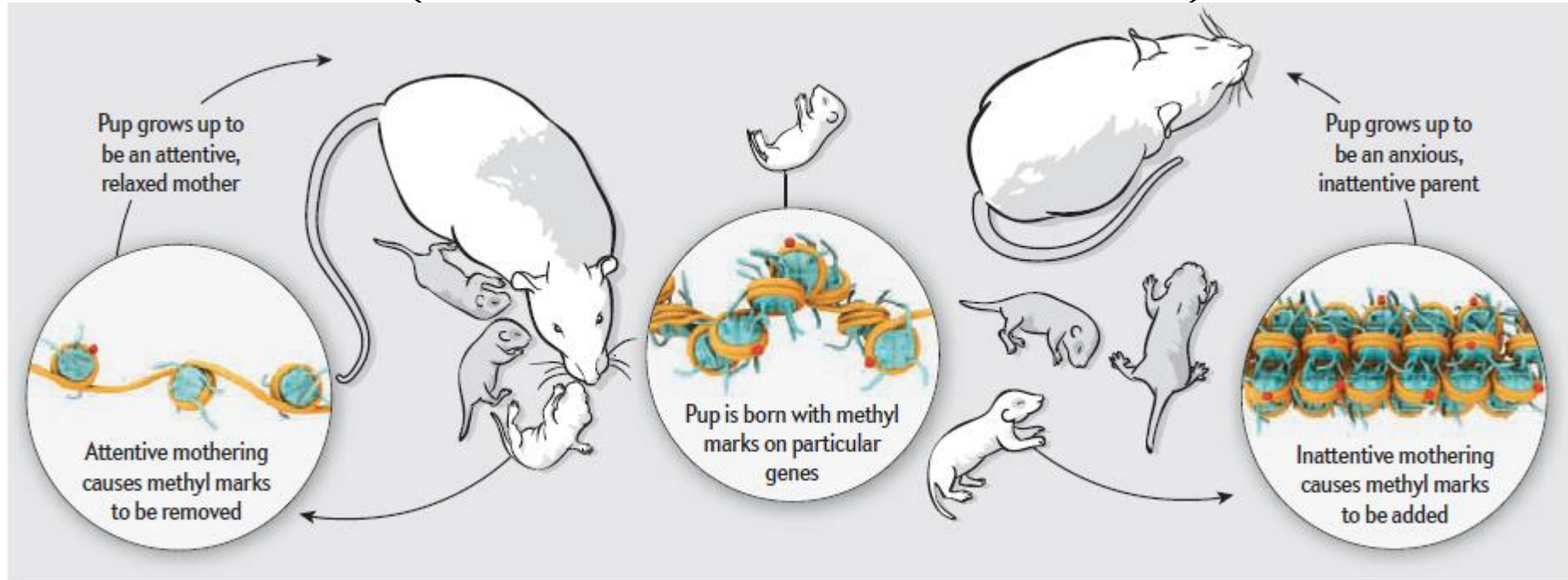
אפיגנטיקה



מתילציה של ה DNA

- דחיסות האריזה של ההיסטונים נקבעת על פי סמנים אפיגנטיים, שהם מולקולות ספציפיות שמתחברות להיסטונים או ל DNA עצמו (בדרך כלל מולקולות מתיל דוחסות את ה DNA ולא מאפשרות ביטוי, ומולקולות אצטיל מרווחות את ה DNA ומפעילות את הגן).
- אנזימים ספציפיים מוסיפים או גורעים מולקולות אלה ולכן מפעילים או מונעים פעילות של גנים מסוימים.
- גורמים סביבתיים יכולים להשפיע על הביטוי הגנטי על ידי שליטה על גורמים אלה. שליטה זו יכולה להיות זמנית או ליצור שינויים קבועים, שישמרו לכל משך החיים.

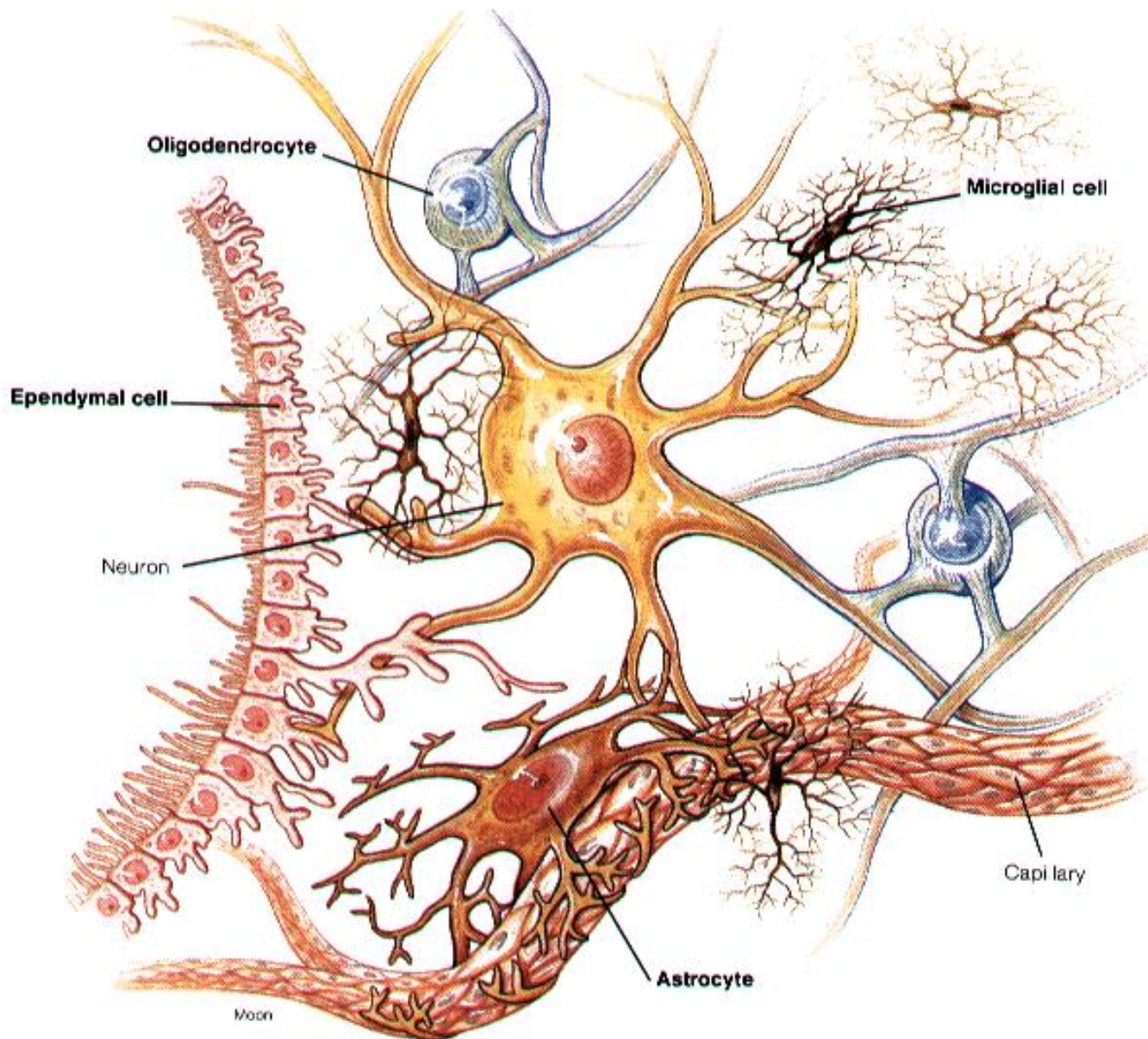
השלכות התנהגותיות של אפיגנטיקה (כולל העברה בין-דורית)



למשל, גורי עכברים נולדים עם הרבה מתילציה של גנים שקשורים לעמידות למצבי לחץ. גידול על ידי אמהות קשובות ורגועות יוריד את המתילים על גנים אלה (לכל החיים) ויוביל להתנהגות אימהית של הצאצאות שתהיה רגועה וקשובה (העברה בין דורית). לעומת זאת גידול על ידי אמהות עצבניות ומזניחות יגרום לתוספת מתילים (לכל החיים!), ולכן הצאצאות יגדלו צאצאות שתהינה עצבניות ומזניחות, וכך הלאה...

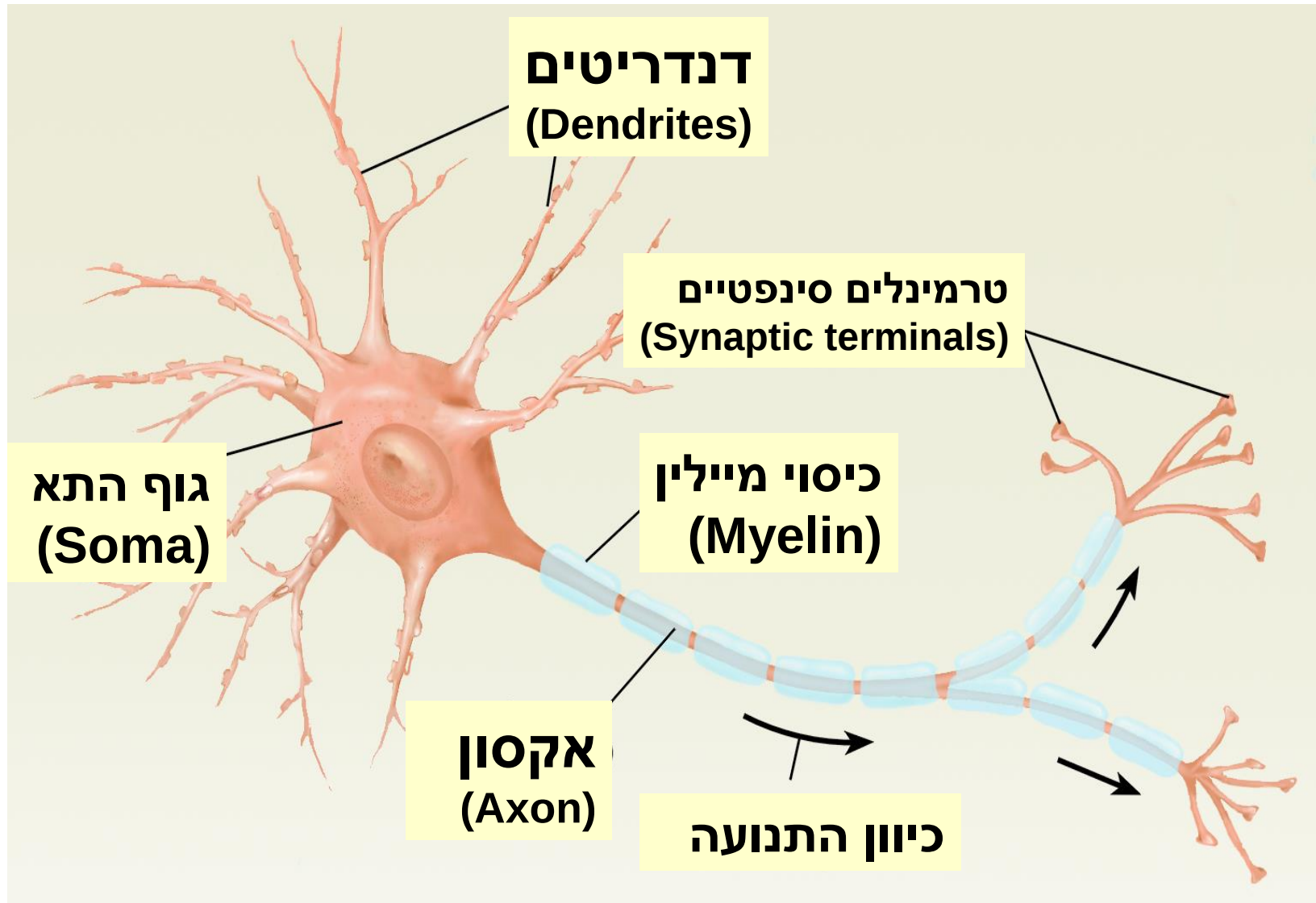
תאי המח

התאים שמקבלים,
מעבירים ומעבדים
אינפורמציה במח הם
תאי עצב
(Neurons).
מלבד תאים אלה יש
במח מספר סוגים
נוספים של תאים
שנקראים בשם כללי
תאי גליה (Glia).



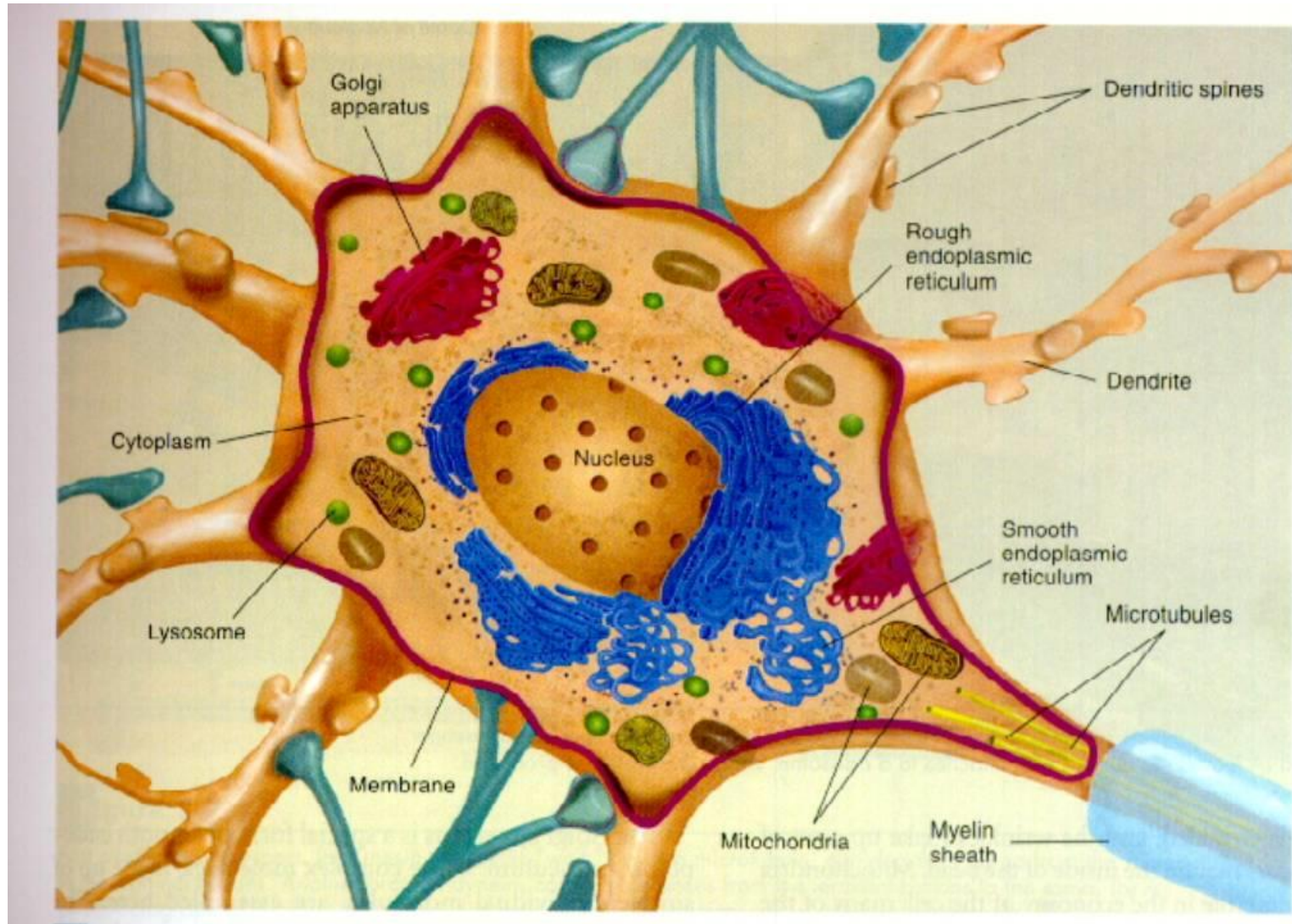
בעוד שבעבר חשבו שתפקידם היחיד של תאי גליה הוא ל"הדביק" ולתת מבנה למח, לאחרונה הסתבר שלתאים אלה יש תפקידים חשובים ומורכבים במח.

מבנה הנוירון (Neuron)

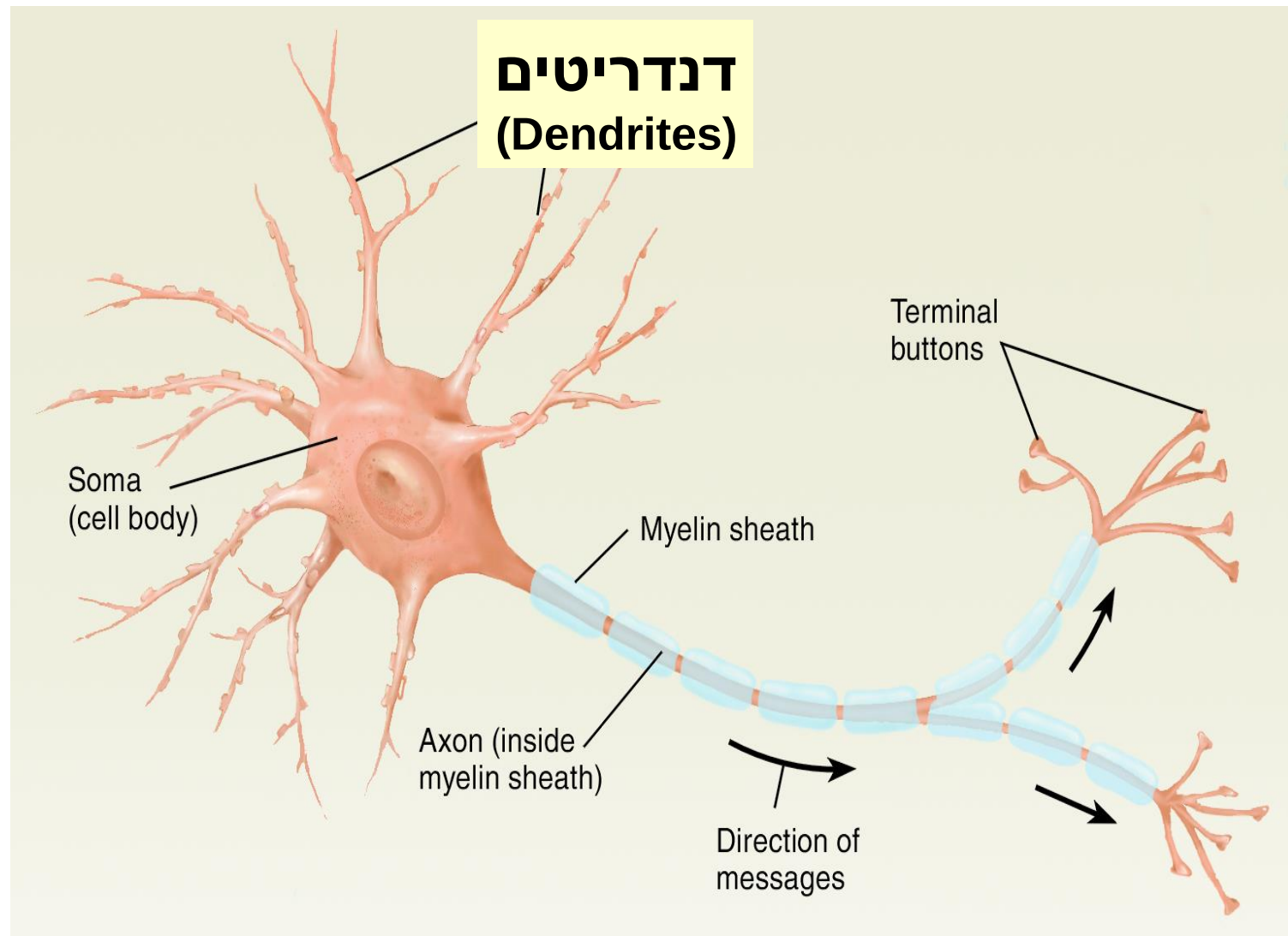


הנוירון מורכב מארבעה חלקים: גוף התא (Soma), דנדריטים, אקסון וטרמינלים סינפטיים.

גוף התא (Soma)



גוף התא כולל את בית החרושת המולקולרי/ביוכימי של התא, כולל הגרעין, הרטיקולום האנדופלסמטי, גופיף גולג'י, וכו'.



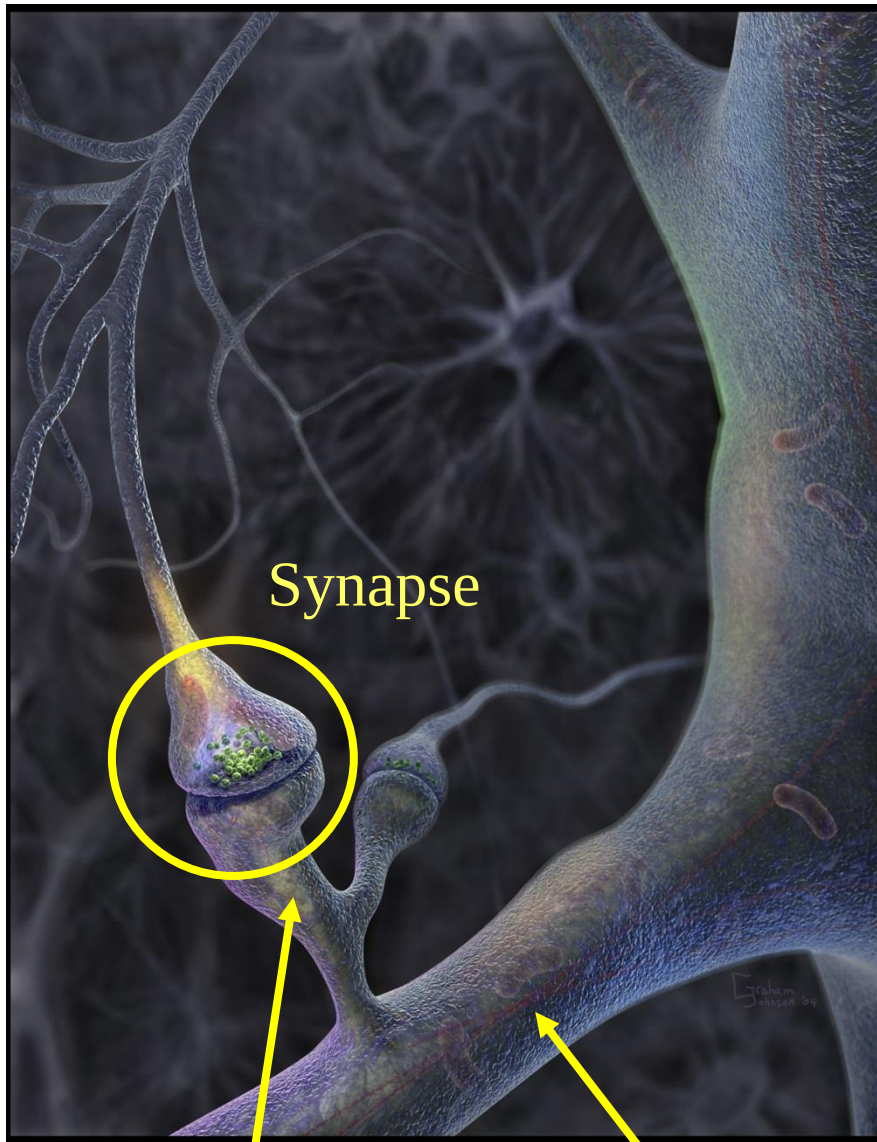
הדנדריטים נקראים כך כיון שהם נראים כמו ענפים של עץ (תרגום מלטינית ל"ענפי עץ"), שמסתעפים פעמים רבות. הדנדריטים מקבלים אינפורמציה מנוירונים אחרים דרך נקודות מפגש ספציפיות. כל נקודת מפגש כזאת נקראת סינפסה (Synapse)

סינפסה (Synapse)

נקודת מפגש בין קצה אקסון של נוירון אחד לדנדריטים של נוירון שני נקראת סינפסה (Synapse).

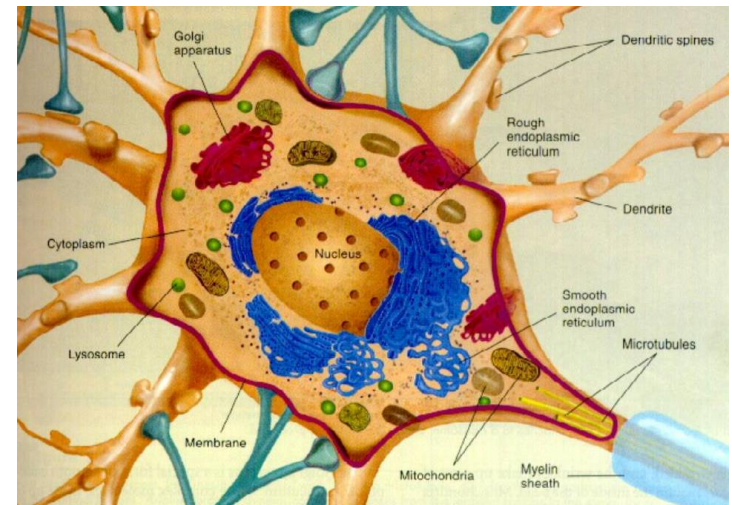
הסינפסה נמצאת בדרך כלל לא על הדנדריט עצמו אלא על בליטה על גבי הדנדריט שנקראת dendritic spine (הקוץ הדנדריטי).

סינפסה יכולה להיות גם נקודת מפגש בין אקסון לגוף התא.

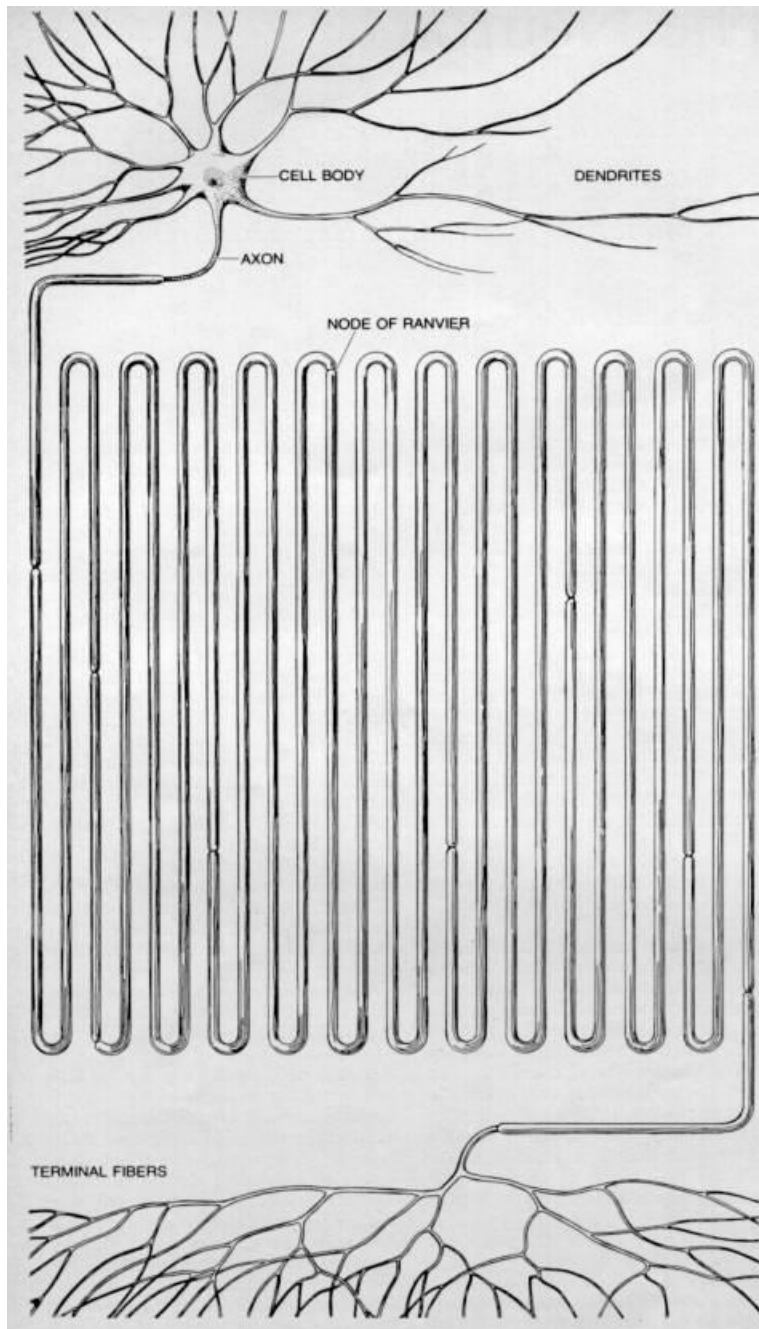


"קוץ" דנדריטי
(dendritic spine)

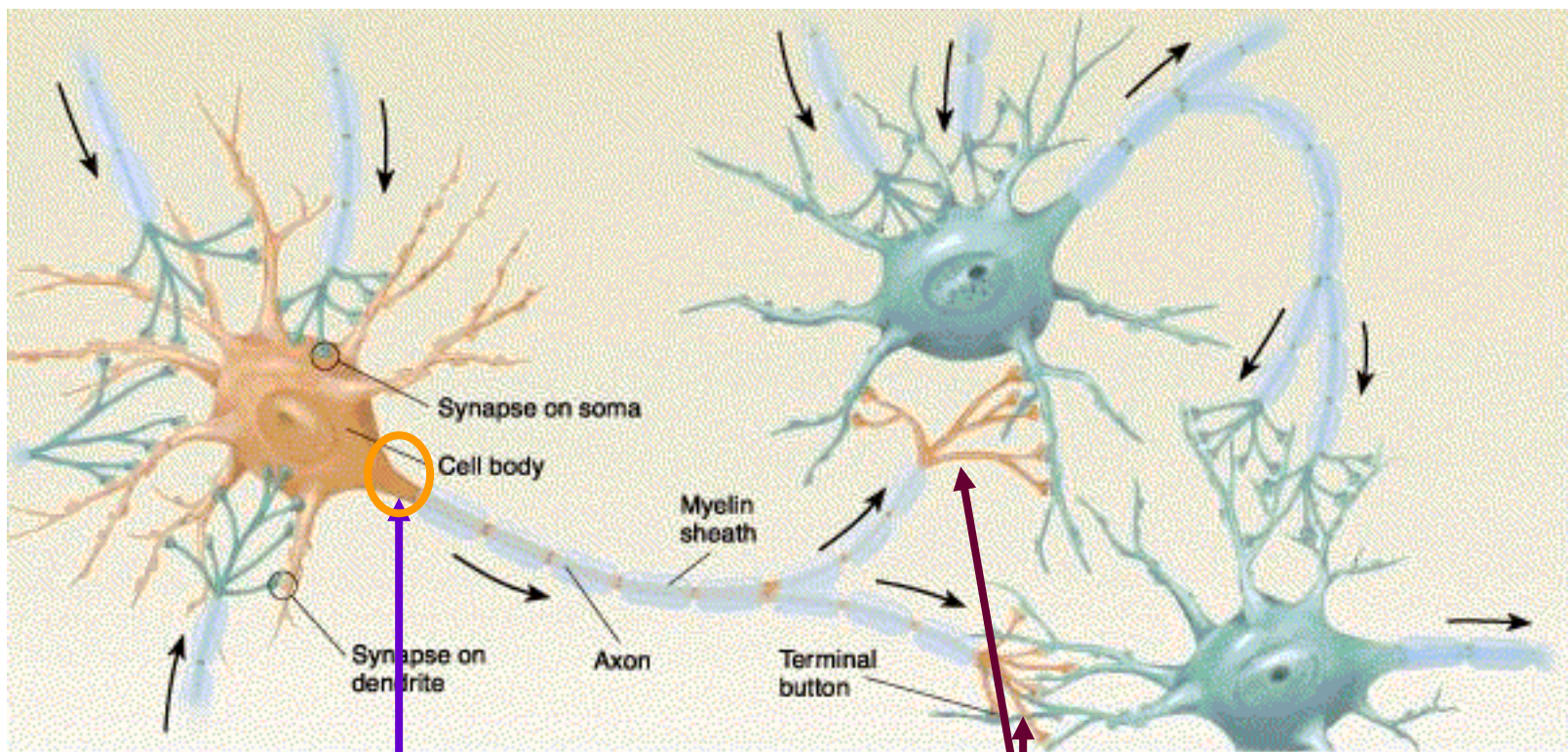
דנדריט



אקסון (Axon)



האקסון הוא שלוחה דמוית גליל ארוך (אורכו יכול להגיע ליותר ממטר, בהשוואה לגוף התא שקוטרו כ 30 מיקרומטר). לאורך האקסון האינפורמציה נישאת מנירון אחד לשני ע"י העברת אותות חשמליים. גם האקסון יכול להתפצל למספר סעיפים, אם כי בדרך כלל יש לו פחות הסתעפויות מאשר לדנדריט.

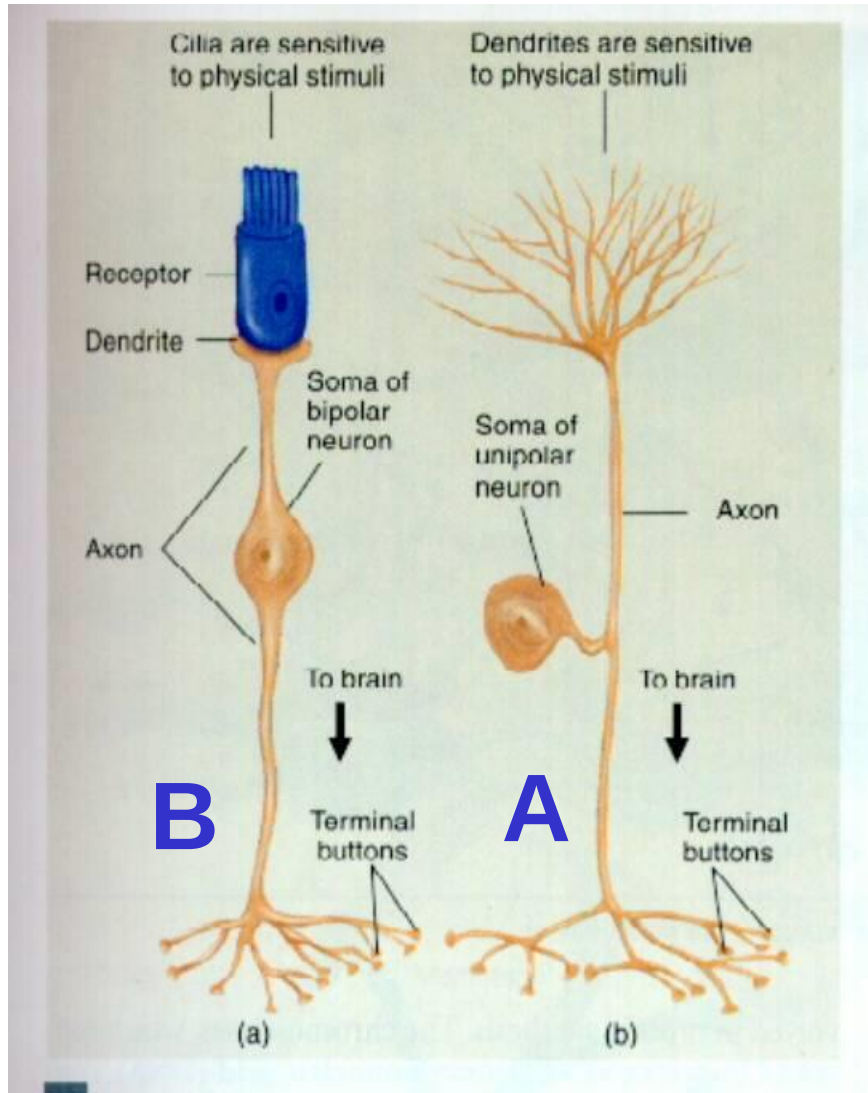


Axon hillock

Terminals

- לאזור היציאה של האקסון מגוף התא יש חשיבות מיוחדת והוא נקרא תלולית האקסון (Axon hillock).
- בקצה האקסון ישנן הסתעפויות קצרות שנקראות טרמינלים סינפטיים (כפתורים סינפטיים).
- הסתעפויות של אקסון אחד יכולות ליצור סינפסות רבות עם נוירונים רבים.
- כאשר עובר אות חשמלי באקסון ישתחרר מתוך הטרמינל הסינפטי חומר כימי שנקרא בשם כללי נוירוטранסמיטור (Neurotransmitter). ישנם סוגים רבים של חמרים כאלה והם מעבירים את המסר מנוירון אחד לנוירון הבא בתור.

סוגי תאי-עצב במערכת העצבים



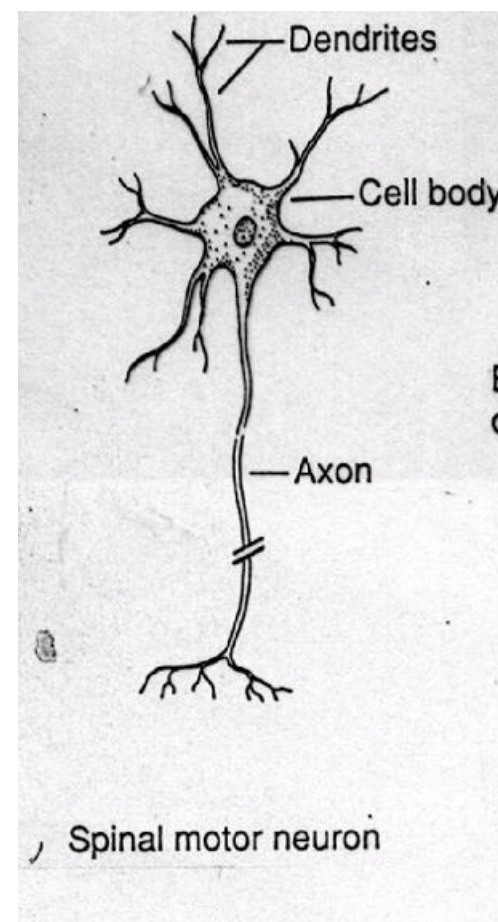
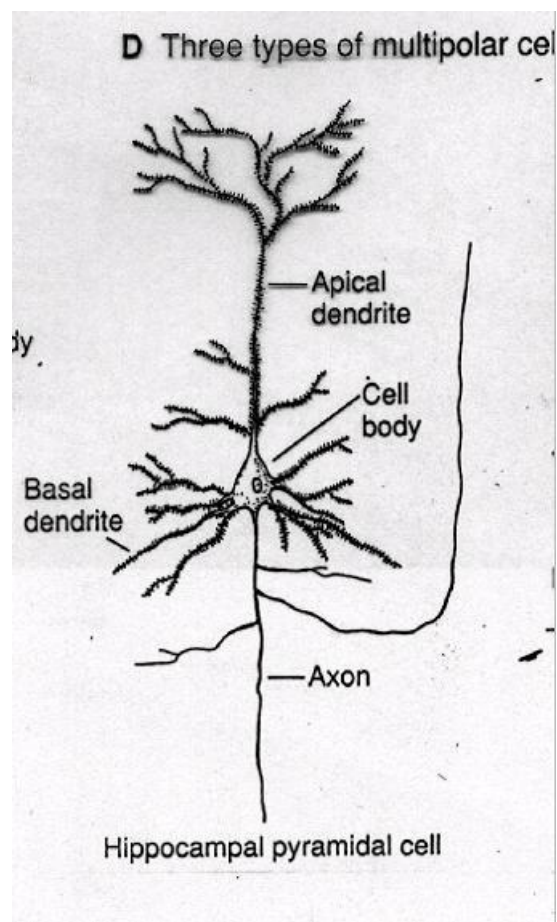
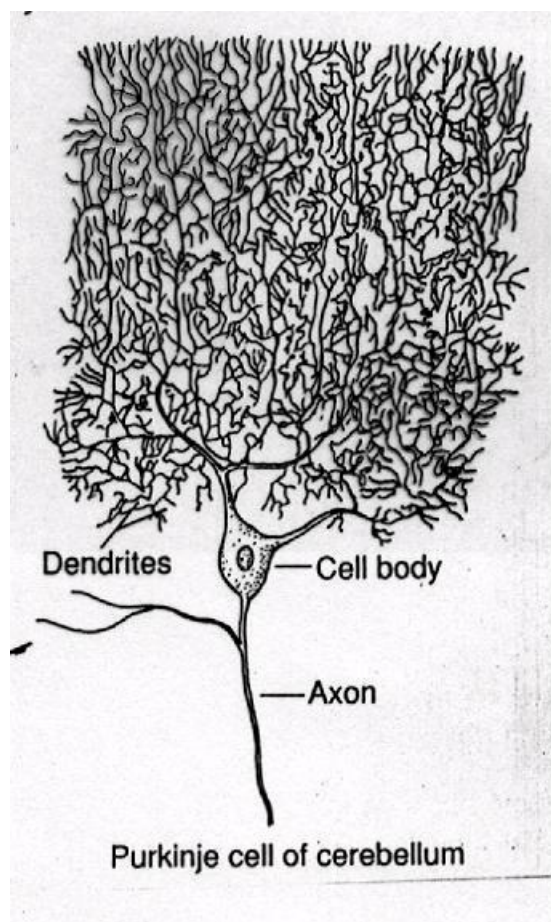
* נוירון יוניפולרי (A) - רק ענף

אחד עוזב את גוף התא (סומה), ומתפצל לאחר מכן לשני ענפים. באדם, נוירונים מסוג זה נמצאים במערכות חוש, בעיקר חוש המגע.

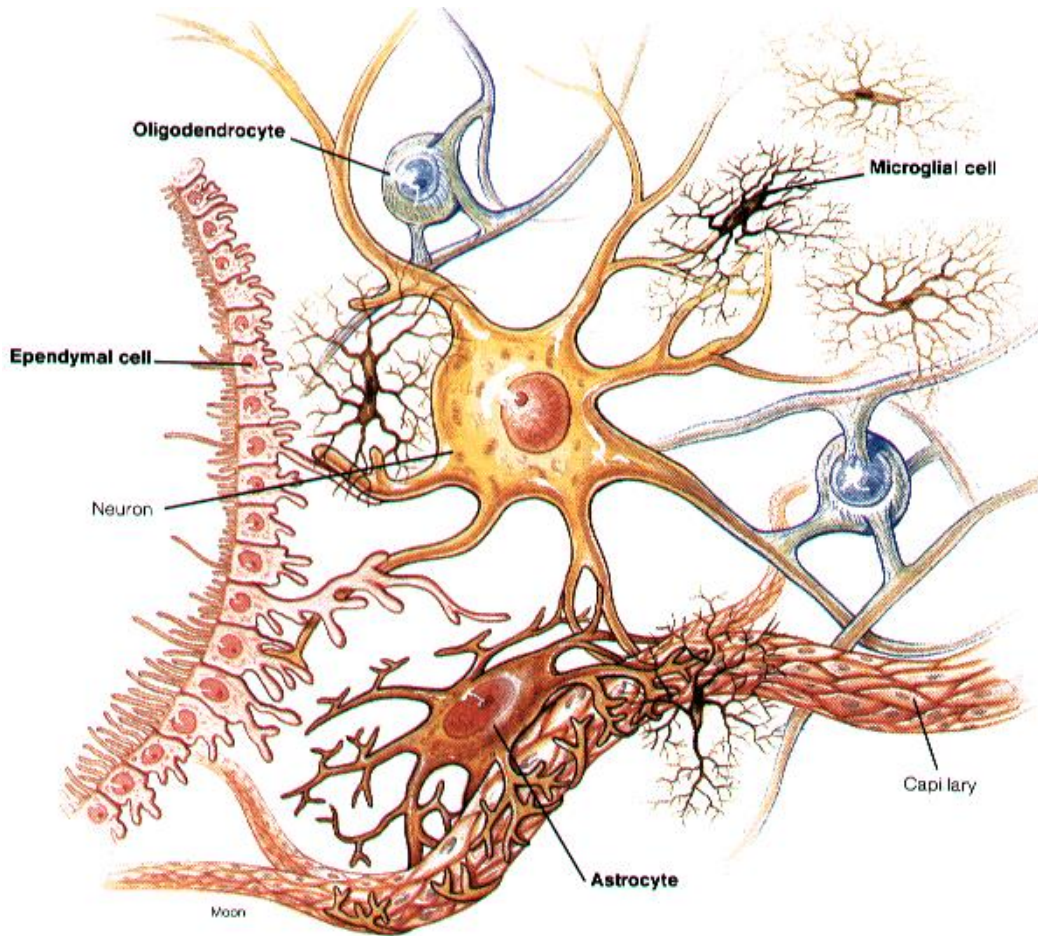
* נוירון ביפולרי (B) - אקסון

אחד ועץ דנדריטי אחד. נוירונים מסוג זה אופייניים למערכות חוש (למשל, ברישתית).

נוירונים מולטיפולריים



תאי תמך במערכת העצבים



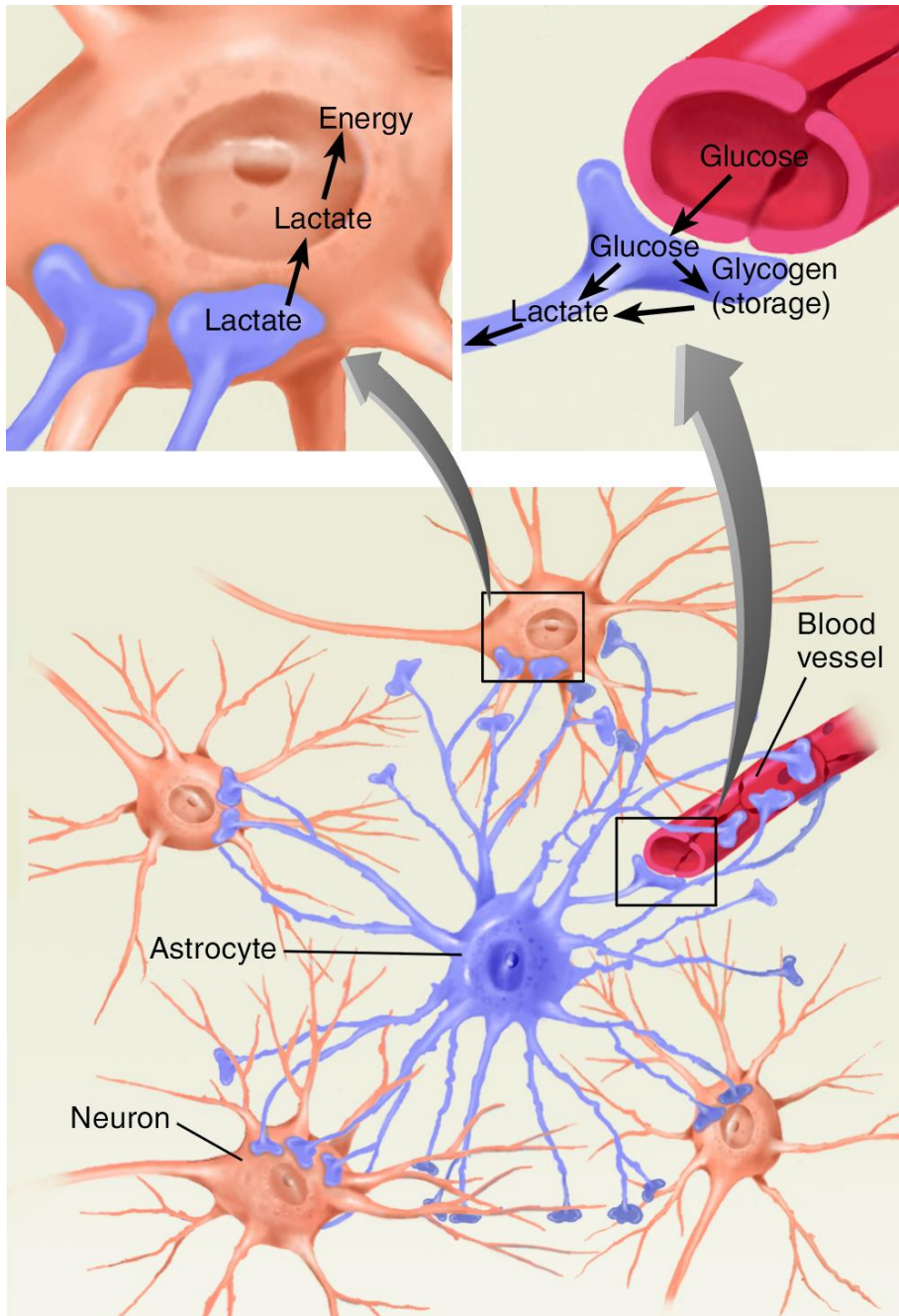
- הנורונים מהווים פחות מ 50% מתאי המוח. שאר התאים נקראים בשם כללי תאי גליה (glia).
- השם גליה נובע מהמלה Glue (דבק), כיון שהתפקיד הראשון שיוחס לתאים אלה הוא הדבקה ומתן מבנה כללי למוח.
- כיום ידועים מספר סוגים של תאי גליה בעלי תפקידים מגוונים, שמשתתפים בכל הפעילויות של המוח.

• אסטרוציטים (Astrocytes)

• תרגום מלטינית ל- "בעלי צורת כוכב".
• מהווים כ-50% מתאי הגליה במח.
• כוללים הסתעפויות רבות היוצאות מגוף התא.

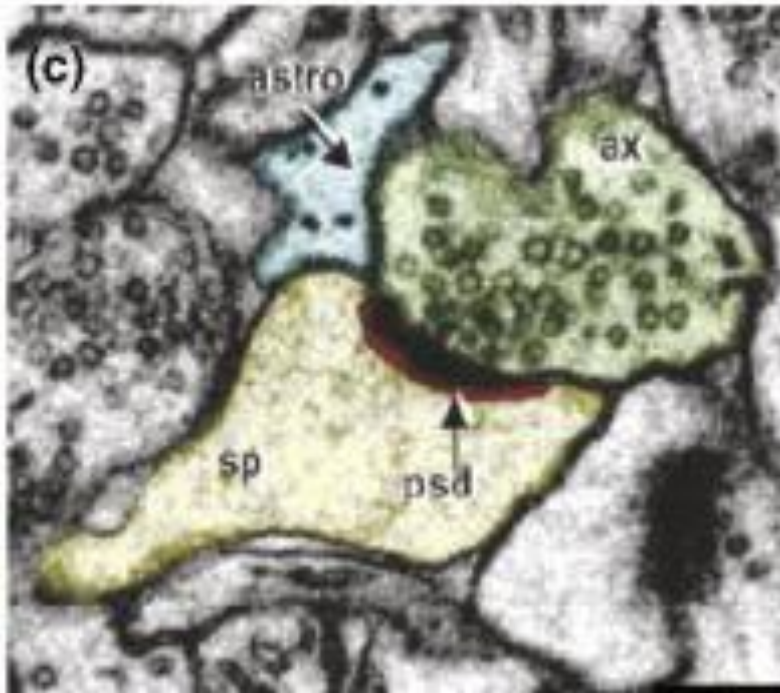
• תפקידים:

• מתן מבנה כללי וחיבור של התאים ביחד
• אחסון ואספקת אנרגיה לנוירון: נוירונים הם בעלי צרכים מטבוליים אדירים, אך אין להם מנגנון ליצור ואחסון אנרגיה. אי לכך, יש צורך לווסת באופן קפדני את זרימת הדם (והחמצן) ואת כמויות המזון (בעיקר גלוקוז) המגיעות למח.
• לאסטרוציטים תפקיד מרכזי בוויסות זה.
• כמו כן, האסטרוציטים מספקים ואגרים אנרגיה למען הנוירונים.

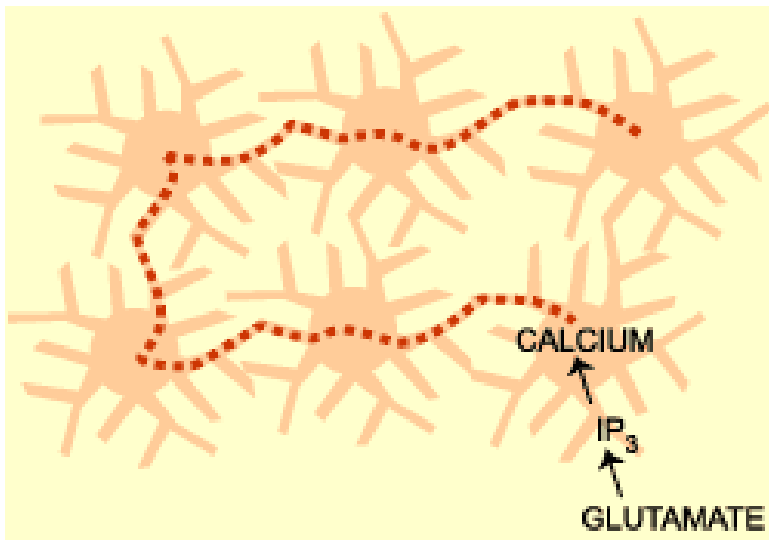


אסטרוציטים (Astrocytes)

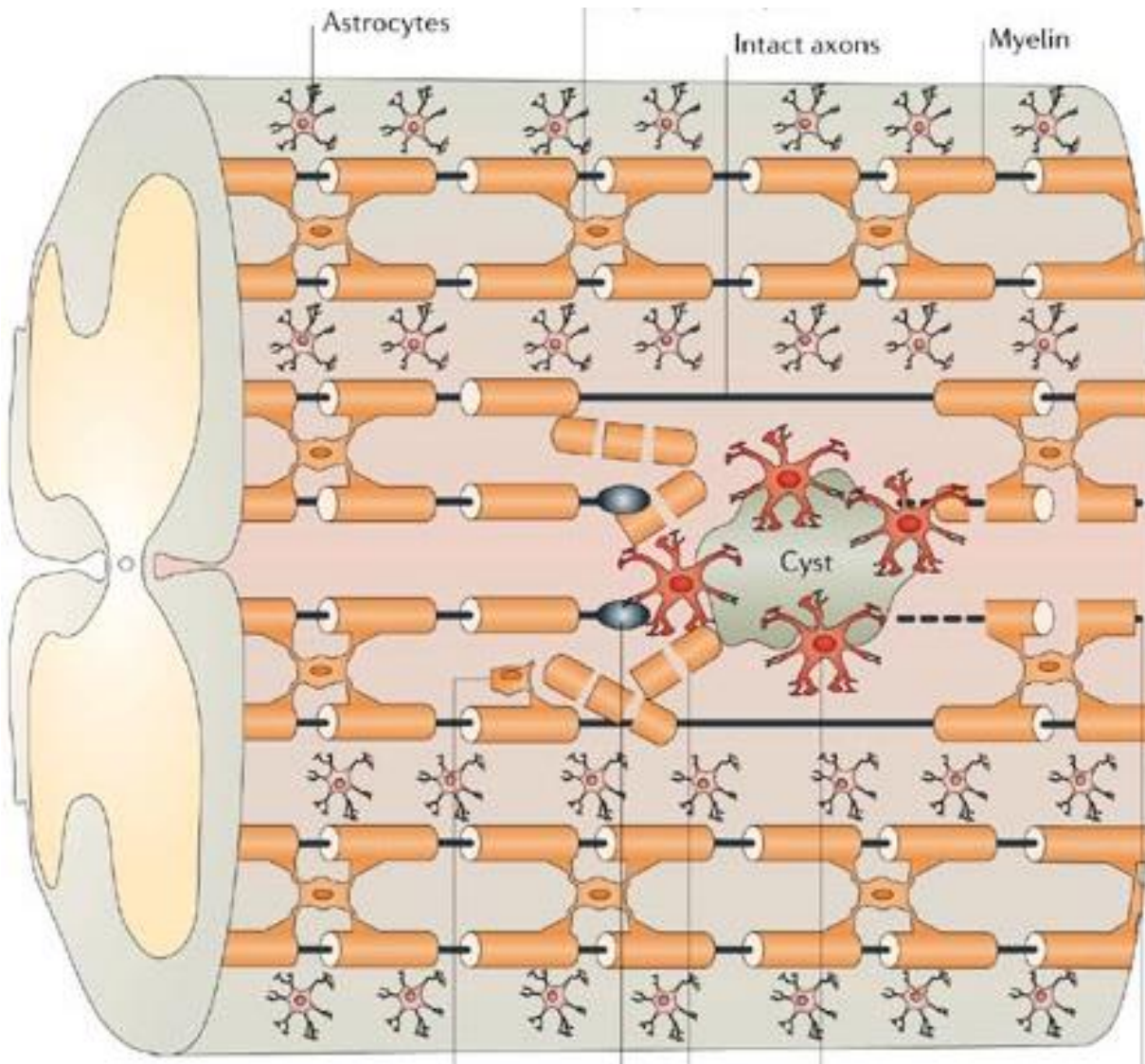
- האסטרוציטים מהווים חלק בלתי נפרד מסינפסות רבות במח ומסייעים לתהליך העברת האינפורמציה בסינפסה.



- סינכרון בין סינפסות (באמצעות "גלי הפעלה" שמתפשטים בין אסטרוציטים שונים על ידי מעבר של סידן בין תא אחד למישנהו)

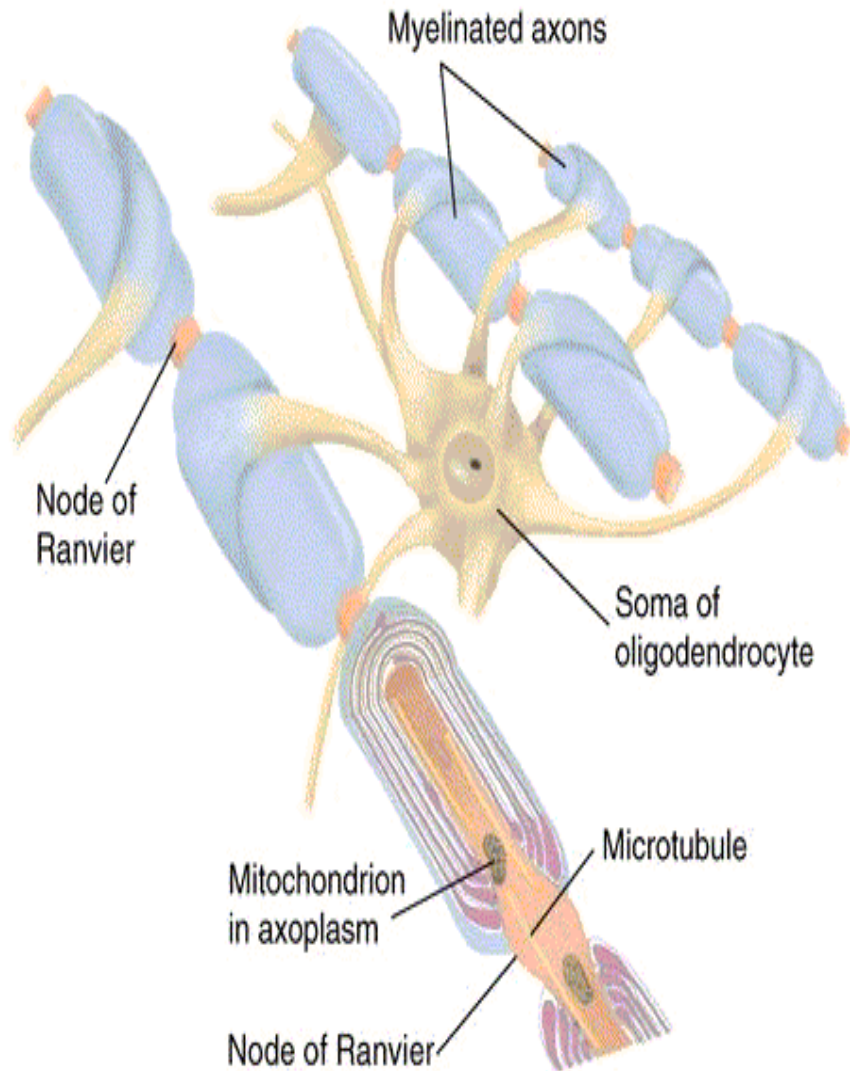


- יצור חמרים טרופיים (מזינים) שמשפיעים על גדילה והתפתחות של נוירונים.



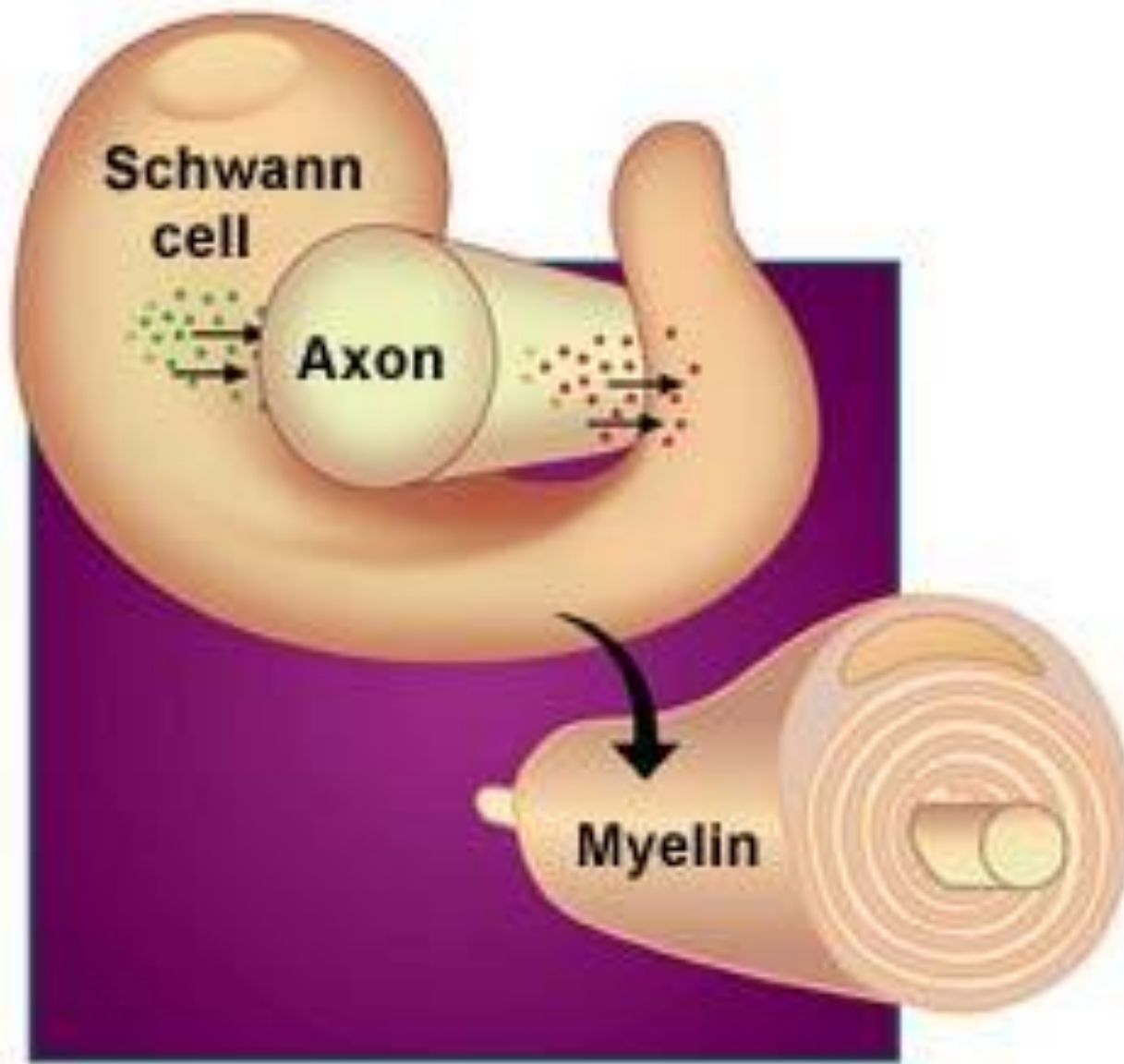
בעקבות נזק מוחי
אסטרוציטים
אחרים ל:
הפרשת חמרים
שעוזרים להחלמה
יצירת רקמת צלקת

אוליגו-דנדרוציטים (Oligodendrocytes)



- התפקיד העיקרי של תאים אלה הוא לייצר חמר שומני בשם מיילין (Myelin) שיוצר מעטפת בידוד סביב האקסונים במח.
- אוליגודנדרוציט יחיד עוטף רק קטע אחד של האקסון, באורך של כמילימטר אחד.
- בין המקטעים ישנם מרווחים קצרים ("מרווחי ראנוויה") באורך של $1-2 \mu\text{M}$ (אלפיות המילימטר).
- אוליגודנדרוציט אחד יכול ליצר קטעי מיילין להרבה אקסונים.

תאי שוואן (Schwann cells)



בפריפריה (מחוץ למח) וחוט השדרה) נמצא רק סוג אחד של תאי גליה שנקראים תאי שוואן. כמו האוליגודנדרוציטים במח, גם תאים אלה מיועדים ליצירת מיילין שמבודד את האקסונים בפריפריה.

אקסונים עטופים במיילין



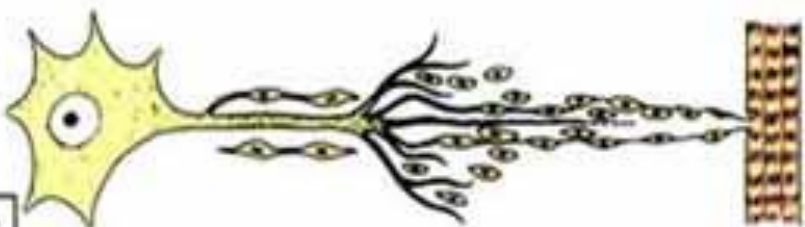
Copyright © 2001 Dennis Kunkel Microscopy, Inc. / Dennis Kunkel

תאי שוואן ורגנרציה

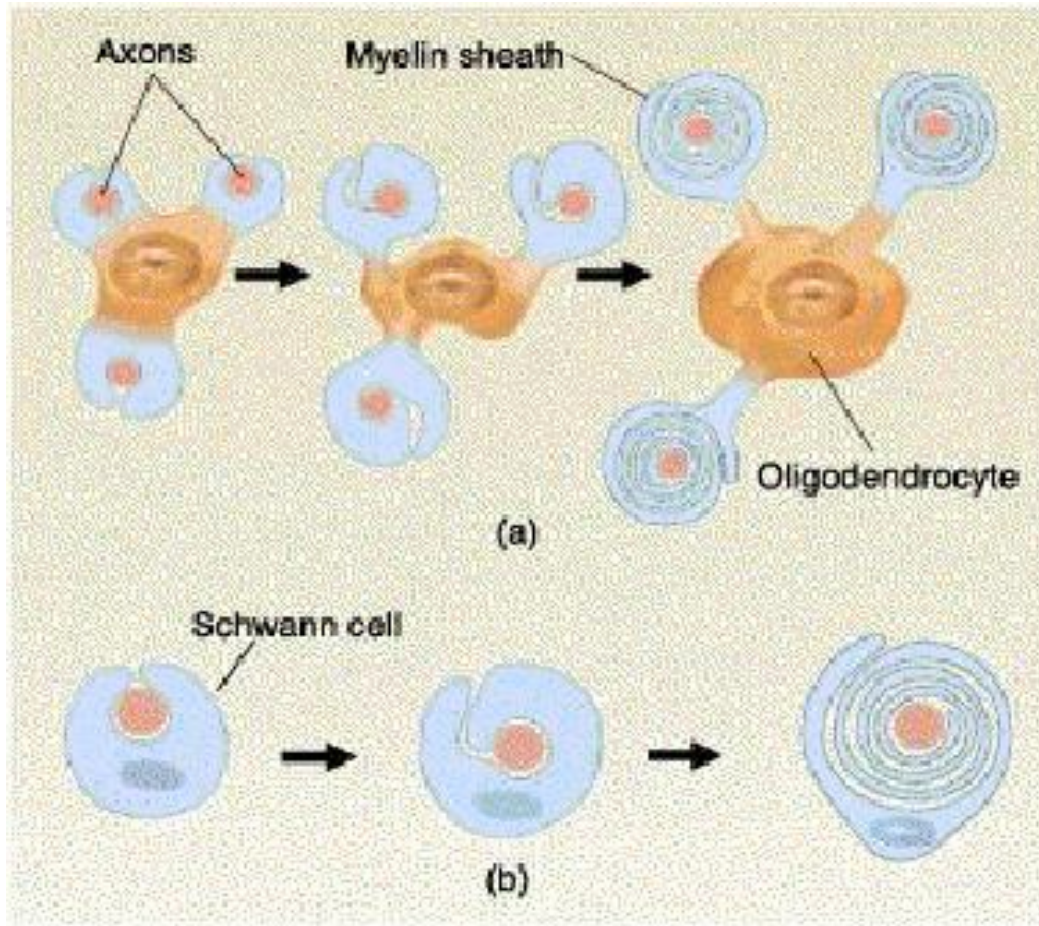
במקרה של הרס של אקסון בפריפריה, תאי השוואן "בולעים" את השאריות של האקסון הפגוע ואז מתחלקים ויוצרים מעין נתיב או מנהרה שלתוכה יכול לצמוח האקסון המתחדש (זאת כיוון שגוף התא לא נהרס). תאי השוואן גם מפרישים חמרים טרופיים שמאפשרים ומזרזים צמיחה.

כלומר, בעוד שבמה הרס של חיבורים בין תאים הוא בלתי הפיך (בעיקר בגלל הפרעה לצמיחה מחדש (רגנרציה) על ידי אסטרוציטים, בפריפריה ניתן לחזור ולחבר בין המרכיבים השונים (למשל, נוירונים בעמוד שדרה לשריר הרגל) אפילו על פני מרחקים ארוכים.

שריר



אוליגודנדרוציטים לעומת תאי שוואן



אוליגודנדרוציטים

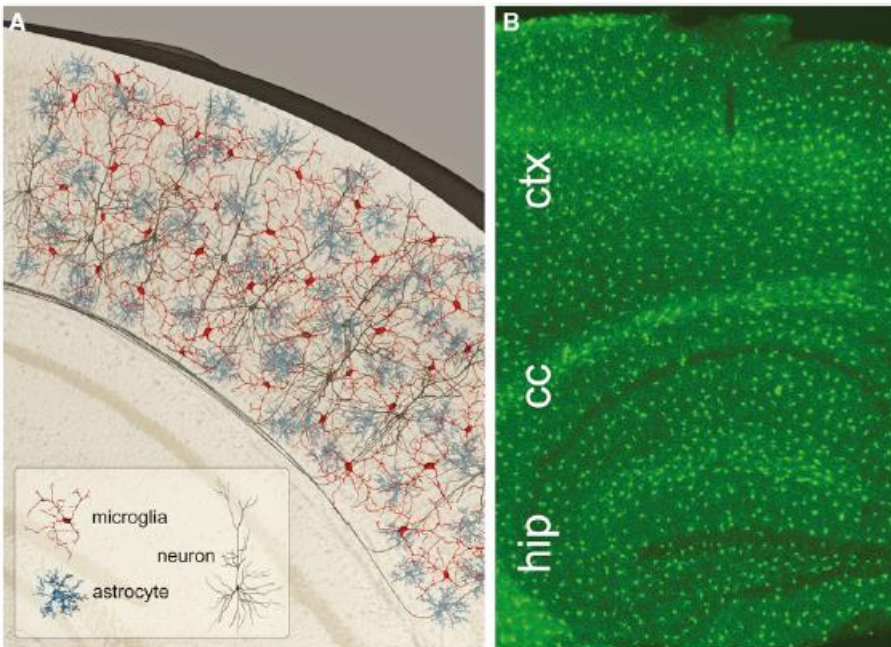
- מערכת עצבים מרכזית
- תא אחד יוצר מספר מקטעים
- נסוגים במקרה של פגיעה
- באקסון ולא מכוונים רגנרציה

תאי שוואן

- מערכת עצבים היקפית
- תא אחד יוצר מקטע אחד
- משתתפים בסילוק האקסון
- המת ומשאירים תעלה
- להכוונת האקסון החדש
- שייוצר (רגנרציה).

מיקרוגליה (Microglia)

- מיקרוגליה מהווים כ 10% מתאי המוח
- מיקרוגליה הם הנציגים של מערכת החיסון במוח.
- המיקרוגליה מנטרים באופן שוטף את בריאות הנוירונים

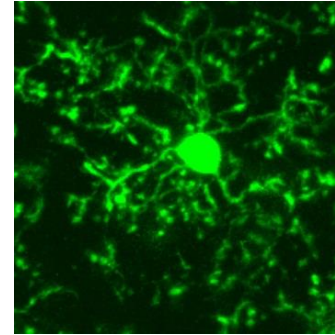


מיקרוגליה הם האחראיים העיקריים על התגובה הדלקתית במח. המבנה והתפקוד של המיקרוגליה קריטי בהבטחת תנגודת מפני ווירוסים וחיידקים. המיקרוגליה גם מעורבים בתגובות הגנה בעקבות נזק מוחי

**Healthy
neurons**



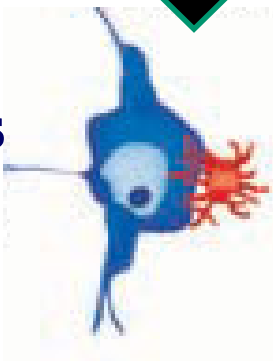
**Resting
(ramified)
microglia**



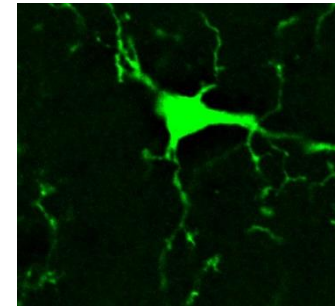
כאשר הנוירון בריא, המיקרוגליה לידו במצב רגיל, עם הרבה שלוחות.



**“Sick”
neurons**



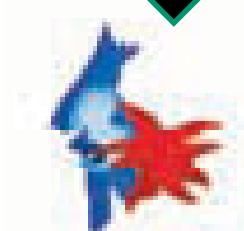
**Mildly activated
(alerted/primed)
microglia**



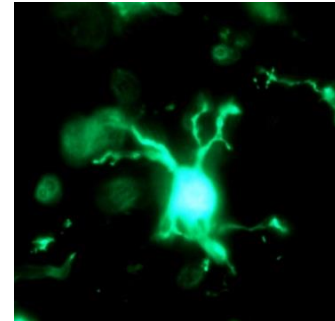
כשהנוירון "חולה", המיקרוגליה עובר למצב יותר מעורר ומוכן לפעולה במקרה הצורך.



**Dead
neurons**



**Fully activated
(phagocytic)
microglia**

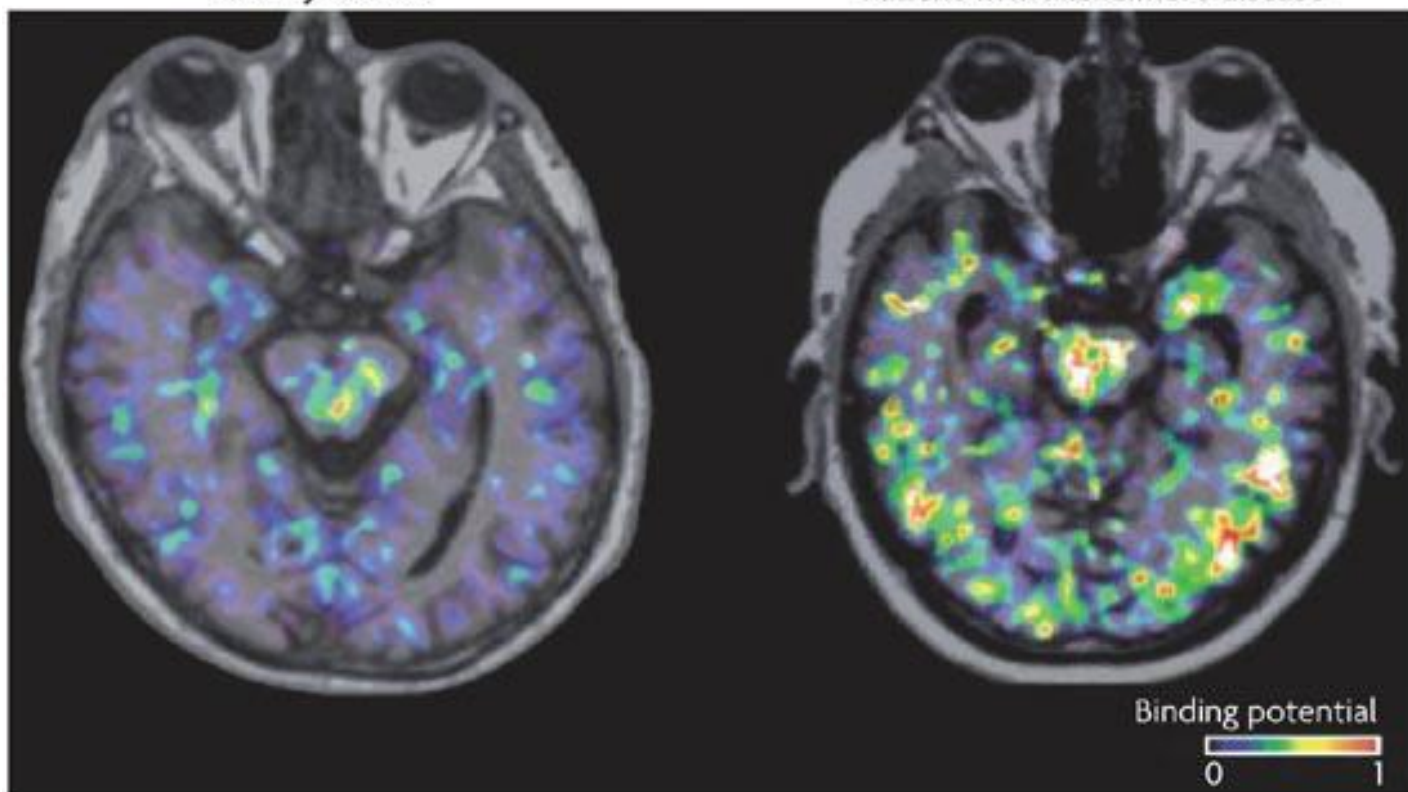


אם הנוירון מת, המיקרוגליה נעשה גדול וחסר שלוחות ובולע את הנוירון המת (פאגוציטוזה).

מיקרוגליה ותהליכים פתולוגיים: בדרך כלל מיקרוגליה מגינים על
נוירונים מפני פגיעה, אך פעילות יתר תגרום לנזק

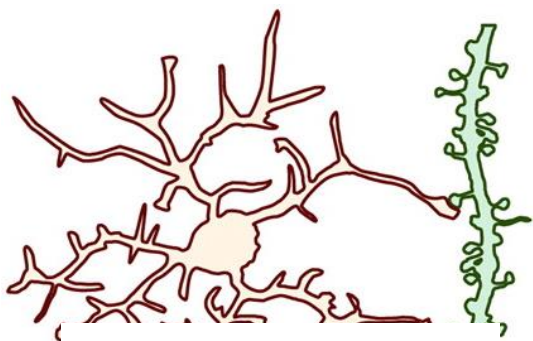
מח מאדם בריא

מח מחולה אלצהיימר

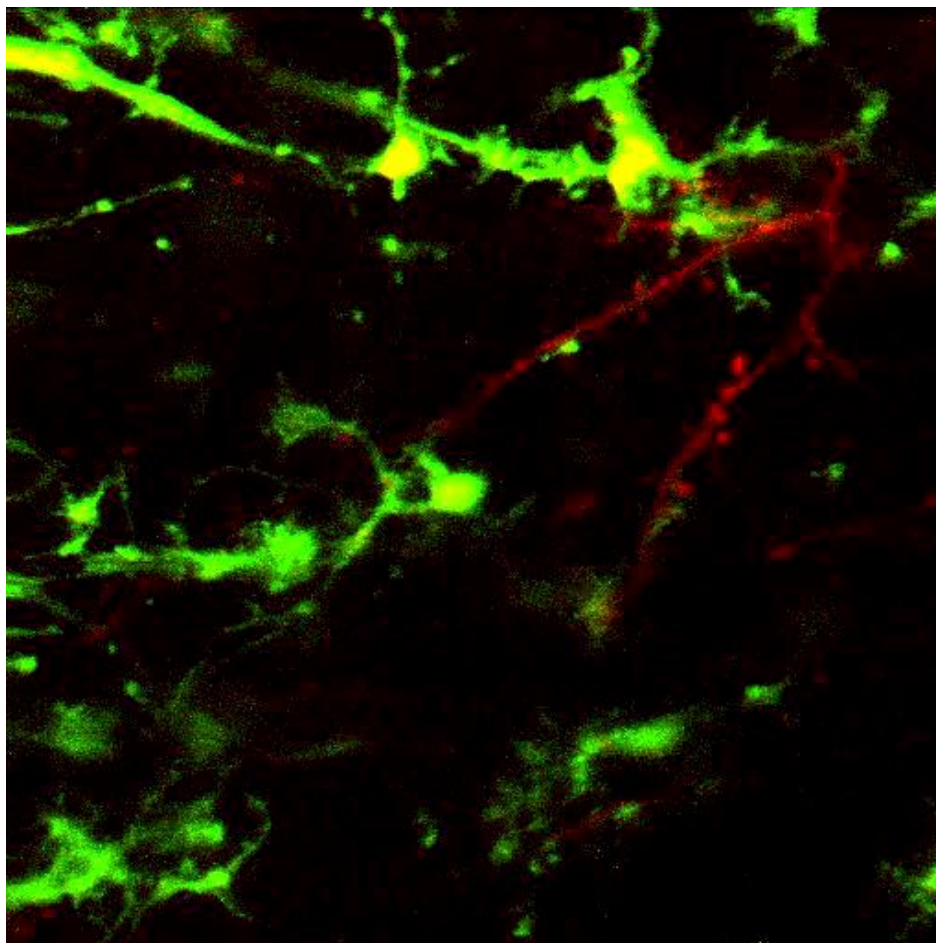
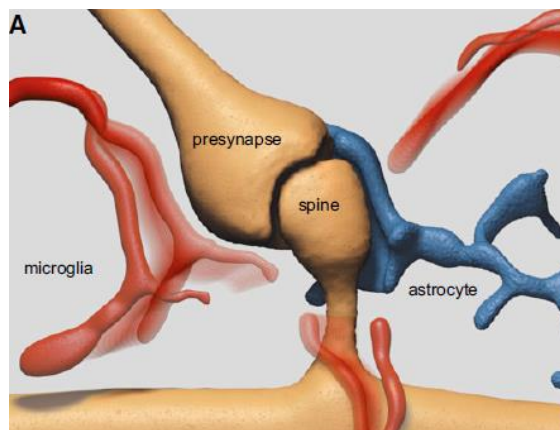


סימון בשיטת הדמייה של תאי מיקרוגליה במח הבריא ובמח של חולה אלצהיימר:
הפעלת יתר של תאים אלה תורמת להתפתחות המחלה

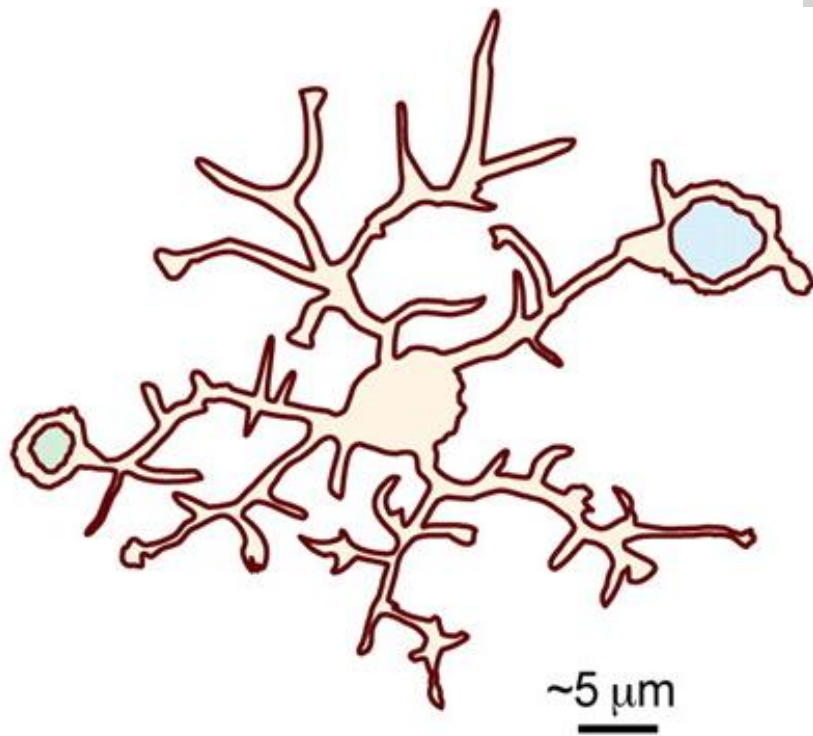
למיקרוגליה יש תפקידים חשובים גם במח הבריא. השלוחות של מיקרוגליה כל הזמן זזות, תרות ומנטרות את האזור ויוצרות מגע ריגעי (שניות עד דקות) עם סינפסות באזור



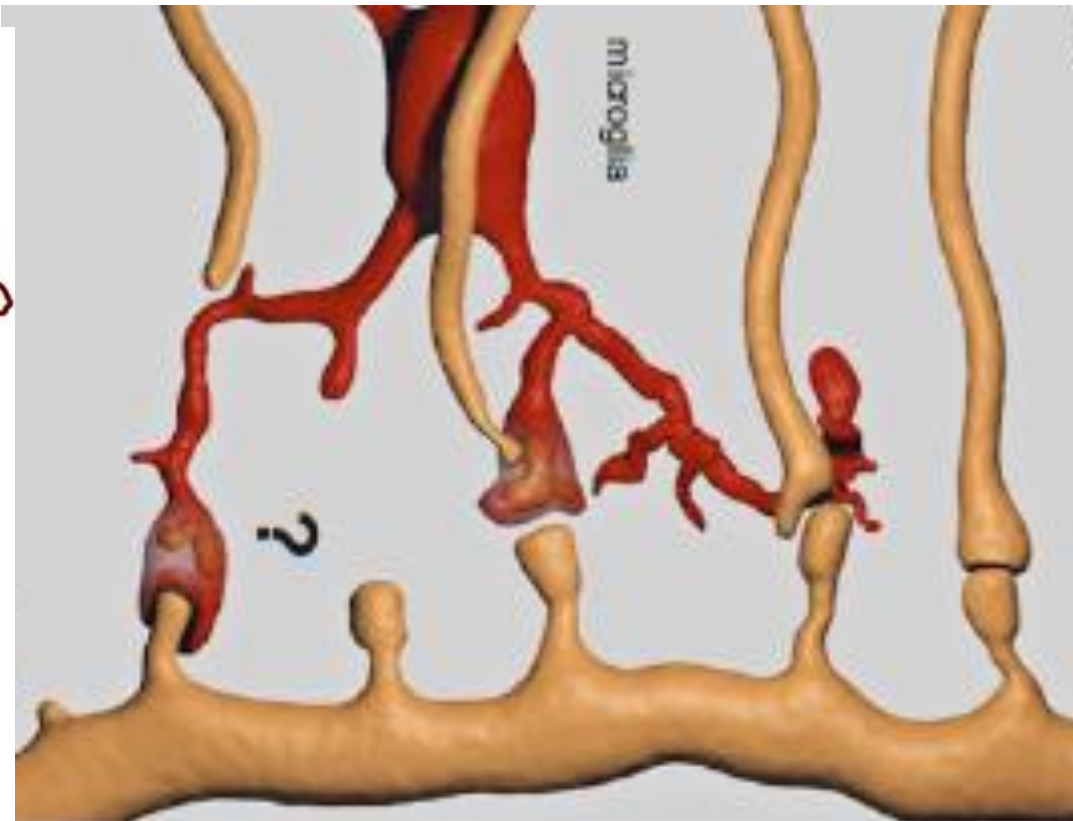
Synaptic interactions



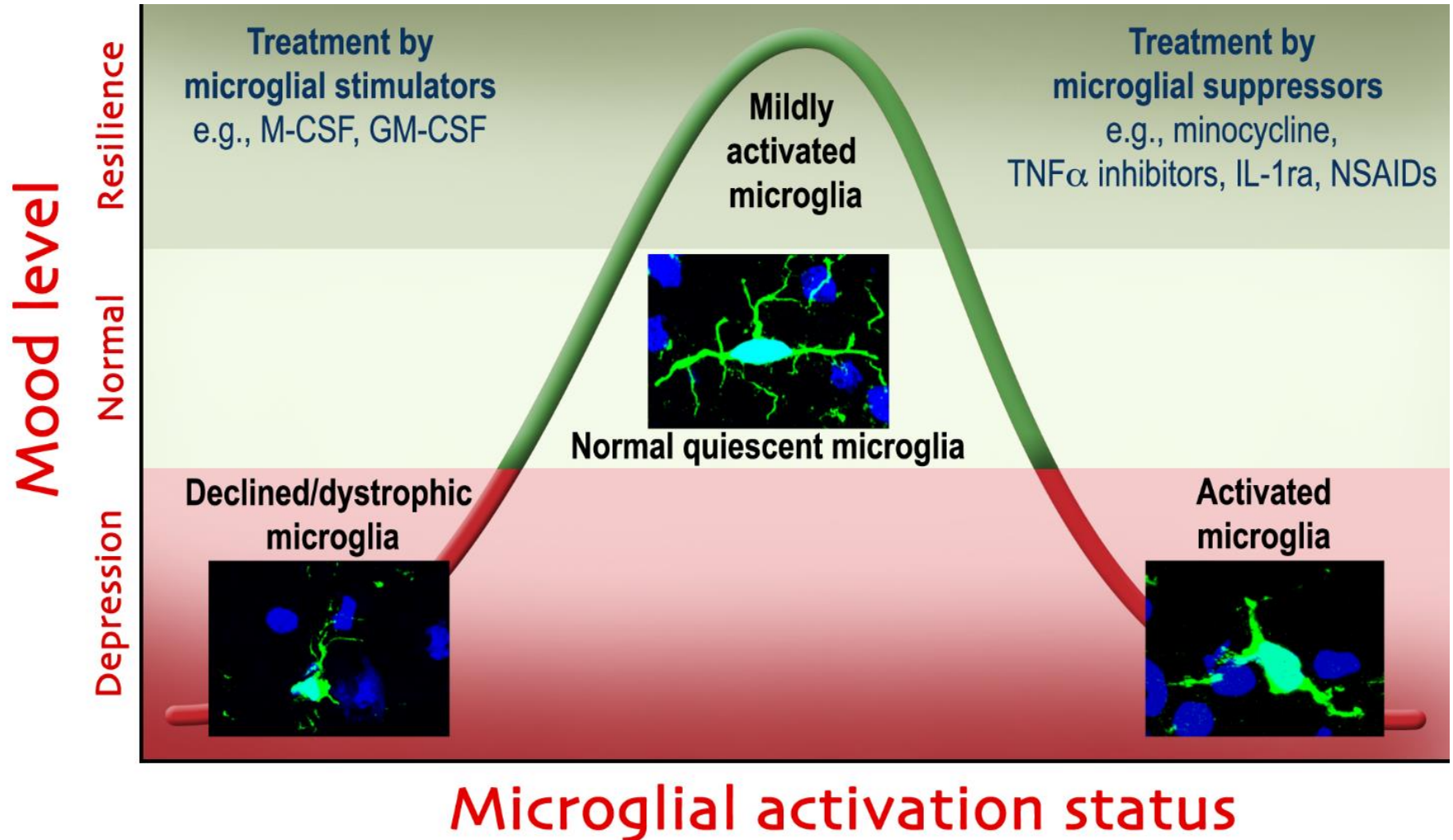
למגעים אלה עם סינפסות יש תפקיד חשוב ביצירה והעלמה
(גיזום) של סינפסות. תהליכים אלה הם קריטיים גם להתפתחות
המח והקשרים בין נוירונים וגם בתקופות מאוחרות יותר כבסיס
ללמידה וזיכרון



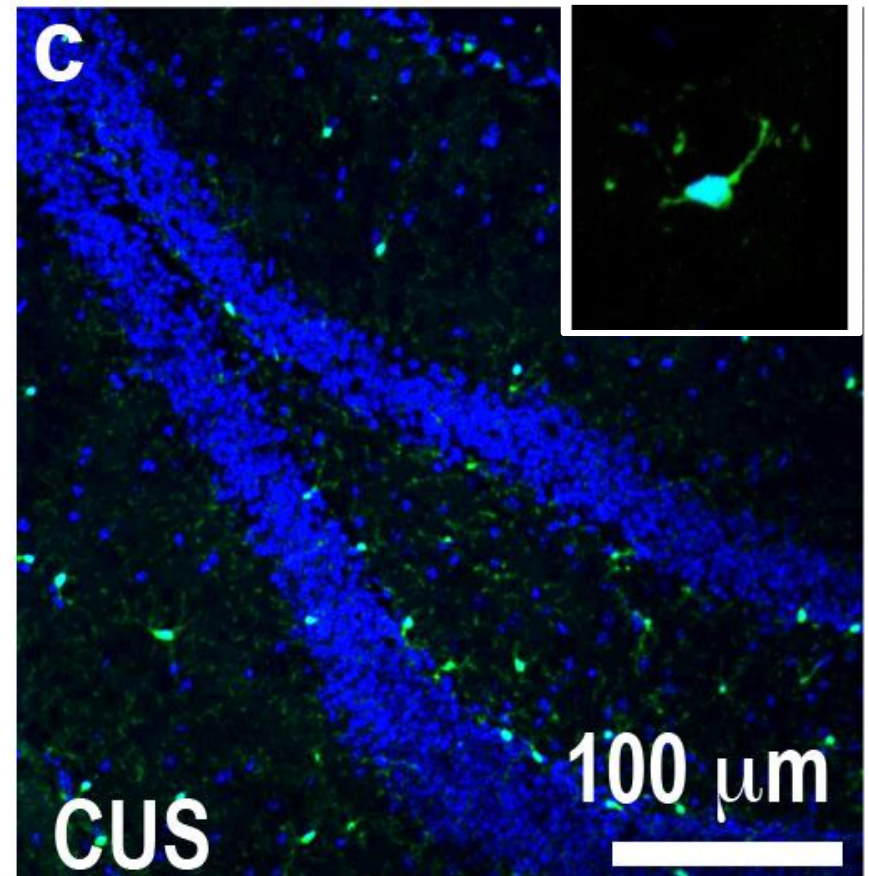
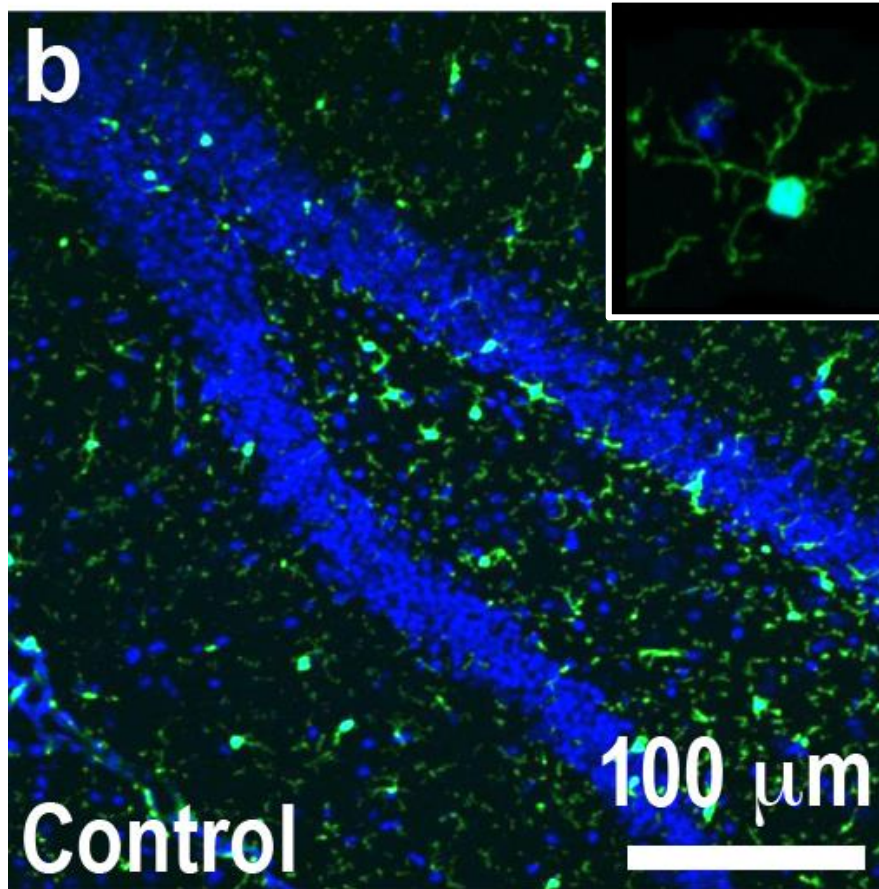
Phagocytosis



תפקוד תקין של תאי מיקרוגליה חיוני למצב רוח תקין. סטיות מהתפקוד התקין גורמות לדיכאון



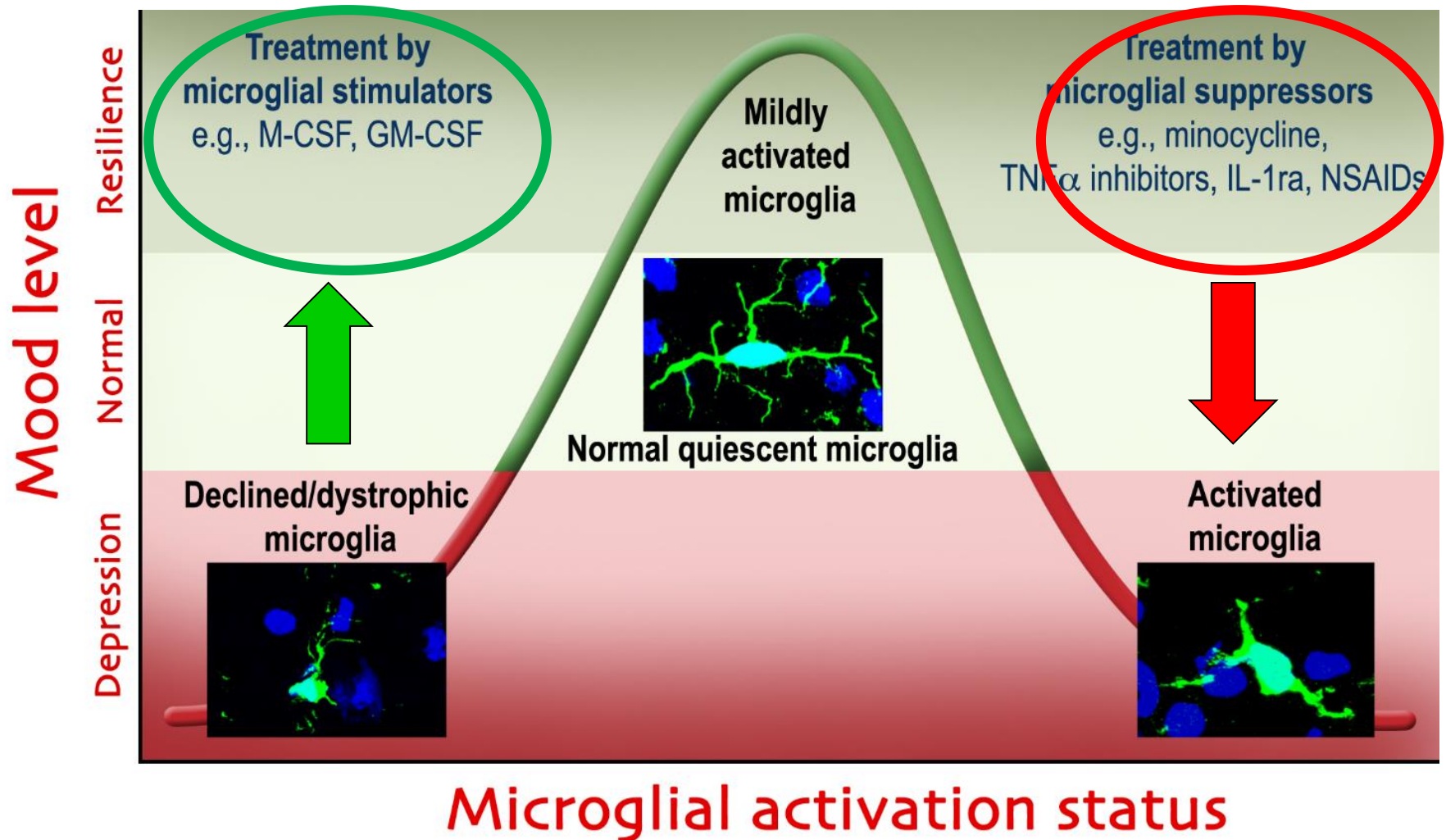
בעקבות חשיפה ללחץ ממושך שגורם להתנהגות
דיכאונית יש תמותה והתנוונות של מיקרוגליה



חמרים שמפעילים או מדכאים מיקרוגליה יוכלו לשמש

כתרופות נוגדות דכאון

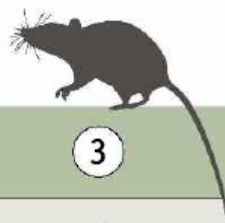
(רפואה מותאמת אישית בהתאם למצב המיקרוגליה בחולה)



חוקרים ישראלים: ניוון תאי מערכת החיסון במוח גורם להתפתחות דיכאון

עידו אפרתי

שלבי הניסוי



2 בתום התקופה, גילו העכברים תסמיני דיכאון (אובדן עניין בסביבה ובהנאות)

1 עכברי מעבדה נחשפו למחצבי לחץ פתאומיים במשך 5 שבועות

5 לאחר השיקום, תסמיני הדיכאון של העכברים פחתו

4 חומרים ממריצים המשפיעים על המיקרוגליה שיקמו את ייצור התאים

3 החוקרים גילו כי תאי המיקרוגליה בחוכם של העכברים מתנוונים ומתים

חוקרים מהאוניברסיטה העברית בירושלים ומאוניברסיטת קרלורדו בארה"ב גילו לראשונה, כי שינויים במבנה ובתפקוד של תאי מוח בשם מיקרוגליה גורמים להתפתחות של תסמיני דיכאון במצבי לחץ ממושכים. המחקר, שמומן על ידי הקרן הלאומית למדע, מורסם השבוע בכתב העת הפסיכיאטרי Molecular Psychiatry. תאי מיקרוגליה מהווים כעש"ה אחוזים מתאי המוח והם "נציגי" מערכת החיסון במוח. מקורם של התאים הללו במערכת החיסון, והם משתלבים במוח בתקופה העוברית. ראויה לחץ האסטרטגיה המחקרית.

Hebrew University researchers find mechanism underlying depression

Study offers hope of more efficient anti-depressant drugs

• By JUDY SIEGEL

Clinical depression is the most significant cause of disability around the world, yet scientists still don't understand the biological mechanisms behind it well enough to prevent or treat it adequately – partly because most research focuses on neurons in the brain and not other cells in the cerebellum.

A study by researchers at the Hebrew University of Jerusalem have found that changes in one type of non-neuronal brain cells – microglia – underlie the depressive symptoms brought on by exposure to chronic stress.

applied for a patent for the treatment of some forms of depression by several specific microglia-stimulating drugs.

Prof. Raz Yirmiya, director of the Hebrew University's psychoneuroimmunology lab, and doctoral student Tirzah Kreisel, together with researchers at Yirmiya's laboratory and at the University of Colorado in Boulder conducted the research.

The researchers examined in mice the involvement of microglia brain cells in the development of depression, following chronic exposure to stress. Comprising a 10th of brain cells, microglia are the

of proliferation and activation, reflected by increased size and production of specific inflammatory molecules, after which some microglia begin to die. Following five weeks of stress exposure, this phenomenon led to a reduction in the number of microglia and to a degenerated appearance of some microglia cells, particularly in a specific region of the brain involved in responding to stress.

Yirmiya explained: "We were able to demonstrate that such microglia-stimulating drugs served as effective and fast-acting antidepressants, producing complete recovery of the



RAZ YIRMIYA (Courtesy)

מחסום הדם-מוח

(Blood-Brain Barrier)

- בעוד שבכל הגוף יש מעבר חפשי יחסית של חמרים בין הדם לרקמות, במח חמרים שמסתובבים עם זרם הדם אינם יכולים לעבור לרקמה באופן ישיר.
- ניתן להדגים זאת אם מזריקים חמר צבע לדם – באופן נורמלי הצבע לא חודר למח. אם מזריקים לחיה חמר שפותח את המחסום הצבע כן חודר (בין 0 ל- 72 שעות אחרי ההזרקה).

0h

24h

48h

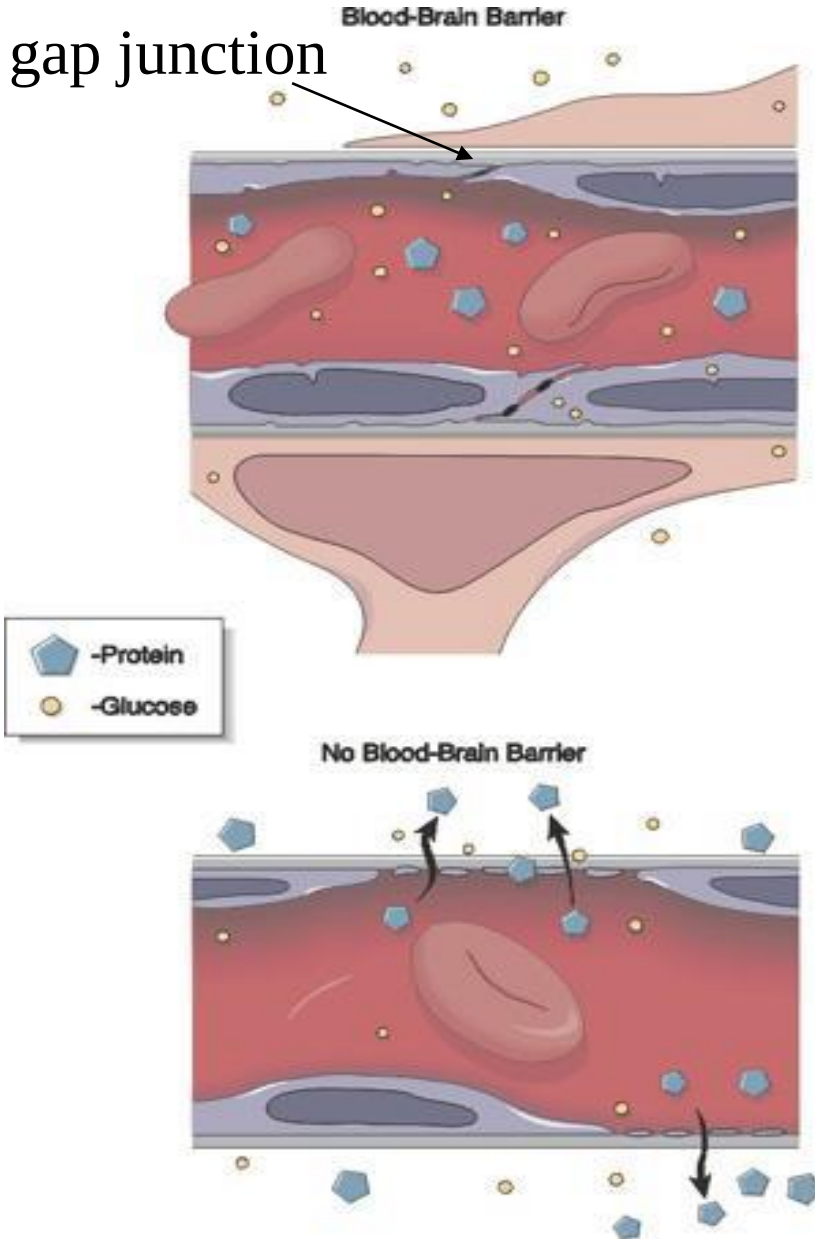
72h

נורמלי



מרכיבי מחסום הדם-מוח (א)

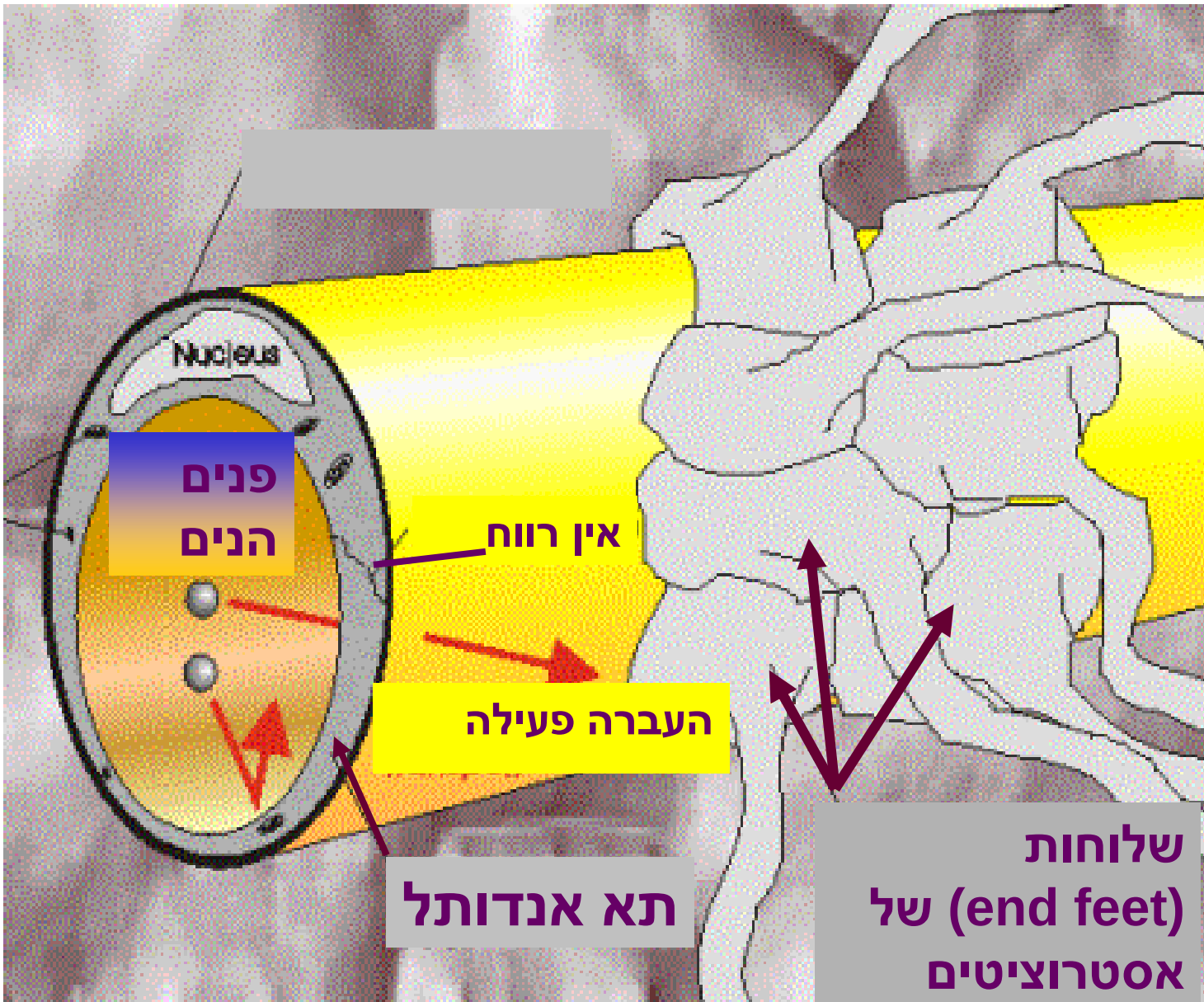
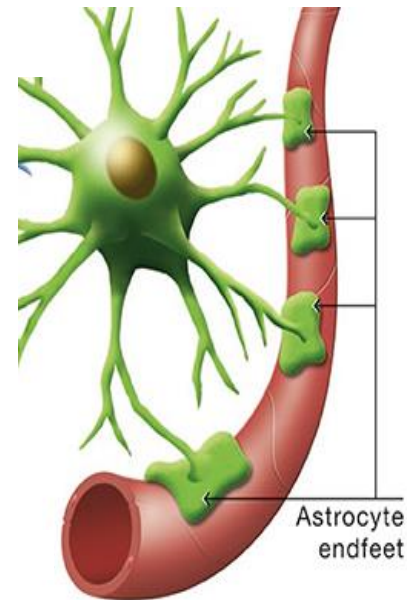
gap junction



מעבר של חמרים מהדם לרקמה מתרחש בדרך כלל דרך פרצות או מרווחים בין התאים שיוצרים את דופן כלי הדם (endothelial cells). במח אין מרווחים כאלה – למעשה יש מעין חיבורים או הדבקות בין תאי האנדותרל (gap junctions), שאינם מאפשרים מעבר בלתי מבוקר של חמרים. אי לכך, חמרים שצריכים להכנס למח עושים זאת ע"י מעבר דרך תאי דופן כלי הדם, מה שמחייב מנגנונים מיוחדים שיאפשרו מעבר דרך הממברנות של תאים אלה.

מרכיבי מחסום הדם-מוח (ב)

כמו כן, כלי הדם מוקפים בשלוחות של אסטרוציטים, שמהוות גם הן מחסום נוסף למעבר חמרים. אי לכך חלק מהחמרים שנכנסים דרך כלי הדם צריכים להכנס גם לאסטרוציט ולהיות מופרשים ממנו כדי להגיע אל הנוירונים.



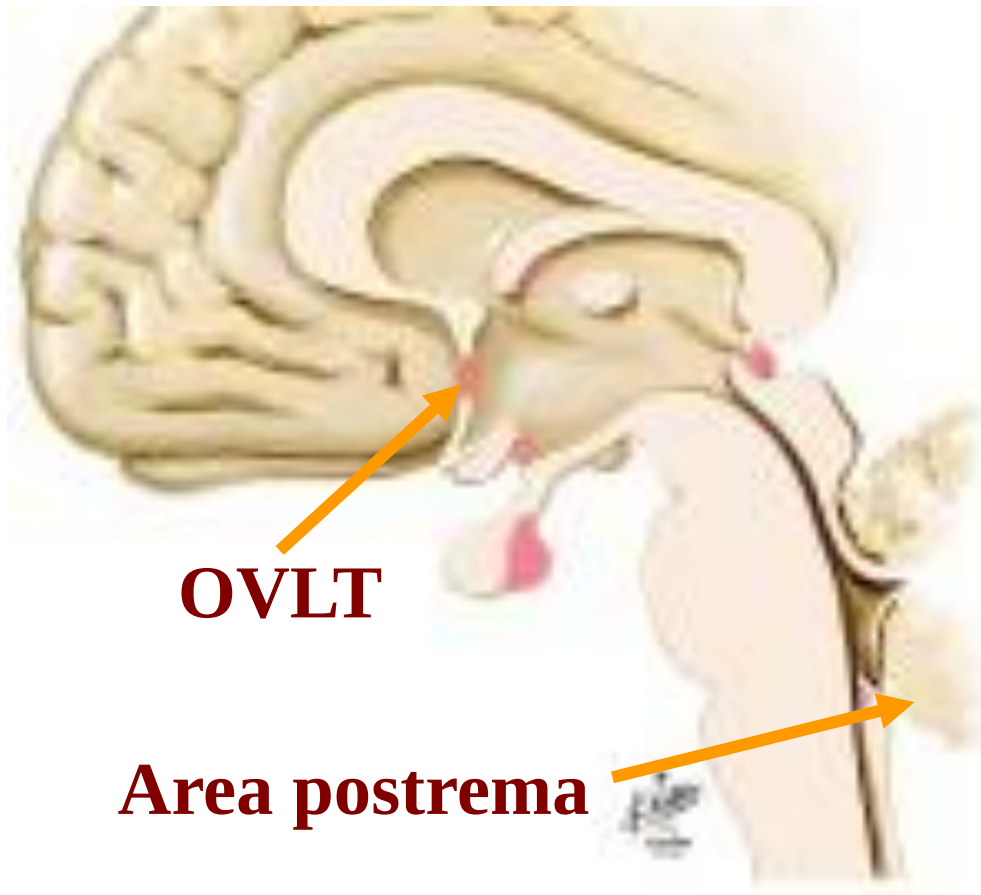
אזורים נטולי מחסום דם-מח

Circumventricular organs

ישנם מספר אזורים במח שבהם אין BBB. אזורים אלה נימצאים בסמיכות למערכת חללים בעומק המח, שנקראים חדרי המח (ventricles). אזורי מח אלה נקראים בשם כללי circumventricular organs.

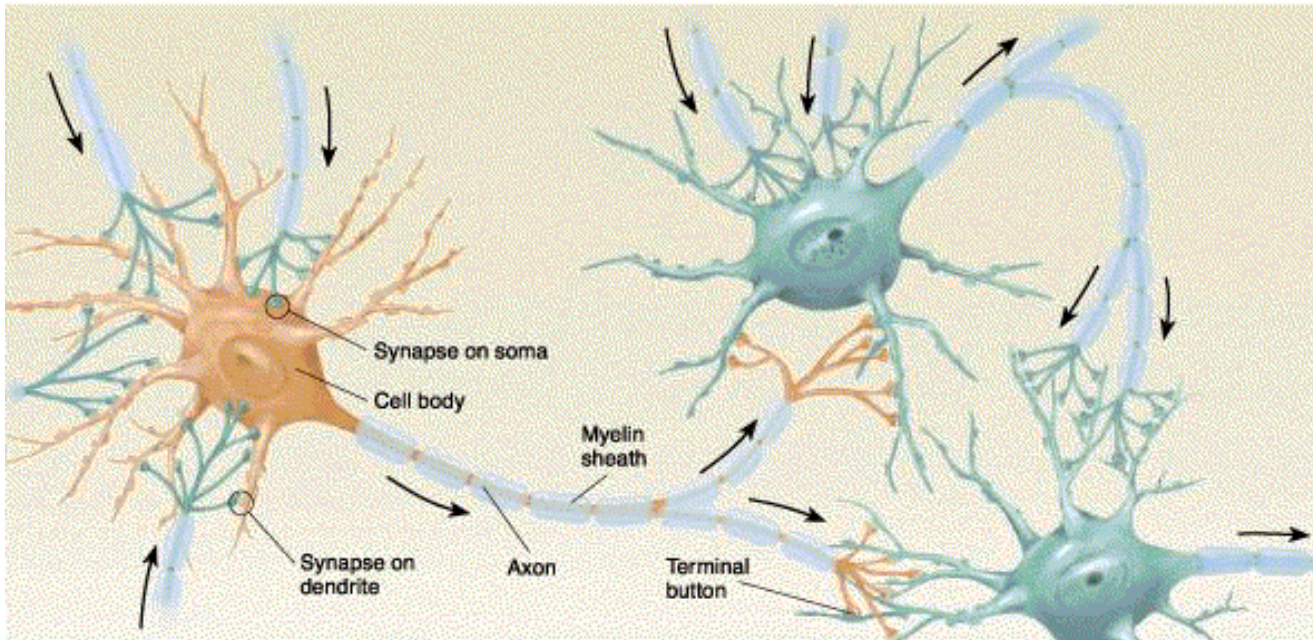
אזורים אלה ברובם מיועדים להוות חיישנים לגרויים שונים שעולים מהסביבה הפנימית של הגוף. לדוגמא, אזור ה-area postrema כולל נוירונים שרגישים לחומרי רעל בדם. ברגע שתאים באזור זה מופעלים ע"י רעלן כלשהוא, הם גורמים לתגובת הקאה (ועל ידי כך מאפשרים להפטר משאריות הרעל שנמצא בקיבה).

אזור אחר בשם OVLT מופעל ע"י מרכיבים של מערכת החיסון וגורם לעליה בחם הגוף.



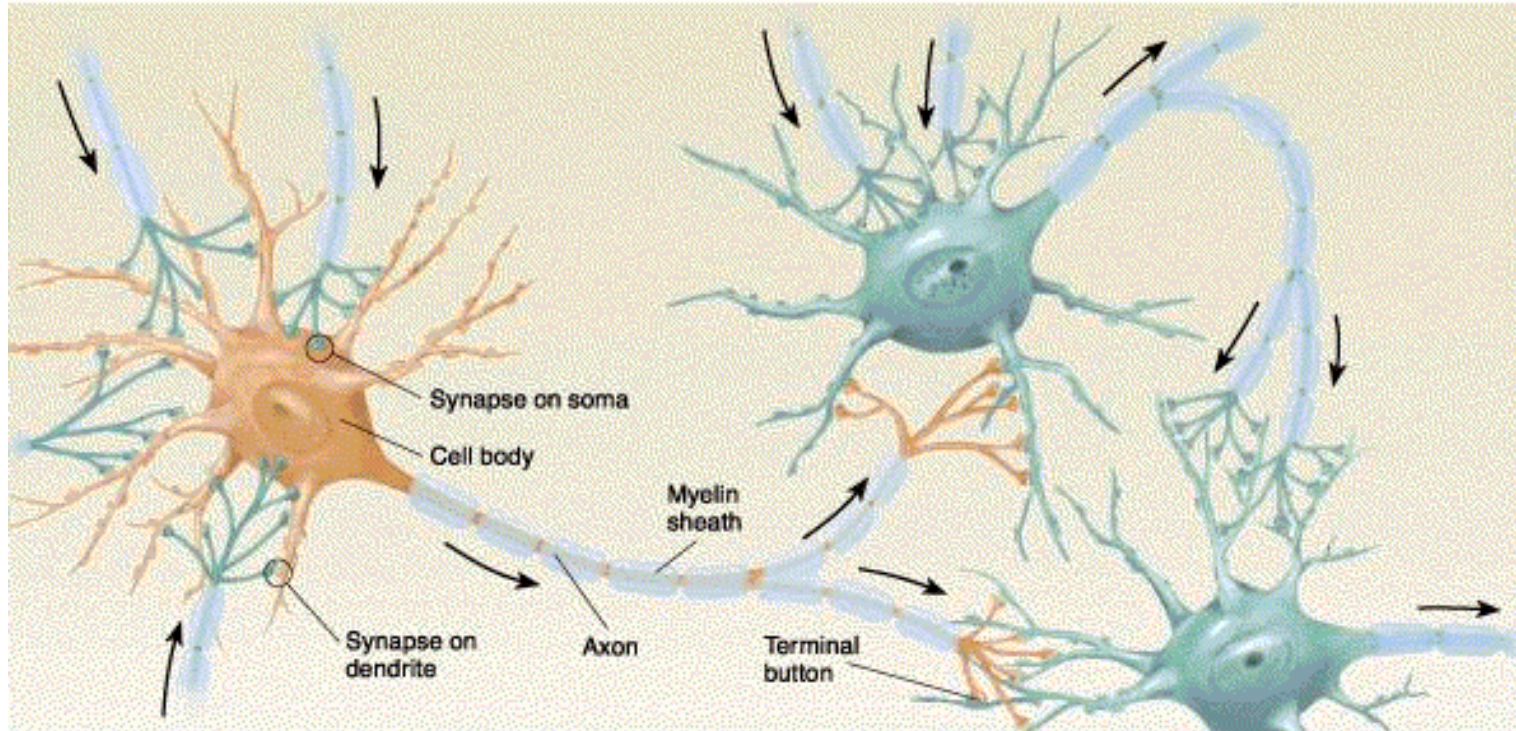
תקציר – תקשורת בין נוירונים

- תאי העצב מקבלים, מעבדים ומעבירים הלאה אינפורמציה בקשר לגרויים שונים.
- האינפורמציה עוברת בצורה של אות (סיגנל) חשמלי בתוך כל נוירון, ובצורת סיגנל כימי בין תא עצב אחד לשני.



- עד כמה שידוע למדע כיום, כל התחושות, הרגשות, הזיכרונות והמחשבות הם השתקפות של סך כל הפעילות החשמלית והכימית של תאי המח בכל רגע נתון. בהתאם, פסיכופתולוגיות שונות, כגון חרדה, דיכאון, סכיזופרניה ואוטיזם, הן הפרעות בפעילות הפיזיקלית-כימית הזאת.

תקציר – תקשורת בין נוירונים

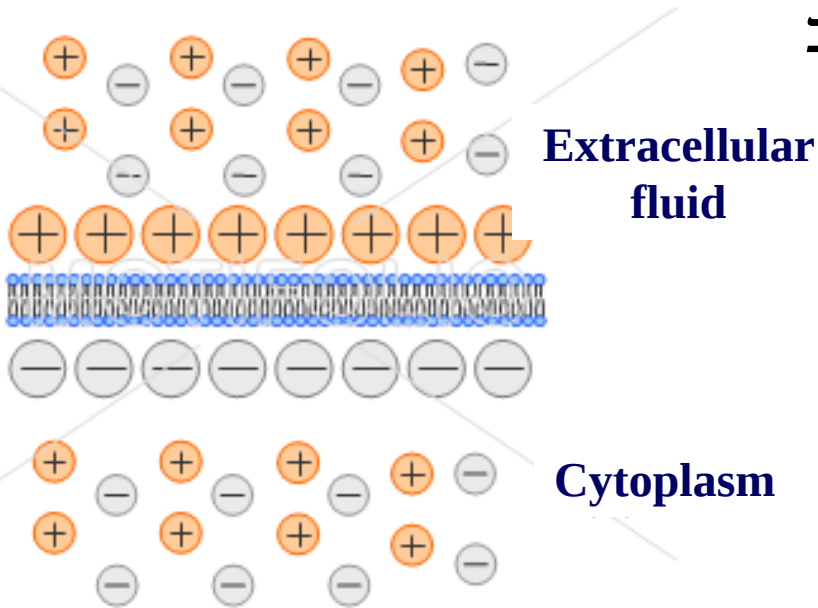


האות הכימי הוא נוירوترנסמיטור שעובר מצד אחד לצד שני של הסינפסה.

- הנוירوترנסמיטור גורם לשנוי במצב החשמלי של ממברנת התא שמקבל את האינפורמציה.
- שנוי מצב זה יוצר אות חשמלי אשר מתפשט לאורך הדנדריט וגוף התא עד שהוא מגיע לאזור של התחלת האקסון (axon hillock).
- משם האות מתפשט לאורך האקסון עד לסינפסה הבאה, וכך הלאה.

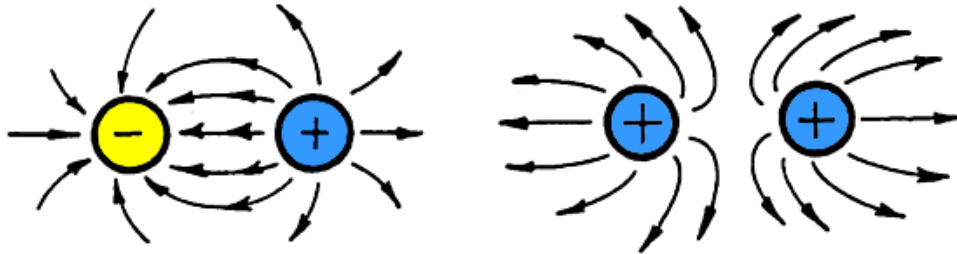
פוטנציאל חשמלי – האנרגיה האצורה בהפרדת מטענים חיוביים ושלייליים

האותות החשמליים במח מועברים על רקע של מצב חשמלי קבוע שבו נמצאים הנוירונים, מצב שנקרא "פוטנציאל המנוחה (resting potential) של המברנה".

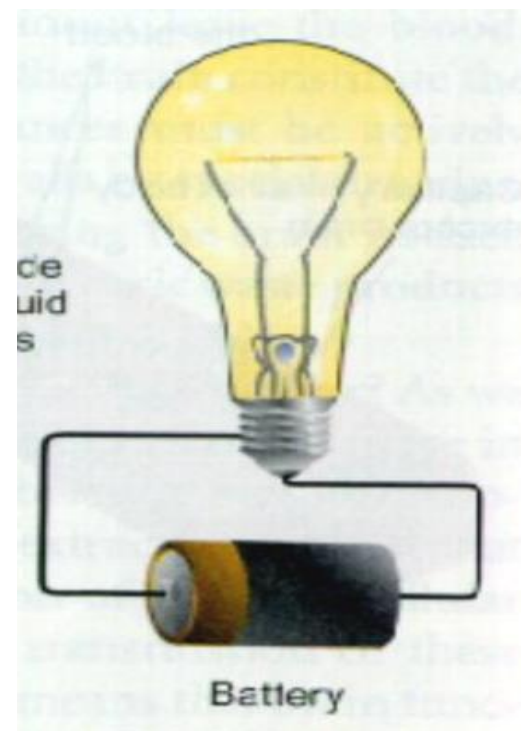
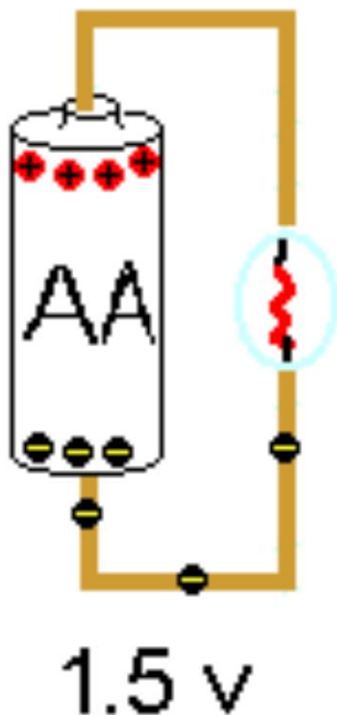
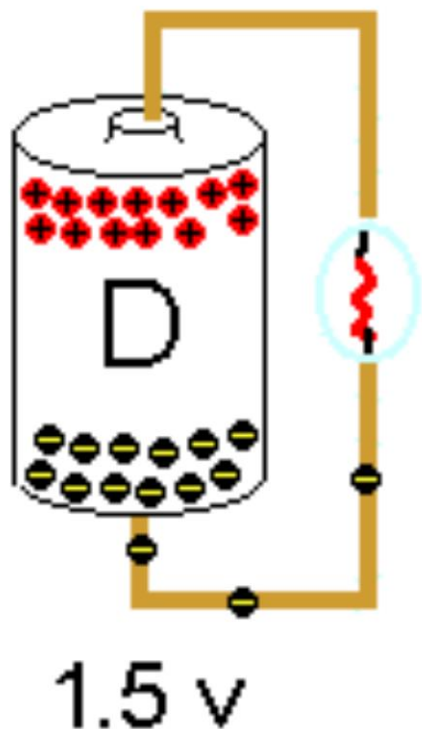


פוטנציאל המנוחה מתייחס לעובדה שישנה הפרדה של מטענים חשמליים בין הנוזל שבתוך התא והנוזל החוץ-תאי.

מטען חשמלי הוא תכונה פיזיקלית יסודית של החומר. שני גופים טעונים חשמלית ידחו זה את זה אם סימני המטען שלהם שווים, וימשכו זה את זה אם סימני המטען הפוכים.



פוטנציאל חשמלי – האנרגיה האצורה בהפרדת מטענים חיוביים ושליליים



פוטנציאל חשמלי הוא האנרגיה האצורה בהפרדת מטענים חשמליים (חיוביים ושליליים). למשל בבטריה של 1.5 V ישנו פוטנציאל של 1.5 וולט בין שני הקטבים (הפלוס והמינוס). כאשר מחברים את שני הקטבים באמצעות פתיחה של מפסק חשמלי ניתן לנצל אנרגיה זו (לממש את הפוטנציאל) בתור אנרגיית אור וחום.

גם הנוירון מהווה מעין בטריה קטנה כך שפוטנציאל המנוחה מתייחס לעובדה שישנה הפרדה של מטענים חשמליים (חיוביים ושליליים) בין הנוזל שבתוך התא והנוזל החוץ-תאי.

מדידת מתח חשמלי באקסונים



מד מתח
Oscilloscope

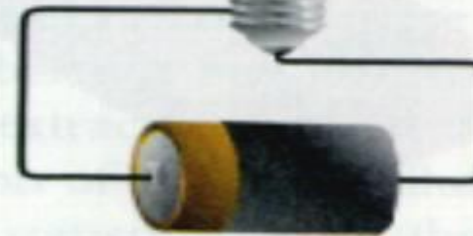
אלקטרודת תיל



מי ים

(a)

מיקרואלקטרודה
מזכוכית, מלאה
בנוזל מוליך

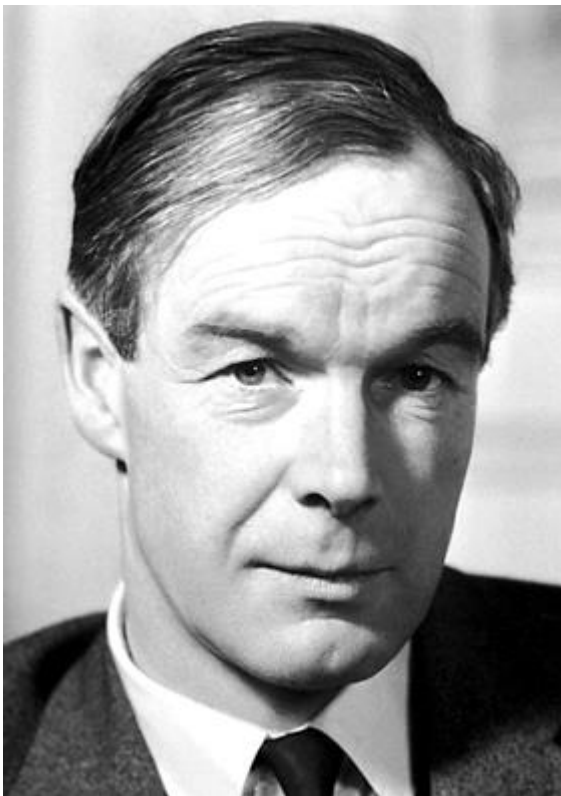


Battery

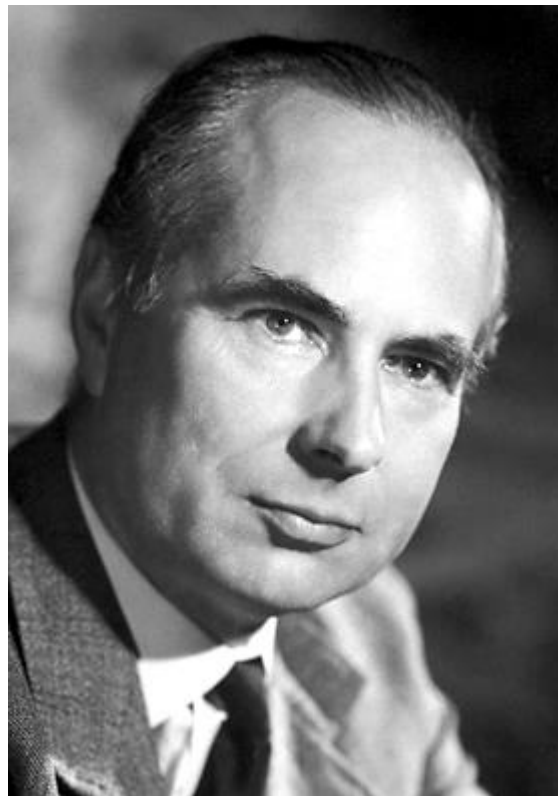
(b)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1963

הארועים שיוצרים את פוטנציאלים החשמליים בנוירונים, ובפרט את פוטנציאל הפעולה תוארו ע"י Hodgkin & Huxley לפני כ 60 שנה, ועל כך אף קיבלו פרס נובל לרפואה ב 1963. מה שאפשר להם את המחקר האלקטרופיזיולוגי הזה הוא השימוש (שהם התחילו איתו) באקסונים ענקים של הדיונון.



Alan L. Hodgkin



Andrew F. Huxley



מדידת מתח חשמלי באקסונים

דיונון (Squid)



מד מתח
Oscilloscope



מיקרואלקטרודה
מזכוכית, מלאה
בנוזל מוליך

אלקטרודת תיל

מי ים



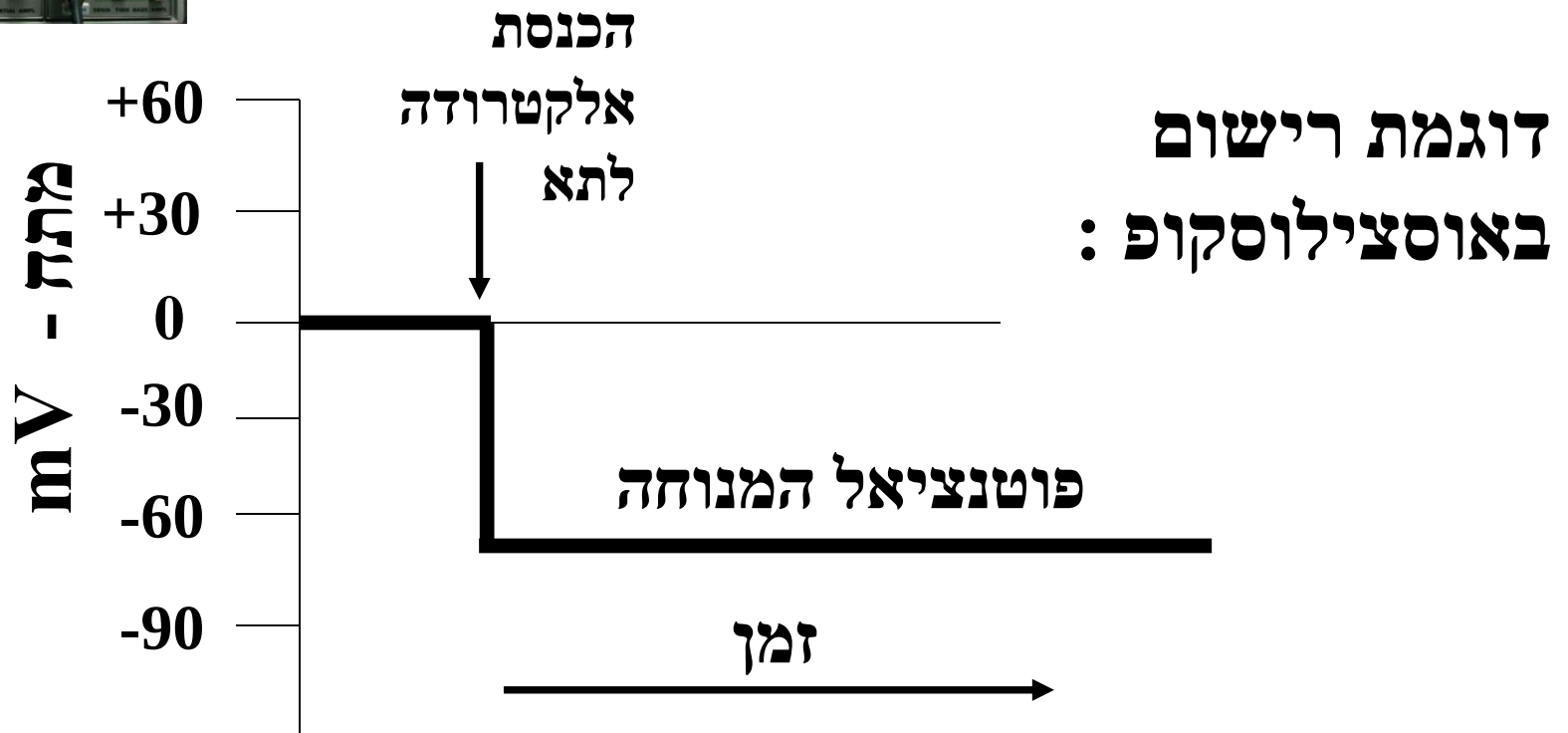
(a)



(b)

מדידת מתח לאורך זמן

כדי למדוד שינויי מתח לאורך זמן נשתמש באוסצילוסקופ, מכשיר המציג תרשים של המתח (ציר y) כפונקציה של הזמן (ציר x).

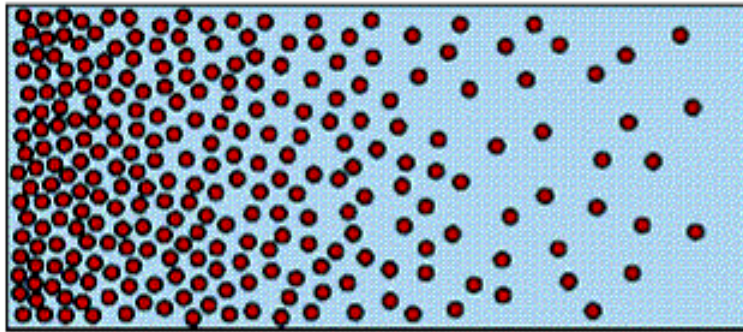


פוטנציאל המנוחה באקסונים

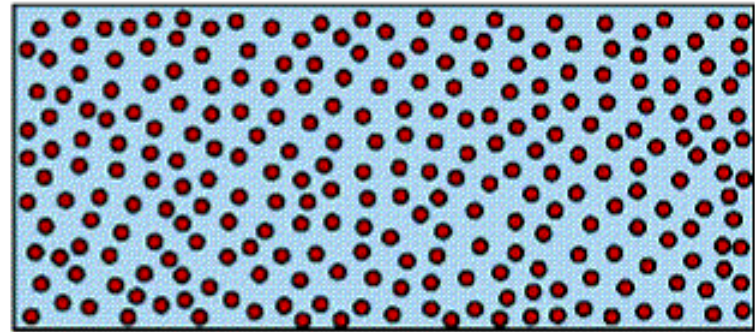
- פוטנציאל הממברנה - -70mV
- פוטנציאל הממברנה נקבע ע"י תנועה של יונים (ions), למשל Na^+ Cl^- , בתמיסה בהתאם לשני תהליכים פיזיקליים הפועלים עליהם:
- דיפוזיה
- כח אלקטרוסטטי

דיפוזיה

Solution Concentration



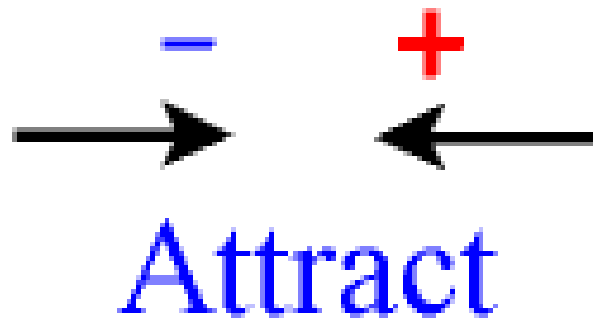
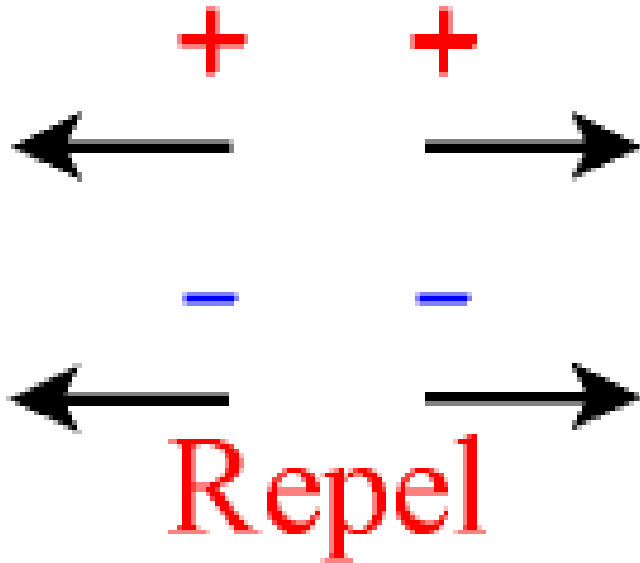
**Concentrated to One
Region**



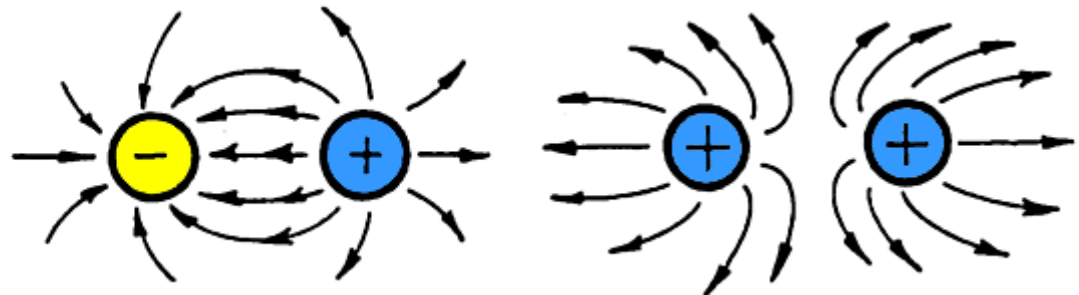
Uniform Distribution

חמרים רבים בתמיסה נפרדים לשני חלקים הנקראים יונים. למשל מלח שולחן NaCl נפרד ליונים של נתרן Na^+ וכלור Cl^- , שכל אחד מהם טעון באופן חשמלי. התהליך הראשון הפועל על יונים בתמיסה הוא תהליך הדיפוזיה. בתהליך זה חמר שנמצא בתמיסה בפיזור לא אחיד, ישווה את הריכוז שלו בכל אחד מחלקי התמיסה.

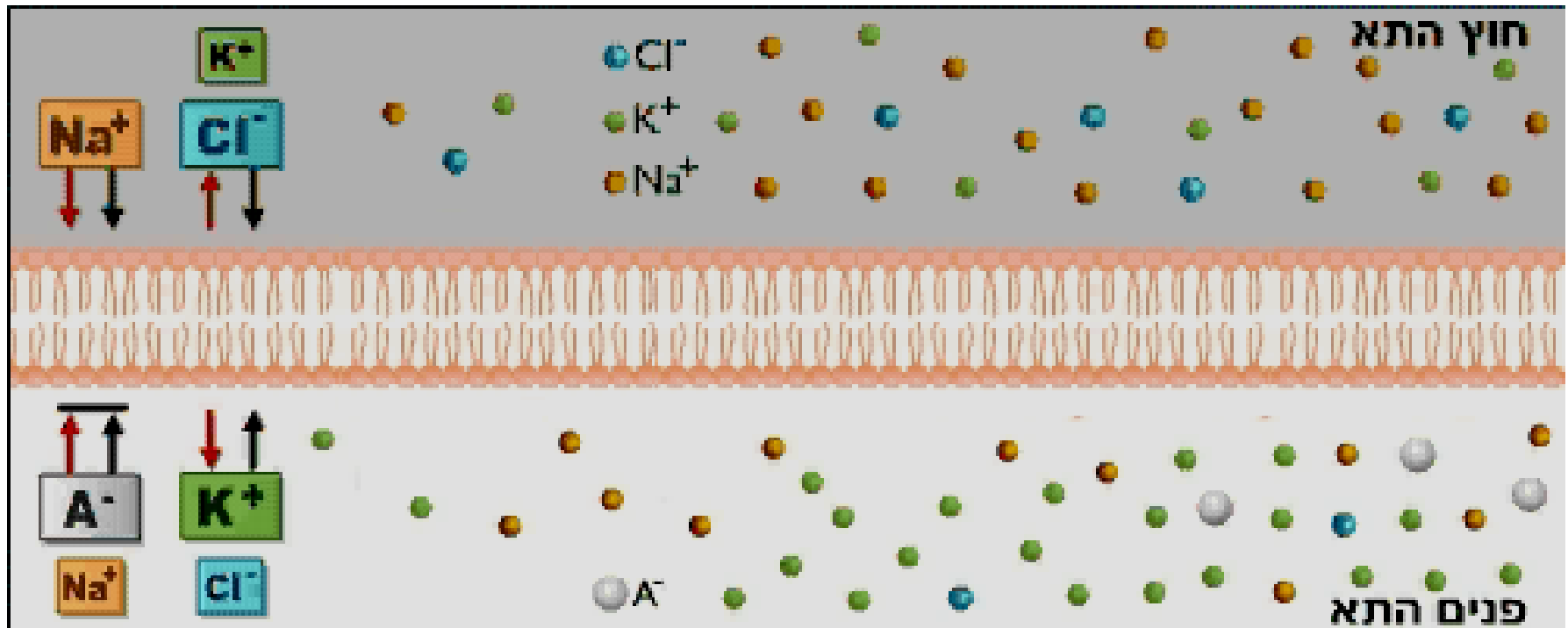
Electrostatic force



התהליך השני תלוי ביצירת כח
אלקטרוסטטי: בתהליך זה חלקיקים
טעונים במטען חשמלי מסוים (חיובי
או שלילי) מושכים חלקיקים בעלי
מטען מנוגד (חיובי מושך שלילי
ולהיפך) ודוחים חלקיקים בעלי
מטען זהה (חיובי דוחה חיובי
ושלילי דוחה שלילי). אי לכך
בתמיסה יונים חיוביים ינועו לכוון
אזור שבו יש יותר יונים שליליים
וידחו מעבר של יונים חיוביים
לאזור בו הם נמצאים.



חדירות המברנה ליונים הנה סלקטיבית



כאשר בודקים את הריכוז של יונים ספציפיים בתוך ומחוץ למברנת הנוירון מתקבלת התמונה הבאה, שמראה פיזור בלתי שווה של היונים מעבר לשני צידי המברנה:

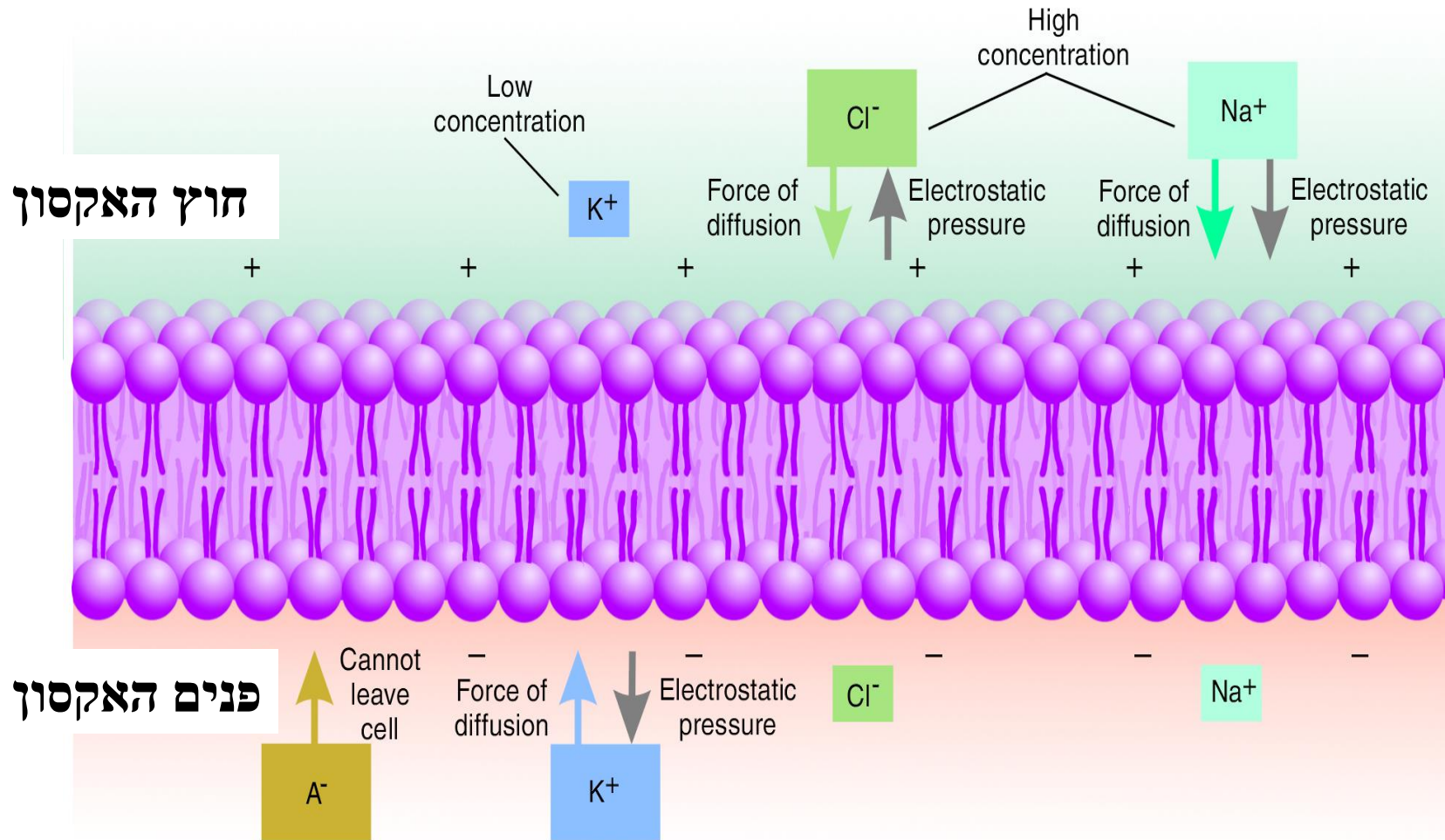
בתוך התא יש ריכוז גבוה של אניונים (A^-) שהם יונים שליליים על גבי מולקולות חלבונים (רב החומצות האמיניות בתמיסה מאבדות מטען חיובי ולכן על חלבונים יש הרבה מטענים שליליים).

K^+ (אשלגן) נמצא בריכוז גבוה בפנים ונמוך בחוץ.

Na^+ (נתרן) נמצא בריכוז נמוך בפנים וגבוה בחוץ.

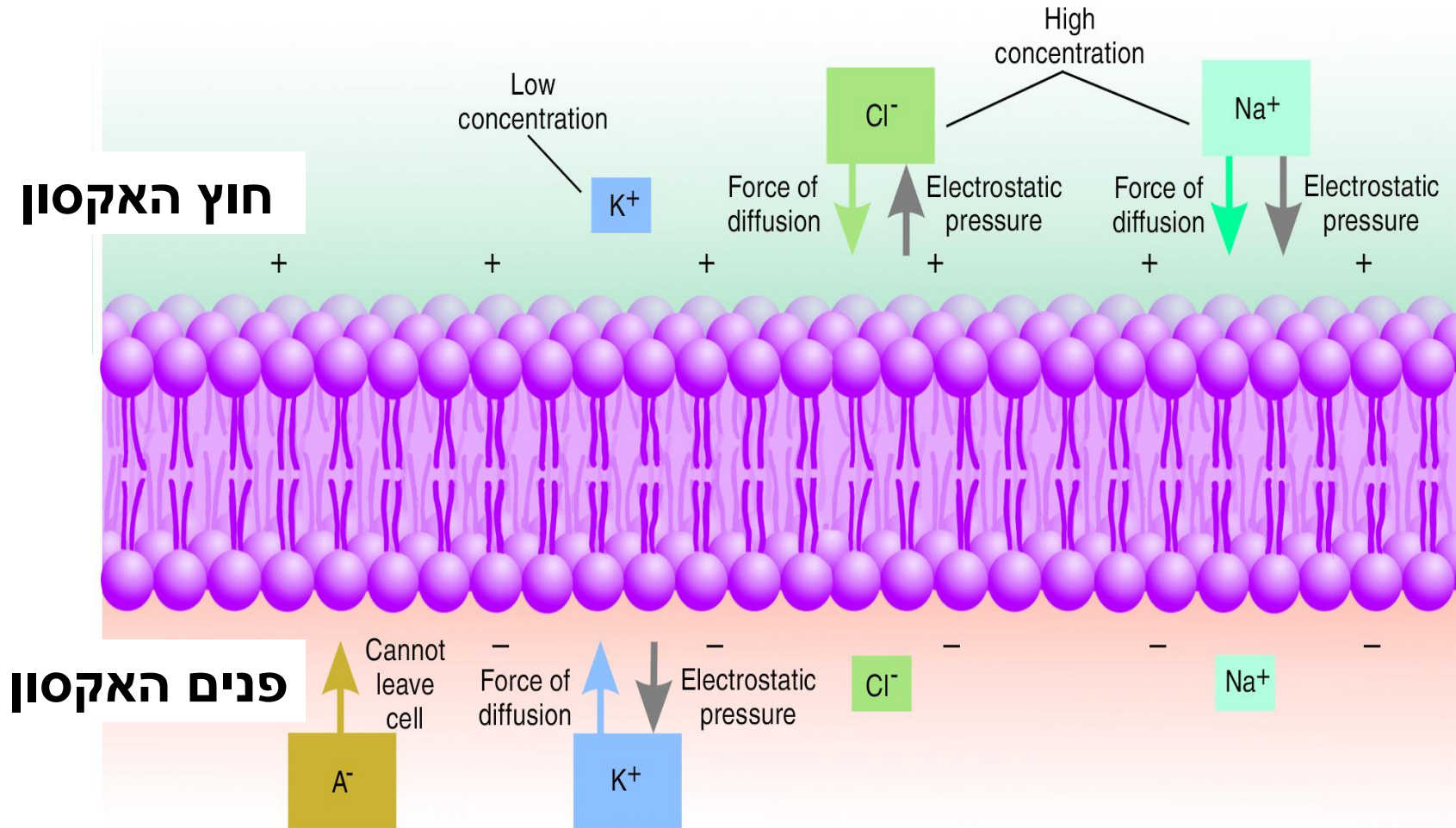
Cl^- (כלור) נמצא בריכוז נמוך בפנים וגבוה בחוץ.

הכוחות שפועלים על יונים בנוזל החוץ-תאי והפנים-תאי



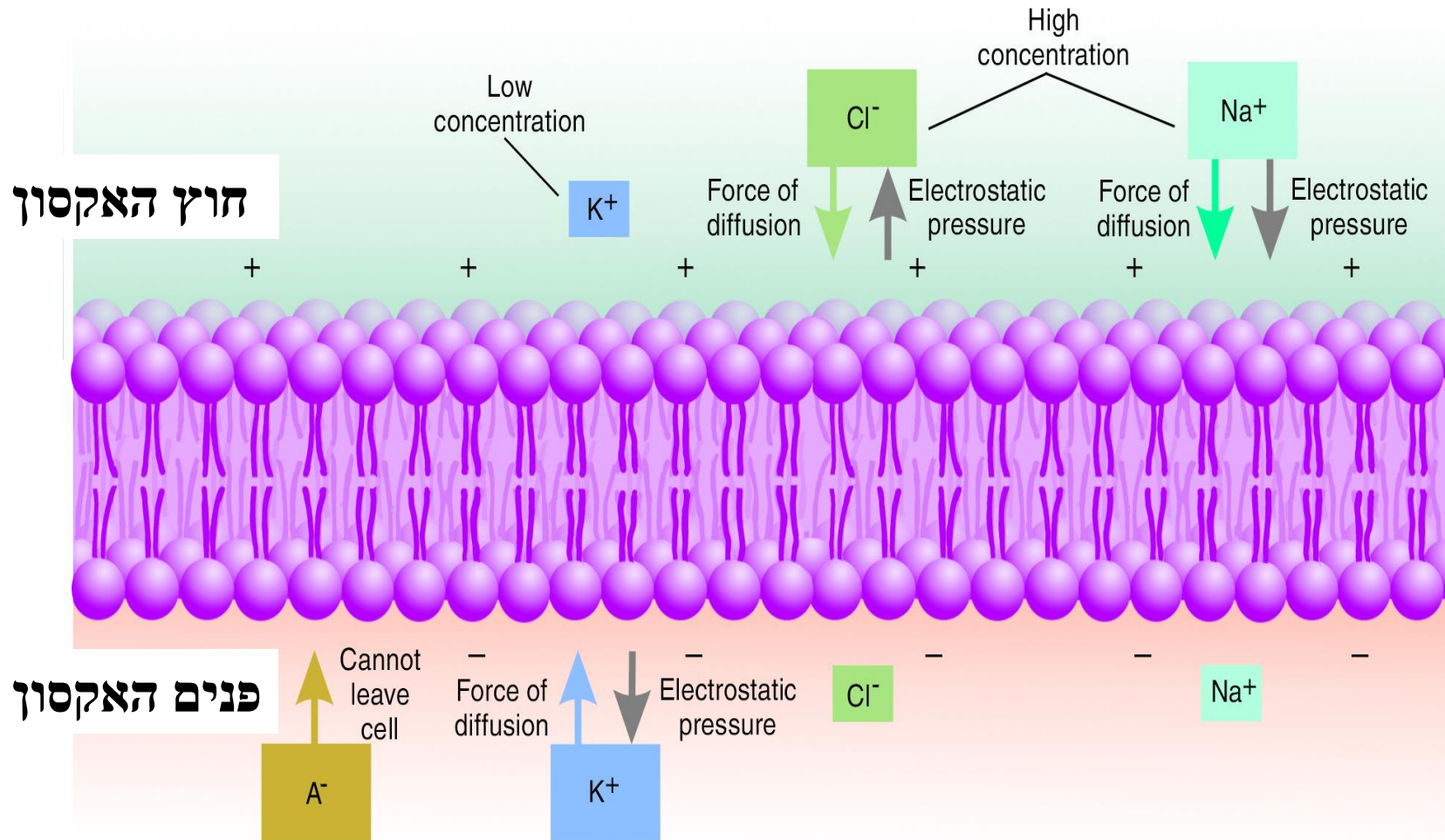
הממברנה איננה חדירה לאניונים שנמצאים על גבי חלבונים בתוך האקסון (חלבונים הם מולקולות גדולות וטעונות חשמלית).

הכוחות שפועלים על יונים בנוזל החוץ-תאי והפנים-תאי



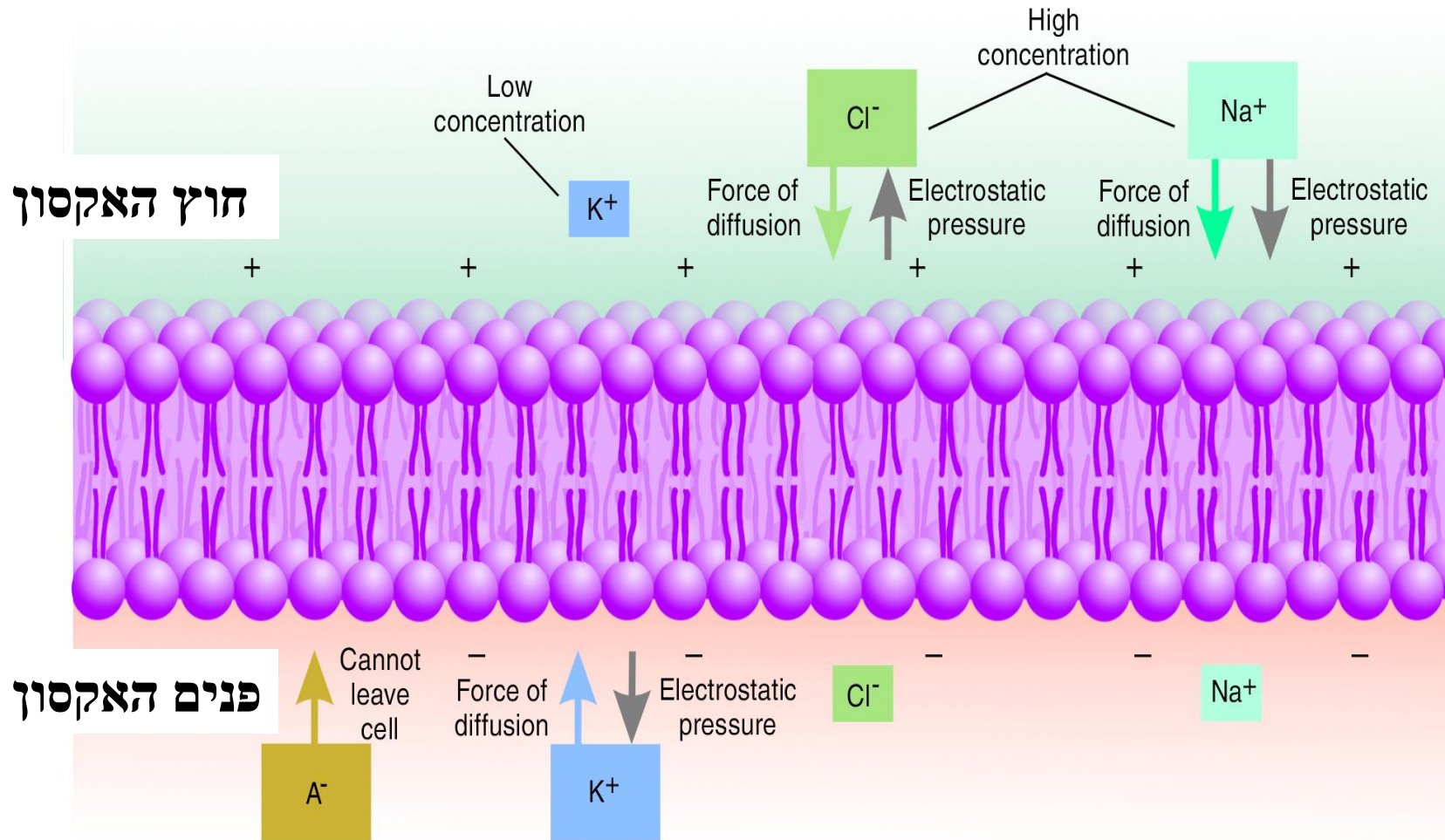
החדירות לאשלגן (K^+) היא די גבוהה ולכן ריכוזי היונים של חמר זה בתוך ומחוץ לתא מתייצבים פחות או יותר בנקודה שבה שני הכוחות מאזנים זה את זה (פוטנציאל שווי משקל – equilibrium potential).

הכוחות שפועלים על יונים בנוזל החוץ-תאי והפנים-תאי

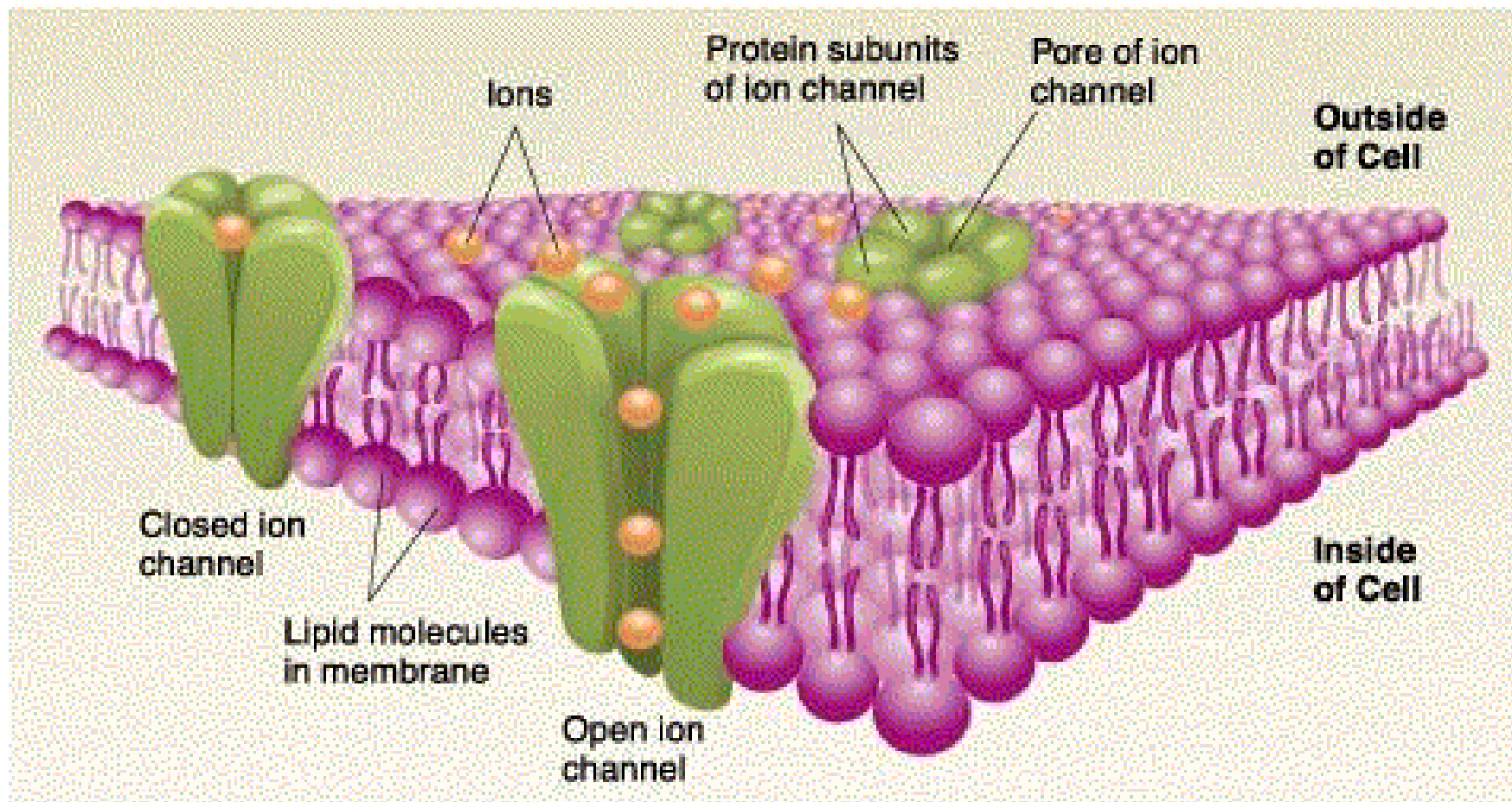


על נתרן (Na^+) משפיעים שני כוחות (דיפוזיה ואלקטרוסטטי) בכוון מהחוץ פנימה אבל הממברנה איננה חדירה ליון זה.

הכוחות שפועלים על יונים בנוזל החוץ-תאי והפנים-תאי



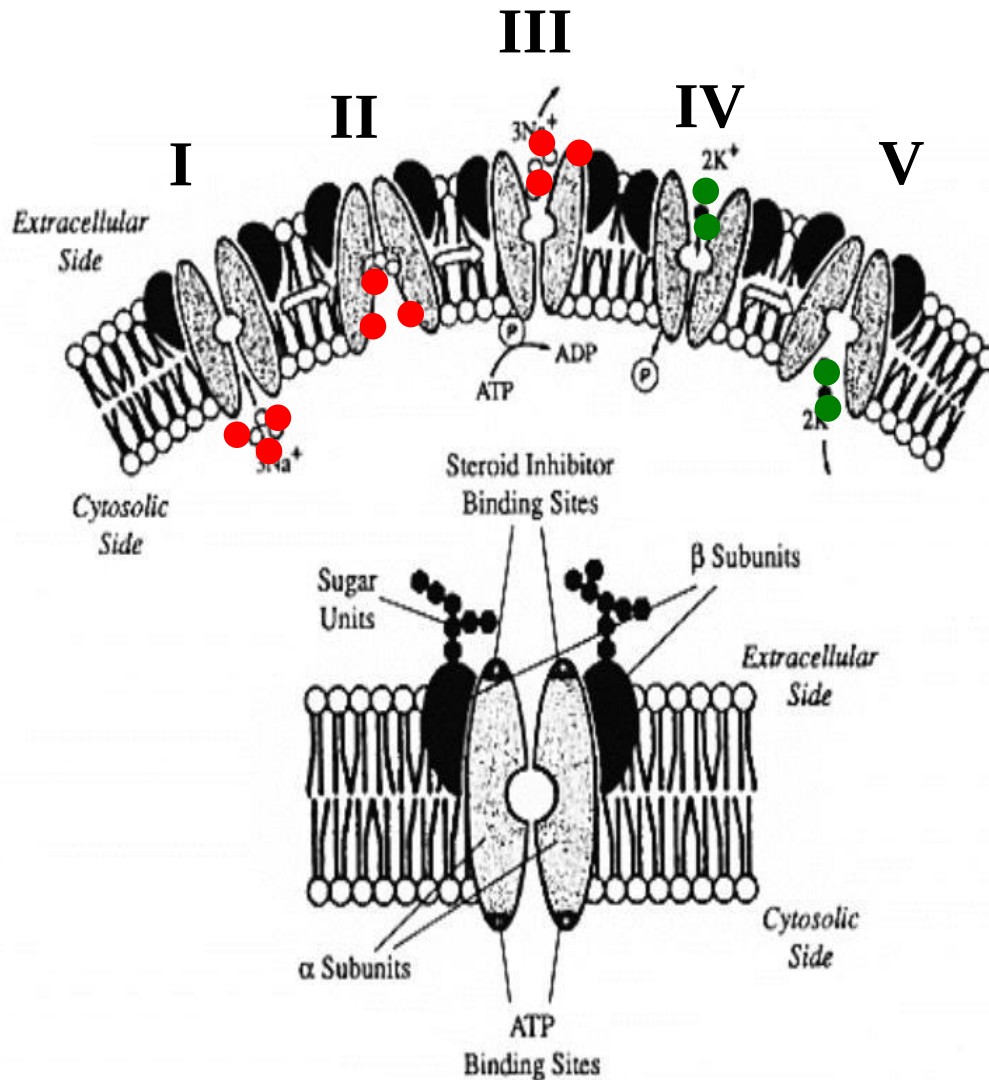
חדירות הממברנה ליון הכלור (Cl^-) היא די גבוהה וגם היונים שלו בדרך כלל "מסתדרים" משני צידי הממברנה לפי פוטנציאל שווי המשקל שלו



החדירות השונה ליונים ספציפיים תלויה בתעלות שקיימות על פני הממברנה ליונים אלו. כלומר, היונים לא נכנסים פשוט דרך הממברנה אלא חייבת להיות תעלה (מבנה חלבוני שמותאם ספציפית ליון זה) שדרכה היון (שמומס במים) יכול לחדור מעבר לממברנה. לתעלה יש מעין שער, או מחסום מולקולרי שיכול להיות פתוח או סגור. השער הזה יכול להיות ספציפי ליון מסוים ולא לאחרים.

משאבת נתרן-אשלגן (sodium-potassium pump)

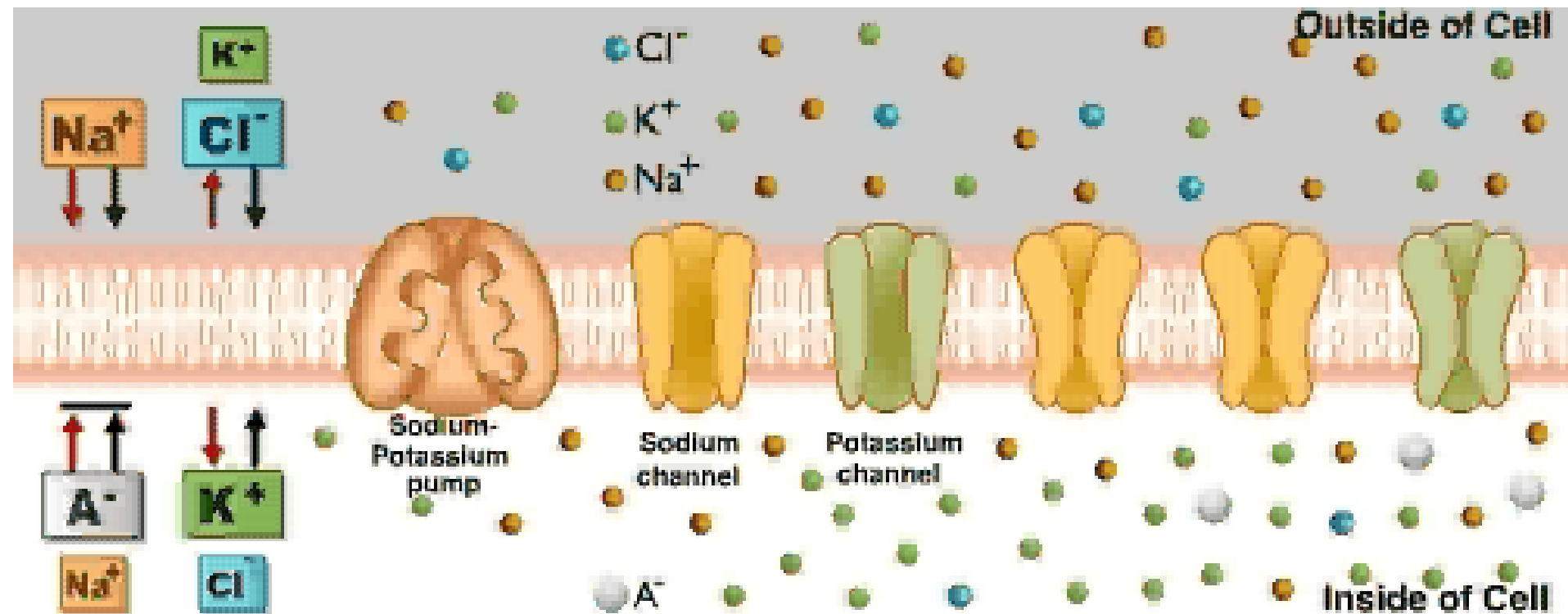
פרס נובל על גילוי המשאבה ל Jens Christian Skou ב 1997



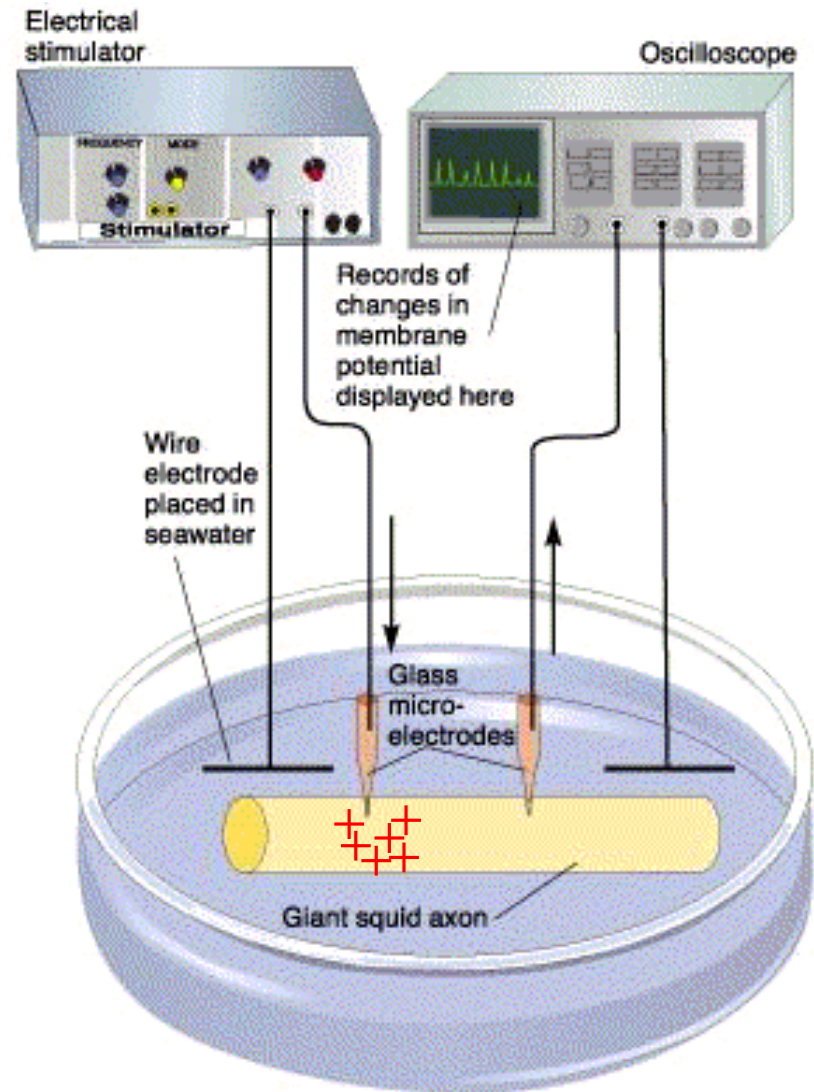
- ריכוזו של הנתרן בתוך התא נשאר קבוע למרות שיש "זליגה" של נתרן פנימה (הנובעת מכך שכוח הדיפוזיה והכוח האלקטרוסטטי דוחפים את הנתרן לתוך התא).

- משאבת נתרן אשלגן מחליפה שלושה יוני נתרן (שמוצאים מהפנים החוצה) בשני יוני אשלגן (שמוכנסים מהחוץ פנימה).

פוטנציאל מנוחה (Resting potential)



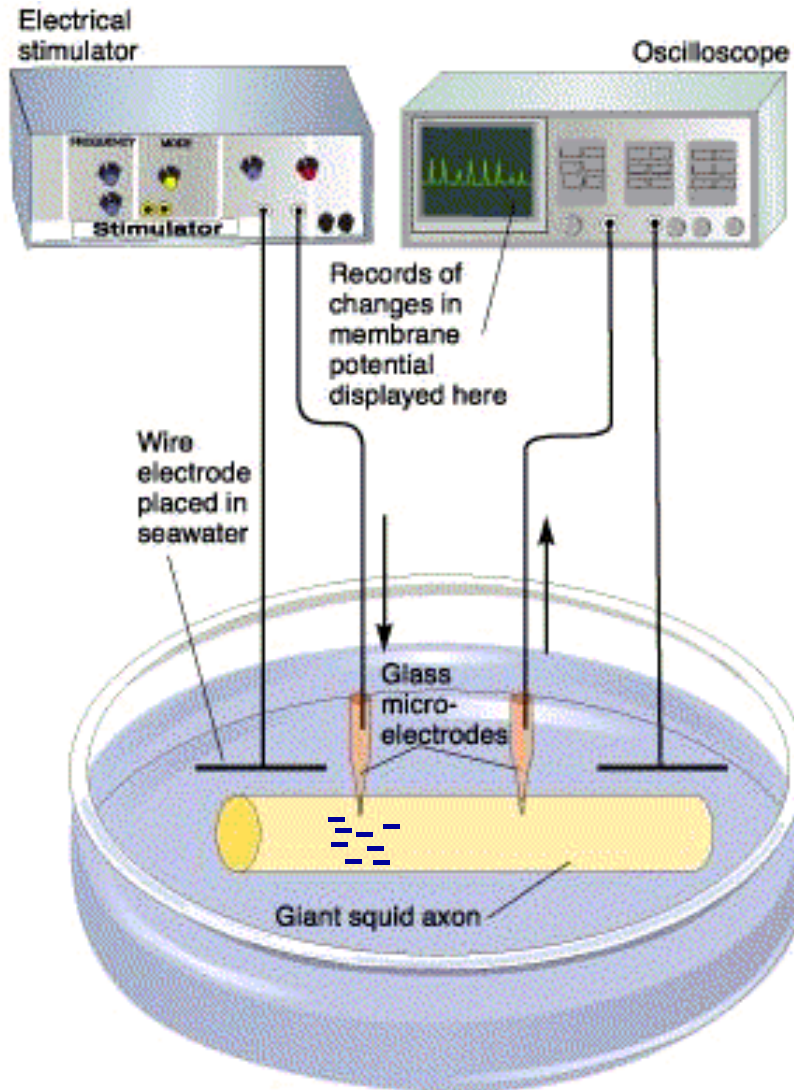
מה קורה כאשר משנים את פוטנציאל המנוחה?



כדי לשנות את פוטנציאל המנוחה, הודג'קין והאקסלי החדירו זרם חשמלי אל תוך האקסון דרך מכשיר גרוי (סטימולטור) חשמלי. אם הזרם היה חיובי, הם קיבלו התקרבות של הפוטנציאל לכוון האפס. תופעה זו נקראת דפולריזציה, כלומר ביטול הפולריזציה (הקיטוב) בין שני צידי הממברנה.

מה קורה כאשר משנים את
פוטנציאל המנוחה?

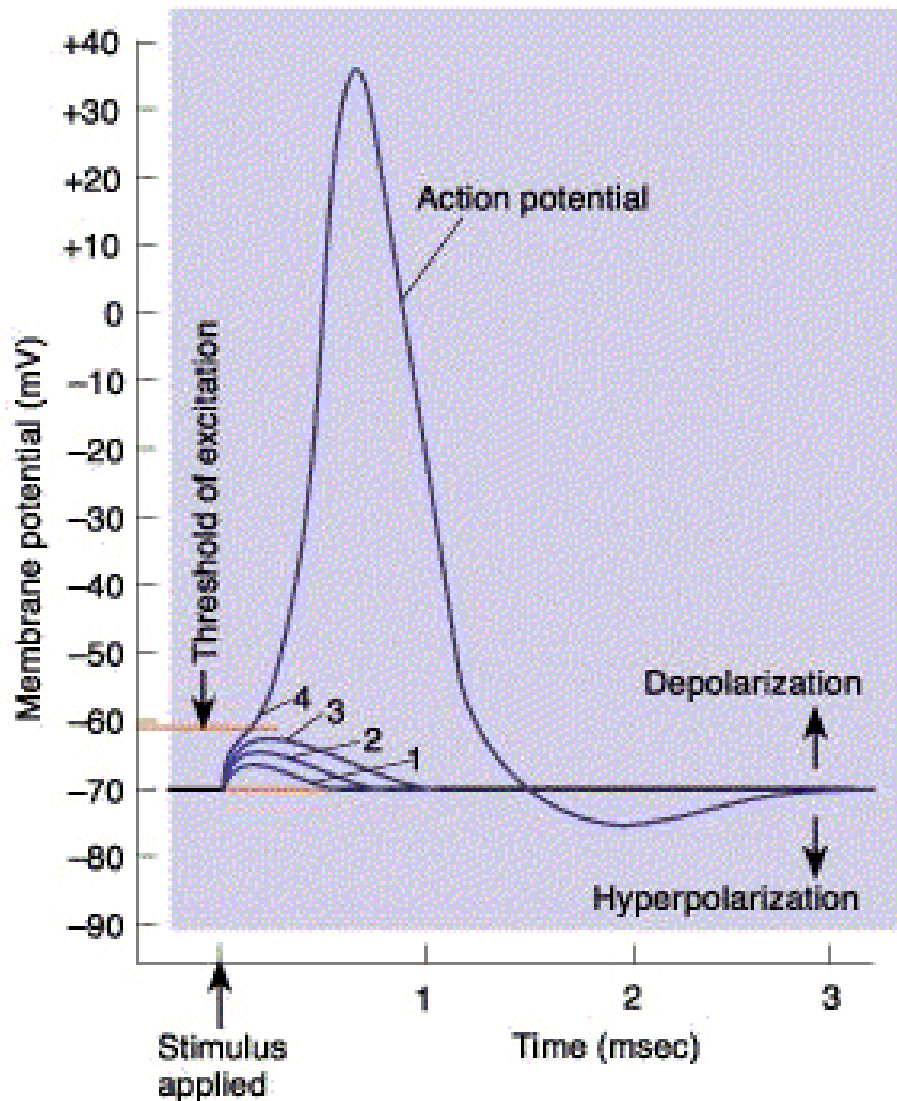
אם הזרם הוא שלילי, החוקרים
קיבלו היפרפולריזציה, כלומר
הגדלת הקיטוב בין שני חלקי
הממברנה.



כאשר החוקרים העבירו זרם חיובי מעל עוצמה מסוימת נראתה תופעה שונה באופן איכותי – למרות שהזרם הוגדל באופן לינארי, ברגע שעוברים סף הפעלה מסוים (threshold), הפוטנציאל מתקרב באופן פתאומי לכוון האפס ואף מתהפך, כלומר נעשה חיובי בפנים (+50mV), כך שבאופן יחסי החוץ בשלב זה הוא שלילי. התופעה היא רגעית והיא נקראת פוטנציאל הפעולה (action potential).

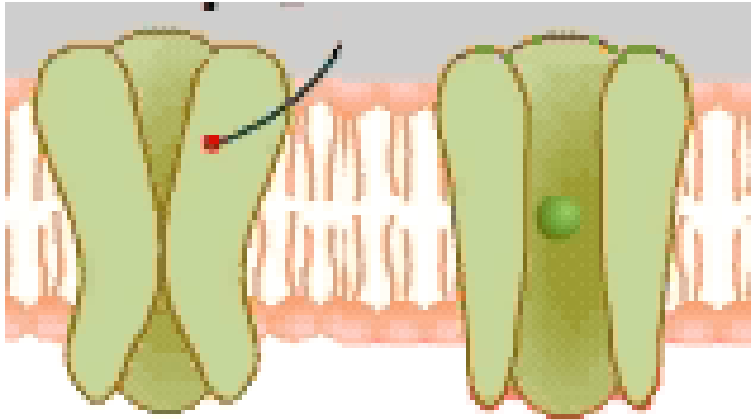
אות חשמלי זה יכול לעבור לאורך האקסון כולו ולפיכך להעביר אינפורמציה מאזור אחד לשני. פ"פ נוצר ועובר באותה צורה כמעט בכל בעלי החיים.

את התופעה הזאת הודג'קין והאקסלי תארו במאמר קצר ב Nature ב 1952, שמהווה פריצת דרך בהבנת המח מאז ועד היום.

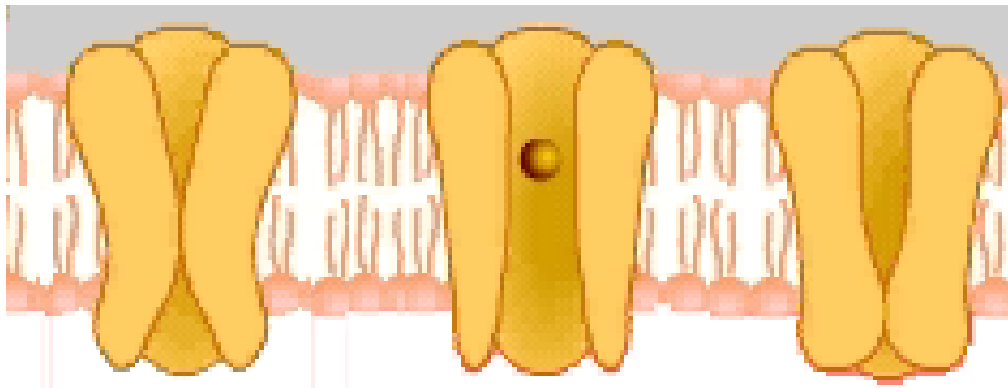


כיצד נוצר פוטנציאל הפעולה?

דפולריזציה מעל סף ההפעלה, משנה את חדירות הממברנה ליונים של אשלגן ונתרן. השינוי מתרחש כיוון שתעלות אלה הן תעלות תלויות מתח (voltage-dependent channels). באופן פיזי, החלבון של התעלה עובר שינוי מבני בתנאי מתח חשמלי שונים. במצב של דפולריזציה מעל ערך הסף שינוי זה גורם לפתיחת התעלה.

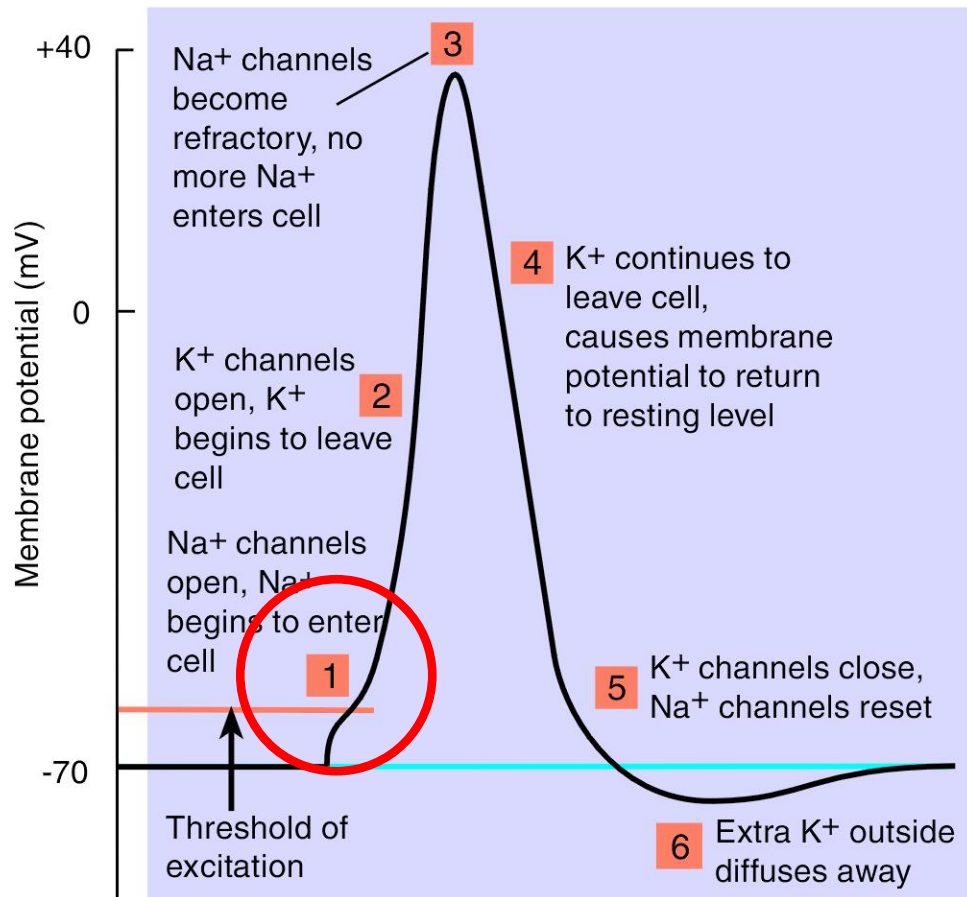
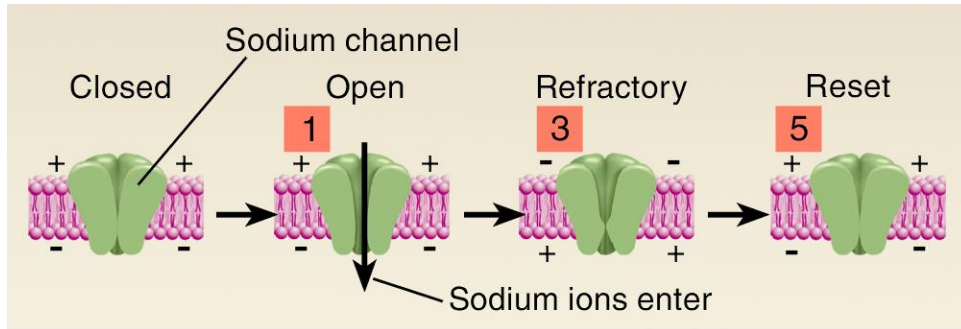


תעלות אשלגן תלויות
מתח יכולות להמצא
באחד משני מצבים:
סגור, ופתוח



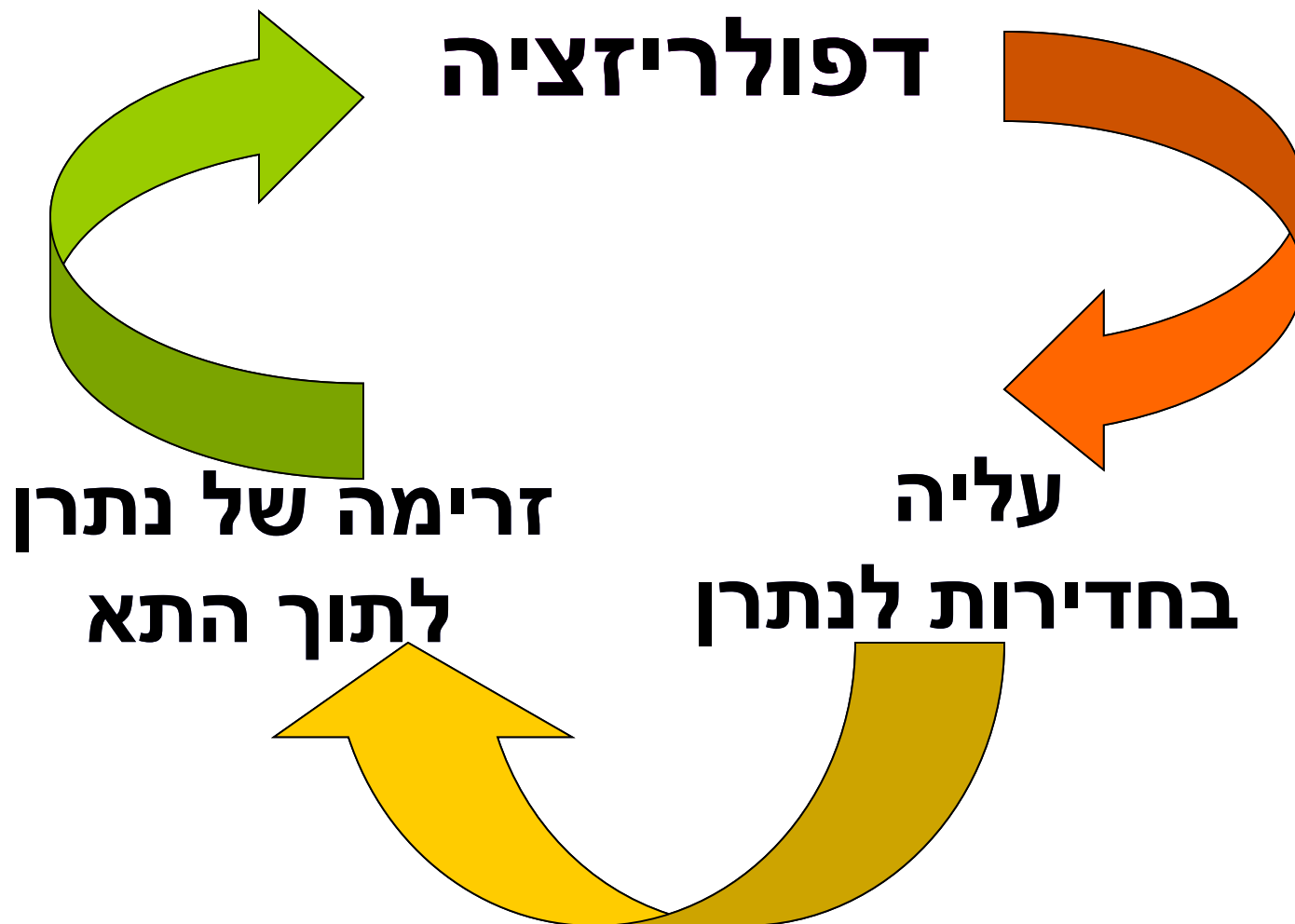
תעלות נתרן תלויות מתח
יכולות להמצא באחד
משלושה מצבים: סגור,
פתוח, וסגור אינאקטיבי
(מצב סגירה מיוחד שבו שינוי
נוסף במתח לא יכול לגרום
לפתיחת התעלה)

פוטנציאל הפעולה

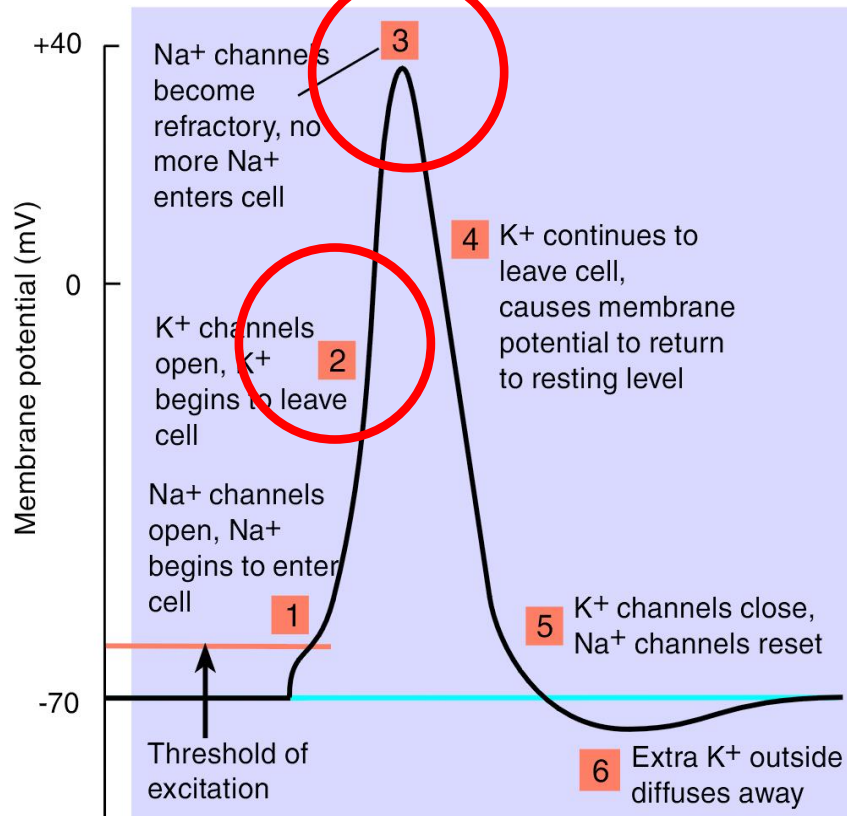
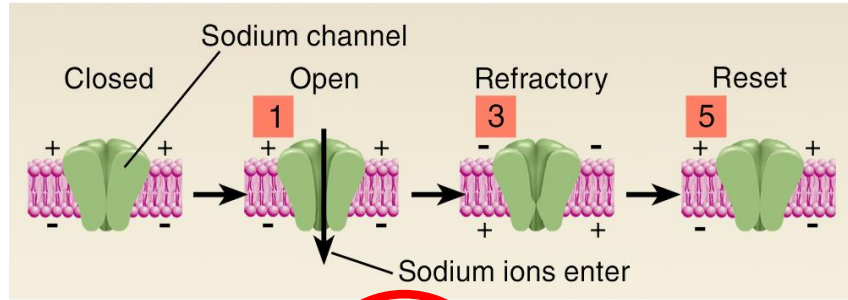


- **שלב 1: תעלות נתרן**
תלויות מתח נפתחות במהירות, נתרן נכנס לתא וגורם דפולריזציה נוספת.

פתיחת תעלות נתרן תלویות מתח



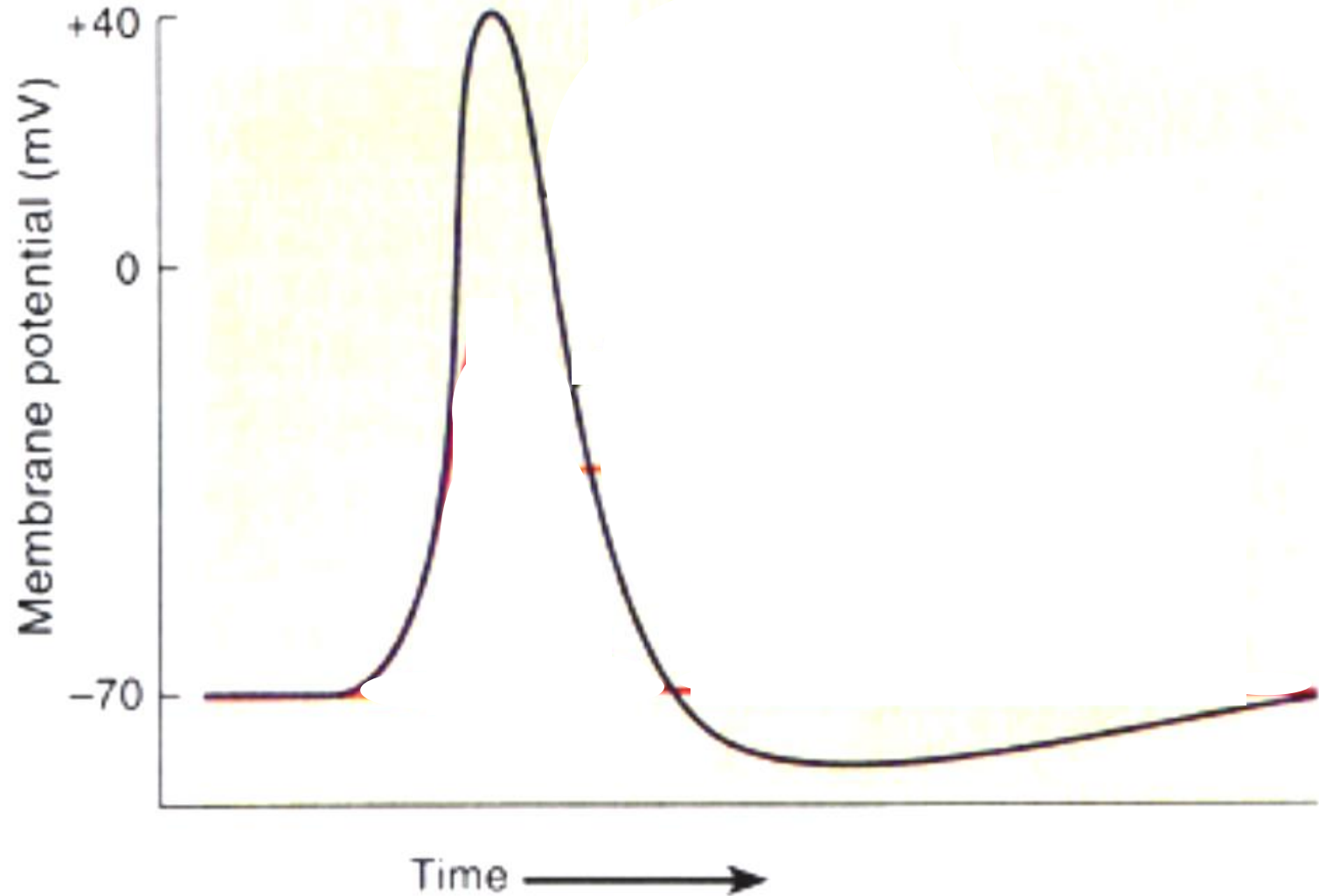
פוטנציאל הפעולה – המשך (2)



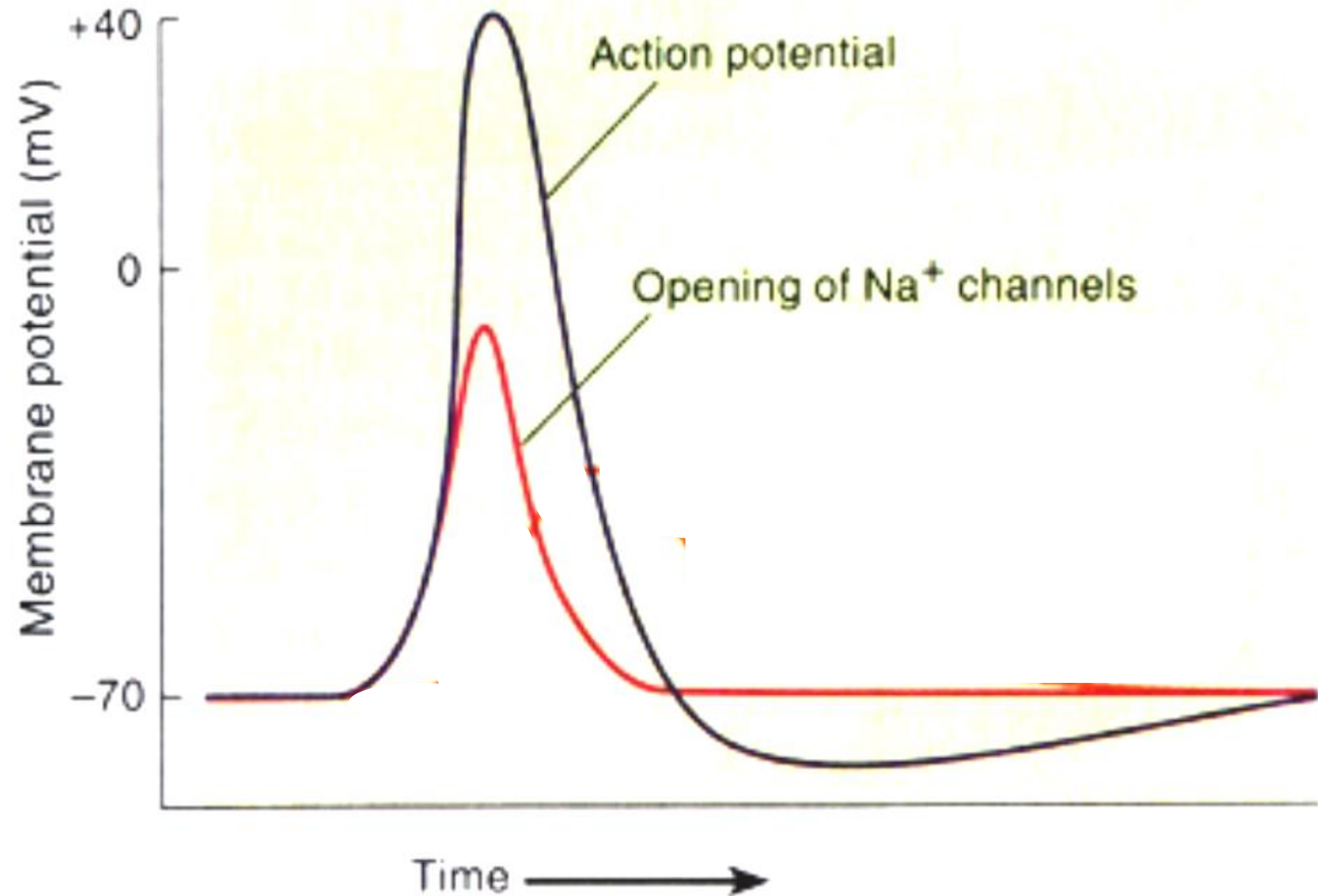
שלב 2: תעלות אשלגן נפתחות (יותר באיטיות מאשר תעלות נתרן). אשלגן מתחיל לצאת אל מחוץ לתא (כי המתח כבר פחות שלילי בפנים).

שלב 3: בשיא פוטנציאל הפעולה נסגרות תעלות נתרן (עוברות אינאקטיבציה). נתרן מפסיק להכנס לתוך התא. תעלות האשלגן ממשיכות להפתח.

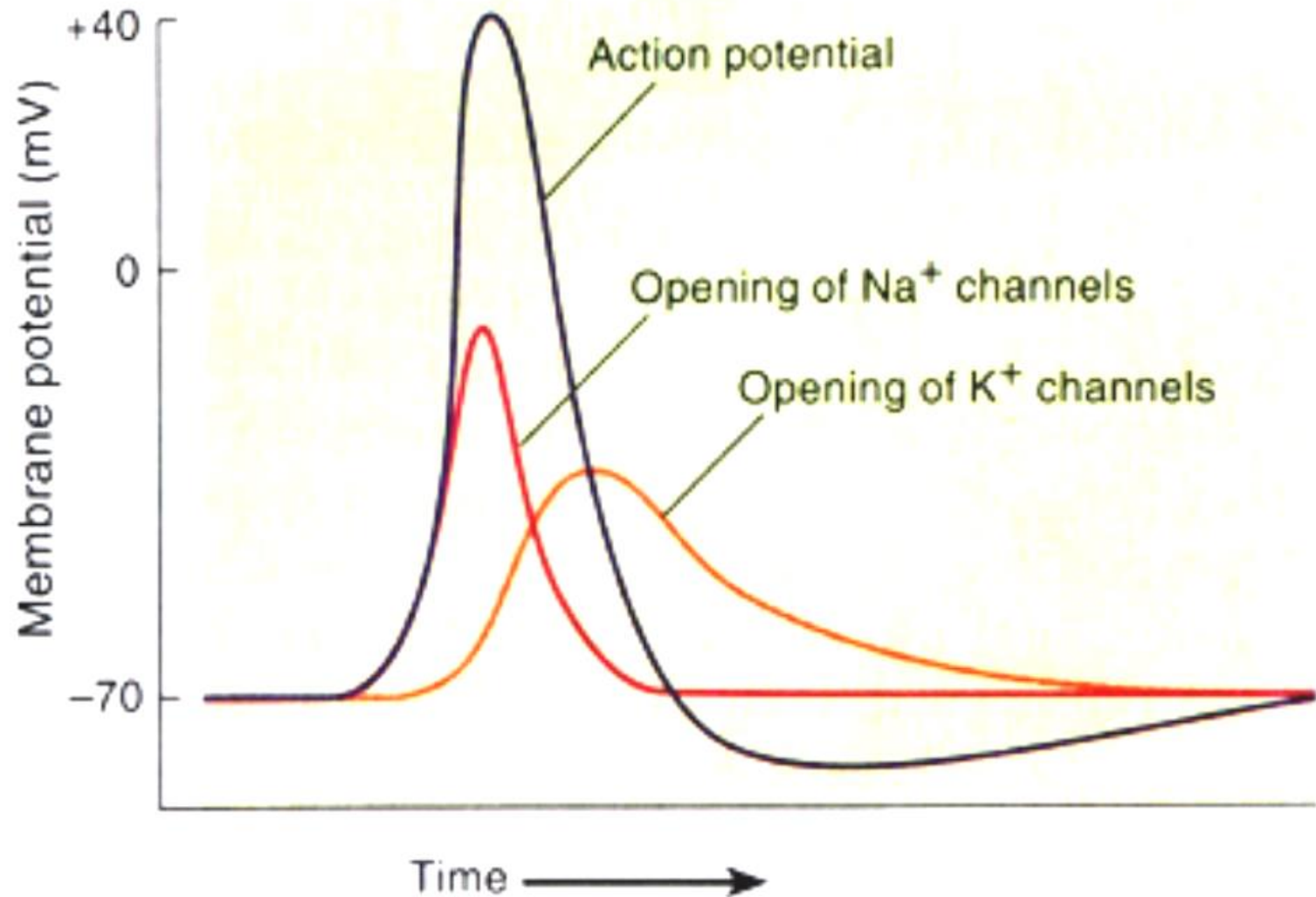
פוטנציאל פעולה



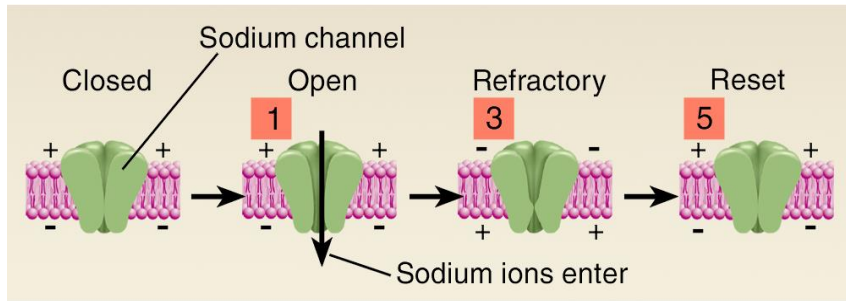
פוטנציאל פעולה



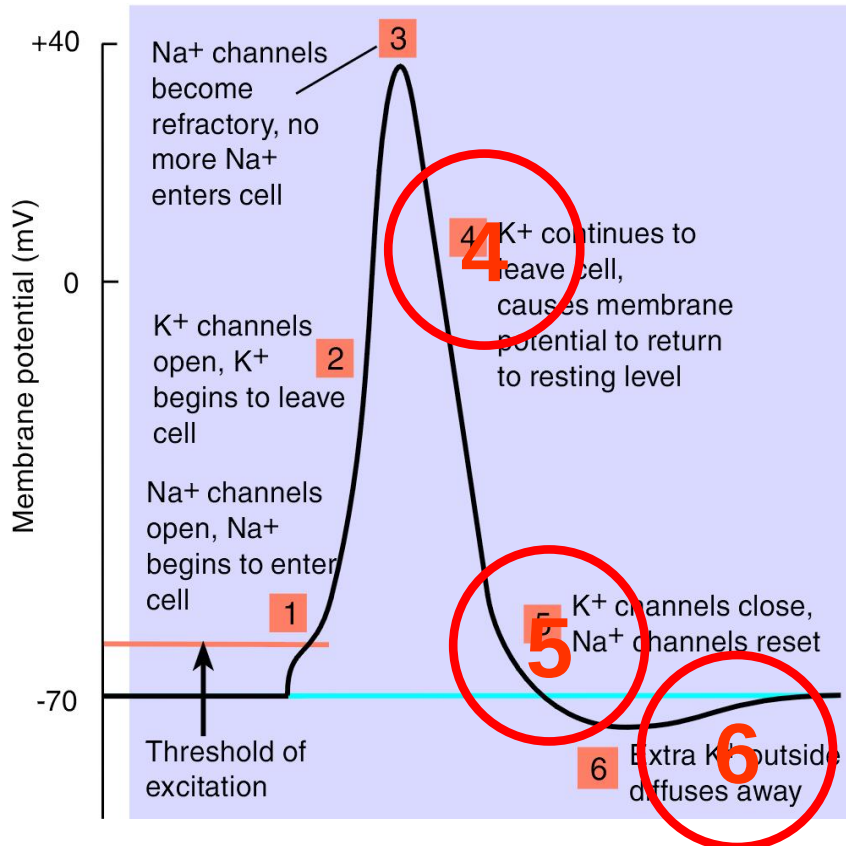
פוטנציאל פעולה



פוטנציאל הפעולה - המשך

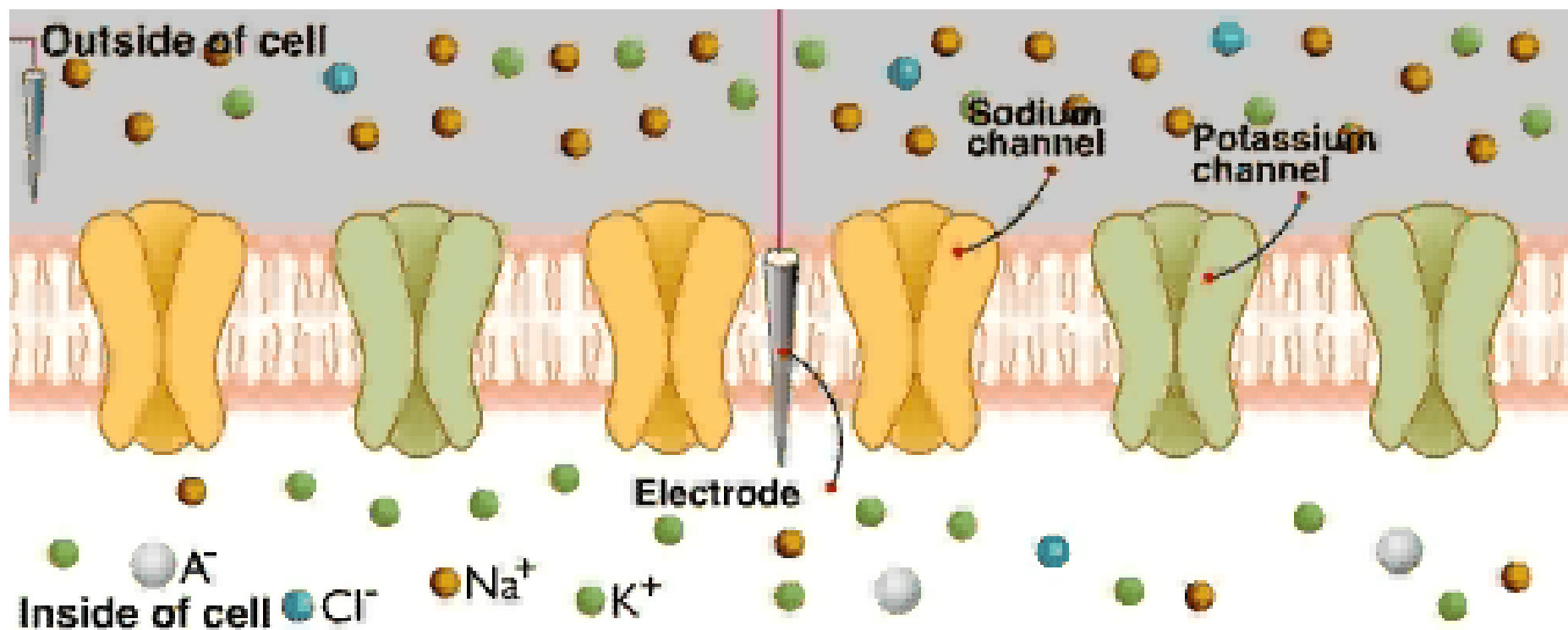


- **שלב 4:** אשלגן ממשיך לצאת מן התא, אך התעלות מתחילות להסגר בשל ירידת המתח.



- **שלב 5:** תעלות האשלגן ממשיכות להסגר (אם כי עדיין יותר פתוחות מבמנוחה). תעלות הנתרן במצב של אינאקטיבציה (שני גורמים אלה מביאים את המברנה להיפרפולריזציה ולתקופה רפרקטורית – תקופת "אי הענות").
- **שלב 6:** תעלות נתרן חוזרות למצב מנוחה – סגור

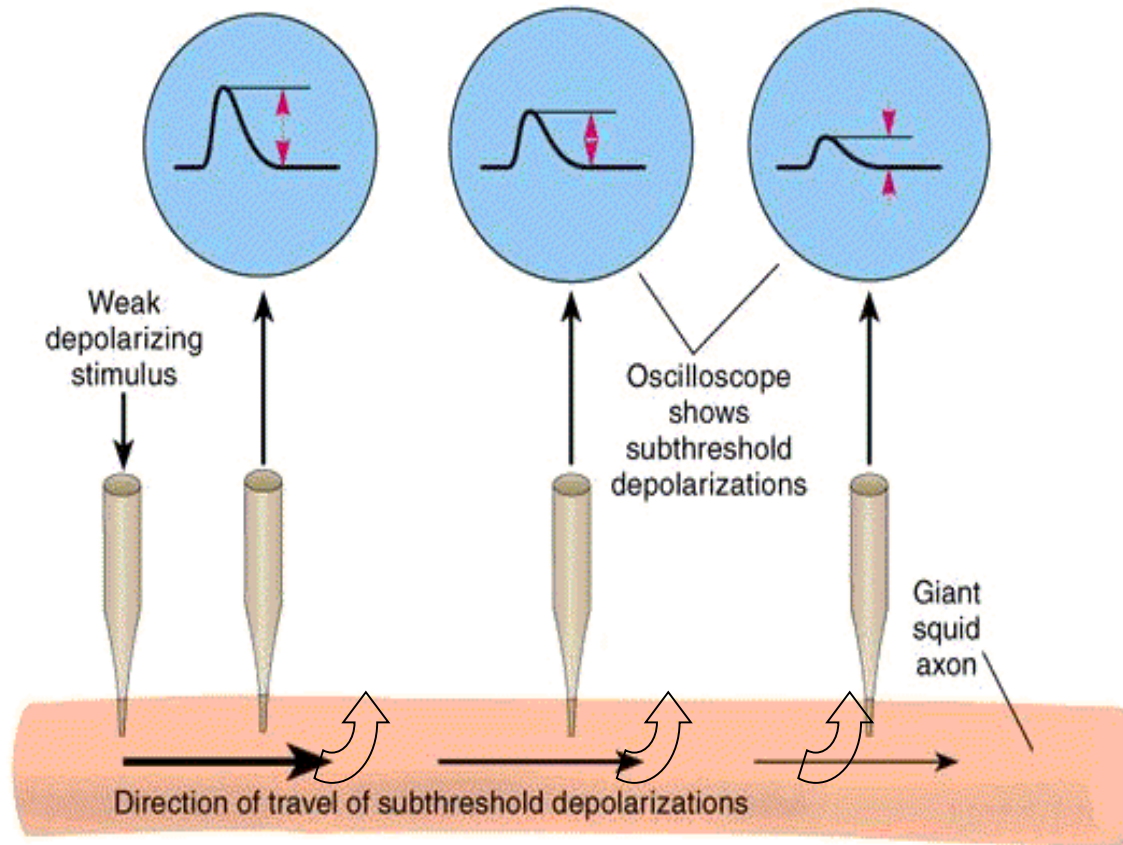
פוטנציאל פעולה



מעבר אינפורמציה בתוך הנוירון

- בתוך נוירונים אינפורמציה מועברת ע"י שני סוגי הולכה של אותות חשמליים.
- שני סוגי ההולכה הם שינויים ריגועיים במתח הממברנה, המתרחשים על הרקע של פוטנציאל המנוחה.
- שינוי קטן (דפולריזציה קטנה) מועבר בהולכה פסיבית
- שינוי יותר גדול, כלומר פוטנציאל הפעולה, מועבר ע"י הולכה אקטיבית (זה קורה באקסונים).

הולכה פסיבית (הולכה הולכת ויורדת) (decremental conduction)



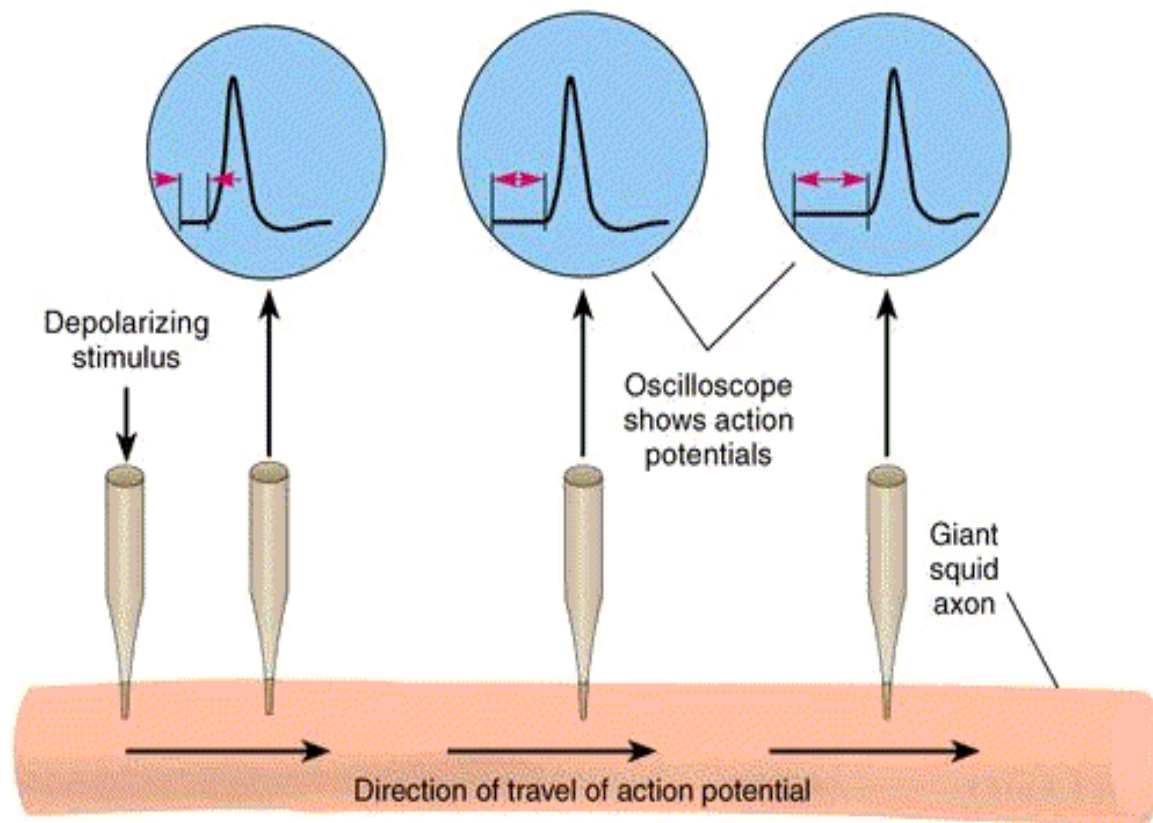
כאשר הדפולריזציה
היא קטנה (כלומר
נמוכה מסף ההפעלה של
פוטנציאל הפעולה), לא
נפתחות תעלות נתרן או
אשלגן, והדפולריזציה
מתקדמת למרחק מוגבל
לאורך האקסון (כלומר
מתרחשת זרימה של
יונים חיוביים ממקום
הדפולריזציה לאזורים
סמוכים שהם יותר
שליילים).

התפשטות האות בהולכה פסיבית היא מהירה, אך מוגבלת מבחינת המרחק (מספר
מילימטרים ספורים). הסיבה היא שהזרם לא זורם רק לאורך האקסון (או הדנדריט) אלא
גם "מתבזבז" מעבר לממברנה (כלומר זורם מהפנים החוצה).

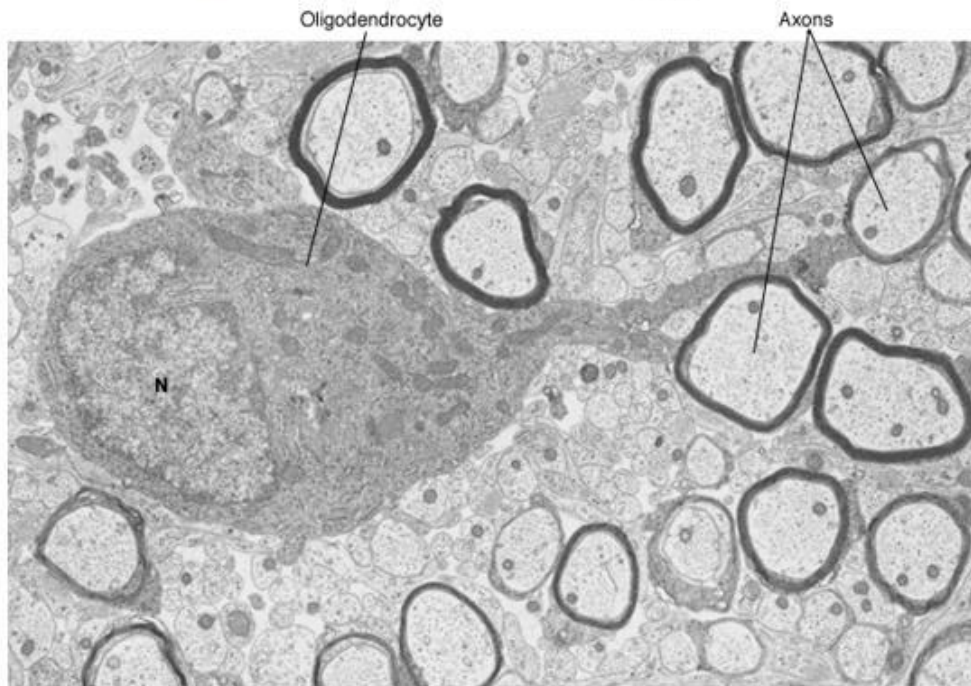
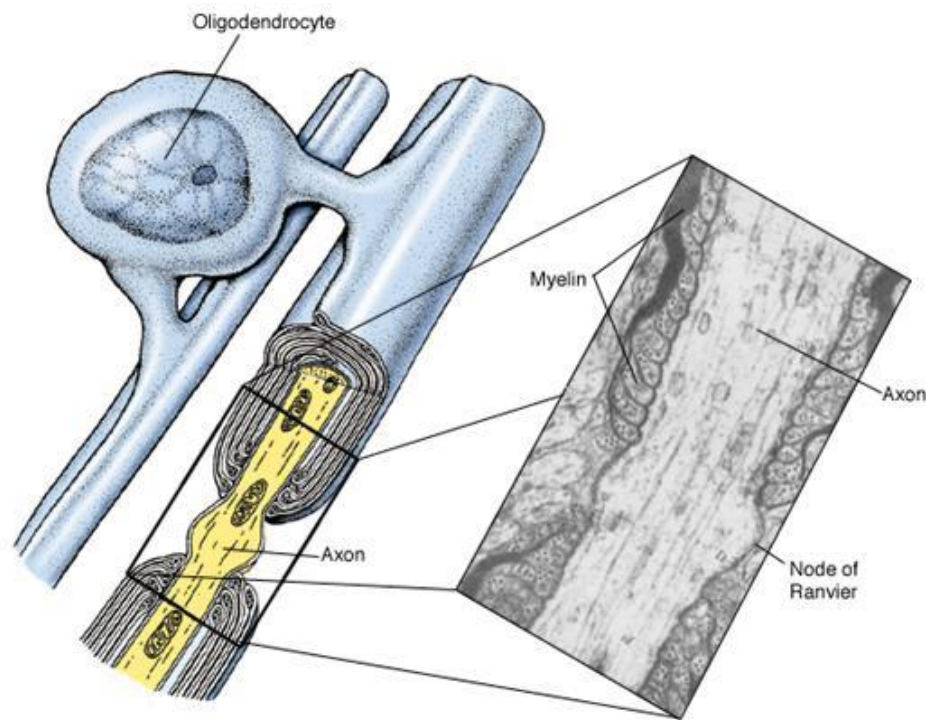
הולכה אקטיבית

כדי להעביר אינפורמציה למרחקים ארוכים, בעיקר באקסונים, יש קודם כל צורך ביצירת פוטנציאל פעולה. פוטנציאל פעולה מועבר לאורך האקסון ללא הפחתה בגודל (כלומר גודלו נשאר קבוע בכל נקודה). לתופעה זו קוראים החוק של "הכל או לא כלום" (all or none). על פי חוק זה, פוטנציאל הפעולה קורה או לא קורה, אך תמיד כשהוא קורה הוא נשאר באותה עוצמה.

הולכה אקטיבית (Conduction of the action potential)



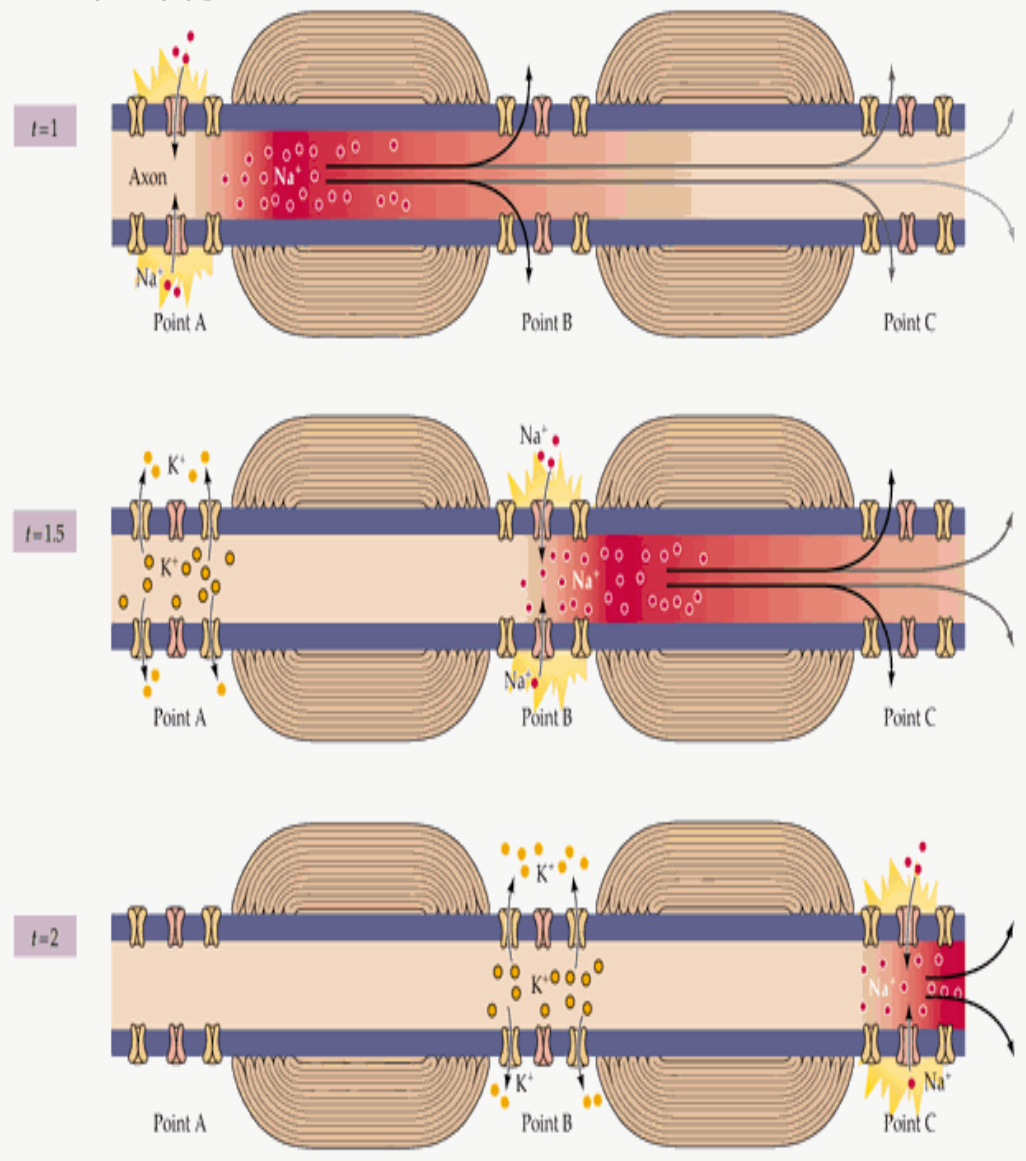
בניגוד להתקדמות האות בהולכה פסיבית, שבה יש דרגות הולכות ויורדות של השינוי החשמלי המועבר, כאשר נוצר פ"פ הוא תמיד יהיה בעל אותו גודל בכל נקודה לאורך האקסון. כלומר, כאשר מתפתח פ"פ בהתחלת האקסון, הדפולריזציה נעה לאזור הסמוך ויוצרת גם שם פ"פ, ומשם לאזור הסמוך הבא, וכל הלאה – כאמור הגודל (אמפליטודה) של האות החשמלי שווה בכל נקודה.



רב האקסונים, בעיקר
 הארוכים, עטופים
 במיילין (שמיוצר
 ע"י אוליגודנדרוציטים
 או תאי שוואן): לכך
 יש חשיבות לגבי
 הולכת פוטנציאל
 הפעולה

הולכה בקפיצות (סלטורית)

(B) Action potential propagation



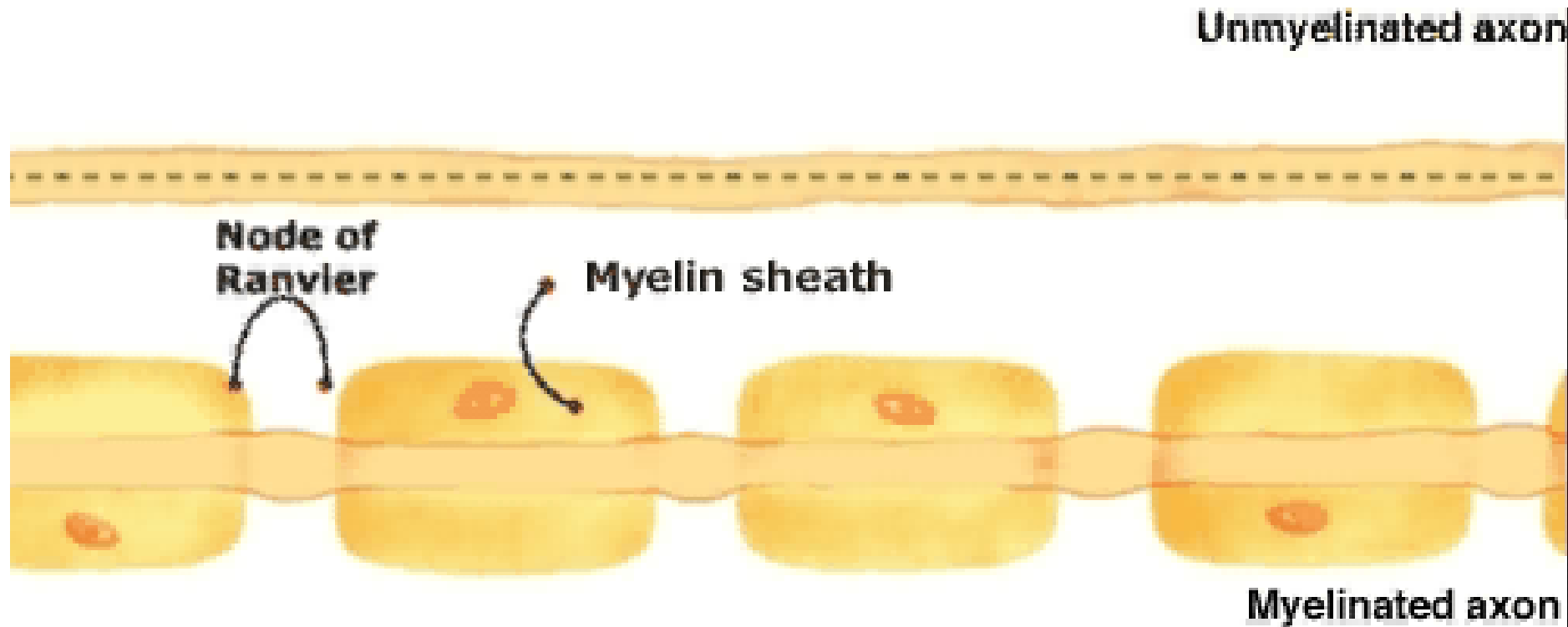
- כאשר האקסון עטוף במיילין, לא יכול לפרוץ פ"פ מעבר למיילין. לפיכך פ"פ מתקדם לאורך הקטע המכוסה במיילין בהולכה פסיבית עד ל-Node (מרווח ראנוויה) הבא, ורק שם פורץ פ"פ חדש.
- יתרונות:

— חיסכון אנרגטי:

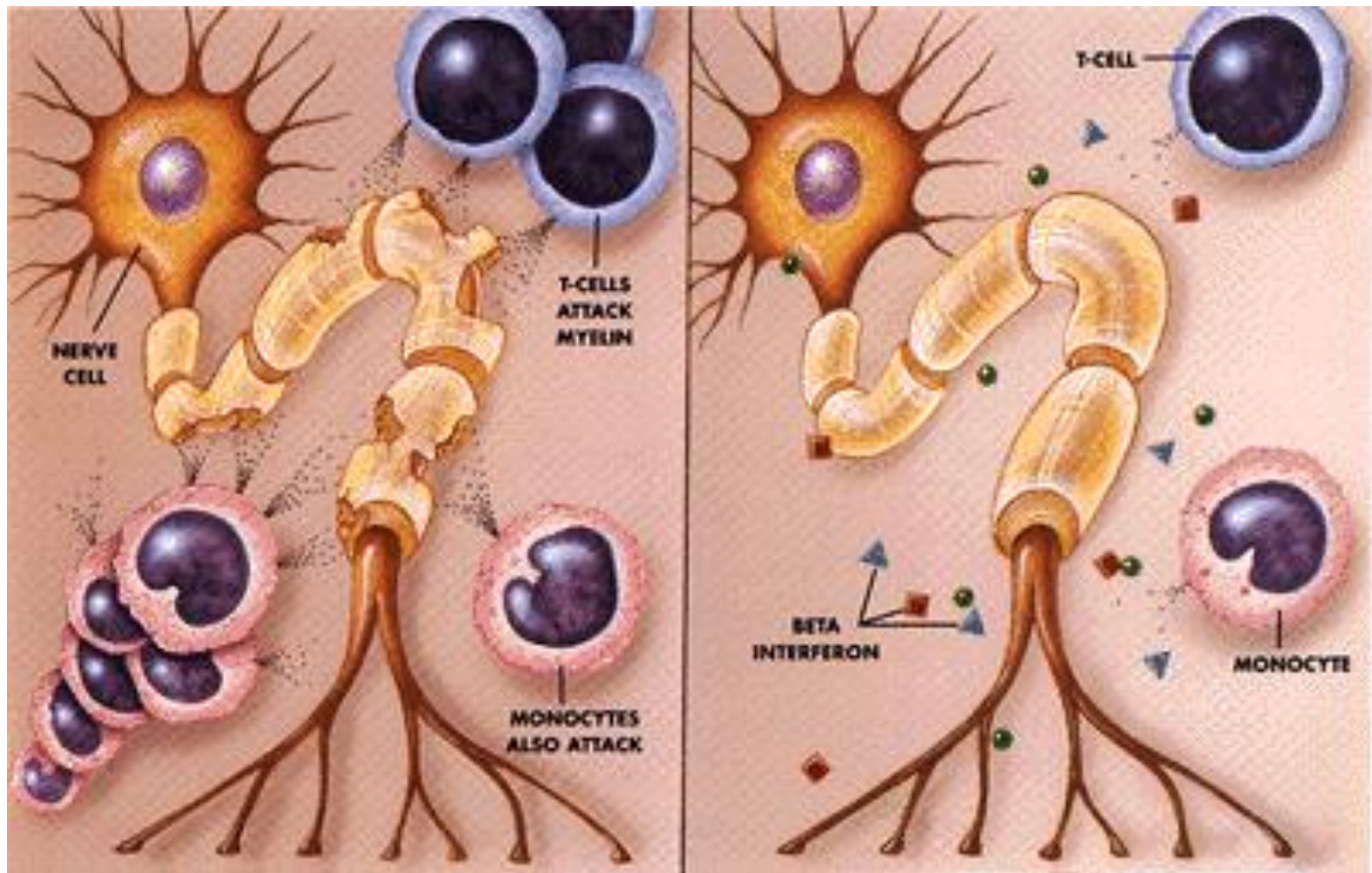
פחות עבודה למשאבות נתרן-אשלגן.

— מהירות.

הולכת פוטנציאל פעולה

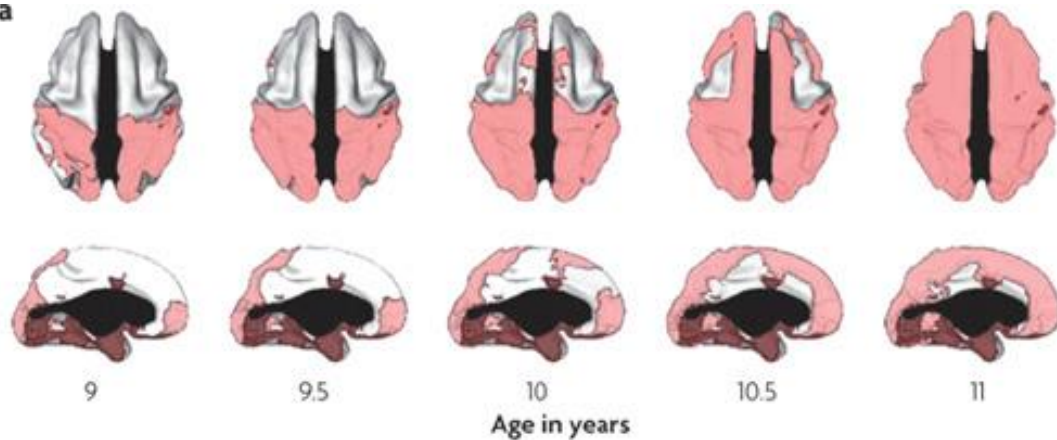


במחלת טרשת נפוצה (Multiple Sclerosis) מערכת
החיסון תוקפת את המיילין ופוגעת בו. הפגיעה במיילין
מלווה באבדן יכולות מוטוריות ומנטליות



תהליך המייליניזציה והתפתחות המח

האזורים שצבועים בלבן עדיין לא עברו מייליניזציה



בתינוקות, תהליך המייליניזציה של האקסונים המקשרים בין המח ובין השרירים חופף את (ועומד בבסיס) ההתפתחות המוטורית בשנתיים הראשונות של החיים.

תהליך המייליניזציה במח ממשיך לאורך ההתפתחות ומסתיים רק בגיל ההתבגרות. בתקופה זו נעטפים האקסונים שמובילים משאר אזורי המח לאזור הקדמי (הפרונטלי) של קליפת המח. אכן רק בגיל זה ניתן להגיע למיצוי כל הכשרים המנטליים הגבוהים, כמו יכולת שיפוט מוסרי, יכולת חברתית מורכבת ושליטה וויסות עצמי יעילים.

