

לא ידענו שאנחנו כאלה: המערכת האנדוקנבינואידית

בגוף האדם וביונקים נוספים קיימת מערכת מולקולרית המופעלת באמצעות חומרים מתוצרת עצמית, דמויי החומרים הפעילים בקנאביס. המערכת מתפקדת בעיקר בוויסות עוצמת הפעילות של סינפסות, וכך תורמת לרגיעה, להפחתת כאב או לתגובה מותאמת לגירויים.

מאת: גילת בריל

ויסות גירויים מהסביבה והתאמת התגובות אל גירויים אלה הם תהליכים קריטיים עבור אורגניזמים, במיוחד כאשר מדובר באירועים מסוכנים עבורם (לדוגמה, הבחנה בריח של טורף) או באירועים בעלי עוצמה חזקה (רעש של רעמים). באופן פשטני, משמעותה של התנהגות מותאמת כזאת ברמת הסינפסות בין תאי עצב היא קיום מנגנון המווסת את האות המגיע מהתא הפרה-סינפטי ואת אופן קליטתו בתא הפוסט-סינפטי, כך שעוצמת הגירוי פותחת. החלשת עוצמת הגירוי של הסינפסה מסייעת לאורגניזם לזכור אירועים המתרחשים בסביבתו וללמוד מהם, בלי שזיכרון האירועים משתלט באופן תמידי על התנהגותו או יוצר התנהגות בלתי מותאמת לגירויים. כך למשל, התנהגות מווסתת לאחר הבחנה בריח של טורף תהיה בריחה, ולאחר שמיעת רעמים תהיה חיפוש מחסה, ולעומת זאת, התנהגות לא מווסתת לגירויים אלה תהיה שיתוק ורעידות.

המערכת המולקולרית המווסתת את עוצמת גירוי הסינפסות במערכת העצבים התגלתה בעקבות מחקרים שנערכו בהקשר של השפעת צמח הקנאביס על אלה המעשנים אותו. מסתבר שחומרים דמויי החומר הפעיל בצמח הקנאביס מיוצרים בגופנו באופן אנדוגני ומווסתים את פעילות הסינפסות. חומרים אלה קיבלו את השם אנדוקנבינואידים (אנדו = פנימי, קנבינואיד = שמקורו בקנאביס). למעשה, קיימת מערכת מולקולרית שלמה, המכונה המערכת האנדוקנבינואידית, והיא כוללת את האנדוקנבינואידים (לדוגמה, 2-AG[1] ו-AEA[2] או אנאנדאמיד), קולטנים לחומרים אלה (לדוגמה, CBR1 ו-CBR2) ואנזימים המייצרים או מפרקים אותם (לדוגמה, MAGL[4], FAAH[3]).

עיקר הוויסות של פעילות הסינפסה באמצעות המערכת האנדוקנבינואידית מתרחש באמצעות משוב חוזר (Castillo, 2012) בעקבות גירוי של התא הפרה-סינפטי משתחרר מוליך עצבי למרווח הסינפטי (איור 1,1). קליטת המוליך העצבי על ידי התא הפוסט-סינפטי גורמת לעלייה בריכוז הסידן התוך-תאי (איור 2,1), שכתוצאה ממנה משתחררים אנדוקנבינואידים מקרום התא הפוסט-סינפטי אל המרווח הסינפטי (איור 3,1). אלה נקלטים באמצעות קולטנים לאנדוקנבינואידים מסוג CBR1 בתא הפרה-סינפטי. הקישור לקולטנים אלה מפעיל חלבון G[5] הגורם לירידה בריכוז יוני הסידן בתא הפרה-סינפטי (איור 4,1) ולעיכוב המשך שחרור המוליך העצבי. משמעות הדבר ברמת האורגניזם היא שעוצמת הגירוי הופחתה.



מסתבר שחומרים דמויי החומר הפעיל בצמח הקנאביס מיוצרים בגופנו

זהו המנגנון הבסיסי שבו פועלת המערכת האנדוקנבינואידית. בפועל, אופן פעולת המערכת מורכב יותר. קיימים קולטנים רבים לאנדוקנבינואידים על פני תאים שונים בגופנו. כמו כן, קולטנים לאנדוקנבינואידים נמצאו בתאי עצב המשחררים מוליכים

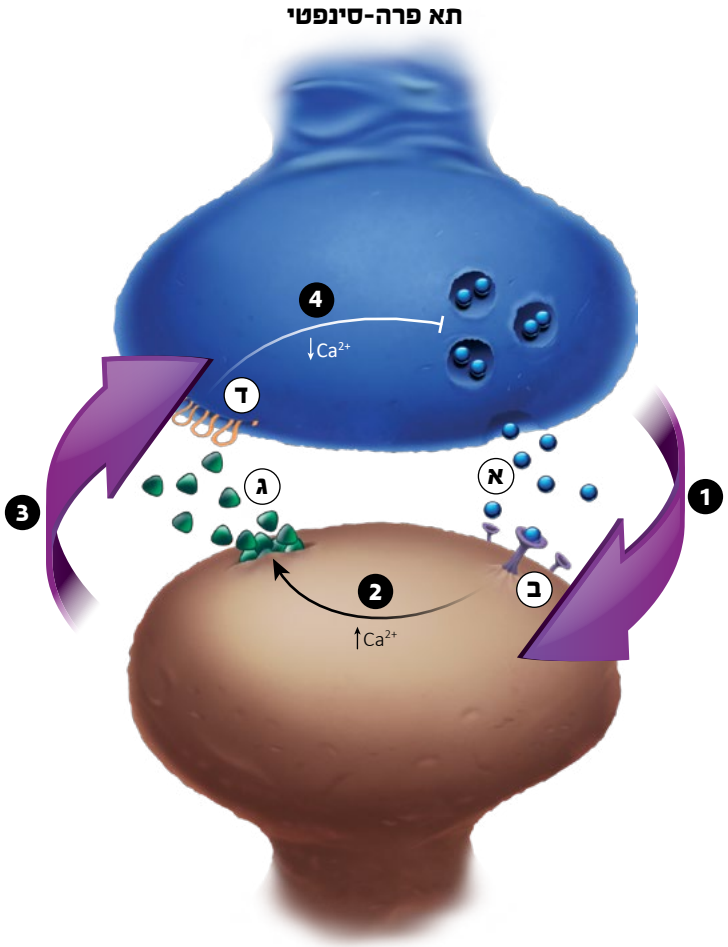
[1] 2-AG: 2-arachidonoyl glycerol

[2] AEA: N- arachidonoylethanolamine

[3] FAAH: Faty acid amide hydrolase

[4] MAGL: monoacylglycerol lipase

[5] חלבון G (G-protein): חלבונים הקושרים GTP ומעורבים במסלולי העברת אותות בתאים.



1. מוליך עצבי (נוירוטרנסמיטר) משוחרר למרווח הסינפטי
2. עלייה בריכוז סידן תוך תאי
3. שחרור קנבינואידים: 2-AG, AEA
4. ירידה בריכוז סידן תוך תאי

א. מוליך עצבי (נוירוטרנסמיטר)
ב. קולטן למוליך עצבי
ג. קנבינואידים: 2-AG, AEA
ד. קולטן CB1R לאנדוקנבינואידים

איור 1: פעולת המערכת האנדוקנבינואידית ברמת הסינפסה

עצביים שונים, GABA, גלוטמאט, סרוטונין, נוראדרנלין ודופמין. חלק מהסינפסות שבהן מדובר הן עצמן סינפסות היוצרות עיכוב לתגובה מסוימת, כך שעיכוב שחרור המוליך העצבי דווקא מחזק את הגירוי או לפחות מאפשר אותו. נוסף על כך, תאי גליה, שידועים כמווסתים של פעולת תאי העצב, מעורבים אף הם במנגנון הקנבינואידי: בתא הפרה-סינפטי ובתאי גליה סמוכים לסינפסה קיימים אנזימים המפרקים אנדוקנבינואידים וייתכן שכך המשוב דועך. מורכבות נוספת קשורה לאופן הפעולה של רשתות תאי עצב במוח; כלומר, מדובר בוויסות של כמה אלפי סינפסות ויותר, חלקן אף סינפסות מרוחקות מהסינפסות שעליהן פעלה המערכת הקנבינואידית. נוסף על כך, המערכת הקנבינואידית פועלת כנראה במנגנונים נוספים, באופן ישיר מהתא הפרה-סינפטי לתא הפוסט-סינפטי, ולא בהכרח רק במשוב חוזר (Lutz et al., 2015). המנגנונים השונים שבהם פועלת המערכת מפעילים כנראה תהליכים עצביים שונים או מסלולים שונים במוח.

המערכת האנדוקנבינואידית מעורבת בוויסות תהליכים כמו תנועה, זיכרון, תחושת כאב ותיאבון. בהתאם לכך נמצא שהקולטן CBR1 מתבטא במוח בגרעינים הבזאליים ובמוח הקטן (אזורים הקשורים לתנועה), בקורטקס ובהיפותלמוס (אזורים הקשורים לזיכרון וללמידה), באמיגדלה (אזור הקשור לרגשות), בתלמוס (אזור הקשור לעיבוד תחושתי) ובאזורים האחראים למרכזים אוטונומיים ולמערכת ההפרשה (Matsuda et al., 1990). מעניין לציין שקולטנים מסוג CBR1 נמצאו בקרום המיטוכונדריה, וכנראה משפיעים גם על נשימה תאית. CBR2 התגלה בתחילה בתאים במערכת החיסון, אבל לאחרונה נמצא גם בתאים נוספים, כולל בתאי מיקרוגליה במוח.

מקורות

Castillo, P. E., Younts, T. J., Chavez, A. E. & Hashimotodani, Y. (2012): “Endocannabinoid signaling and synaptic function”. Neuron 76: 70–81.

Lutz, B., Marsicano, G., Maldonado, R. & Hillard, C. J. (2015): “The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress”. Nature Reviews Neuroscience 16: 705-718.

Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C. & Bonner, T. I. (1990): “Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA”. Nature 346: 561–564

