

חיידיקים ונגיפים בגוף האדם

פיתוח וכתביבה: ד"ר אורה כהנא

עריכה מדעית: ד"ר נעמה גולן

ניהול הפרויקט: ד"ר רונית רוזנשיין

ייעוץ אקדמי: פרופ' ענת ירדן

עריכה לשונית: ענבל גיל

עיצוב עטיפה ועיבוד תמונות: זיו אריאלי

עימוד: אבי טל

תרמו בעצות ובהערות: נורית בשן, אסנת יוטקו-צרפתי, ד"ר מיכל מנדלוביץ, דבורה שפירא

אין להפיץ, לשכפל, להעתיק, למכור, לשדר, לפרסם, או לאפשר לאחרים לעשות כן בכל דרך אחרת בתכנים
נשוא תקליטור/אתר זה לרבות באתרי אינטרנט אחרים, בפרסומים אלקטרוניים, בפרסומים מודפסים וכדומה,
לכל מטרה בין שהיא מסחרית ובין שאינה מסחרית שאינה לצורך שימוש אישי ופרטי, אלא אם ניתנה רשות
כתובה וחתומה לכך בכתב על ידי המרכז למורי הביולוגיה במכון ויצמן למדע.

© כל הזכויות שמורות למשרד החינוך

חשון תשע"ז

נובמבר 2016

תוכן העניינים

6	חלק 1: חיידקים בגוף האדם
7	פרק א. חיידקים – מבנה ותפקוד
7	המבנה של תא החיידק
9	תנאי הגידול המתאימים להתפתחות חיידקים
10	התרבות חיידקים
11	עקומת גידול של אוכלוסיית חיידקים
12	שינויים גנטיים בחיידקים
12	מוטציות ורבייה מהירה
12	העברה אופקית של גנים
14	שאלות
16	פרק ב. המיקרוביום האנושי
16	חקר המיקרוביום
17	התיישבות החיידקים בגופנו
19	תרומת החיידקים לבריאות האדם
20	ייצור ויטמינים
20	פירוק פחמימות מורכבות
20	הגנה מפני פתוגנים
21	התפתחות מערכת החיסון
22	בקרת משקל הגוף
25	פרק ג. חיידקים גורמי מחלות
26	זיהוי חיידקים גורמי מחלות
26	העקרונות של קוך
27	פתוגניות של חיידקים
28	הפרעות לתפקוד התקין של הגוף
28	תקיפת תאי המאכסן
28	שחרור רעלנים
29	אקסוטוקסינים
30	אנדוטוקסינים
30	הפעלת תגובה חיסונית
31	פעילות: סיפורו של מחקר – על גילוי החיידק הליקובקטר פילורי
34	שאלות

36	פרק ד. אנטיביוטיקה
36	מנגנוני הפעולה של אנטיביוטיקה
36	פגיעה בייצור דופן החיידק
39	פגיעה בייצור החלבונים
41	שלבי העיכוב בייצור החלבונים
41	עמידות לאנטיביוטיקה
43	מניעת כניסת האנטיביוטיקה
44	הוצאת האנטיביוטיקה
45	פירוק או שינוי האנטיביוטיקה
45	שינוי אתר המטרה של האנטיביוטיקה
47	התפתחות העמידות לאנטיביוטיקה – אבולוציה בצלחת פטרי
47	העברה אורכית של גנים לעמידות
48	העברה אופקית של גנים לעמידות
49	התפתחות חיידקי-על
50	שאלות

54..... **חלק 2: נגיפים בגוף האדם**

54	פרק ה. נגיפים אנימליים – מבנה ותפקוד
54	מבנה הנגיף
54	חומצת הגרעין
55	הקפסיד
55	המעטפת השומנית
55	מחזור ההתרבות של נגיפים
56	קשירת הנגיף אל תא המטרה
57	חדירת הנגיף והשלת הקפסיד
57	ייצור רכיבי הנגיף
57	הרכבת רכיבי הנגיף והבשלה
57	יציאת הצאצאים מן התא
58	נגיפים במצב לטנטי
58	מחזור ההתרבות של נגיפי DNA
60	מחזור ההתרבות של נגיפי RNA
60	מחזור ההתרבות של נגיפי רטרו-וירוס (נגיף HIV)
64	שאלות

65	פרק ו. מחלות נגיפיות והטיפול בהן.....
65	התפתחות מחלה.....
66	התפתחות סימני מחלה.....
66	מחלת האיידס.....
67	שלב הזיהום הראשוני.....
68	שלב הדגירה - שלב הנשאות.....
68	שלב התפרצות המחלה.....
68	דרכי העברת הנגיף.....
69	המלחמה בנגיפים פתוגניים.....
69	חיסונים - מניעת מחלות נגיפיות.....
69	הקושי בפיתוח חיסונים לנגיף האיידס ולנגיף השפעת.....
69	הטיפול התרופתי במחלות נגיפיות.....
69	קשיים בפיתוח תרופות נגד נגיפים.....
70	מנגנוני הפעולה של תרופות נגד מחלות נגיפיות.....
72	קוקטייל התרופות לטיפול באיידס.....
74	שאלות.....
76	פעילות מסכמת - השוואה בין חיידקים לנגיפים.....

חלק 1: חיידקים בגוף האדם

קיומם של חיידקים לא היה ידוע כלל עד לסוף המאה השבע-עשרה. פיתוח המיקרוסקופ הראשון על ידי אנטוני ון לוונהוק (1632-1723) פתח את האפשרות לצפייה בחיידקים ובמיקרואורגניזמים אחרים. אולם רק במאה התשע-עשרה החל מחקר מעמיק יותר במיקרוביולוגיה. בעקבות חקר מאובנים התברר שיצורים אלה היו כנראה הראשונים שאיכלסו את כדור הארץ, והיו היחידים במשך 1.5 מיליארד שנים. חיידקים נמצאו במאובנים שלדעת חוקרים הם בני 3.5 מיליארד שנים. חיידקים חיו מאז ועד היום והתפתחו במהלך האבולוציה למגוון עצום של מינים המתקיימים בכל סביבה אפשרית, והם הרוב המכריע של היצורים החיים הקיימים היום על פני כדור הארץ. הממצאים מרמזים שלאבולוציה של חיידקים השלכות מרחיקות לכת על האבולוציה של הסביבה כולה, וחוקרי אבולוציה סבורים שמוצאם של כל צורות החיים המוכרות לנו היום הוא מהחיידקים.

מאז תחילת המחקר של החיידקים בתחילת המאה התשע-עשרה ועד לעשורים האחרונים ראה המדע בחיידקים את הביטוי הפרימיטיבי ביותר לחיים. "השאיפה היחידה של החיידק", כתב ב-1973 הביולוג הצרפתי זוכה פרס הנובל פרנסואה ז'קוב, "היא לייצר שני חיידקים". חיידקים נתפסו כאוסף מכונות משתכפלות וחסרות תכלית, עיוורות למציאות שמסביבן, חסרות חושים ותקשורת בסיסית.

במשך דורות סברו מדענים שהשפעת החיידקים על חיינו זניחה. גם שנים רבות לאחר גילויים, הדעה המקובלת בעולם הרפואה הייתה שהם אינם הגורם למחלות. כך היה עד לסדרת ניסויים שערכו לואי פסטר ורוברט קוך בין אמצע המאה התשע-עשרה לסופה, שבהם הראו לראשונה שיצורים אלה הם גורמי מחלות. מאז, רבים תופסים את החיידקים כאויבים בלבד. אולם רוב רובם של החיידקים על פני כדור הארץ אינם מזיקים לנו. רק חלק מזערי מהם חיים בגופנו ורובם אינם גורמים למחלות. בעשורים האחרונים, מגוון עצום של מחקרים חשף שחיידקים עיצבו את עולמנו יותר מכל יצור אחר. החיידקים גם התגלו כצורת חיים מגוונת ומתוחכמת, ובעלת השפעה רבה וישירה על יצורים גדולים ומורכבים מהם בהרבה.

אחת התגליות החשובות של השנים האחרונות היא שהחיידקים משפיעים עלינו, כפי שהם משפיעים על מאכסנים אחרים שלהם בכל עולם החי, באלפי דרכים שונות התואמות לצורכיהם. חיידקים והמאכסנים שלהם, כולל אותנו, תלויים זה בזה להישרדותם. אולי איננו מבחינים בכך, אבל כל אחד מאיתנו הוא מערכת אקולוגית מהלכת. החיידקים מקימים מושבות בתוך הגוף ועל פני הגוף וחיים אתנו חיי שיתוף מורכבים. במקרים רבים החיידקים מפיקים תועלת בלי לפגוע בנו; במקרים אחרים גם אנחנו וגם החיידקים מפיקים תועלת מהקשרים ההדדיים; ויש מקרים שבהם חיידקים גורמים לנו לחלות ואף למות.

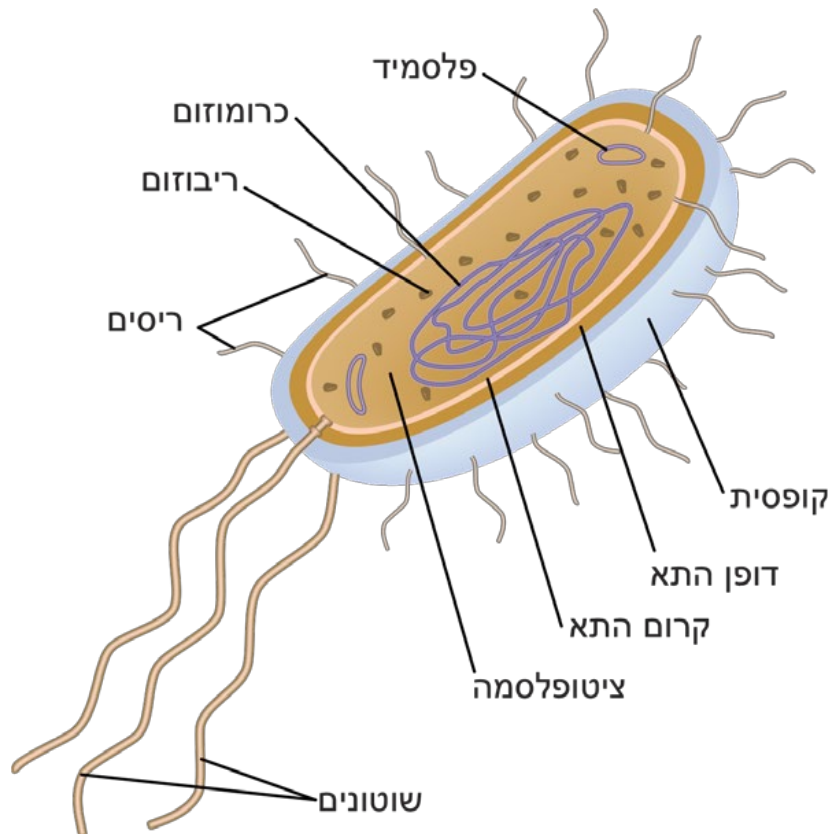
חיידקים החיים בגופנו ברובם מועילים לנו מאוד. רוב החיידקיים המועילים מתרכזים במעי, ובלעדיהם היינו מתקשים לעכל מזון ולפתח עמידות נגד מחלות. חיידקים אחרים מפוזרים על עורנו ומגנים עלינו מפני פלישת חיידקים אלימים. אולם החיידקים הם גם האיום הגדול ביותר על קיומנו ועל עתידנו. הם גורם המוות מספר אחת בעולם כולו, וגורם המוות השלישי בדירוג בבתי חולים במערב. כדי ללמוד על היתרונות ועל הסכנות לבריאותנו הטמונים בחיידקים עלינו להכיר את החיידקים שאנחנו נושאים בתוכנו ועלינו. נכיר את טיב היחסים בינינו ואת הדרכים שבאמצעותן אנחנו יכולים ליעל את התועלת שהם מקנים לנו, או להתגונן מפניהם כאשר הם תוקפים אותנו.

פרק א. חיידקים – מבנה ותפקוד

המבנה של תא החיידק

חיידק הוא יצור מיקרוסקופי הבנוי מתא אחד (איור א-1). התא של החיידק שונה בתכונות רבות מתא של צמח או מתא של בעל חיים. בתא החיידק, החומר התורשתי (DNA) מאורגן בכרומוזום מעגלי אחד ואינו מוקף בקרום הגרעין. תא כזה נקרא תא פרוקריוטי, להבדיל מתא אוקריוטי – שהגרעין שלו מכיל את החומר התורשתי והוא עטוף בקרום.

תא החיידק זעיר בגודלו. אורכו נע בדרך כלל בין 2-5 מיקרון, ורוחבו 0.2-2 מיקרון (מיקרון הוא אלפית המילימטר). המבנה הפנימי של תא החיידק פשוט: הוא חסר אברונים מסוימים, כמו: מיטוכונדריה, רטיקולום אנדופלסמטי ומערכת גולג'י, המצויים בתאים אוקריוטיים.

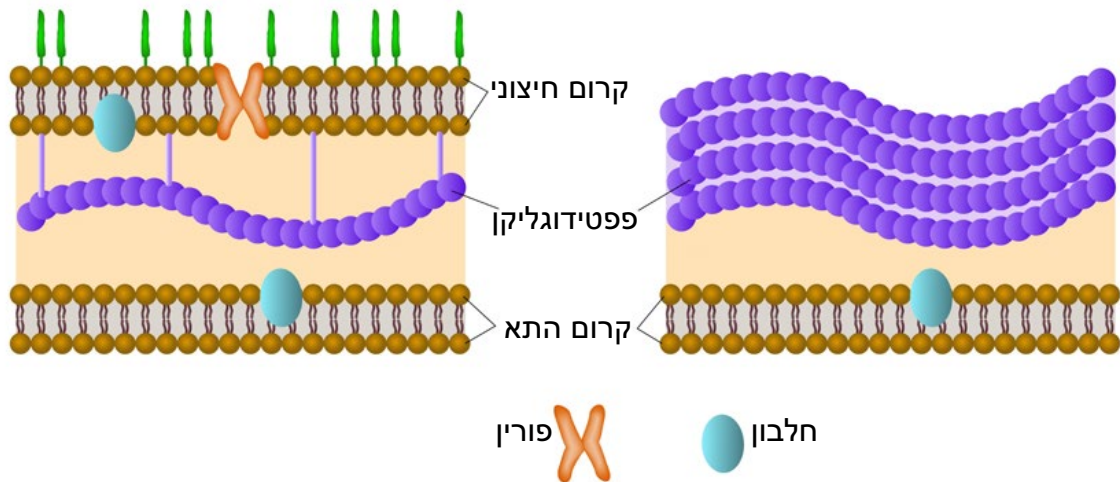


איור א-1: מבנה תא החיידק

תא החיידק מוקף בדופן קשה, כמו תא של צמח. ואולם, להבדיל מהדופן של תאי צמח, המורכבת בעיקר מתאית, המרכיב הרב-סוכרי בדופןותיהם של רוב החיידקים הוא פפטידוגליקן (peptidoglycan). הפפטידוגליקן מורכב משרשרות סוכרים המחוברות זו לזו על ידי חומצות אמיניות. מבנה זה מעניק לדופן את קשיחותה ואת חוזקה המכני. דופן החיידקים מכילה גם שכבה שומנית. הדופן מקנה לתא החיידק יציבות; צורתו החיצונית נשארת קבועה, ובסביבה היפוטונית נמנעת התפוצצות התא. מבנה דופן החיידק מאפשר למיין מינים רבים של חיידקים לשני סוגים. בסוג אחד של חיידקים הפפטידוגליקן יוצר רשת מורכבת עבה סביב פני השטח החיצוני של התא. בחיידקים של הסוג האחר יש שכבה דקה של פפטידוגליקן וקרום חיצוני עוטף אותו (איור א-2). שני סוגי החיידקים האלה מובחנים בעזרת צביעת גראם. חיידקים שהם גראם-חיוביים הם בעלי השכבה העבה ונצבעים בצבע סגול. החיידקים הנפוצים יותר הם גראם-שליליים, הם בעלי שכבה דקה של פפטידוגליקן והם נצבעים באדום.

גראם-שלילי

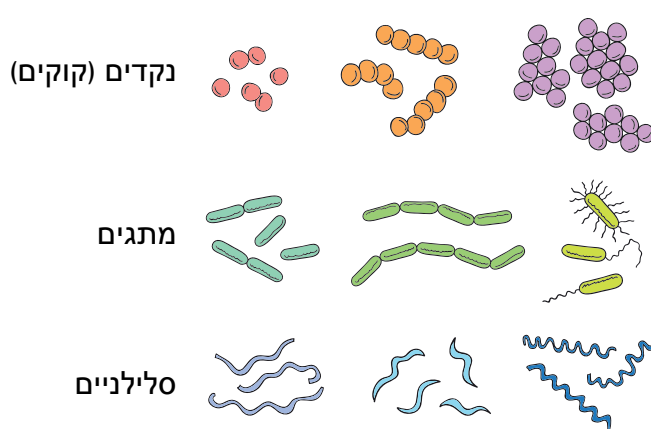
גראם-חיובי



איור א-2: מבנה הדופן בחיידק גראם-חיובי ומבנהו בחיידק גראם-שלילי

קרום התא הוא החלק הדינמי ביותר בתא החיידק. התפקוד העיקרי שלו הוא בחדירות הבררנית שמווסתת את מעבר החומרים פנימה והחוצה. מבנה קרום התא החיידקי הוא כמבנה קרום התא האאוקריוטי. הוא דו-שכבתי ומכיל פוספוליפידים וחלבונים בעלי תפקידים שונים כמו: מובילים, תעלות, מפרישי חומרים. ההבדל העיקרי בינו לבין קרום התא האאוקריוטי הוא בתפקודים שלו. מאחר שלחיידקים חסרים אברונים מיוחדים לנשימה (מיטוכונדריות) או לפוטוסינתזה (כלורופלסטים), קרום התא של החיידק ממלא את מקומם של אברונים אלה. תהליכי הנשימה או הפוטוסינתזה מתרחשים בקרום התא.

כל ה-DNA בחיידק נחשב לגנום החיידק. רוב ה-DNA מצוי בכרומוזום. הכרומוזום הוא מולקולה מעגלית דו-גדילית של DNA הנמצאת באופן חופשי בציטופלסמה (איור א-1). כרומוזום התא מכיל את כל המידע שקובע את תפקוד החיידק. לחלק מהחיידקים יש גם תוספת של פיסות DNA שנמצאות במולקולות מעגליות קטנות שנקראות פלסמידים (איור א-1). הפלסמידים מכילים בדרך כלל גנים לא חיוניים מבחינה מטבולית, אולם הם מקנים לחיידק תכונות מיוחדות כמו עמידות לחומרים אנטיביוטיים. הפלסמידים מתחלקים בחיידק באופן עצמאי, ללא תלות בחלוקת הכרומוזום.



איור א-3: צורת של חיידקים

את החיידקים אפשר לחלק לשלוש קבוצות עיקריות, על פי צורתם החיצונית (איור א-3):

נקדים (קוקים) - תאים כדוריים;

מתגים - תאים גליליים מאורכים בצורת מקלונים;

סלילניים - תאים בצורת סליל.

לכל קבוצה של חיידקים יש צורת התארגנות אופיינית: החיידקים הסליליים מופיעים תמיד כבודדים, המתגים והכדוריים מתארגנים בזוגות, בשרשרות או בצברים.

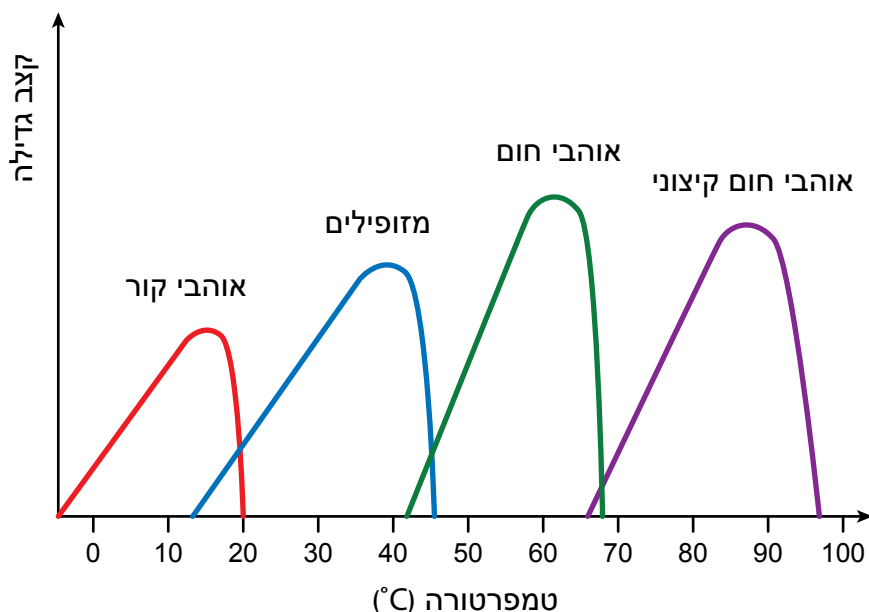
תוספות מבנה שונות מסייעות לחיידקים לנוע, להיאחז או להגן על עצמם. למשל: ריסים המכסים את שטח הפנים של תא החיידק מאפשרים לו להיצמד לתאים בגוף המאכסן; שוטון (אחד או כמה) משמש לתנועה; מעטה רירי הנקרא קופסית, העוטף חלק מהחיידקים, משמש להגנתם. הקופסית מונעת את זיהוי החיידק בגוף על ידי תאים בלעניים.

לעתים, כאשר תנאי הסביבה נעשים בלתי נוחים להתרבות, החיידק נכנס למצב של תרדמה. החלק בחיידק המכיל את החומר התורשתי יוצר מעטפת עבה, משנה את צורתו והופך לנבג. במצב של נבג, פעילות חילוף החומרים כמעט אינה קיימת, משום שכמות המים בתא פוחתת במידה ניכרת. במצב כזה יכול החיידק לשרוד שנים רבות. הנבגים עמידים לטמפרטורות גבוהות, לתנאי יובש קיצוניים, לקרינה ולחומרי חיטוי. כאשר תנאי הסביבה חוזרים להיות נוחים להתפתחות החיידק, המעטפת הקשה מתפרקת, תא החיידק משתחרר והוא מתחיל להתרבות. סוגים מעטים של חיידקים יוצרים נבגים, ועמם נמנים כמה מגורמי המחלות הקשות, כמו טטנוס, בוטוליזם ודבר.

תנאי הגידול המתאימים להתפתחות חיידקים

ככל יצור חי, גם חיידקים זקוקים לתנאי גידול מתאימים למחיתם. לכל סוג של חיידקים יש תנאי גידול מיטביים. לגבי כל גורם אביוטי אפשר לתאר טווח המאפשר חיים. רוב החיידקים יכולים לחיות בתחום האמצעי של הטווח, ואילו חיידקים מסוימים יכולים לחיות בתנאים הקיצוניים שמשני צדי הטווח.

לדוגמה, רוב החיידקים הם מזופיליים וחיים בטווח טמפרטורות של 15°C - 45°C (איור א-4). אולם יש גם חיידקים "אוהבי חום" (תרמופיליים) שחיים בטמפרטורה של 45°C - 95°C . ויש אחרים "אוהבי קור", שמסוגלים להתקיים ולהיות פעילים גם בטמפרטורה של -5°C .



איור א-4: קצב גדילה של קבוצות שונות של חיידקים בטמפרטורות שונות

כך גם לגבי גורמים נוספים: רוב החיידקים מתקיימים בלחץ אוסמוטי "פיסיולוגי" (השווה לריכוז 0%-4% NaCl). אך יש גם חיידקים "חובבי מלח" החיים במלחות (קרקעות שבהן מצטברים מלחים רבים) או במים מלוחים, בריכוז מלח של 5%-36%. לעתים חיידקים כאלה מתקיימים רק בריכוזי מלח גבוהים.

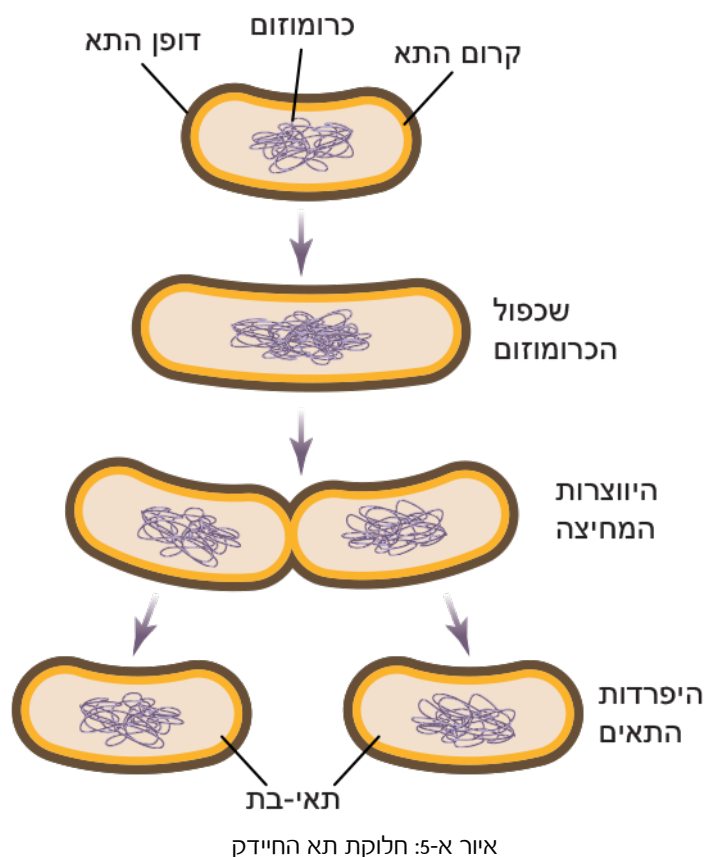
דרגת חומציות קרובה לניטרלית ($\text{pH}=6.5-7$) מתאימה להתפתחותם של רוב סוגי החיידקים. ואולם יש מיני חיידקים המתפתחים בסביבה בסיסית (pH עד 9), ואחרים - "אוהבי חומצה" - המתפתחים בסביבה חומצית, ואפילו ב- $\text{pH}=2$.

התפתחות החיידקים מושפעת גם מכמות המזון העומדת לרשותם. לחיידק, כמו לכל אורגניזם אחר, דרושים חומרי מזון לשם בניית גופו ולהפקת אנרגיה. רוב החיידקים הם הטרוטרופיים; הם אינם יכולים לבנות חומר אורגני מחומר אי-אורגני, כמו שעושים הצמחים; הם זקוקים לתרכובות אורגניות מוכנות כמקור לפחמן ולאנרגיה. אבל יש גם חיידקים אוטוטרופיים המסוגלים לייצר בעצמם את התרכובות האורגניות הדרושות להם, הן על ידי קשירת פחמן אי-אורגני (CO_2) והן מחומרים אי-אורגניים אחרים. חיידקים אוטוטרופיים אינם תלויים בהזנתם באורגניזמים חיים אחרים. בין החיידקים ההטרוטרופיים יש הניזונים מפירוק חומר אורגני מת. לחיידקים אלה יש תפקיד מרכזי בכל מערכת אקולוגית. לעומתם, יש חיידקים המתקיימים בתוך גופם של יצורים חיים או עליהם ומפיקים מהם את מזונם.

החמצן בסביבת הגידול משפיע גם כן על התפתחות החיידקים. חיידקים רבים מתקיימים רק בנוכחות חמצן, ולכן הם נקראים אווירניים (אירוביים). החיידקים האווירניים מפיקים אנרגיה בתהליך זהה לתהליך הנשימה המתקיים בתאים של בעלי חיים וצמחים. את האנרגיה הם מפיקים מגלוקוז בעזרת חמצן, תוך כדי פירוק הגלוקוז למים ול- CO_2 . לעומת החיידקים האלה יש חיידקים המפרקים את הגלוקוז ללא חמצן. חיידקים אלה נקראים אל-אווירניים (אנאירוביים), והם מפיקים את האנרגיה הדרושה להם בתהליכי תסיסה ונשימה אל-אווירנית. בין החיידקים האל-אווירניים יש חיידקים שיכולים להתקיים בנוכחות חמצן, ויש חיידקים שאינם יכולים להתקיים בנוכחות חמצן, שכן הוא משבש את פעולת המערכת האנזימטית שלהם.

התרבות חיידקים

ככל היצורים האחרים, המשך קיומם של החיידקים מותנה בהתרבות. תא של חיידק גדל עד שהוא מגיע לגודל שבו היחס בין שטח הפנים שלו לנפחו מקשה על תפקודו של התא, ואז הוא מתחלק לשניים. דרך התרבות זו נקראת רבייה אל-מינית והיא נפוצה מאוד בין היצורים החד-תאיים, כולל חיידקים. עם החלוקה גדל מספר התאים, כלומר, אוכלוסיית החיידקים גדלה.



חלוקת התא נעשית בדרך של השתנצות (איור א-5). החומר התורשתי של החיידק מוכפל תחילה ואחר כך מופרד לשני גושים, שהם שני עותקים של כרומוזום החיידק המקורי. בשלב זה נוצרת מחיצה לרוחב התא. המחיצה נסדקת וממנה נוצרות דופנות התאים החדשים. לאחר ההשתנצות ניתק הקשר בין שני התאים החדשים, וכל תא מתפקד כיחידה עצמאית. לתאים החדשים יש מטען תורשתי זהה, שכן מוצאם מאותו תא-אם.

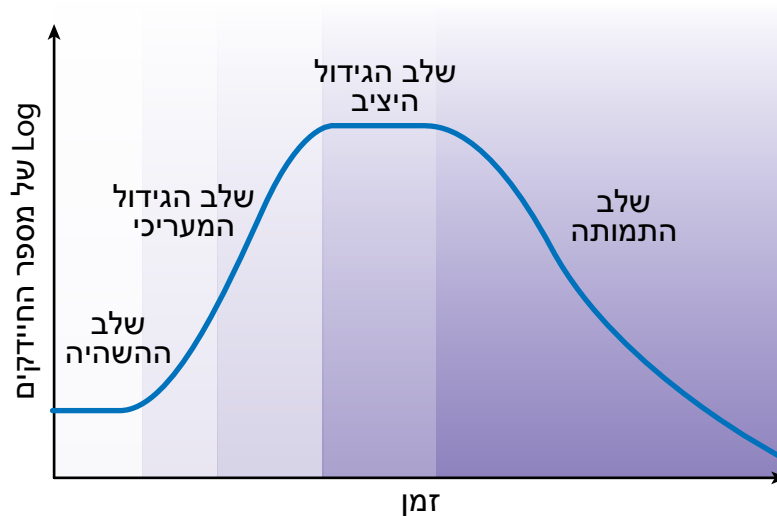
חיידקים שונים מתרבים בקצב שונה. הזמן שבו אוכלוסייה מכפילה את עצמה נקרא זמן דור. אצל הרבה חיידקים זמן הדור הוא בין שעה לשלוש שעות; ומינים אחרים יכולים ליצור דור חדש בכל 20 דקות. לזמן הדור יש משמעות כשמדובר במחלות זיהומיות הנגרמות על ידי חיידקים. להרבה חיידקים הגורמים למחלות יש זמן דור קצר. קצב ההתרבות מושפע מאוד מתנאי הסביבה. לדוגמה, טמפרטורת גוף גבוהה המתפתחת בעקבות זיהום חיידקי לא תחסל את החיידקים הפולשים, אולם היא יכולה להאט את קצב הגידול שלהם ולהאריך את משך זמן הדור. כאשר הגידול אטי יותר, מצליחה מערכת החיסון לחסל את החיידקים ביעילות רבה יותר.

תאי החיידק אשריכיה קולי (אי קולי; E. Coli) יכולים להכפיל את מספרם בכל עשרים דקות אם יש להם תנאי סביבה נוחים. לכאורה, בקצב זה, תא אחד יכול היה ליצור במשך יומיים מושבה במשקל העולה על משקל כדור הארץ. ואולם במציאות כמות המשאבים בסביבת הגידול של החיידקים היא מוגבלת, וככל שהחיידקים מתרבים כך פוחתת כמות המזון העומדת לרשותם. נוסף על כך, מצטברים בסביבתם חומרי פסולת וכתוצאה מכך חלים שינויים ברמת החומציות ובריכוז החמצן, תנאי המחיה נעשים פחות נוחים לחיידקים וקצב התרבותם הולך ויורד.

נהוג לתאר את המהלך הנפוץ של שינויים בקצב התרבות חיידקים בדרך גרפית המכונה "עקומת הגידול של אוכלוסיית חיידקים".

עקומת גידול של אוכלוסיית חיידקים

במעבדה, בתנאים אידיאליים, אוכלוסיית חיידקים מכפילה את עצמה במרווחי זמן קבועים. הגדילה נעשית בטור גיאומטרי: 1, 2, 4, 8, וכולי, או $2^0, 2^1, 2^2, 2^3, \dots, 2^n$ (הוא מספר הדורות). גדילה כזאת נקראת גדילה מעריכית. כאשר מגדלים במעבדה חיידקים במצע טרי ובודקים את התפתחות אוכלוסיית החיידקים לאורך זמן, מתקבלת עקומת גידול בעלת ארבעה שלבים מוגדרים (איור א-6).



איור א-6: עקומת גידול של חיידקים

1. שלב ההשהיה – בשלב זה החיידקים כמעט אינם מתחלקים; הם מסתגלים לסביבה. החיידקים מתחילים לנצל את מקורות המחיה החדשים ויוצרים תוצרים חיוניים לקיומם. התאים גדלים במהירות תוך כדי ייצור חומרים ואנזימים הדרושים לגדילה ולרבייה. שלב זה נמשך זמן קצר יחסית. אורך שלב ההשהיה תלוי בגודל ההתחלתי של האוכלוסייה, בזמן הדרוש להתגבר על נזק או על שוק העברת החיידקים למצע החדש, ובזמן הדרוש ליצירת אנזימים וחומרים לגדילה ולרבייה.

2. שלב הגידול המעריכי (השלב הלוגריתמי) – בשלב זה התנאים הם מיטביים לחלוקת תאי החיידקים, והם מתחלקים ומתרבים בקצב של טור מעריכי (2, 4, 8, 16, 32, 64); בכל דור מספרם מוכפל.

3. שלב הגידול היציב - כאשר נוצר מחסור בחומרי מזון, וסביבת החיידקים מתחילה להיעשות רעילה כתוצאה מהפרשות החיידקים, יורד קצב ההתרבות של החיידקים. בשלב זה קצב החלוקה משתווה לקצב התמותה של תאים, וכתוצאה מכך מספר החיידקים נשאר פחות או יותר קבוע.

4. שלב התמותה - תנאי הסביבה נעשים גרועים עוד יותר, כלומר, כמות חומרי המזון והחמצן (לחיידקים אווירניים) מצטמצמת ובמקביל מצטברת כמות רבה של חומרי פסולת רעילים. מספר החיידקים המתים עולה על מספר החיידקים החיים ואוכלוסיית החיידקים הולכת ופוחתת.

למעשה, כפי שאפשר להבין, גדילה מעריכית מאפיינת רק שלב אחד בחיי החיידקים. כמו כן, לרוב, עקומת הגידול אינה מייצגת את הגדילה הנורמלית כפי שמתרחשת בטבע. בטבע חיידקים אינם מתרבים באופן מסיבי כמו במעבדה. הם אמנם נמצאים במגוון עצום ובכמויות אדירות, אך העובדה שלא רואים מושבות כמו במצע במעבדה מצביעה על כך שהם אינם מתרבים בקצב אופטימלי. בטבע החיידקים נמצאים לרוב במצב עקה ומשקיעים את המשאבים שברשותם לצורך הישרדות ולא לשם התרבות.

שינויים גנטיים בחיידקים

התקשורת מדווחת באופן קבוע על עמידות שמתפתחת אצל חיידקים לסוגי אנטיביוטיקה שונים ועל התפרצות מחלות זיהומיות חדשות בלתי מוכרות. כאשר בודקים את התופעות האלה מתברר שהן מבוססות על המגוון העצום של החיידקים שנוצרו וממשיכים להיווצר בתהליך האבולוציה. לחיידקים יש מגוון גנטי עצום הודות למספר גורמים, שהעיקריים הם: מוטציות ורבייה מהירה, והעברה אופקית של גנים.

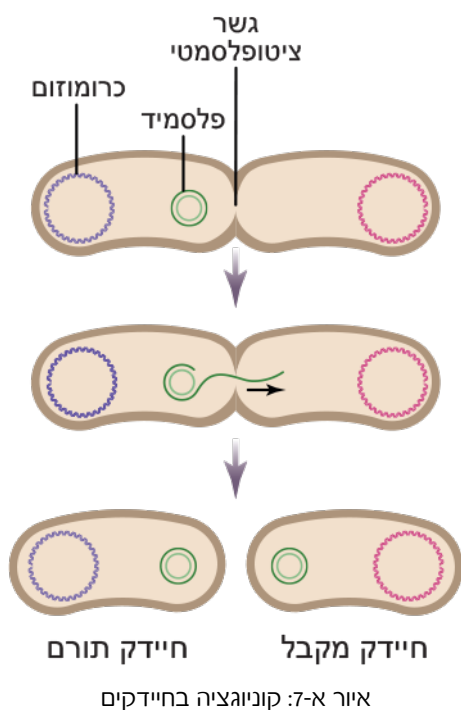
מוטציות ורבייה מהירה

התפתחות של מוטציות ספונטניות היא גורם מרכזי באבולוציה של חיידקים. מוטציות חדשות הן המקור העיקרי לגיוון באוכלוסיות חיידקים. מוטציות מתרחשות באופן טבעי בתדירות נמוכה. יותר מכך, מאחר שחיידקים אינם מתרבים ברבייה מינית היינו מצפים למגוון גנטי קטן. אולם במינים רבים המגוון העצום הוא הודות לרבייה מהירה ולמוטציות. בחיידק אי קולי, למשל, המתפתח באופן טבעי במעי שלנו, לאחר מספר חלוקות רוב הצאצאים יהיו זהים להורה המקורי. אם תתרחש טעות במהלך שכפול ה-DNA, אחדים מהתאים יהיו שונים מבחינה גנטית. ההסתברות למוטציה כזאת בכל גן של אי קולי היא אחת ל-10 מיליון לכל חלוקת תא. המספר הכללי של מוטציות ביום אחד, כאשר מביאים בחשבון את כל 4,300 הגנים של אי קולי, יהיה כ-9 מיליון. מוטציות, אפילו אם הן נדירות, יכולות להגדיל במהירות את המגוון הגנטי במיני חיידקים בעלי משך דור קצר. מגוון גדול זה גורם לתהליכים מהירים של אבולוציה. באמצעות ברירה טבעית, פרטים המותאמים יותר לסביבה נוטים לשרוד ולהתרבות בקצב מהיר יותר מפרטים המותאמים פחות. אם הסביבה משתנה באופן פתאומי, הסיכוי שיימצאו פרטים המותאמים לסביבה החדשה הוא גדול ופרטים אלה ישרדו ויתרבו. לשרידות בסביבה משתנה יש אפוא יתרון עצום לחיידקים על פני יצורים אוקריוטים.

העברה אופקית של גנים

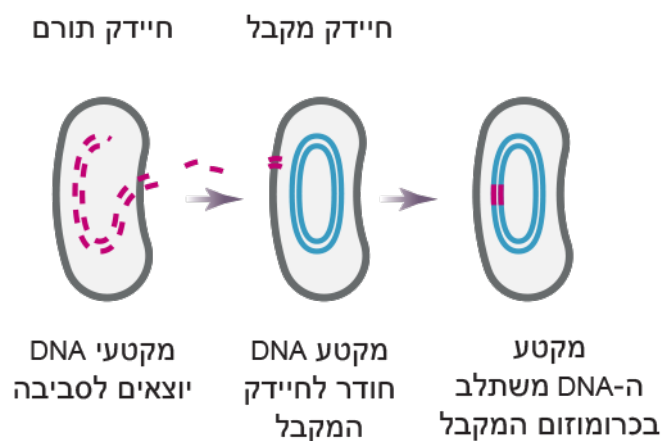
מגוון גנטי נוסף בחיידקים מתקבל בהעברה אופקית של החומר הגנטי. בשונה מיצורים חיים אחרים, שבהם הגנים עוברים בהעברה אורכית מהורה לצאצא, חיידק אחד יכול להעביר גנים לחיידק אחר שאינו צאצא שלו. ההעברה יכולה להיות בין חיידקים בני אותו סוג, או בין חיידקים בני סוגים שונים. העברה אופקית נפוצה בחיידקים הודות לתכונות מיוחדות של תא החיידק; כיצור פרוקריוטי הוא חסר גרעין המגן על הגנום, ויש לו חומר גנטי שיכול לנוע בנקל מחיידק לחיידק. מוכרות שלוש דרכים להעברה אופקית של גנים בחיידקים: (א) קוניוגציה; (ב) טרנספורמציה; (ג) טרנסדוקציה.

קוניוגציה היא תהליך שבו חיידק מעביר פלסמיד ולעתים גם חלק מהכרומוזום לחיידק אחר. פלסמיד הוא מקטע DNA שאינו חלק מה-DNA הכרומוזומלי (איור א-1), ומתפקד כיחידה עצמאית המסוגלת להשתכפל



בעצמה. הפלסמיד הוא בעל צורה מעגלית ומורכב מ-DNA דו-גדילי. גדיל אחד של הפלסמיד מועבר על ידי מגע ישיר שנוצר באמצעות גשר ציטופלסמטי (איור א-7). הגדיל היחיד בכל תא משוכפל לפלסמיד דו-גדילי. החיידק המקבל רוכש את תכונות החיידק התורם שהועברו אליו באמצעות הפלסמיד. רוב הגנים לעמידות לחומרים אנטיביוטיים מועברים בתהליך קונויגציה בעזרת פלסמידים. הפלסמידים כוללים גנים חשובים להישרדות החיידק.

טרנספורמציה היא דרך להעברת גנים מחיידק אחד לאחר ללא מגע ביניהם (איור א-8). תהליך זה מתרחש כאשר מקטע DNA יוצא מחיידק אחד (חי או מת) אל הסביבה וחודר אל חיידק אחר. אם המקטע שעבר ישתלב ב-DNA של החיידק המקבל, יתקבל חיידק שיש בו צירוף גנים חדש, שיעבור גם לצאצאיו.



בטרנסדוקציה הגנים עוברים באמצעות בקטריופאג' - נגיף התוקף חיידקים. הבקטריופאג' חודר לתא חיידק אחד, מתרבה בתוכו ולאחר מכן גורם לפיצוץ. הבקטריופאג' החדשים שמשחררים בפיצוץ חודרים לחיידקים אחרים, וחוזר חלילה. לעתים, הבקטריופאג' שנוצרו מכילים גן או גנים של החיידק שבו התרבו, וגנים אלו עשויים לכלול כאלו המקדדים עמידות לאנטיביוטיקה. במקרה כזה הם מעבירים את כושר העמידות לחיידק הבא.

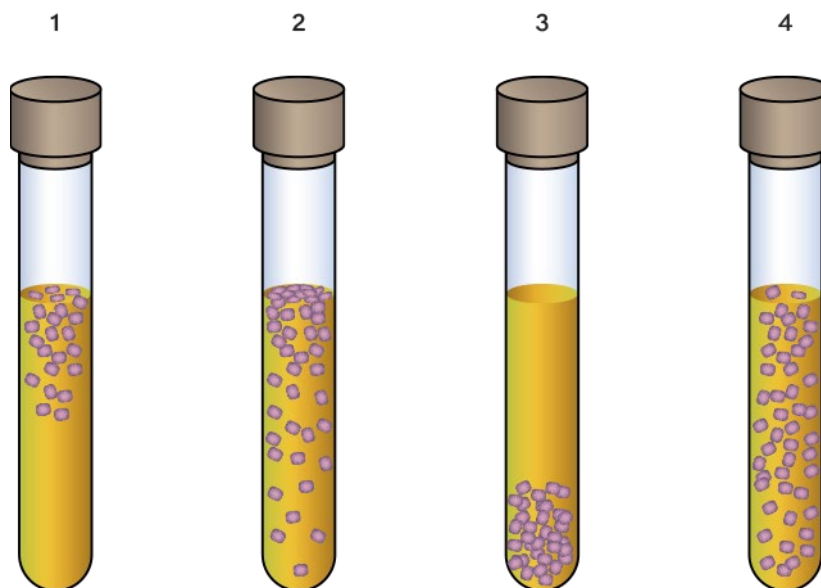


[מה לחיידק מעיים ולאצות שבסושי?](#)
העברה רוחבית של מידע גנטי בתוך המעיים.

שאלות

1. חוקרים בדקו את הדרישה לחמצן של חיידקים מסוגים שונים. את החיידקים הם גידלו במצע מוצק במבחנות. בתנאים אלו ככל שהמרחק מפני המצע גדל, פחות חמצן מן האוויר מפעפע אל המצע. באיור א-9 מתוארות ארבע מבחנות המדגימות ארבע קבוצות שונות של חיידקים מבחינת הדרישה לחמצן:

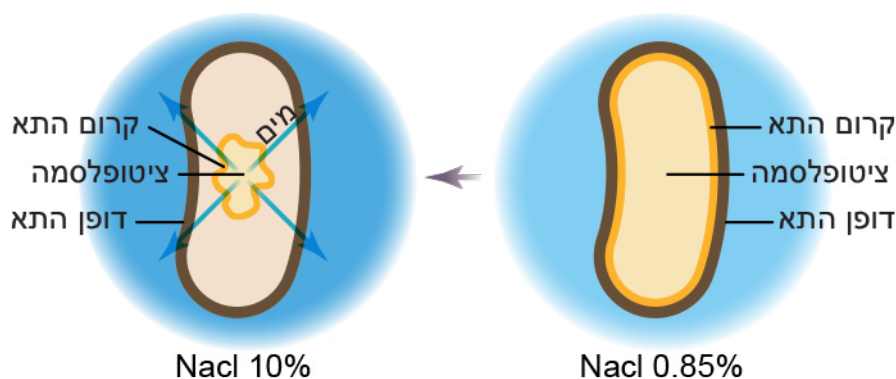
- אל-אווירניים "אובליגטוריים" - אינם מסוגלים לחיות בנוכחות חמצן.
- אווירניים "פקולטיביים" - יכולים לחיות בנוכחות או בהיעדר חמצן, אך מעדיפים נוכחות חמצן.
- אל-אווירניים סובלי אוויר - לא מסוגלים להשתמש בחמצן להפקת אנרגיה, אך לא ניזוקים בנוכחותו.
- אווירניים "אובליגטוריים" - מוכרחים לחיות בנוכחות חמצן.



איור א-9: ארבע קבוצות חיידקים מבחינת הדרישה שלהם לחמצן

איזו קבוצת חיידקים גדלה בכל אחת מן המבחנות? הסבירו את בחירתכם.

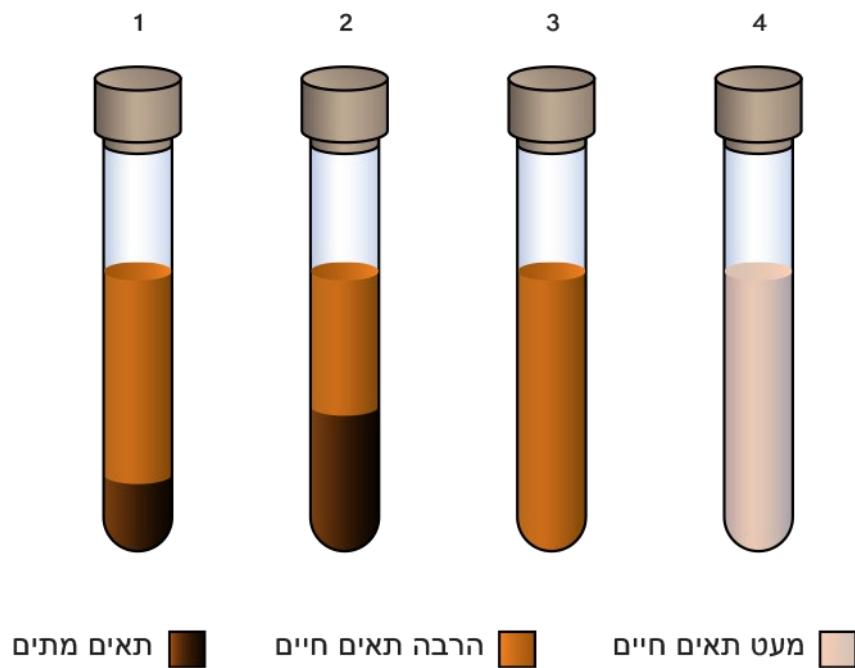
2. בדיקה מיקרוסקופית של חיידק שהועבר מסביבה שבה ריכוז המלח היה 0.85% לסביבה של 10% מלח מראה שינויים במבנה תא החיידק כפי שמתואר באיור א-10.



איור א-10: תא חיידק בסביבות בעלות ריכוזי מלח שונים

- תארו והסבירו את התהליך שהתרחש בתא החיידק לאחר העברתו לסביבה המלוחה.
- האם החיידק המתואר באיור יכול לחיות במלחות? הסבירו.

3. ארבע המבחנות באיור א-11 מייצגות ארבעה שלבים שונים של גידול חיידקים במעבדה במשך 45 שעות. ציינו והסבירו לאיזה שלב גידול שייכת כל מבחנה.



איור א-11: שלבים שונים של גידול חיידקים במעבדה

4. זמן דור של חיידק סטפילוקוקוס זהוב הוא 30 דקות. בהנחה שאדם אכל מזון מזוהם בחיידק סטפילוקוקוס זהוב בשעה 8 בבוקר, ו-100 חיידקים חדרו לגופו. באיזו שעה במהלך היום מספר החיידקים בגופו יהיה מעל מיליון? הסבירו את תשובתכם.

פרק ב. המיקרוביום האנושי

חקר המיקרוביום

בגוף האדם כולו, ובעיקר במעי שלנו, חיים המוני מיקרואורגניזמים: חיידקים, נגיפים, פטריות ואאוקריוטיים זעירים, ורובם הגדול הם חיידקים. הסביבה הפנימית של האדם היא כמעט מושלמת עבור חיידקים רבים. הגוף מציע מקור של חומרי מזון מוכנים, סביבה מתאימה לגדילה ולהתרבות וכן אמצעי מעבר לסביבות חדשות.

אפשר לחלק את החיידקים לפי סוג היחס בינם לבין גופנו לשלוש קבוצות:

(א) קבוצת החיידקים הניטרליים - לא מזיקים ולא מועילים;

(ב) קבוצת החיידקים המזיקים המכונים פתוגניים - מעוררי מחלות;

(ג) קבוצת החיידקים הסימביונטיים, החיים בסימביוזה מסוג הדדיות ותורמים לבריאות האדם.

מכלול החיידקים המאכלסים את גוף האדם וחיים איתו בסימביוזה נקרא המיקרוביום האנושי.

קיומם של חיידקים בגוף האדם היה ידוע לקהילה המדעית במשך שנים רבות, מאז המצאת המיקרוסקופ, אבל לא נעשה דבר במידע הזה. חקר החיידקים התמקד בחיידקים מסוימים, אשר גודלו בתנאי מעבדה, ואופיינו באמצעות תכונות החיידק, כגון: מבנה דופן התא, רכיבי התא וחילוף החומרים שלו. בשנות השמונים של המאה העשרים חוקרים בתחום המיקרוביולוגיה הבינו שאפשר לגדל בתרביות מעבדה רק חלק קטן מאוד מהחיידקים שנראים במיקרוסקופ, ולפיכך חיידקים רבים אחרים אי אפשר לחקור בשיטות הקלאסיות. בתרביות המסורתיות שמשמשים בהן בעולם הרפואה לאבחון מחלות חיידקיות צומחים רק כ-1% מכלל החיידקים. כך לדוגמה, היכולת לבדוק את האוכלוסייה הרחבה של החיידקים במעי האדם הייתה בלתי אפשרית, מאחר שרוב החיידקים המאכלסים את המעי הם אנאירוביים ואי אפשר לגדל אותם בתרבית.

בעשורים האחרונים היינו עדים להתקדמות אדירה בחקר אוכלוסיות חיידקים, הודות לפיתוח שיטות מולקולריות לבידוד וריצוף של חומצות גרעין. רק כשפותחו הטכנולוגיות לקביעת רצף ה-DNA, אפשר היה להשתמש בהן לקביעת ה-DNA של החיידקים, ואז אפשר היה לראשונה לחקור גם את המיקרוביום של האדם. בעשור האחרון נעשתה ההתקדמות המשמעותית בחקר המיקרוביום, בין היתר הודות להזלה של טכנולוגיות הריצוף הגנטי, וליכולות העיבוד של כמויות עצומות של מידע בעזרת מחשבים.

פרויקט המיקרוביום האנושי

פרויקט המיקרוביום האנושי שניהלו מכוני הבריאות האמריקאיים (NIH) מ-2007 עד 2015 איחד כמאתיים מדענים מכשמונים אוניברסיטאות ומעבדות מחקר סביב העולם למטרה אחת: לאפיין את המיקרוביום האנושי - מכלול המיקרואורגניזמים המאכלסים את גופם של בני האדם וחיים איתם בסימביוזה.

בחלקו הראשון של הפרויקט המטרה הייתה להגדיר מהו מיקרוביום נורמלי. הגישה אומרת כי רק אם נדע מהו המיקרוביום הבריא, נוכל להבחין בין מצב תקין לבין מצב של סיכון לפתח מחלה. כדי לאפיין את המיקרוביום של אנשים בריאים סקרו החוקרים למעלה מ-600 מתנדבים וכללו לבסוף רק 242 נבדקים (129 גברים ו-113 נשים).

האתרים בגוף האדם שנבדקו במסגרת המחקר הם אזורים בגוף החשופים באופן מתמיד לסביבה החיצונית והתפתחו עם האבולוציה "לארץ" את אותם חיידקים. החוקרים הצליחו להגדיר 19 מערכות של חיידקים החיים בגופנו, שכל אחת מהן כוללת אלפי מינים ייחודיים.

התיישבות החיידקים בגופנו

האכלוס של החיידקים בגופנו הוא הדרגתי. ראשוני החיידקים המאכלסים את המעי, העור ודרכי הנשימה של התינוק "נרכשים" מהאם בעת המעבר בתעלת הלידה וחלקם גם לפני הלידה.

בעבר נהוג היה לחשוב שהרחם הוא סביבה סטרילית וכי תינוק נולד ללא חיידקים. מחקרים שנערכו לאחרונה מצביעים על נוכחות חיידקים בתוך השליה וגם בצואת העובר. בבדיקת צואה של יילודים נמצאו חיידקים הגדלים במי השפיר. ידוע שעובר, בייחוד בשליש האחרון של ההיריון, שותה מי שפיר. ממצאים אלה מחזקים את הטענה שלפיה חיידקים מתחילים לאכלס את מעי התינוק עוד לפני הלידה, כבר בשלב העוברי.

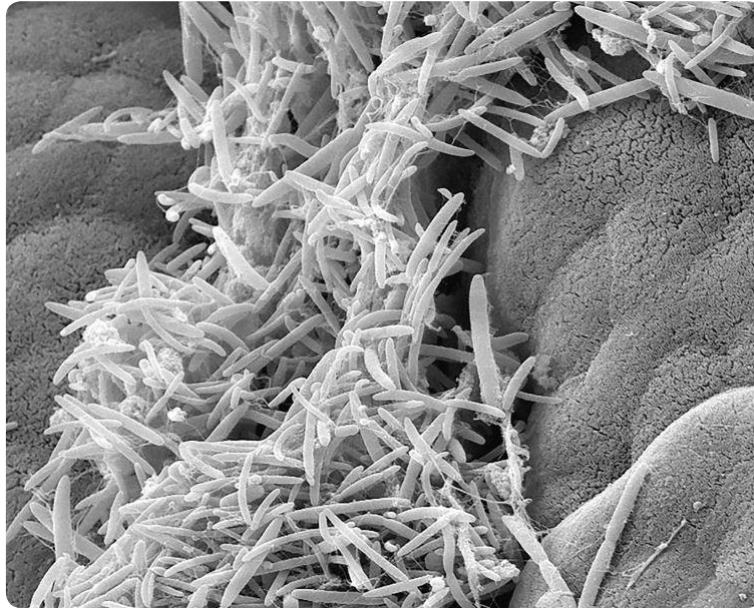
לאחר היציאה אל העולם קיימת חשיפה נוספת משמעותית של התינוק לחיידקים ממקורות שונים, כמו: אוויר, מים, מזון, אנשים אחרים, בעלי חיים ואדמה. אוכלוסיית החיידקים גדלה ומשתנה בהתאם לתנאים המסופקים להם. בגיל שלוש לערך אוכלוסיית החיידקים מתייצבת. מספר תאי החיידקים כ-100 טריליון (10^{14}), גדול פי עשרה ממספר התאים בגוף, וכמות החומר הגנטי של כלל החיידקים (כשני מיליון גנים) גדולה פי מאה מכמות החומר הגנטי של תאי האדם (כעשרים אלף גנים).

חיידקים יכולים להיכנס לגופנו דרך כל חלקיו החשופים לעולם החיצון: העור וכן הקרומים הריריים של האף, של המעי ושל מערכות הנשימה, הרבייה והשתן. קרומים אלה הם רקמות אפיתל המהוות המשך ישיר של רקמות האפיתל המקיפות את הגוף מבחוץ ועוטפות את האיברים הפנימיים, וחשופות לסביבה החיצונית. רוב החיידקים חודרים דרך הקרום הרירי של מערכת הנשימה או מערכת העיכול. היכולת של חיידק להישאר בגוף ולהתיישב בו תלויה בסביבה שאותה הוא פוגש: ה-PH, הטמפרטורה, לחץ אוסמוטי, נוכחות חמצן, הימצאות חומרי מזון ומים.

אזורים מסוימים בגוף מאכלסים מספר עצום של חיידקים בעוד שאחרים נותרים סטריליים. כפי שמודגם בטבלה ב-1, מערכת העיכול היא המאוכלסת ביותר בחיידקים מכל מערכות הגוף, ומכילה מיליארדי תאי חיידקים בני אלפי סוגים שונים, שהרכבם המדויק משתנה בבריאות ובמחלה. הכמות העיקרית של החיידקים מרוכזת במעי הגס (אזור ב-1). בקיבה ובמעיים הדק קיימים רק מינים ספורים בלבד של חיידקים, כנראה בגלל החומציות הגבוהה ובשל הפעולות המוטוריות החוזרות באזורים אלה, תנאים המקשים על קיומה של סביבה חיידקית יציבה. במעי הגס, לעומת זאת, מתקיימת סביבה אקולוגית חיידקית דינמית, שוקקת ומורכבת. הסביבה הזו כה מוצלחת כבית גידול לחיידקים, שהיא מכילה בתוכה את אחת מאוכלוסיות החיידקים הצפופות ביותר על פני כדור הארץ. מסות קטנות יותר של חיידקים מאכלסות את העור, את חלל הפה ואת האף, ובנשים גם את הנרתיק. בסך הכול מאכלס גוף האדם כ-1.3 ק"ג חיידקים.

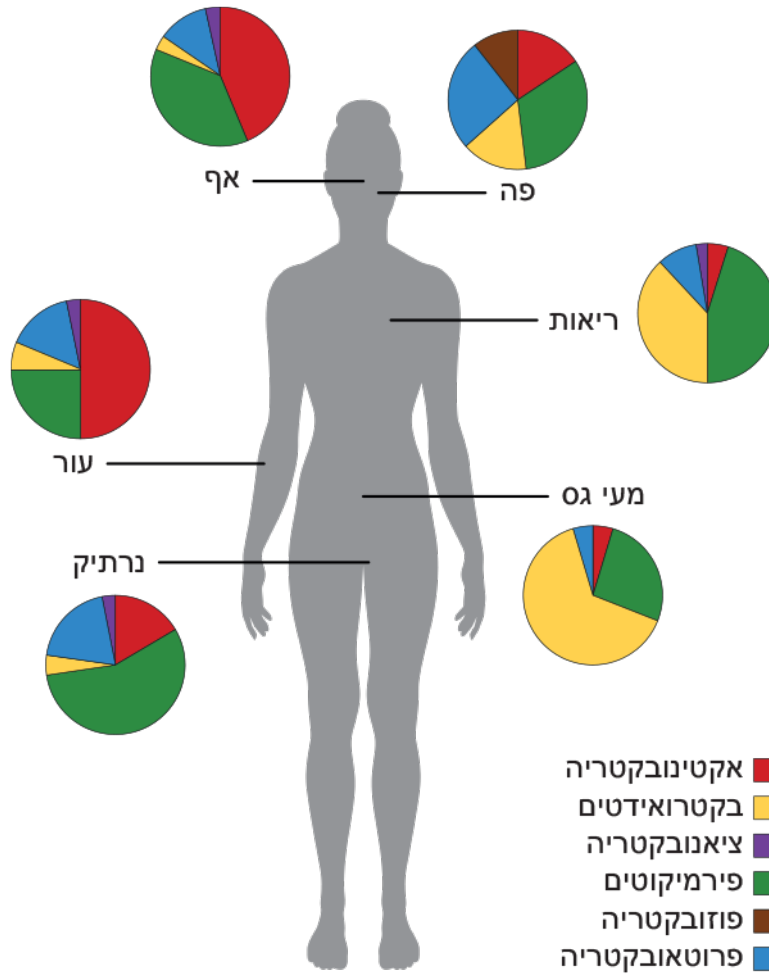
טבלה ב-1: משקל החיידקים באיברים שונים בגוף

איבר/מערכת	חיידקים (משקל בגרמים)
עיניים	1
אף	10
פה	20
מערכת הנשימה העליונה	20
נרתיק	20
עור	250
מעיים	1000



איור ב-1: תאי המעי הגס (באפור כהה) וחיידקי מיקרוביום (המתגים האפורים הבהירים) כפי שהם נראים במיקרוסקופ אלקטרוני סורק. מעבדת אלינב, המחלקה לאימונולוגיה, מכון ויצמן למדע

החיידקים התמקמו באזורי מחיה שונים בגוף כך שכל סוג של חיידק מתאים במיוחד לאזור שבו הוא נמצא (איור ב-2).



איור ב-2: סוגי החיידקים העיקריים המאכלסים איברים שונים בגוף



החיידקים המאכלסים את גופנו

סרטון אנימציה של טד על המיקרוביום באדם, מלווה בתרגום לעברית (3.45 דקות).

כיצד החיידקים שלנו יוצרים את מי שאנחנו

סרט הרצאה בטד על המיקרוביום עם כתוביות בעברית (17.25 דקות).

רוב נייט הוא פורץ דרך בחקר המיקרוביום האנושי. "ייתכן כי 1.4 ק"ג החיידקים שאתם נושאים איתכם הם יותר חשובים מכל גן יחיד שאתם נושאים בגנום שלכם," הוא אומר. גלו מדוע.

לידה טבעית, קיסרית והחיידקים שביניהן

אילו אוכלוסיות חיידקים מלוות את התינוק שנולד בלידה טבעית לעומת תינוקות שנולדו בנייתוח קיסרי, ומהיכן מגיעים חיידקים אל עור התינוק?

תרומת החיידקים לבריאות האדם

לחיידקי המיקרוביום באדם יש מערכת יחסים משותפת המאפשרת יחסים הדדיים, המועילים לשני הצדדים. גוף האדם המאכסן את החיידקים תורם סביבה המספקת מזון ותנאים מתאימים לחיידקים, ומכלול החיידקים המועילים תורמים בין היתר יכולות מטבוליות אשר אין לבני האדם.

עוד בתחילת המאה העשרים הציע הרופא והביולוג הרוסי איליה מציניקוב (Mechnikov), זוכה פרס נובל לרפואה בשנת 1908, את האפשרות שהמעיים מאוכלסים בחיידקים שתורמים לגוף. עבודתו והשקפותיו של מציניקוב העניקו השראה לחוקרים נוספים שחקרו את חשיבותם של חיידקי המעיים לבריאות האדם.

השאלה אם החיידקים הכרחיים לקיומנו החלה להיחקר בשנת 1946 כאשר פותחו שיטות שאיפשרו את גידולן של חולדות סטריליות ועכברים סטריליים, הנקיים ממיקרואורגניזמים. המאפיינים הסטריליים גורמים לבעלי חיים אלו להיות מודל מצוין לחקר מערכת היחסים בין החיידקים והמאכסן. שימוש במודל זה מאפשר לחקור את התרומה של חיידקים במצבים שונים של בריאות ומחלה. נוסף על כך, מערכת זו מאפשרת לחקור את התפקיד של חיידקים ספציפיים. אפשר להחדיר חיידקים ממין אחד (או יותר) ולעקוב אחר תרומתם הייחודית לבעלי החיים, בהשוואה לבעלי חיים משני סוגים - ללא חיידקים כלל, וכאלה המאכלסים בחיידקים באופן טבעי.

בניסויים הראשונים, בעלי-חיים שגדלו בתנאים סטריליים פיתחו תופעות של מחסור בוויטמינים. תוספת מלאכותית של ויטמינים למזון פתרה את הבעיה, ובעלי החיים גדלו והתפתחו באופן תקין. אך ברגע שהוצאו בעלי החיים מהתנאים הסטריליים, ונחשפו לאוויר העולם ולחיידקים הנלווים אליו, הם שרדו שעות אחדות בלבד. אם כך, מסתבר שהחיידקים שמתפתחים בגוף הכרחיים לקיום בעל החיים המאכסן אותם, וחשיבותם מתבטאת לא רק בייצור ויטמינים אלא בתחומים נוספים.

מחקרים בחיות המודל הובילו להבנה טובה יותר של המיקרוביום ותרומתו לבריאות האדם. בשנים האחרונות מתברר והולך שהרכב אוכלוסיית החיידקים באדם משפיע מאוד על האופן שבו הגוף מעכל מזון, מתנהג ברמה המטבולית וגם מגן על עצמו מפני מחלות. החיידקים המועילים מספקים ויטמינים, מפרקים שיירי מזון, חוסמים גישה לחיידקים גורמי מחלות, מפתחים את מערכת החיסון - ובהיעדרם יקשה עלינו להתקיים. לאחרונה מסתבר שהרכב החיידקים במעיים משפיע גם על יעילות ניצול האנרגיה מהמזון ועל ומצב רוחנו.

ייצור ויטמינים

ויטמין B_{12} דרוש לנו למטרות רבות, ובהן הפקת אנרגיה בתאים, סינתזה של DNA וייצור חומצות שומן. רק מיקרואורגניזמים, כמו פטריות, אצות וחיידקים, יכולים לייצר ויטמין B_{12} . עובדה זו חשובה לבני אדם, שכן מערכת העיכול שלנו מכילה פטריות וחיידקים ידידותיים המייצרים את הרכיב התזונתי החיוני הזה. חסר בוויטמין B_{12} הנובע מירידה באוכלוסיית החיידקים המועילים במעיין הוא תופעה נפוצה למדי. התברר גם שחלק מחיידקי המעיין הם הספקים הבלעדיים של ויטמין K לאדם.

פירוק פחמימות מורכבות

חיידקי המעיין מסייעים לנו לעכל פחמימות מורכבות שאינן מתפרקות ואינן נספגות במערכת העיכול שלנו. פחמימות מורכבות הן רבי-סוכרים המכונים סיבים תזונתיים. הם בנויים ממספר רב של חד-סוכרים המחוברים זה לזה. פחמימות מורכבות מצויות בדגנים, בפירות ובירקות. הגוף לא יכול לפרק את סוג הקשר שקיים בין יחידות הפחמימה ולכן לא יכול לעכל את הסיבים התזונתיים. לחיידקים, לעומת זאת, יש אנזימים המתאימים לפירוק חומרים אלה. תוצרי הפירוק הם חד-סוכרים וחומצות שומן קצרות-שרשרת הנספגות בנקל בתאי הגוף. חומצות השומן הקצרות מזינות את תאי המעי הגס ומספקות כ-5%-15% מהאנרגיה היומית שלנו. לחומצות השומן הקצרות הנוצרות מפירוק הפחמימות המורכבות יש תפקיד גם בהתפתחות תאי המעי, גדילתם והתמיינותם.

הערך הקלורי של הסיבים התזונתיים

חוקרים שבדקו את רמת הדיוק של הנתונים המופיעים על גבי אריזות מזון טוענים כי הערך הקלורי של מזונות שונים מחושב על פי שיטה מיושנת, שאינה מביאה בחשבון תגליות חדשות במדע, וקוראים לשינוי הסימון על אריזות המזון. החוקרים טוענים כי אנשים הניזונים ממזון עתיר סיבים, כמו ירקות או "דגני בוקר", צורכים יותר קלוריות מכפי שהם חושבים, משום שהערך הקלורי המופיע על גבי האריזה אינו מתייחס לערכם של הסיבים.

תזונאים מחשבים כמה קלוריות יש במזונות השונים על ידי הכפלת משקל החלבונים, השומנים והפחמימות שבמזון בערך הקלורי של אבות מזון אלה. אולם שיטה זאת אינה מתייחסת לסיבים, מתוך הנחה שרכיב זה אינו מוסיף ערך קלורי לגוף. בעבר קראו להם סיבים גולמיים, שעיקרם תאית הקשה לעיכול – רובה עוברת במערכת העיכול ומופרשת ממנו. כיום יודעים המדענים שהסיבים אינם מכילים רק תאית שאינה מתעכלת, אלא גם פקטינים וסיבים מסיסים הטובים לבריאות. חיידקים מפרקים את הסיבים האלו במעי הגס לרכיבים המספקים אנרגיה לגוף, כשתי קלוריות על כל גרם סיבים.

הגנה מפני פתוגנים

העור, ובעיקר שכבתו העליונה, יוצר מחסום פיזי יעיל בין הגוף לבין הסביבה ומגן מפני חדירת חיידקים פתוגניים (מחוללי מחלות). כל סמ"ר מעורנו מכיל כמיליארד חיידקים. בנוכחותם על פני העור הם מתחרים על אזורי המחיה עם החיידקים הפתוגניים. נוסף על כך הם פועלים נגדם גם באמצעות הפרשת חומצות אמיניות ותוצרים כימיים הפועלים נגד החיידקים ישירות. עצם נוכחותם של חיידקים בכל פתחי גופנו מקשה על חיידקים פתוגניים לאכלס את הגוף ולגרום למחלות. כדי להדביק עכברים "רגילים" ולגרום להם למחלת מעיים דרושים לפחות 10^6 חיידקי סלמונלה. כדי לגרום לאותה מחלה בעכברים חסרי חיידקים יספיקו 10 חיידקי סלמונלה בלבד.

אוכלוסייה רחבה ומגוונת של חיידקי מעיים עדיפה על אוכלוסייה המורכבת ממספר קטן של מינים. שונות גדולה של חיידקים במעי תורמת להפיכת הגוף לעמיד יותר בפני פתוגנים של מערכת העיכול.

שיקום אוכלוסיית מעיים פגועה

בשנת 2008, במרכז הרפואי של מינסוטה, אושפזה חולה בת 61 שלקתה בדלקת מעי חמורה. טיפול אנטיביוטי ממושך בעקבות ניתוח גב ודלקת ריאות גרם למחלתה. בבדיקת אוכלוסיית חיידקי המעיים של החולה נמצאה אוכלוסייה חריגה שכללה חיידקים שבדרך כלל לא מוצאים אותם בכמויות גדולות. ביניהם היה קלוסטרידיום דיפיצילה, חיידק מעיים שבתנאים נורמליים אינו גורם נזק. אולם הטיפול באנטיביוטיקה פגע במיקרוביום המעי של החולה ואיפשר לחיידקי הקלוסטרידיום להתרבות. החיידקים הפרישו למעי רעלנים חלבוניים וגרמו לדלקת חמורה. החולה שהתה כבר שמונה חודשים במחלקה ואיבדה 27 קילוגרם ממשקלה. חיידקי הקלוסטרידיום דיפיצילה היו עמידים לאנטיביוטיקה והיה חשש לחיי החולה.

הרופא המטפל החליט לנסות טיפול לא שגרתי - השתלת צואה. בעלה הבריא של החולה תרם פיסת צואה שהושתלה לתוך מעיה הפגועים. השתלת הצואה בנתה מחדש את מיקרוביום המעי של החולה. חיידקי המעיים התקינים "השתלטו" מחדש על המעיים הפגועים, ודחקו לשוליים את החיידקים הבעייתיים. בתוך פחות מיממה פסקו השלשולים, החולה התאוששה ודלקת המעיים החמורה חלפה. שבועיים נוספים עברו והחולה הבריאה.

יש כיום דיווחים על הרבה הצלחות של ריפוי מחלות דלקת של המעי בעזרת השתלות צואה, וכבר יש מקומות בעולם שמחפשים תרומות של דוגמיות צואה לריפוי חולי דלקת מעי, בדומה לבנק הדם.

התפתחות מערכת החיסון

מערכת ההגנה של הגוף אמורה למנוע חדירה וזיהום על ידי חיידקים פתוגניים, וחשוב מכך: היא אמורה להכיר ולזהות את החיידקים הסימביוטיים החיוניים לגדילה, להתפתחות ולמטבוליזם שלנו. אפיתל המעי מספק את קו ההגנה הראשון הן כמערכת חישה והן כמערכת הגנה פעילה, הודות לתאים המסוגלים לזהות את המיקרוביום הטבעי ואת החיידקים הפולשים ולהבדיל ביניהם. התאים הייחודיים האלה מזהים את אוכלוסיית החיידקים הטבעית בחלל המעי ומונעים מהם לגרום דלקת משמעותית. הדעה המקובלת היא שהמיקרוביום מעורר אמנם דלקת קלה בדופן המעי, אבל הדלקת היא מבוקרת ובדרגה נמוכה. לדלקת זו חשיבות בשמירת איזון חיסוני, ובשמירת היכולת החיסונית של המעי במניעת מחלות זיהומיות חיצוניות (כמו סלמונלה, שיגלה ואי קולי פתוגני). כאשר איזון עדין זה מתערער, מתפתחות מחלות כרוניות כמו תסמונת המעי הרגיש, דלקת מעיים כרונית ומחלות אוטואימוניות.

לחיידקי המעי השפעה חשובה ביותר על ההתפתחות וההתמיינות של תאי האפיתל המצפים את דופן המעי, שלהם תפקיד חשוב בפעילות המערכת החיסונית. בבעלי חיים סטריליים, הנקיים מחיידקים, כמות תאי האפיתל קטנה בצורה משמעותית, ותפקוד מערכת החיסון פוחת בהתאם. בעקבות גילויים אלה השתנתה התפיסה הנוגעת להתפתחות מערכת החיסון. ההשקפה הרווחת הייתה שמערכת החיסון מתפתחת בגוף ללא קשר לאוכלוסיית החיידקים בגוף. הגילויים מהעשור האחרון הבהירו שחיידקים מתפתחים יחד עם המערכת החיסונית, ולחיידקים יש השפעה על התפתחותה. כמו כן התברר שכאשר יש חשיפה לא מספקת לחיידקים מועילים בשלבים מוקדמים של החיים, ניכרת רגישות להתפתחות של מחלות דלקתיות ואוטואימוניות שונות, כגון אלרגיה, אסטמה, מחלות מעי דלקתיות וטרשת נפוצה. תופעות אלה מוסברות על ידי "השערת ההיגיינה" הטוענת שחוסר חשיפה מספקת למיקרואורגניזמים בילדות משפיע על התפתחות מערכת החיסון וכרוך בעלייה בשכיחות של תופעות אלרגיה ומחלות אוטואימוניות בגיל מבוגר.

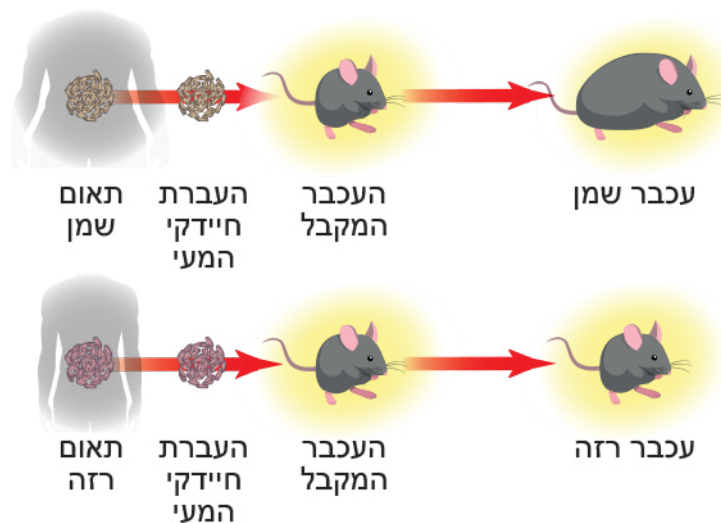
בקרת משקל הגוף

במחקר המיקרוביום נמצא שיש לחיידקי המעי השפעה על בקרת המשקל בבני אדם. חוקרים איפיינו מגוון גדל והולך של מחלות אשר נמצאו קשורות לשינוי אוכלוסיית החיידקים הנורמלית במעי, ובהן השמנה וסוכרת. השינוי העיקרי המאפיין מצבי חולי אלה הוא ירידה במגוון חיידקי המעי ובשונותם.

בבדיקת השמנת יתר בבני אדם נמצא בתאומים זהים שאחד מהם רזה והשני בעודף משקל כי יש שוני מהותי בהרכב החיידקים שלהם במעי. מכיוון שבדרך כלל רופאים פוגשים את החולים לאחר הופעת המחלה, כמעט בלתי אפשרי לדעת אם השינוי בהרכב החיידקים הוא מחולל המחלה או שמא התוצאה שלה. האתגר המרכזי הוא לקבוע סיבתיות בין השינוי בהרכב אוכלוסיות חיידקי המעי לבין מחלה.

הוכחות שאוכלוסיית החיידקים במעי היא הגורם למחלה ולא התוצאה התקבלו בניסויים פורצי דרך שערכו ג'פרי גורדון (Gordon) וקבוצת המחקר שלו באוניברסיטת וושינגטון במיזורי. עכברים שגדלו בסביבה סטרילית והודבקו בחיידקים מעכברים שמנים - השמינו, וכאשר הודבקו בחיידקים מעכברים רזים - לא השמינו. לדעת החוקרים, אוכלוסיית החיידקים השונה שהועברה היא הגורם היחיד להשמנה בעכברים. החוקרים הסיקו שהחיידקים במיקרוביום של השמנים מפרקים טוב יותר את המזון ומפיקים ממנו יותר אנרגיה זמינה לגוף.

במחקר נוסף הראתה קבוצתו של גורדון שגם חיידקי המעי של אדם יכולים לגרום להשמנה בעכברים. החוקרים איתרו תאומים זהים גנטית שאחד מהם שמן והאחר רזה. חיידקי המעי של התאומים הושתלו במעי של עכברים סטריליים זהים גנטית. עכבר אחד הודבק בחיידקי התאום השמן והאחר בחיידקי התאום הרזה. העכבר עם חיידקי התאום השמן השמין, בעוד העכבר עם חיידקי התאום הרזה נותר רזה. זאת אף ששני העכברים צרכו בדיוק אותה כמות מזון (איור ב-3). השתלת חיידקי המעי בעכברים גרמה לשינויים מטבוליים הקשורים בהשמנה בבני אדם.



איור ב-3: חיידקי המעי של אדם שמן גורמים להשמנה בעכברים

המחקרים על בני אדם עדיין מעטים, אך בעולם המדע כבר לא נשאר ספק לגבי הקשר שיש לחיידקים מסוימים במעי בבקרת המשקל גם בבני אדם. עדיין ידוע רק מעט על המנגנונים שבאמצעותם החיידקים גורמים להשמנה. אם נדע יותר על מנגנונים אלה, נוכל לפתח טיפולים יעילים ונטולי תופעות לוואי.

בשנים האחרונות פותחו טיפולי השתלת צואה המשנים את אוכלוסיית החיידקים במעי האדם. טיפולים אלה הניבו תוצאות מבטיחות בטיפול בסוכרת, וכעת נבדקת יעילותם נגד השמנה.

גורמים המשפיעים על מגוון המיקרוביום

לכל אדם הרכב חיידקים שונה, ולאורך החיים הוא יכול להשתנות. אירועים זמניים כמו צום, שינויים בתזונה או נטילת אנטיביוטיקה משנים את הרכב החיידקים, אבל רק כל עוד האירוע מתרחש. עם החזרה לשגרה יחזרו מיני החיידקים המוכרים. חוקרים איפיינו מגוון גדל והולך של מחלות אשר נמצאו קשורות לשינוי אוכלוסיית החיידקים הנורמלית במעי. ביניהן מחלות מעי דלקתיות, תסמונת המעי הרגיש, השמנה, סוכרת, אלרגיות, טרשת עורקים, מחלות ראומטיות ואוטיזם. השינוי העיקרי המאפיין את מרבית מצבי החולי הללו הוא ירידה במגוון חיידקי המעי ובשונותם.

לתזונה השפעה רבה על הרכב המיקרוביום. סיבים מסיסים וסיבים בלתי מסיסים הם רכיבי המזון שמעודדים תסיסה ומאפשרים התפתחות של מיקרוביום מגוון. מחקרים מצביעים על כך שלאנשים אשר חיים באפריקה הכפרית, שתזונתם מורכבת בעיקר מסיבים, יש תערובת בריאה יותר של חיידקים במערכת העיכול שלהם מאשר לעמיתיהם המערביים, הצורכים חלבונים של בעלי חיים, סוכרים ועמילנים. הרכב המיקרוביום מגן על הכפריים באפריקה ממחלות הנפוצות בארצות מודרניות מפותחות.

שימוש באנטיביוטיקה הוא גורם חשוב נוסף המשנה את המיקרוביום. נטילת אנטיביוטיקה מפרה את האיזון הטבעי של החיידקים ומשפיעה על הבריות. בבני אדם אשר נוטלים אנטיביוטיקה חלים שינויים מרחיקי לכת בהרכב המיקרוביום, שעיקרם ירידה במגוון סוגי החיידקים, וקיימים זנים אשר אינם מתאוששים גם חודשים לאחר נטילת התרופה. במדינות שיש בהן שימוש לרעה באנטיביוטיקה רואים גם יותר השמנה, מחלות לב, סוכרת ולחץ דם גבוה.

מן הרשת



[חיידקי המעיים מעורבים במחלות כדוגמת סוכרת וקרוהן](#)

מידת השגשוג היחסי של קבוצות חיידקים במעיים קשורה להתפתחות מחלות כמו סוכרת מסוג 2 ומחלת מעי דלקתית. כך עולה ממחקר שפורסם בכתב העת סיינס.

[הקשר מתברר: כך חיידקי המעיים גורמים להשמנה](#)

חוקרים מאוניברסיטת ייל גילו כי חומצות שומן שמייצרים חיידקי מעיים מגיעות למוח ומשפיעות על תחושת הרעב.

[הסיבה למגפת ההשמנה הגדולה - חיידקים במעיים](#)

מחקרים חדשים מקשרים בין הרכב חיידקי המעי לבין השמנה.

[יותר חשובים מה-DNA: החיידקים שמשפיעים על גופנו](#)

מה הקשר בין טריליוני החיידקים המאכלסים את גופנו לבין דיכאון, חרדה, מאניה דיפרסיה, השמנה, סוכרת, סרטן ואוטיזם? התשובה: הם מתקשרים ישירות עם המוח ומעצבים את בריאותנו בדרכים שלא חלמנו עליהן. פרויקט המיקרוביום האנושי מסתמן כגילוי שישנה את כל מה שידענו על עצמנו.

[איך החיידקים שולטים בנו?](#)

מהנטייה להשמנה, דרך העדפת בני זוג ועד מצבי רוח, מחקרים פורצי דרך מעלים את האפשרות שאנחנו, בין היתר, אוסף החיידקים שמרכיבים אותנו.



FDA אישר: בנק השתלות צואה לטיפול בזיהומי מעיים

ה-FDA אישר את פעילותו של בנק צואה במסצ'וסטס, המכיל דגימות להשתלה בחולים הסובלים מזיהום מסוכן בחיידק קלוסטרידיום דיפיצילה. מחקרים הראו כי השתלת הצואה יעילה יותר מטיפול באנטיביוטיקה, שהחיידק מגלה עמידות אליו.

תזונה מערבית, מחלות מעיים, אלרגיות ורעות חולות אחרות

כל ה"ביג מק" ושאר המזונות המעובדים שאנשים בעולם המפותח צורכים יכולים להסביר מדוע הם רגישים יותר לאלרגיות, לתסמונות אוטואימוניות ולמחלות מעי דלקתיות, לעומת תושבי החברות האגריות (חקלאיות).

איך הפכנו לנקיים מדי?

במהלך האבולוציה אין הרבה תגובות שהצילו חיים יותר מ"איכס, זה מגעיל אותי". מה הוביל להתפתחות ההיגיינה המדעית, ואיך הצלחנו להגזים ולעבור את הגבול?

הרשת החברתית המושלמת

מדענים מתחילים לתהות אם פגיעה בחיידקים הידידותיים החיים בתוכנו היא הסיבה למגפת השמנת-יתר כלל-עולמית ולעלייה ניכרת במחלות אוטואימוניות.

רעיונות משני עולם - זיהוי חיידקים במערכת העיכול

אפשר להשפיע על חיידקים במערכת העיכול שלנו כך שיילחמו במחלות ובזיהומים. טיפולים מטה-גנומיים יינתנו בסדרה של התערבויות המכוונות לשנות את המיקרוביום, באופן מסוים, על ידי החדרה של מיקרואורגניזמים הנפוצים במעי בריא, ובעקבותיה שינוי תזונה ואורח חיים.

הדור הבא: פרוביוטיקה תחליף אנטיביוטיקה?

מחקרים רבים מוכיחים את הקשר בין מצב החיידקים הפרוביוטיים במעיים ובין בריאותנו. בעוד שיעילות הטיפול האנטיביוטי הולכת ופוחתת בשל חיידקים עמידים - האם העתיד מצוי בתכשירי פרוביוטיקה שימנעו זיהומים ודלקות?

טיפול חדש: השתלת צואה לטיפול במחלת שלשולים

גישה חדשה מציעה לטפל במחלת שלשולים באמצעות החדרת צואה מאדם בריא למערכת העיכול של האדם החולה. השיטה מתאימה למאושפזים הסובלים מזיהום חוזר מהחיידק "קלוסטרידיום דיפיצילה" המשתלט על המעיים לאחר טיפול אנטיביוטי ממושך.

פרק ג. חיידקים גורמי מחלות

בתנאים רגילים אוכלוסיית החיידקים באדם אינה גורמת נזק, ובדרך כלל, כפי שראינו, אף מביאה תועלת. רק אחוז קטן ממיני החיידקים גורם מחלות לאדם. חיידקים המחוללים מחלות נקראים חיידקים פתוגניים, והמחלות שנגרמות עקב פלישת גורמים פתוגניים נקראות מחלות זיהומיות. חיידקים היו הגורם לכמה מהמחלות שהרגו מספר גדול מאוד של אנשים, כמו למשל: שחפת, טיפוס, דבר, דיפתריה, כולרה, דיזנטריה ודלקת ריאות. והיום כשני מיליון אנשים עדיין מתים בכל שנה משחפת, וכשני מיליון נוספים – משלשולים הנגרמים על ידי חיידקים שונים.

חיידקים הגורמים למחלות הם לאו דווקא אלה שהסתגלו באבולוציה לחיות בגוף שלנו. החיידקים יכולים להיות חיידקים החיים בסביבתנו ואנו נפגשים איתם באקראי. למשל, חיידק הכולרה חי בנחלים. יש חיידקי סביבה שבמהלך האבולוציה התפתחו אצלם גנים שמאפשרים להם לחיות גם במקומות שונים בגוף שלנו, והם יכולים לגרום למחלה. חיידקים פתוגניים יכולים לעבור גם מחיות לבני אדם.

חיידקים פתוגניים יכולים להגיע גם מתוך אוכלוסיית החיידקים המתקיימת בגוף – מתוך המיקרוביום. חלק מן המחלות נגרמות כתוצאה מערעור שיווי המשקל הפנימי בין אוכלוסיית החיידקים ובין האדם. במקרים מסוימים, כאשר נוצרים תנאים מתאימים במאכסן, גם חיידקים שאינם גורמים במצב הרגיל נזק יגרמו למחלה. אי קולי הוא דוגמה לחיידק החי במעי האדם ביחסי סימביוזה מסוג הדדיות ויכול להפוך לחיידק פתוגני כאשר הוא עובר לסביבה אחרת בגוף. החיידק זוכה במעי למזון, להגנה ולטמפרטורה קבועה של 37°C , הטמפרטורה האופטימלית לגדילתו; הוא מתחרה בחיידקים אחרים, חלקם פתוגניים, על מזון, ומקטין בכך את קצב גדילת אוכלוסייתם; נוסף על כך מפריש החיידק אנזימי עיכול המעכלים רכיבים תזונתיים שהאדם אינו מסוגל לעכל בעצמו. אולם אי קולי יכול להפוך לפתוגני כאשר הוא יוצא מהמעי דרך חור או קרע עקב ניתוח או כיב קיבה (אולקוס), ועובר לחלל הבטן. במקרה כזה נוצר זיהום בחלל הבטן העשוי להיות קטלני.

חיידקים נוספים הגורמים למחלות הם "חיידקים אופורטוניסטיים" (אופורטוניזם: ניצול הזדמנויות כדי להשיג את המטרה בכל האמצעים). חיידקים אלה מכונים חיידקים אופורטוניסטיים בגלל שהם "מנצלים" את מצבו הירוד של המאכסן. הם גורמים למחלות אך ורק באנשים שמערכת החיסון שלהם חלשה מסיבות שונות: גיל (פגים וילודים מצד אחד וקשישים מצד שני), מחלות (אייДС, סרטנים למיניהם, ומחלות כבד וכליות) ומאפייני התמכרות (מעשנים כבדים, שתיינים ומשתמשי סמים).

על פי מדד זה נוהגים לחלק את החיידקים הפתוגניים לשתי קבוצות:

- א. פתוגנים ראשוניים המסוגלים לגרום למחלה באנשים בריאים.
 - ב. פתוגנים משניים (או אופורטוניסטיים) המסוגלים לגרום למחלה רק במאכסנים בעלי מערכת חיסון ירודה או במצב לא שגרתי אחר.
- חשוב לציין שהחיידקים הפתוגניים, כמו כל יצור אחר, גדלים, מתרבים ומפיצים את הגנים שלהם. הנזקים שחיידקים אלה גורמים למאכסן מתרחשים תוך כדי מאמצי ההישרדות והרבייה שלהם. החיידקים הפתוגניים אינם "פועלים" במטרה לגרום נזק לגוף המאכסן.

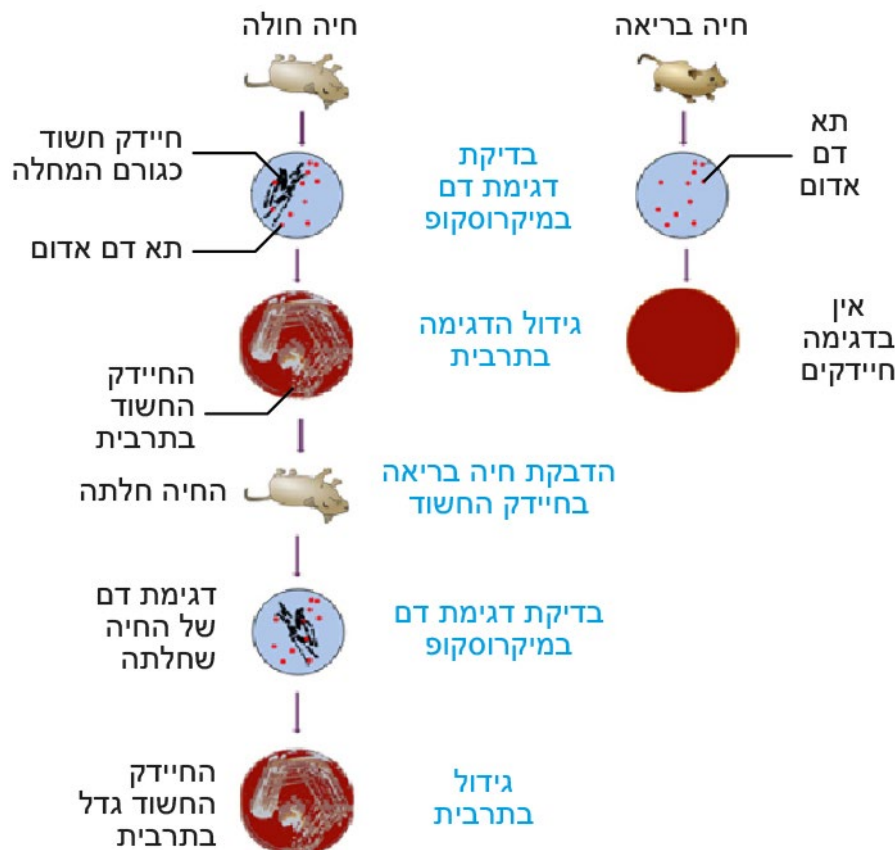
זיהוי חיידקים גורמי מחלות

רוברט קוך, רופא גרמני שחקר מגוון חיידקים גורמי מחלות, ובהם כולרה, גחלת ושחפת, הצליח להוכיח לראשונה בשנת 1884 כי חיידקים אחראים למחלות שונות, ועל כך זכה בפרס נובל ב-1905. עבודתו של קוך, שנבנתה על גבי היסודות שהניח לו אי פסטר, סיימה את הוויכוחים שנפוצו בזמנו בדבר תפקודם של חיידקים כגורמי מחלות. במסגרת עבודתו לגילוי הגורם למחלות השחפת והגחלת (אנתרקס), בשנת 1884, הציע קוך כללי עבודה אשר הפכו להיות הכללים המנחים בתהליך הזיהוי של גורמי מחלות. קוך ניסח ארבעה עקרונות המשמשים עד היום כדרך להוכיח שאורגניזם מסוים גורם למחלה מסוימת.

העקרונות של קוך

קוך קבע שכדי להוכיח שחיידק מסוים גורם למחלה צריכים להתקיים ארבעה עקרונות (איור ג-1) הידועים כ"פוסטולטים" של קוך:

1. החיידק חייב להימצא בכל הפרטים הסובלים מן המחלה, אולם לא בפרטים בריאים.
2. את החיידק שבודד מן החולה יש לגדל בתרבית במעבדה.
3. כשמזריקים את החיידק שגודל בתרבית הטהורה לחיה בריאה, עליו לגרום למופע קליני הדומה לזה של המחלה המקורית.
4. אותו חיידק חייב להיות מבודד שוב מחיית הניסוי החולה.



איור ג-1: בדיקת גורם המחלה על פי עקרונות קוך

By [Mike Jones] (Own work) [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>)], via [Wikimedia Commons](#)

קורך קבע את הכללים האלה כשהמודל שעמד לפניו היה מחלת השחפת. למזלו היה לו גם מודל מתאים בחזירי ים וכל התנאים שקבע התמלאו במלואם. אך קורך הבין במהרה את מגבלות הכללים שקבע, לאחר שהתברר לו שאפשר לבודד את החיידק הגורם למחלת הכולרה גם מאנשים בריאים, המכונים נשאים. התברר שמספר לא מבוטל של מחלות זיהומיות קיים במצב של נשאות. החיידק הגורם לכיב קיבה (אולקוס), למשל, נמצא אצל כ-30% מהאוכלוסייה, אך רק כ-10% מהאוכלוסייה חולים במחלה. התברר גם שלא תמיד החיידקים מעוררים בחיות ניסוי מחלה דומה לזו שבאדם, ולחלק מגורמי המחלה לא נמצאו חיות ניסוי מתאימות היכולות לשמש מודל למחלה. כמו כן התברר שהכלל השני אף הוא בעייתי במקרים שבהם אין יכולת לבודד את החיידקים ולגדלם בתרבית טהורה, כמו החיידקים הגורמים לעגבת והחיידקים הגורמים לצרעת.

כללי קורך מולקולריים

חלק מהבעיות שאינן מאפשרות שימוש בכללי קורך אפשר לפתור על ידי שימוש במודל מולקולרי. מודל מולקולרי של כללי קורך פורסם בשנת 1988, עם התפתחות השיטות לזיהוי, בידוד ושיבוט של גנים. במודל המולקולרי משתמשים בגנים הפתוגניים הנמצאים בזיהום ולא בחיידק הפתוגני עצמו. הכללים המולקולריים הם:

1. התכונה הפתוגנית הנחקרת צריכה להימצא בזנים האלימיים של החיידק וחסרה בזנים בלתי אלימיים של אותו חיידק.
2. הפתוגניות תקטן בעקבות פגיעה (מוטציה) בגן הפתוגני.
3. החלפת הגן המוטנטי בגן נורמלי תחזיר את הפתוגניות.
4. הגן הפתוגני צריך להתבטא ברמה מסוימת במהלך הזיהום והתפתחות המחלה.
5. נוגדנים או תאים של מערכת החיסון המכוונים נגד תוצר של הגן הפתוגני צריכים להגן על המאכסן.

פתוגניות של חיידקים

חיידקים פתוגניים אינם זקוקים לכשל חיסוני או לפגיעה על מנת לגרום לנו נזק. יש להם מנגנונים מפותחים המסייעים להם לעבור מחסומים פיזיים וביוכימיים של הגוף ומנגנונים המעוררים תגובות של המאכסן המאפשרות להם לשרוד ולהתרבות. לחיידק פתוגני יש בדרך כלל צירוף של חמש התכונות האלה:

- א. כושר לחדור לגוף.
- ב. כושר להיצמד לרקמות (לא תמיד).
- ג. עמידות לפעולת מערכת החיסון של הגוף.
- ד. כושר לחולל מחלה על ידי הפרעות בתפקוד התקין של הגוף.
- ה. כושר לצאת מהגוף ולהתפשט על ידי מעבר לגוף בריא.

חיידק אי קולי "ידידותי" שהתפתח לחיידק אלים

אי קולי הוא כרגיל חיידק סימביונטי החי במעי האדם, אולם חיידקי אי קולי פתוגניים הגורמים לשלשול דמי החלו להופיע לפתע בשנות השמונים של המאה העשרים. אחד מהזנים המסוכנים ביותר, H7:0157, הוא איום עולמי. בארצות הברית בלבד יש 75,000 חולים בכל שנה מזן זה של אי קולי, בדרך כלל מבשר או מתוצרי בשר מזוהמים. בשנת 2001 מדענים פיענחו את הגנום של חיידק זה ומצאו ש-1,387 גנים מתוך 5,416 של הזן הזה היו שונים מהגנים של הזן שאינו אלים. חלק גדול מהגנים השונים היו ממוקמים באזורים בכרומוזום שהיו בהם גנים של בקטריופאג'. מכאן הם הסיקו שחלק מהגנים האלה מקורם בבקטריופאג' והם הועברו בהעברה אופקית - בטרנסדוקציה. חלק מהגנים שנמצאו רק בזן האלים היו גנים המקודדים לתכונות פתוגניות.

הפרעות לתפקוד התקין של הגוף

גוף האדם מצויד באמצעי הגנה אשר מצד אחד תפקידם למנוע חדירה של פתוגנים, ומצד שני, אם חדרו פתוגנים לגוף, להילחם בהם ולפגוע בתפקודם. המחלות נובעות בחלקן מפעולת הפתוגן עצמו או חומרים שהוא מפריש, ובחלקן הן ביטוי למנגנוני ההגנה והחיסון שהגוף מפעיל.

חיידקים פתוגניים גורמים לזיהום ולנזק לרקמות בשלוש דרכים:

1. תקיפת תאי המאכסן וחיסולם באופן ישיר.

2. שחרור רעלנים.

3. הפעלת תגובה חיסונית.

תקיפת תאי המאכסן

רוב החיידקים הפתוגניים חודרים לנוזל הבין-תאי ומתרבים בו. חלק קטן מהחיידקים פיתחו מנגנונים המאפשרים להם לפלוש לתוך תאים כאמצעי הגנה נגד נוגדנים ונגד תאים בלעניים המתפקדים רק בסביבה חוץ-תאית. לדוגמה, חיידקי השיגלה (גורמי מחלת הדיזנטריה) וחיידקי הסלמונלה חודרים לתוך תאי האפיתל של דופן המעי ומתרבים בהם. הם הורסים תוך כדי כך את רקמת האפיתל וגורמים לשלשולים דלקתיים.

חיידקים המתרבים בתוך התא יכולים לגרום נזק בדרכים שונות. לעתים הנזק נעשה עוד בתהליך החדירה, כאשר אנזימים מנקבים את קרום התא. הנזק לתאים יכול להיות תוצאה של ניצול חומרי הזנה הדרושים לתא או להיגרם מהפרשת חומרי הפסולת של החיידקים. חיידקים התוקפים תאים גורמים נזקים מקומיים בלבד. הנזקים נגרמים במקום החדירה או במקומות שאליהם הצליח הפתוגן לפלוש.

שחרור רעלנים

במקרים רבים תופעות המחלה המתלוות לנוכחות פתוגנים נגרמות לא מעצם נוכחות החיידק הפולש עצמו, אלא מרעלנים. רעלנים (טוקסינים) הם חומרים רעילים המיוצרים על ידי פתוגנים. הרעלנים פוגעים בחומרים בתא וגורמים לשיבוש פעילות התאים. ברוב המחלות החיידקיות מעורבת פעילות רעלנים שהחיידקים מייצרים. רעלנים המופרשים במקום שבו נמצא הפתוגן יכולים לפעול גם על איברי מטרה רחוקים, לדוגמה, רעלן הטטנוס. הרעלנים שמייצרים החיידקים מסווגים לשתי קבוצות: אקסוטוקסינים ואנדוטוקסינים.

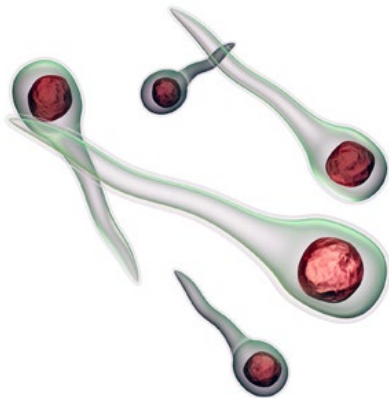
אקסוטוקסינים

אקסוטוקסינים הם חלבונים מסיסים המופרשים לסביבה שבה נמצא החיידק. הרעלנים המופרשים החוצה הם תוצרי חילוף החומרים של החיידק. הרעלנים מתפזרים בדיפוזיה או עם זרם הדם, ופועלים על אברי מטרה ייחודיים שונים. יש רעלנים המתקשרים לקולטנים של תאי עצב ומונעים את פעולתם התקינה של נירורטרנסמיטרים – רעלנים אלה עלולים לגרום לשיתוק (בוטוליזם) או להתכווצויות (טטנוס); יש הפועלים על תאי שריר הלב (דיפתריה); ויש הפועלים כאנזימים מפרקים הגורמים להרס והמסה של תאים. אקסוטוקסינים הם בין החומרים הרעילים ביותר המוכרים לנו. רעלן הטטנוס יכול לגרום למוות במינון הקטן מ-1 מיקרוגרם.

דוגמאות לשני אקסוטוקסינים הם הרעלנים של חיידקי הכולרה והטטנוס.

רעלן הכולרה. חיידק הכולרה חודר לגוף עם שתיית מים מזוהמים. הוא נע במערכת העיכול, וכאשר הוא מגיע אל המעי הדק, הוא מפריש רעלן הגורם למחלת הכולרה. התסמינים האופייניים למחלה הם הפרשת כמויות גדולות מאוד של צואה מימית (עד עשרה ליטרים ביום), הקאות, התכווצויות שרירים מלוות בכאב, ירידה בטמפרטורת הגוף, הלם והפסקת השתן. התמותה במקרים חמורים ובלתי מטופלים מגיעה לכ-50% ולמעלה מזה. סיבת המוות העיקרית היא איבוד נוזלים בעקבות השלשול וההקאה.

רעלן הכולרה נקשר אל קולטנים מיוחדים הנמצאים על פני תאי האפיתל בדופן המעי. הרעלן חודר אל תאי האפיתל ומשבשש בהם את הפרשת המלחים והנוזלים. כתוצאה מכך תאי המעי מפרישים כמויות גדולות של מלח ומים אל חלל המעי, ומחלל המעי יוצאים המים מהגוף כצואה מימית. גם כאשר החולה מקבל כמויות גדולות של מים בשתייה, המים לא נספגים בגלל שיבוש הפרשת המלחים והנוזלים בתאי אפיתל המעי.



איור ג-2 חיידקי טטנוס עם נבגים

רעלן הטטנוס. טטנוס היא מחלה קשה הנגרמת על ידי החיידק קלוסטרודיום טטני (איור ג-2), הנפוץ בקרקע, בהפרשות בעלי חיים, בצואת אדם ואפילו באבק הבית. החיידק הוא אנאירובי וחי רק בסביבה דלה בחמצן. כאשר הוא בסביבה עם חמצן, חיידק הטטנוס יוצר נבג שמאפשר לו להישאר במצב רדום לפרק זמן ארוך. החדירה לגוף נגרמת בדרך כלל על ידי זיהום של פצעים פתוחים בנבגים של החיידק. כל פציעה עלולה לגרום להדבקה אם אזור חשוף בא במגע עם הנבגים. כאשר הנבגים מגיעים לסביבה חסרת חמצן, הם חוזרים להיות חיידקים חיוניים, מתחלקים ומפרישים חומרים שונים, ובהם את הרעלן טטנוספסמין.

ברגע שהרעלן מופרש באזור הפצע המזוהם, הוא מתפזר דרך נוזלי הרקמה או זרם הדם. החיידק עצמו אינו פולש למקומות אחרים, והזיהום נשאר מוגבל למקום הכניסה בלבד, אולם הרעלן המופרש ממנו מגיע לכל חלקי הגוף. כאשר הרעלן מגיע לקצות העצבים, הוא נספג על ידי קרום תא העצב ומועבר דרך האקסונים והסינפסות אל מערכת העצבים המרכזית. בסינפסות המחברות קצות עצבים לשרירים תנועתיים הוא מעכב שחרור של נירורטרנסמיטרים מעכבים. נירורטרנסמיטרים אלה מרפים שרירים מכווצים. על ידי עיכוב פעילותם של הנירורטרנסמיטרים הרעלן גורם להתכווצויות נוקשות ומתמשכות של שרירים ולתופעות כגון לסת נעולה, התכווצות שרירי הפנים הנראית כחיוך לעגני ופרכוסים קשים, אשר לעתים קרובות מובילים לשברים בעצמות ולמוות בשל קושי נשימתי.

טטנוספסמין הוא אחד הרעלנים הקטלניים ביותר הידועים כיום. די ב-175 ננוגרם רעלן להריגת אדם שמשקלו 70 קילוגרם. התפקיד של הרעלן בחיידק אינו ברור, והסיבה שהחיידק מייצר אותו עדיין אינה ידועה.

האם חיידקים המייצרים רעלנים אלימים "כורתים את הענף שעליו הם יושבים"?

מדוע חיידקים כמו הכולרה והטטנוס מייצרים רעלנים כל כך אלימים הגורמים למחלה קשה ואף למוות של המאכסן? הרי בכך הם "כורתים את הענף שעליו הם יושבים".

עד לאחרונה הדעה הרווחת הייתה שהאבולוציה של היחסים בין מאכסן והטפילים החיים בתוכו מתפתחת בכיוון של יחסים מתונים שאינם ממיתים את המאכסן. דעה זו מבוססת על הרעיון שלפיו, לטפילים שאינם פוגעים במאכסנים שלהם יש הסיכוי הטוב ביותר לשרוד: הם שורדים מאחר שהמאכסנים שלהם שורדים. מקרים של אלימות קיצונית הממיתה את המאכסן נותרו ללא הסבר. לאחרונה חוקרים אחדים הגיעו למסקנה שונה. לדעתם הכוח המניע את האבולוציה של יחסי מאכסן-טפיל הוא הצורך של הטפילים להפיץ את הגנים שלהם בצורה היעילה ביותר. במקרים מסוימים המתת המאכסן או פגיעה קשה בו מהווה יתרון לטפיל.

במקרה של חיידקים הגורמים לשלשול נראה לכאורה שהפתוגן פוגע בעצמו מאחר שהוא עוזב את המאכסן עם השלשול. ויותר מכך, במקרים של שלשול קשה, כמו בטיפוס המעיים, כולרה ודיזנטריה, החולה מרותק למיטה ואינו מפיץ את החיידק. אך מסתבר שהשלשול אמנם פוגע בפתוגן, אולם בדרך אחרת הוא מסייע להפצתו. החיידקים הגורמים לשלשול חיים במים. החיידקים הפתוגניים מגיעים אל מקורות מים עם השלשול ומופצים בעזרת מערכות מים לשתיה. אם המים המזוהמים יגיעו למקור של מי שתייה, הרי שחולה, אפילו אם הוא מרותק למיטה, יכול להדביק אנשים רבים.

הוכחה לתאוריה זו התקבלה עם הירידה באלימות חיידקי כולרה לאחר טיהור מי שתייה במקומות שונים בעולם. מחקר שבדק טיהור מים שיטתי של מקורות מים בהודו מצא שככל שהמים היו מטוהרים יותר כך נמצאו פחות זנים אלימים. לעומת זאת, בסרי לנקה תהליך טיהור המים התעכב והחל שנים לאחר הודו. ואכן בשנות המחקר שלפני טיהור המים לא נמצאה שם ירידה במספר הזנים האלימים של כולרה.

אנדוטוקסינים

סוג אחר של רעלנים הם אנדוטוקסינים. אנדוטוקסין הוא רעלן הנמצא בדופן של חיידקים מסוימים (חיידקים גראם-שליליים). בניגוד לאקסוטוקסין, אשר מופרש על ידי החיידק בעודו חי, האנדוטוקסין משוחרר בעיקר לאחר שהחיידק מת. ובניגוד לאקסוטוקסינים, שפעולתם ייחודית, האנדוטוקסינים מסוגלים לפעול על טווח רחב של רקמות. השפעותיהם הבולטות הן: העלאת הטמפרטורה של הגוף, השראת תגובות אלרגיות, דלקות מקומיות ובמקרים קשים אף הלם.

הפעלת תגובה חיסונית

כאמור, הנזק הנגרם במחלה יכול להיות תוצאה ישירה של פעילות החיידק, אך יכול להיות גם עקיף עקב תגובות של מערכת החיסון. חלק מהתסמינים הנלווים למחלות זיהומיות הם ביטויים לפעילות של מערכת החיסון או תוצאות לוואי של תגובת החיסון. תגובת מערכת החיסון הנפוצה ביותר, המופעלת על ידי חיידקים פתוגניים, היא הדלקת. הדלקת מתבטאת בדרך כלל בהצטברות נוזלים היוצאים מכלי הדם ולכן היא מלווה בנפיחות, באדמומיות ובכאב שנובע מכך שהרקמה הנפוחה לוחצת על קצות העצבים וגורמת כאב. נוסף על כך, תאי הרקמה הפגועה משחררים חומרים כמו סרוטונין. כאשר חומרים אלה באים במגע עם קצות העצבים שברקמה, הם גורמים כאב. הדלקת מלווה בדרך כלל בעלייה של טמפרטורת הרקמה שנפגעה. אולם לעתים עולה גם טמפרטורת הגוף כולו. הדלקת משמשת "עזרה ראשונה" לגוף, בטרם יתפשט הזיהום בדם, אולם כאמור היא כרוכה בכאבים ובעליית טמפרטורת הגוף.

פעילות: סיפורו של מחקר – על גילוי החיידק הליקובקטר פילורי

קראו וענו על השאלות הנלוות.

כיב קיבה (או אולקוס בלשון העם) הוא פצע בקיבה הגורם לכאבים עזים, לצרבות ובמקרים חמורים לדימומים מסכני חיים. עד שנות השמונים היה מקובל על רוב החוקרים שעודף חומציות בקיבה הוא הגורם לכיב.

רובין וורן (Robin Warren), פתולוג שעבד בבית חולים בעיר פרתי באוסטרליה, בחן רקמות מקיבה של חולים בכיב קיבה. בשנת 1979 מצא וורן חיידקים סלילניים שלא הכיר קודם, בביופסיה שנלקחה מהחלק התחתון של חולה בכיב קיבה. לאחר בדיקת דגימות רבות הוא הבחין בהימצאותו של החיידק הסלילני באותו מקום אצל חולים רבים הסובלים מכיב קיבה. וורן גילה כי קיים תהליך דלקתי ברירית הקיבה, במקום שבו נמצאים החיידקים. ב-1981 פנה וורן אל בארי מרשל (Barry Marshal), מתמחה צעיר בבית החולים שבו עבד, והציג בפניו את החיידק. בניגוד לרוב מדעני הממסד הרפואי, מרשל לא דחה על הסף את רעיונו של וורן שייטכן כי קיים קשר בין הימצאות החיידק לבין המחלה. התעניינות מרשל בממצאיו של וורן הובילה לשיתוף פעולה ממושך בין השניים במחקר על הקשר בין החיידק לכיב הקיבה.

תחילה הם ניסו לגדל את החיידקים מביופסיות של חולים. הם זרעו את החיידקים על מצע גידול בצלחות תרבית והדגירו אותם בטמפרטורה של 37°C במשך כ-48 שעות. מאחר שלא ראו צמיחה של חיידקים, השליכו את הצלחות. כך חלפו כשנתיים, ואז, כמו בהרבה מצבים אחרים, התמזל מזלם בעקבות תקלה: לאחר חופשת חג הפסחא של 1982, שבעטייה הושארו הצלחות באינקובטור במשך חמישה ימים, נראתה סוף-סוף צמיחת מושבות על הצלחות.

לא חלף זמן רב עד שצמד המדענים ביצעו בדיקות אנדוסקופיות לבחינת רקמות מערכת העיכול של חולים בכיב ובדלקת, וכן להימצאות החיידקים הסלילניים. ממצאי המחקר מובאים בטבלה ג-1. התברר כי החיידק, שזכה לשם "הליקובקטר פילורי", מצוי כמעט בכל האנשים שסבלו מכיב בקיבה או בתריסריון. החוקרים הסיקו שהחיידק הוא גורם המחלה.

טבלה ג-1: הקשר בין חיידקי הליקובקטר למחלות במערכת העיכול

מחלות מערכת העיכול	מספר חולים	חולים עם חיידקי הליקובקטר
כיב קיבה	22	18 (77%)
כיב תריסריון	13	13 (100%)
דלקת בקיבה	42	23 (55%)
דלקת בתריסריון	17	9 (53%)
נורמלי (בריא)	16	8 (50%)

אולם באותה עת עדיין הקהילה המדעית הייתה ספקנית באשר לממצאים, ולא אימצה את התגלית. מדענים ורופאים ממסדיים התייחסו אל הממצאים כאל קוריוז. הם לא האמינו שחיידקים יכולים לחיות בסביבה החומצית של הקיבה, וטענו שמקור החיידקים הוא בזיהום משני שנגרם בתהליך המחקר. עד לאותה תקופה הייתה הדעה הרווחת שהקיבה היא סטרילית וכי הגורמים לכיב – שנגרם כתוצאה מהפרשת יתר של חומצה בקיבה – הם נפשיים וסביבתיים. גם חברות התרופות הביעו התנגדות אגרסיבית לממצאים. הגילוי החדשני איים על שוק התרופות העצום שסיפק תרופות לאוכלוסייה ענקית של חולי כיב לאורך כל תקופת חייהם. כיב הקיבה הוגדר כמחלה פסיכוסומטית, שהטיפול בה היה ממושך ונעשה בעזרת תרופות הרגעה ותרופות להורדת חומציות הקיבה. התרופות גרמו הקלה, אבל עם הפסקתן חזרו התסמינים במאה אחוז של המקרים.

אבל וורן ומרשל לא ויתרו. הם המשיכו לנסות לשכנע את העולם המדעי שהאשם בכיב הקיבה נעוץ בחיידק הליקובקטר פילורי. כזכור, על פי עקרונות קוך, כדי להוכיח שגורם מחלה הוא חיידק יש להדביק בגורם המחלה חיות ניסוי שנוצרת בהן מחלה המשמשת מחלת מודל למחלה באדם. אולם במקרה זה התברר שלא נמצאה חיית ניסוי הרגישה להליקובקטר. מרשל החליט להפוך לחיית ניסוי בעצמו כדי להוכיח את נכונות ההשערה. ב-1984, לאחר שנלקחו דגימות מקיבתו של מרשל ונמצאו ללא דלקת ונקיות מחיידקי הליקובקטר, גמע מרשל תרבית של חיידקי הליקובקטר פילורי. החיידקים נלקחו מביופסיה של חולה בכיב קיבה. לאחר כשבוע החלו להופיע אצל מרשל תסמינים של דלקת בקיבה. במהלך המחלה הוא עבר אנדוסקופיה (הסתכלות ישירה לחלל הקיבה), שבמהלכה נלקחה דגימת ביופסיה מקיבתו ובודדו ממנה חיידקי הליקובקטר פילורי הזחים לאלה שבלע. ביום ה-13 נטל מרשל תרופות אנטיביוטיות לטיפול נגד ההליקובקטר. הדלקת ותסמיני המחלה נעלמו, ובבדיקה אנדוסקופית לא נמצאו חיידקים. הניסוי וממצאיו, חוללו סערה תקשורתית.

הגילויים השונים שחיידקי הליקובקטר הם הגורמים למחלות קיבה מסוימות סללו את הדרך, ורק מ-1994 זכו החוקרים להכרה של הממסד הרפואי בממצאים. כיום מוסכם ללא כל עוררין, ובניגוד לכל מה שהיה מקובל בעבר, כי החיידק הליקובקטר פילורי הוא גורם ראשוני והכרחי ביצירת כיב קיבה. המקרים שבהם נוצר כיב קיבה ללא נוכחות חיידקים הם כתוצאה מתופעת לוואי של תרופות הפוגעות באופן ישיר בדופן הקיבה, והריפוי נותר כשהיה לפני גילויים של וורן ומרשל: תרופות להקלה וניתוח לסילוק הכיב.

בשנת 2005 זכו וורן ומרשל בפרס נובל לפיזיולוגיה ורפואה על הגילוי והוכחת הקשר בין החיידק למחלה. חברי ועדת פרס נובל כתבו: "הודות לתגלית החלוצית של וורן ומרשל, מחלת כיב הקיבה כבר אינה כרונית ומגבילה, אלא כזו הניתנת לריפוי בעזרת נטילת אנטיביוטיקה לתקופה קצרה ומעכבי הפרשת חומצת קיבה". בהכרזה על הזכייה בנובל נרמזה, בלשון נקייה, ביקורת נגד הממסד הרפואי בהתייחסות לדבקות ולנחישות שהציגו מרשל וורן לאורך כל הדרך ביכולתם לקרוא תיגר על הדוגמות המקובעות והמושרשות ולהיאבק בהן.

הליקובקטר פילורי – תעודת זהות

במחקר שנמשך עוד שני עשורים הצליחו וורן ומרשל וחוקרים נוספים לזהות את התכונות המיוחדות של החיידק הליקובקטר פילורי המקנות לו את הפתוגניות.



איור ג-3: הליקובקטר פילורי

הליקובקטר פילורי הוא חיידק סלילני בעל שוטונים (איור ג-3). הוא גדל היטב בריכוזים נמוכים של חמצן. תכונה זו היא המעכבת את גידולו בסביבה אווירנית. בניגוד לסברה הרווחת, החיידק אינו יכול לחיות בסביבות חומציות. הוא מצויד בציצית המורכבת מ-4-7 שוטונים, המסייעים לו לחדור מבעד לשכבה הרירית של הקיבה ולהגיע לאזור התת-רירי שבו ה-pH פחות חומצי. גם בשכבה הרירית הוא מצליח להקטין את רמת החומציות. הוא עושה זאת בעזרת האנזים אוראז שהוא מפריש, ואשר מפרק אוריאה לאמוניה בסביבתו הקרובה וכך דרגת ה-pH קרובה ל-6.

נוסף על התמודדות עם רמת החומציות, החיידק הליקובקטר פילורי מתמודד גם עם תנועות ההתכווצות של הקיבה. בעזרת השוטונים הוא נספח אל קולטנים שעל פני השטח של תאי האפיתל, המצויים מתחת לשכבה הרירית. קישור זה מאפשר את השתרשותו של החיידק ואחיזתו במקום למרות תנועות ההתכווצות של הקיבה.

הליקובקטר פילורי מפריש שני סוגי רעלנים. הרעלן החלבוני VacA גורם להתרופפות הקשרים הבין-תאיים ברקמת תאי החיפוי של הקיבה, ומאפשר לחידק לחדור ביניהם. רעלן זה מגביר גם את החדירות של דופנות התאים למולקולות של סוכרים (כמו מניטול וסוכרוז) ושל יונים (כמו ברזל) החיוניים לגידול. הרעלן החלבוני CagA מעורר את מערכת החיסון לפעילות. באזור הפרשת הרעלן נוצר זיהום המעורר תגובה דלקתית. התגובה הדלקתית מתפתחת לדלקת כרונית בקיבה ובתריסריון. הדלקת הכרונית זורעת מסביבה הרס ופוגעת ברקמה הרירית. החומצות החריפות שבתוך הקיבה והתריסריון מכרסמות ברקמה המוחלשת וכך נוצר כיב - פצע פתוח ברקמה הרירית.

הידבקות בחיידק מתרחשת ככל הנראה בגיל צעיר, על פי רוב עד גיל עשר, והחיידק נשאר במערכת העיכול לכל החיים. כשני שלישים מאוכלוסיית העולם נגועים בחיידק. אנשים הנדבקים בחיידקים חולים לרוב בדרגה זו או אחרת של דלקת קיבה (gastritis), שברוב המקרים היא חסרת תסמינים. ואולם אצל כ-15% מהנשאים הדלקת עלולה להתפתח לכיב קיבה או לכיב תריסריון (כיב פפטי). התסמין המרכזי של מחלת הכיב הפפטי הוא כאב בטן שנגרם כתוצאה מכך שהכיב בא במגע עם החומצה המופרשת בקיבה. יש כיבים שנגרמים מתרופות. התרופות השכיחות ביותר הגורמות לכיבים הן סוגים מסוימים של משככי כאבים כמו אספירין, נקסין ואיבופן.

שאלות

1. התבוננו בממצאים המובאים בטבלה ג-1:
 - א. מהו אחוז חולי כיב קיבה שלא נמצא אצלם החיידק? כיצד אפשר להסביר זאת?
 - ב. כיצד הממצאים תומכים בהשערתם של וורן ומרשל?
 - ג. כיצד אפשר להסביר שב-50% מהבדיקות הנורמליות (ללא כיב או דלקת) נמצאו חיידקי הליקובקטר?
2. כדי להוכיח שחיידק כלשהו גורם למחלה קבע קוך ארבעה חוקים שצריכים להתקיים (ראו עמ' 26). האם וורן ומרשל הוכיחו שהליקובקטר גורם לכיב קיבה לפי ארבעת החוקים? אם כן, הראו כיצד הוכיחו כל אחד מהחוקים. אם לא, הראו היכן חסרה ההוכחה.
3. ציינו לפחות ארבעה גורמים שהקשו על וורן ומרשל להוכיח שהליקובקטר גורם לכיב קיבה ותריסריון. התייחסו לקשיים הקשורים בחיידק עצמו ולקשיים שאינם קשורים בחיידק.
4. לידע מדעי שנבנה יש אופי מיוחד. הדגימו בעזרת הידע המדעי שנבנה במחקר על הגורמים למחלת כיב קיבה את האפיונים האלה:
 - א. לידע מדעי יש אופי זמני והוא נתון לשינויים.
 - ב. לידע מדעי יש אופי אמפירי (ידע מדעי מתבסס בעיקר על תצפיות ועל הוכחות ניסיוניות).
 - ג. לידע מדעי יש אופי פרשני.
 - ד. ידע מדעי הוא מוגבל.
 - ה. ידע מדעי מושפע מגורמים חברתיים.
5. אילו תכונות מקנות להליקובקטר פילורי את הפתוגניות שלו?



חסימת היצמדות חיידקים כגישה למניעת זיהומים

לאור כל היתרונות שמשיגים החיידקים כתוצאה מהיצמדותם לקרום התא התעניינו בכמה מעבדות בעולם בפיתוח שיטות למניעת זיהומי חיידקים על ידי עיכוב היצמדותם לקרום התא.

חיידקי שחפת מתחבאים בתאי גזע בנישות בעלות חמצן נמוך של מח העצם

תאי הגזע שלנו נמצאים באזור הדל בחמצן, כדי לברוח ממערכת החיסון ולהצליח ליצור את עצמם מחדש בכל פעם. נראה כי חיידק השחפת, כמו תאי סרטן, מסתתר באזור דל בחמצן.

החיידק, המלפפון והפניקה

חיידק אי קולי H4:0104 הוא האחראי כנראה לזיהום שהתפשט במהירות בגרמניה בקיץ 2011 וממנה למדינות אחרות. הרעלן המפריש זן זה של החיידק הוא מסוכן ביותר וגרם למוות של אנשים.

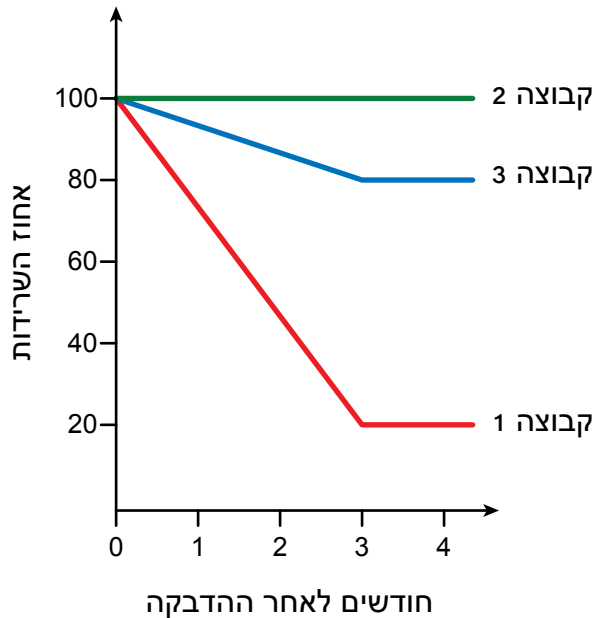
חוקרים ישראליים הצליחו לפענח את קוד הפעולה של החיידק הטורף

באוניברסיטה העברית גילו מה הופך את הסטרפטוקוקוס מחיידק "ידידותי" לחיידק אלים וקטלני במיוחד.

שאלות

1. לא כל חדירה של חיידק פתוגני לגוף גורמת מחלה. הסבירו מדוע.
2. חיידקים מסוימים גורמים נזק גם לאחר מותם. כיצד?
3. לעתים אפשר לראות קופסת שימורים נפוחה. קופסה כזו חשודה כנגועה בבוטוליזם. זהו רעלן המופרש מהחיידק קלוסטרידיום בוטולינום וגורם להרעלה מסוכנת. צריכת המזון הנגוע גורמת להקאות ולשיתוק הפוגע בשרירי העין ובראייה, מתפשט לשרירים אחרים ולבסוף מגיע לריאות וגורם חנק. לחיידק הבוטוליזם יש צורת מתג, הוא אנאירובי, והוא מצוי באופן טבעי בקרקע. החיידק יוצר נבגים העמידים מאוד לחום.
 - א. שערו מדוע קופסת השימורים מתנפחת.
 - ב. כיצד הגיע חיידק הבוטוליזם אל קופסת השימורים?
 - ג. כיצד, לדעתכם, שרדו חיידקי הבוטוליזם בקופסת השימורים, ומאוחר יותר גם התפתחו בה למרות תהליכי העיקור הננקטים בתעשיית שימורי המזון?
 - ד. מה הן תכונות החיידק המאפשרות לו להתפתח בקופסת שימורים?
 - ה. כיצד אפשר למנוע התפתחות בוטוליזם בקופסת שימורים?
 - ו. אילו בדיקות אפשר לערוך כדי לזהות נוכחות חיידק בקופסת שימורים?
4. בשנת 1882 זיהה הרופא הגרמני קוך את החיידק טוברקולוזיס כגורם מחלת השחפת, וב-1905 קיבל על ממצאיו פרס נובל. למרות הגילוי עדיין התנהל ויכוח בין חוקרים באשר למקורות התחלואה בשחפת. אסכולה אחת טענה כי תנאי הסביבה גורמים לשחפת, וזאת בהתבסס על תפוצה גבוהה של המחלה בשכבות אוכלוסייה עניות. תנאי החיים של המוני הפועלים בערי מערב אירופה לאחר המהפכה התעשייתית היו קשים ממש. משפחות גדולות שוכנו בצפיפות בבתים בתנאי היגיינה קשים, ללא אוורור ראוי וללא תאורה הולמת. מחלת השחפת פשטה בין הדיירים והפילה חללים רבים. האסכולה השנייה טענה כי מדובר בחיידק. המקור הזיהומי של המחלה הוכח בשנת 1886, כאשר הרופא הצעיר אדוארד טרודו (Edward Livingston Trudeau) ערך ניסוי בשלוש קבוצות ארנבות:

- קבוצה 1 הודבקה בחיידק החשוד כגורם המחלה והוחזקה בצפיפות ובתנאים גרועים;
 קבוצה 2 הוחזקה באותם תנאים גרועים אך לא הודבקה בחיידק;
 קבוצה 3 הודבקה בחיידק והוחזקה בתנאים טובים.
 תוצאות הניסוי מובאות באיור ג-4.



איור ג-4: אחוז השרידות של ארנבות שהודבקו בחיידק השחפת

- א. מהי שאלת המחקר בניסוי המתואר?
- ב. תארו את תוצאות הניסוי.
- ג. מהו גורם המחלה לפי תוצאות הניסוי? הסבירו.
- ד. האם תוצאות הניסוי מסבירות את התפוצה הגבוהה של המחלה באוכלוסיות עניות שחיו בערים הגדולות במערב אירופה? הסבירו.
- ה. בעקבות הניסוי המליץ טרודו על טיפול במחלה בעזרת הרבה שמש, מזון טוב ואוויר צח. הסבירו מדוע.
- ו. מהו המשתנה התלוי בניסוי?
- ז. רשמו את כל המשתנים הבלתי תלויים שיכולים להשפיע על תוצאות הניסוי.
- ח. בחרו אחד מהמשתנים הבלתי תלויים שרשמתם ותכננו ניסוי דומה לניסוי של טרודו שיבדוק את השפעתו.
- ט. מהי שאלת המחקר בניסוי שתכננתם?
- י. רשמו את השערת המחקר ואת התוצאות הצפויות.

פרק ד. אנטיביוטיקה

אנטיביוטיקה היא שם כללי לקבוצת חומרים הגורמים למותם או להפסקת גדילתם של חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים. בעבר התייחס המונח לחומרים טבעיים בלבד. מקורן של רוב התרופות האנטיביוטיות היה בחומרים שיוצרו באופן טבעי על ידי פטריות וחיידקים החיים בקרקע כאמצעי להילחם במיקרואורגניזמים אחרים הגדלים בסביבתם. כיום קיימות גם תרופות אנטיביוטיות סינתטיות. משתמשים בחומרים אנטיביוטיים כדי לטפל במחלות זיהומיות או כדי למנוע הדבקה בהן. מאז גילוי האנטיביוטיקה בשנות הארבעים ניצלו מיליוני אנשים בעולם ממחלות זיהומיות שנגרמו על ידי חיידקים.

מנגנוני הפעולה של אנטיביוטיקה

לכל חומר אנטיביוטי צורת פעולה ייחודית, הפעילה נגד חיידקים מסוימים ואינה פעילה נגד חיידקים אחרים. זהו "טווח הפעולה" של התרופה האנטיביוטית.

יש כמה וכמה סוגים של תרופות אנטיביוטיות כנגד חיידקים. התכונה המשותפת לכל התרופות הללו היא שרעילותן בררנית; התרופה האנטיביוטית פוגעת רק בתאי החיידקים, ולא בתאים של המאכסן. אנטיביוטיקה היא בעצם רעל. הבעיה היא שחומרים רבים הרעילים לחיידקים רעילים גם לנו. אקונומיקה, למשל, יעילה מאוד בהשמדת חיידקים, אבל אי אפשר לתת אותה לחולים. תרופה אנטיביוטית תוקפת את החיידק במקום שבו הוא שונה מהאדם. הבעיה הניצבת בפני המדענים היא מורכבת – עליהם למצוא דרך לפגוע בחיידקים מחוללי המחלות בלי להזיק לאדם שבגופו הם נמצאים, ואם אפשר, גם בלי להזיק לחיידקים הסימביוטיים שאינם מזיקים לנו, כמו חיידקי המעיין למשל.

בררנות זאת קיימת כאשר אתר המטרה של החומר האנטיביוטי בתא החיידקי שונה מזה של התא המאכסן או לא קיים בו כלל. כך למשל חומרים אנטיביוטיים מקבוצת הפניצילינים מפריעים לייצור דופן החיידק, הבנויה מפפטידוגליקן. רוב התאים האוקריוטיים הם חסרי דופן, וכשיש דופן תא (בפטריות ובצמחים), היא אינה בנויה מפפטידוגליקן. הסטרפטומיצין, למשל, מפריע לפעולת הריבוזומים החיידקיים אך אינו משפיע על הריבוזומים האוקריוטיים השונים במבנה שלהם.

אפשר לחלק את החומרים האנטיביוטיים לקבוצות לפי התהליך שהם משבשים:

- פגיעה בייצור דופן החיידק.
- פגיעה בייצור החלבונים.
- פגיעה בשכפול ה-DNA.

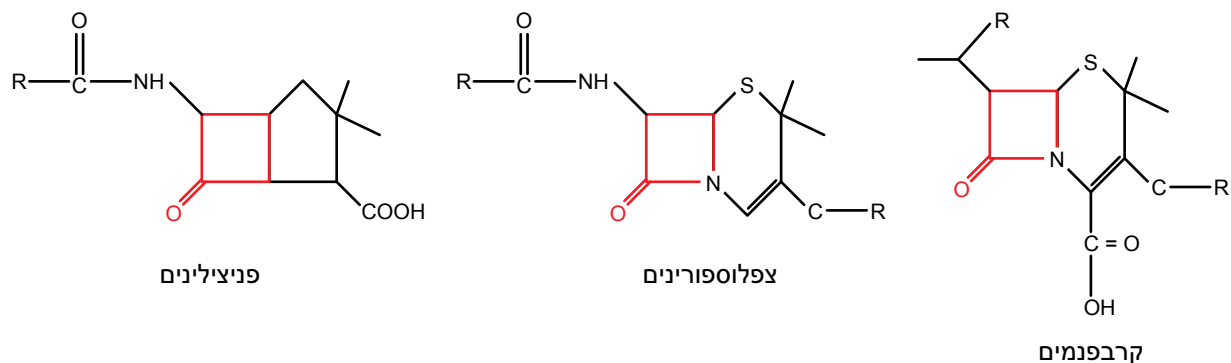
פגיעה בייצור דופן החיידק

אנטיביוטיקה המעכבת את בניית דופן החיידק גורמת לכך שבעקבות פגיעה בדופן, בסביבה היפוטונית המים חודרים לתוך תא החיידק באוסמוזה, דבר הגורם לכך שתא החיידק מתפוצץ ומת. החומרים האנטיביוטיים המעכבים את בניית דופן תא החיידק עושים זאת על ידי שיבוש בניית מולקולות הפפטידוגליקן. הפפטידוגליקן הוא הרכיב המבני העיקרי בדופן התא של חיידק, והוא המקנה לתא את צורתו ואת חוזקו. רכיב זה הוא ייחודי לתאי החיידקים ולכן פגיעה בו תפגע רק בתאי החיידק ולא בתאי המאכסן.

חשוב לציין שחומרים אנטיביוטיים המעכבים את בניית דופן החיידק פוגעים אך ורק בחיידקים גדלים ומתחלקים – אז מתקיימת סינתזה פעילה של דופן. חיידקים שאינם מתחלקים ושלא מתרחשת בהם סינתזה דופן אינם מושפעים מהאנטיביוטיקה.

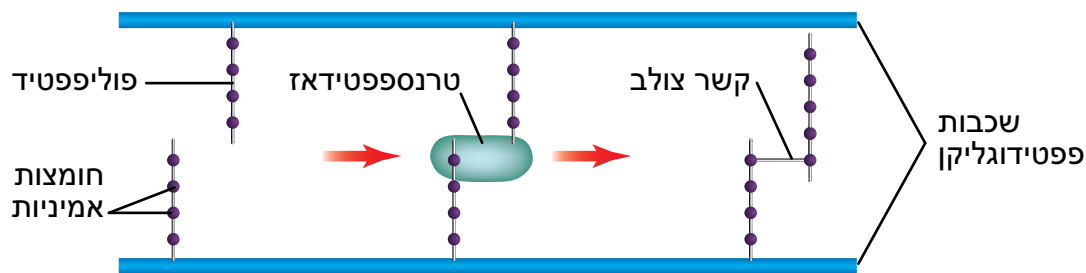
החומרים האנטיביוטיים העיקריים הפוגעים בדופן החיידק הם מקבוצת הבטא-לקטאם. חומרים אלה כוללים במבנה שלהם טבעת בטא-לקטאם שהיא אחראית לפעולה האנטיביוטית. הם מיוצגים על ידי הפניצילינים

והצפלוספורינים המופקים משני סוגי פטריות: פניציליום וצפלוספוריום (בהתאמה), ועל ידי הקרבפנמים (איור ד-1).



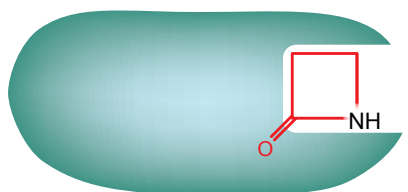
איור ד-1: מבנה כימי של חומרים אנטיביוטיים מקבוצת הבטא-לקטאם. טבעת בטא-לקטאם צבועה באדום.

דופן התא היא מבנה קשיח הנוצר מחוץ לקרום התא. הדופן בנויה משכבות של מולקולות פפטידוגליקן. הפפטידוגליקן הוא פולימר המורכב משרשרות ארוכות של רב-סוכרים הקשורות ביניהן באמצעות פוליפפטידים. כל שכבה קשורה לשכבה הסמוכה בקשרים צולבים המקנים חוזק למבנה הדופן. האנזים טרנספפטידאז יוצר את הקשרים הצולבים על ידי חיבור חומצות אמיניות בשני פוליפפטידים סמוכים (איור ד-2). הקשירה נעשית באתר הפעיל של האנזים.



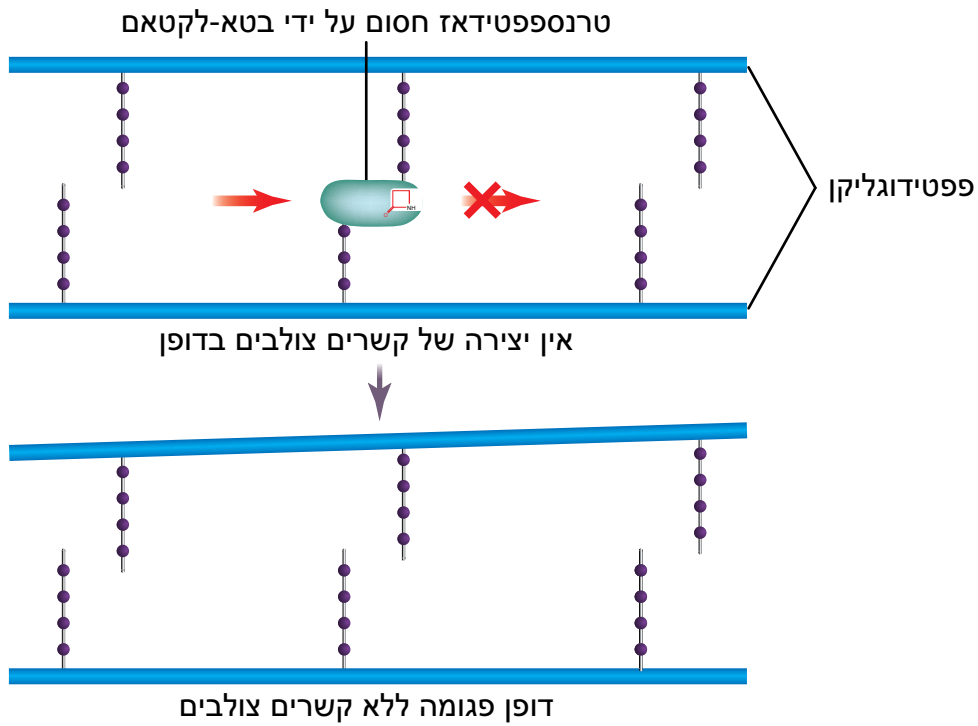
איור ד-2: יצירת קשרים צולבים בדופן תא החיידק על ידי טרנספפטידאז

טבעת הבטא-לקטאם נקשרת לאתר הפעיל באנזים טרנספפטידאז וחוסמת אותו (איור ד-3).



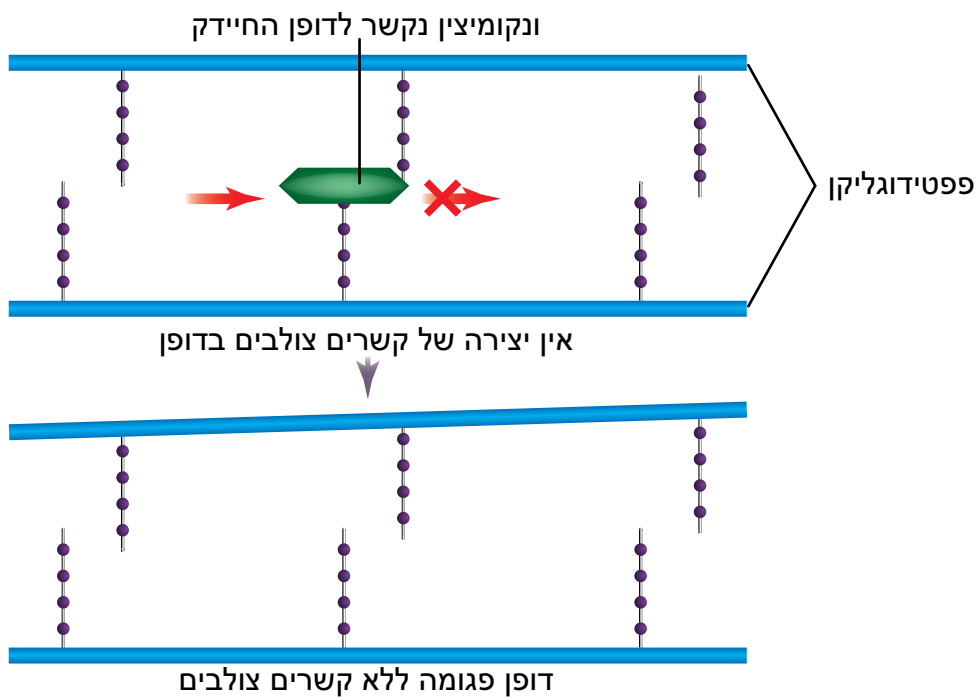
איור ד-3: טבעת בטא-לקטאם נקשרת לאתר הפעיל של טרנספפטידאז

חומרים אנטיביוטיים מקבוצת הבטא-לקטאם הם מתחרים חזקים וקושרים את האנזים אליהם באופן בלתי הפיך. האנזים הקשור לאנטיביוטיקה לא יכול להיקשר לסובסטרט שלו ופעולת יצירת הקשרים הצולבים נפסקת (איור ד-4). כתוצאה מכך, כאשר חודרים מים בסביבה היפוטונית לתא החיידק, הדופן הפגומה ללא הקשרים הצולבים, אינה עומדת בעומס והחיידקים מתפוצצים.



איור ד-4: עיכוב יצירת הקשרים הצולבים על ידי אנטיביוטיקה מקבוצת בטא-לקטאם

ונקומיצין מונע אף הוא יצירה של קשרים צולבים, אך במקום להיקשר לאנזים הוא נקשר לאתר המטרה של האנזים, כלומר - לדופן עצמה. הונקומיצין נקשר לאתר המטרה בקשר חזק מאוד ובשל גודלו מונע גישה של הטרנספפטידאז וכך מונע את יצירת הקשרים הצולבים (איור ד-5)



איור ד-5: מנגנון הפעולה של ונקומיצין



בניית דופן תא החיידק ומנגנוני הפעולה של פניצילין ושל ונקומיצין

אנימציה המסבירה את אופן בניית דופן תא החיידק ואת מנגנון הפעולה של התרופות האנטיביוטיות פניצילין וונקומיצין. אין תרגום לעברית.

פניצילין

ההערכה היא כי מאז המצאתו הציל הפניצילין את חייהם של כחמישים מיליון בני אדם. למרות כל זאת, מסביר הווארד פלוריי כי לא הדחף להציל את חייהם של המוני בני אדם הניע את צוות המחקר. "זה היה תרגיל מדעי מעניין, ובגלל שהיה לו שימוש מסוים ברפואה נתן גם סיפוק, אבל לא הייתה זו הסיבה שבגללה התחלנו בעבודה".

פגיעה בייצור החלבונים

הרבה תרופות אנטיביוטיות המוכרות כיום פועלות כנגד ייצור החלבונים בתאי החיידקים. רובן מצליחות לשתק את ייצור החלבונים הודות לכך שהן נצמדות אל הריבוזומים ופוגעות בתהליך תרגום RNA-שליח לחלבון. דוגמה לחומרים אנטיביוטיים מקבוצה זו: כלורמפניקול, סטרפטומיצין, אריתרומיצין וטרציקלינים.

אנטיביוטיקה הפוגעת ברכיבים שונים של מערכת ייצור החלבון מונעת התפתחות וגדילה של חיידקים, על ידי פגיעה בייצור אנזימים וחלבונים החיוניים להתפתחות וביצוע תהליכים בחיידק. הודות לשוני במבנה הריבוזומים בחיידקים בהשוואה לריבוזומים ביצורים אאוקריוטיים אפשר לפגוע בייצור החלבונים בחיידקים בלי לפגוע בייצור החלבונים באדם או בבעלי חיים מאכסנים אחרים. גילוי מבנה הריבוזום של חיידקים איפשר לחקור את פעולתן של תרופות אנטיביוטיות הפוגעות בפעילות הריבוזום.

עבודתה של עדה יונת איפשרה לפענח ולהבין את מנגנון הפעולה של חמש תרופות אנטיביוטיות

על בסיס הכרת מבנה הריבוזום, הישג שזיכה את פרופ' עדה יונת בפרס נובל לשנת 2009, החליטו פרופ' יונת וקבוצת המחקר שלה ממכון ויצמן למדע לנסות ולגלות כיצד תרופות אנטיביוטיות שונות נקשרות לריבוזום החיידק ומשתקות אותו. לשם כך הם הכינו גבישים של יחידות מבנה מסוימות של ריבוזומים מחיידקים שטופלו בכל פעם באחת מחמש התרופות האנטיביוטיות הידועות. המדענים פיענחו את המבנה המרחבי של יחידות הריבוזום המרכיבות את הגבישים, באמצעות הפצה של הגבישים בקרני X ומעקב אחר פיזור הקרינה שפגעה בגביש - טכנולוגיה הקרויה קריסטלוגרפיה בקרני X. בשיטה זו הצליחו המדענים להבחין במולקולות של התרופות האנטיביוטיות כשהן צמודות לאתרי הפעילות של הריבוזום באופן שמסכל את פעולתו התקינה.

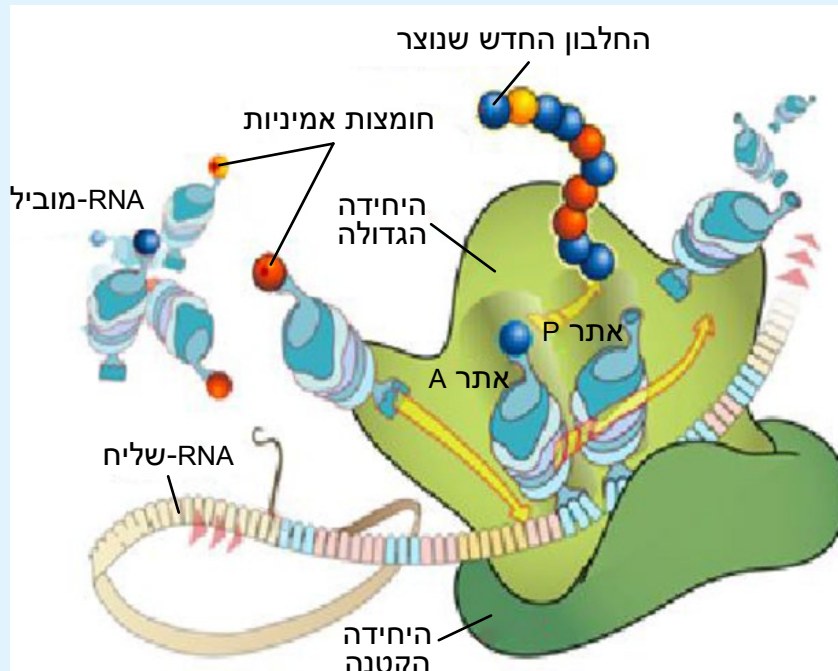
מגזין מכון ויצמן, 7 באוקטובר 2009

כדי להבין כיצד חומרים אנטיביוטיים פוגעים בייצור החלבון ניזכר בתהליך תרגום RNA-שליח לחלבון המתרחש בריבוזום.

תהליך תרגום RNA-שליח לחלבון

בתהליך ייצור החלבון מתורגם המידע הגנטי המצוי בחומצת הגרעין לרצף של חומצות אמיניות הבונות את החלבון. תחילה, בתהליך תעתוק, נוצרת מולקולת RNA-שליח (mRNA) כתעתיק על גבי תבנית של מולקולת DNA. בשלב הבא, רצף הקודונים במולקולת ה-RNA-שליח מתורגם לרצף של חומצות אמיניות. תהליך התרגום הוא השלב העיקרי והאחרון בייצור חלבון והוא מתרחש בריבזום.

עקבו בעזרת איור ד-6 אחר שלבי התרגום בריבזום. האיור מתאר התקדמות של ריבזום אחד לאורך מולקולת ה-RNA-שליח.



איור ד-6: תהליך תרגום רצף קודונים לחלבון בריבזום

By LadyofHats [Public domain], via [Wikimedia Commons](#)

תהליך התרגום מתחיל כאשר היחידה הקטנה של הריבזום נקשרת למולקולת RNA-שליח. לאחר קישור היחידה הקטנה מצטרפת היחידה הגדולה ונוצר קומפלקס של שתי היחידות ומולקולת RNA-שליח. הריבזום עובר על רצף הקודונים במולקולת ה-RNA-שליח, מפענח ומתרגם אותם לחומצות אמיניות. לכל קודון מותאמת חומצה אמינית באמצעות RNA-מוביל (tRNA).

באתר A בתוך הקומפלקס הריבזומלי מתבצע זיווג הבסיסים בין הקודון הנוכחי ב-RNA-שליח לאנטיקודון של RNA-מוביל המתאים לו. ה-RNA-מוביל עובר לאתר P, ואתר ה-A יכול לקלוט RNA-מוביל נוסף. כאשר שני האתרים (A ו-P) מאוכלסים, האנזים פפטידיל טרנספראז יוצר קשר פפטידי בין החומצה האמינית החדשה לשרשרת הפפטידית המתארכת. הריבזום ממשיך לנוע לאורך מולקולת ה-RNA-שליח ותהליך התרגום נמשך עד שהריבזום מגיע לקודון סיום. תהליך התרגום מופסק כאשר לאתר ה-A נקשרים "פקטורי סיום" הדומים ל-RNA-מוביל, אך חסרי חומצה אמינית, כך שאינם יכולים להיקשר לשרשרת הפפטידית. החלבון החדש עוזב את הריבזום דרך תעלת יציאה הנמצאת ביחידה הגדולה.



תרגום RNA-שליח לחלבון

סרטון המלווה בכתוביות בעברית מתאר את תהליך התרגום בריבזום.

שלבי העיכוב בייצור החלבונים

התרופות האנטיביוטיות המשבשות את ייצור החלבונים פועלות באתרים שונים בריבזום ומעכבות שלבים שונים של תרגום ה-RNA-שליח לחלבון.

תחילת התרגום. זיבוקסיד נקשר ליחידה הגדולה של הריבזום ומונע את יצירת הקומפלקס של שתי היחידות ומולקולת RNA-שליח הנחוץ לתחילת תהליך התרגום.

קריאת הקודונים. סטרפטומיצין נקשר ליחידה הקטנה באתר הקישור של ה-RNA-שליח וגורם לשינוי במבנה היחידה הקטנה. שינוי זה גורם למוטציה נקודתית הגורמת להזזת מסגרת קריאת הקודונים ולשיבוש בתרגום שלהם. תרגום משובש גורם לשילוב חומצות אמיניות שגויות ולהפרעה ביצירת החלבון.

התארכות שרשרת החלבון. טטרציקלין חוסם את אתר A ביחידה הקטנה של הריבזום ומונע בכך את קשירת RNA-מוביל עם החומצה האמינית הקשורה אליו. חסימה זו מונעת את התארכות שרשרת החומצות האמיניות. אף על פי שהתרופה נקשרת ליחידה הקטנה של הריבזום גם בתאים פרוקריוטיים וגם בתאים אאוקריוטיים, השפעת התרופה באדם היא קטנה. תאי החיידק מכניסים באופן אקטיבי את הטטרציקלין לתוך הציטופלסמה שלהם על ידי משאבות, בעוד שבתאי יונקים הדבר לא נעשה.

אריתרומיצין מונע אף הוא את התארכות החלבון. הוא נקשר ליחידה הגדולה בתעלת היציאה של החלבון מהריבזום וחוסם אותה. הפעולה גורמת ליצירת פפטיד קצר מאוד שאינו יכול להתקדם. מאחר שהפפטיד אינו יכול להתקדם, לא יכולות להתווסף חומצות אמיניות נוספות, מולקולות RNA-מוביל חדשות אינן נקשרות וכל הייצור נפסק.

יצירת קשר פפטידי. כלורמפניקול מפריע ליצירת קשר פפטידי. התרופה נקשרת ליחידה הגדולה של הריבזום ומעכבת את האנזים הריבזומי פפטידיל-טרנספראז (peptidyl transferase). אנזים זה אחראי ליצירת הקשר הפפטידי בין החומצה האמינית הקשורה ל-RNA-מוביל לבין החומצה האמינית האחרונה בחלבון הנבנה בריבזום.

עמידות לאנטיביוטיקה

עמידות לאנטיביוטיקה היא היכולת של מיקרואורגניזם לשרוד ולהתרבות בנוכחות חומר אנטיביוטי שבאופן נורמלי מעכב או הורג אותו. עד לגילוי האנטיביוטיקה בשנות הארבעים של המאה העשרים, זיהומים חיידקיים היו הגורם העיקרי למוות, אפילו בארצות מפותחות. האנטיביוטיקה הייתה תרופת פלא שהתגברה על זיהומים חיידקיים רבים. אולם בתוך כמה שנים מאז תחילת השימוש באנטיביוטיקה התפתחו חיידקים עמידים. במשך שישים השנים האחרונות נעשה השימוש בתרופות אנטיביוטיות נפוץ במידה כזאת שכתוצאה מהתפתחות העמידויות אליהן, אנשים מתים היום בארצות מפותחות ממחלות זיהומיות שבעבר טופלו ללא כל קושי בעזרת אנטיביוטיקה. זיהומים העמידים בפני תרופות אנטיביוטיות הם איום רציני על הבריאות העולמית, ובעתיד אף עלולים לגרום לכך שלא יהיה אפשר לטפל בזיהומים חריפים ומסכני-חיים. ארגון הבריאות העולמי הכריז שהעמידות לאנטיביוטיקה היא כיום אחד מהאיומים המשמעותיים ביותר על בריאות הציבור בעולם. השימוש

הנרחב באנטיביוטיקה הפר את שיווי המשקל ויצר מציאות חדשה. מציאות זו מאלצת אותנו להתחשב בחיידקים וגם להבין את מוגבלותנו העכשווית.

החולה הראשון בניו-זילנד שמת מחיידק-על

בריאן פול היה מורה ניו-זילנדי הרפתקן ובדחן. בינואר 2013, בזמן שלימד אנגלית בווייטנאם, לקה בדימום במוחו, נותח בבית חולים מקומי והוטס למולדתו. בניו-זילנד הוא קיבל חדשות רעות. בגופו התגלה חיידק בשם KPC-Oxa 48. זהו חיידק חדש יחסית ופחות מוכר, הידוע כעמיד בפני כל התרופות הקיימות. רופאיו העריכו שהוא פלש לגופו כששהה בחדר הניתוח הווייטנאמי. כדי למנוע הדבקה הושם פול בן ה-68 בבידוד מוחלט בבית החולים וולינגטון, ובילה שם את ששת החודשים האחרונים לחייו. "זה היה עצוב כי לא יכולנו אפילו לחבק אותו", אמרה מורין דאן, אחותו התאומה.

בחודש שעבר הודו הרשויות בניו-זילנד שהמקרה של פול הוא התייעוד הראשון של מוות מחיידק עמיד לאנטיביוטיקה על אדמת ניו-זילנד, מדינה בעלת מדיניות בריאות קשוחה שנועדה למנוע חדירה של מחלות ממדינות אחרות. "שום דבר ממה שניסינו לא נגע בחיידק הזה, פשוט כלום", אמר ל"ניו-זילנד הראלד" המיקרוביולוג ד"ר מארק ג'ונס, שטיפל בפול. "פול התקיים בעידן ללא אנטיביוטיקה". בכתבה שפורסמה על המקרה במגזין האוסטרלי "The Age" השמיע המדען הראשי של אוסטרליה איאן קאב את התחזית הקודרת הבאה: "כשבאמת נגיע לעידן שאחרי האנטיביוטיקה אנשים ימותו ממחלות כמו דלקת גרון".

מותו של פול הוא הראשון מסוגו בניו-זילנד המבודדת, אבל הוא מצטרף לשורה הולכת ומתארכת של תיעוד מקרים דומים ברחבי העולם: ב-2012, לפי הערכות, מתו 23 אלף איש בארצות הברית ממחלות שהתגלו בהן זני חיידקים חדשים העמידים לאנטיביוטיקה. באירופה הרגו חיידקים כאלה בשנה שעברה 25 אלף בני אדם. אלה מספרים נמוכים, יחסית - מחלות לב הורגות 600 אלף אמריקאים בשנה - אך מספר מקרי המוות השנתיים מחיידקים חסינים, שזכו לכינוי חיידקי-על (Superbugs), כבר עבר באלפים את מספר המתים מאיידס. לפי דו"ח "איומי העמידות לאנטיביוטיקה", שהמרכז האמריקאי לבקרת מחלות ולמניעתן (CDC) פירסם באפריל האחרון, הבעיה רק בראשיתה. הדו"ח בן 110 העמודים נפתח במילים: "עמידות לאנטיביוטיקה היא מאיומי הבריאות החמורים ביותר כיום".

כלכליסט, 2.1.14

באילו דרכים פועלת עמידות לאנטיביוטיקה?

כיצד מתפתחת עמידות?

מי הם חיידקי-על וכיצד הם נוצרו?

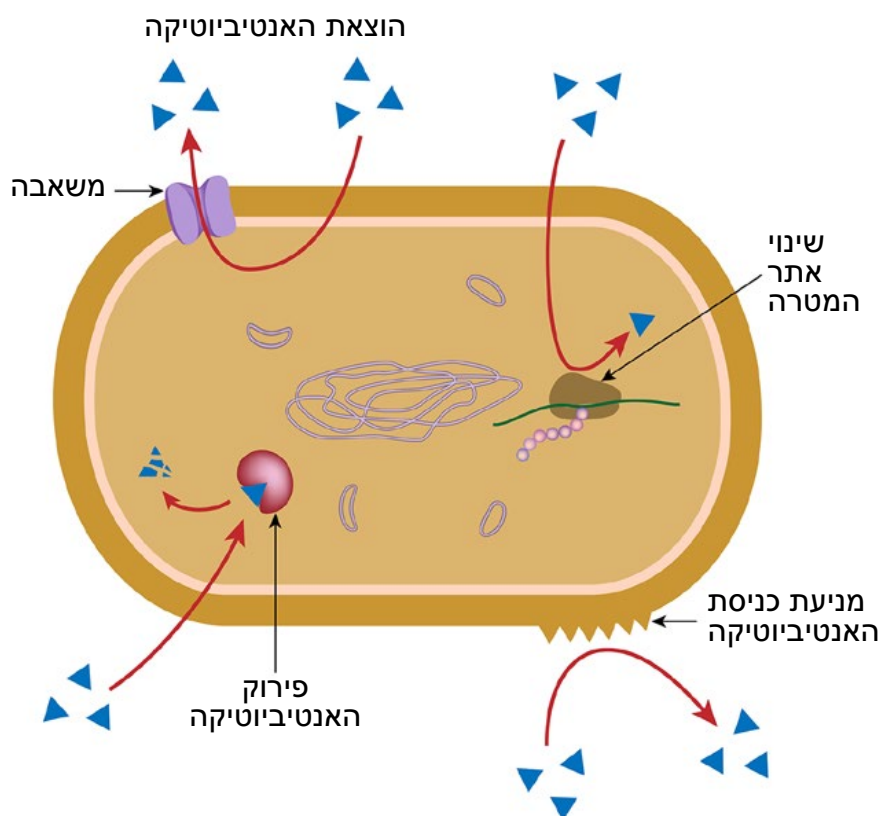
האם יש פתרון לבעיית העמידות?

בפרק זה ננסה לענות על שאלות אלה ועל שאלות נוספות הקשורות לעמידות לאנטיביוטיקה - בעיה רפואית חמורה שהתפתחה במהלך העשורים האחרונים ומעסיקה רבים ברחבי העולם.

עמידות לאנטיביוטיקה מתפתחת בעקבות שינויים בגנום החיידק. שינויים אלה מקנים לחיידק גנים חדשים שמקודדים למנגנונים המאפשרים לו לעמוד בפני נזקי האנטיביוטיקה. בכל חיידק עמיד יש יותר ממנגנון אחד המקנה לו עמידות. למעשה, מנגנונים אחדים עובדים במשותף כנגד חומר אנטיביוטי יחיד. מנגנוני העמידות העיקריים הם (איור ד-7):

- מניעת כניסת האנטיביוטיקה.
- הוצאת האנטיביוטיקה.
- פירוק או שינוי האנטיביוטיקה.
- שינוי אתר המטרה.

▶ = אנטיביוטיקה



איור ד-7: מנגנוני עמידות עיקריים לאנטיביוטיקה

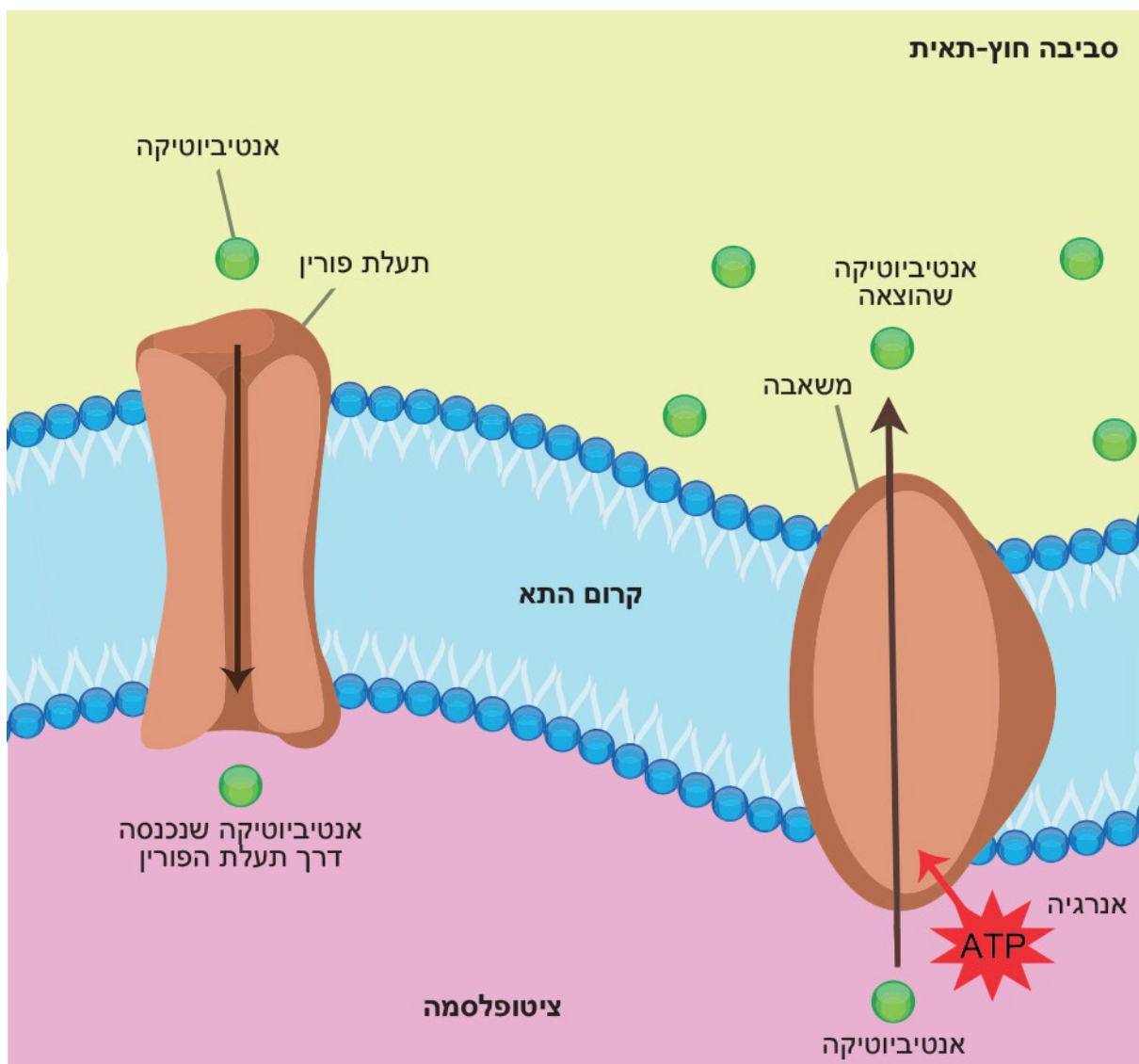
מניעת כניסת האנטיביוטיקה

חומרים אנטיביוטיים צריכים לחדור לתא החיידק על מנת להגיע אל אתר המטרה שלהם. חומרים הידרופיליים חודרים דרך הקרום החיצוני של חיידקים גראם-שליליים באמצעות תעלות פורין (תעלות חלבוניות) המאפשרות דיפוזיה דרכן (איור ד-8, איור א-2). שינויים כמו ירידה במספר תעלות הפורין, הקטנת הקוטר שלהן או שינוי בתעלות שגורם להן להיות בררניות כלפי מעבר חומרים דרכן, מפחיתים מעבר של חומרים אנטיביוטיים דרכן. מגוון של חיידקים גראם-שליליים מפחיתים את כניסת הבטא-לקטאמים והאמינוגליקוזידים על ידי שינויים כאלה בתעלות הפורין. ונקומיצין, לדוגמה, המעכב את יצירת הקשרים הצולבים במולקולת הפפטידוגליקן, יעיל רק בחיידקים גראם-חיוביים. בחיידקים גראם-שליליים הוא אינו יכול לעבור את הקרום החיצוני ואין לו גישה אל מולקולת הפפטידוגליקן. מנגנון זה אינו מונע לחלוטין את כניסת האנטיביוטיקה, אולם הוא מוריד את כמות האנטיביוטיקה לרמה נמוכה שאינה יעילה.

הוצאת האנטיביוטיקה

לחיידקים מסוימים יש מולקולות חלבון מיוחדות הממוקמות בקרום ופועלות כמשאבות המוציאות אנטיביוטיקה שחדרה לתא החיידק (איור ד-8). המשאבות מסלקות את התרופה אל מחוץ לתא כנגד מפל הריכוזים, תוך כדי השקעת אנרגיה. עמידותם של זנים מסוימים של חיידקי אי קולי בפני טטרציקלינים נובעת ממנגנון כזה. שאיבת טטרציקלין אל מחוץ לתא גורמת לכך שריכוז האנטיביוטיקה נמוך מכדי לעכב ביעילות את סינתזת החלבונים. יש משאבות בעלות ספציפיות לאנטיביוטיקה מסוימת, ויש חיידקים רבים שהמשאבות שלהם מוציאות טווח רחב של חומרים ומקנות לחיידקים עמידות לתרופות רבות.

חשוב לציין שקיימות "משאבות שטיפה" שנמצאות בקרום הציטופלסמטי של כל החיידקים והן משמשות להוצאת חומרים רעילים שונים מתא החיידק אל הסביבה החיצונית. הימצאות משאבות השטיפה בכל החיידקים מבססת את הטענה שהן המקור למשאבות המוציאות אנטיביוטיקה. מוטציה בגן המקודד למשאבה יכולה לייעל את הוצאת האנטיביוטיקה או אפילו סוגים אחדים של אנטיביוטיקה. מוטציה הגורמת לביטוי יתר של הגן המקודד למשאבות היא המוטציה הנפוצה בחיידקים העמידים לקבוצות שונות של אנטיביוטיקה.



איור ד-8: מעבר אנטיביוטיקה דרך קרום תא החיידק בתעלת פורין והוצאת האנטיביוטיקה בעזרת משאבה

פירוק או שינוי האנטיביוטיקה

נטרול פעולת האנטיביוטיקה היא העמידות הנפוצה ביותר בחיידקים. הנטרול יכול להיות על ידי פירוק האנטיביוטיקה או על ידי שינוי המבנה שלה. חיידקים רבים הם בעלי עמידות לפניצילינים ולבטא-לקטאמים אחרים הודות לאנזים בטא-לקטאמאז. האנזים מפרק את טבעת הבטא-לקטאם במולקולת האנטיביוטיקה ואינו מאפשר לה להיקשר לאתר הפעיל של האנזים טרנספפטידאז (ראו איור ד-3). האנטיביוטיקה הופכת לבלתי פעילה ואינה מצליחה למנוע את ייצור דופן החיידק. פירוק מולקולת האנטיביוטיקה הוא מנגנון העמידות הראשון שהתגלה ונחקר ב-1940, עם גילוי האנזים פניצילינאז (בטא-לקטאמאז הפועל נגד פניצילינים). מאז זוהו אלפי אנזימים שונים שיכולים לפרק או לשנות חומרים אנטיביוטיים מקבוצות שונות.

גם שינוי מבנה האנטיביוטיקה יכול להפוך אותה לבלתי פעילה. הוספת קבוצת אצטיל לסטרפטומיצין הופכת את האנטיביוטיקה לבלתי פעילה. שינוי מבנה הסטרפטומיצין גורם לכך שהוא אינו יכול להיקשר ליחידה הקטנה של הריבוזום ומנטרל בכך את פעילותו.

שינוי אתר המטרה של האנטיביוטיקה

רוב החומרים האנטיביוטיים נקשרים באופן ייחודי לאתר המטרה שלהם בחיידק ומונעים בכך פעילות נורמלית של אתר המטרה. שינוי באתר המטרה המונע את הקשירה של האנטיביוטיקה, אך אינו פוגע בפעילות האתר, מקנה עמידות לחיידקים. עמידות כזו מתפתחת כתוצאה ממוטציה במולקולת אנזים או בחלבון מבני. די בשינוי קטן במולקולה כדי להפוך אותה לבלתי רגישה לתרופה.

שינויים במבנה הריבוזומים בחיידקים הם מקור לעמידות נגד חומרים אנטיביוטיים הפוגעים בייצור חלבוני החיידק על ידי פגיעה בריבוזומים. שינוי המבנה מונע קשירה של האנטיביוטיקה אל הריבוזום ומנטרל בכך את פעילותה. כך למשל מתלציה על גבי היחידה הגדולה של הריבוזום מפריעה להיקשרות אריתרומיצין ומנטרלת את פעילותו.

עמידות לבטא-לקטאמים התרחשה במקרים רבים כתוצאה משינויים שחלו בטרנספפטידאז. בעקבות השינוי במבנה האנזים האנטיביוטיקה לא יכולה להיקשר אליו ולכן אינה מעכבת את ייצור הקשרים הצולבים בדופן תא החיידק. עמידות למתיצילין בחיידקי סטפילוקוקוס זהוב הושגה בדרך זאת.

סיכום חלק ממנגנוני הפעילות של תרופות אנטיביוטיות נפוצות והעמידויות שפיתחו חיידקים נגדן מובאים בטבלה ד-1.

מנגנון העמידות	מנגנון הפעולה	קבוצת האנטיביוטיקה
<p>פירוק האנטיביוטיקה</p> <p>פירוק טבעת הלקטאם על ידי אנזימי בטא-לקטאמאז. האנטיביוטיקה אינה יכולה להיקשר לטרנספפטידאז.</p>	<p>עיכוב ייצור דופן החיידק</p> <p>קשירה לאנזים טרנספפטידאז היוצר את הקשרים הצולבים בדופן. טבעת בטא-לקטאם מתחרה בסובסטרט בקשירה אל האתר הפעיל של האנזים טרנספפטידאז. פעולת האנזים מעוכבת ולא נוצרים קשרים צולבים של חלבון הדופן.</p>	<p>בטא-לקטאמים</p> <p>פניצילינים, צפלוספורינים, מונובקטמים, קרבפנמים</p> <p>דוגמאות: פניצילין, מתיצילין, אמפיצילין, מזלוצילין, פפראצילין, צפאזולין, אזטראונם</p>
<p>שינוי אתר המטרה</p> <p>שינוי במבנה האנזים טרנספפטידאז מונע את קשירת האנטיביוטיקה לאתר המטרה שלה.</p>		
<p>הפחתה של כניסת האנטיביוטיקה</p> <p>הפחתה בייצור תעלות פורין מפחיתה כניסה של מולקולות האנטיביוטיקה לחיידקים גראם-שליליים.</p>		
<p>שינוי באתר המטרה</p> <p>שינוי במבנה קצה השרשרת הפוליפפטידית, יחידת המבנה של הפפטידוגליקן, מונע קשירה של האנטיביוטיקה לאתר המטרה.</p>	<p>עיכוב ייצור דופן החיידק</p> <p>קשירה בסובסטרט אל אתר המטרה של האנזים טרנספפטידאז. האנזים אינו יכול להיקשר לסובסטרט והקשרים הצולבים אינם נוצרים.</p>	<p>גליקופפטידים</p> <p>ונקומיצין</p>
<p>שינוי האנטיביוטיקה</p> <p>אנזימים משנים מבנה אתרים שונים באנטיביוטיקה כך שהיא אינה מסוגלת להיקשר לריבוזום.</p>		
<p>הפחתת כניסת האנטיביוטיקה</p> <p>שינוי במספר תעלות הפורין שדרךן חודרת האנטיביוטיקה בחיידקים גראם-שליליים, מפחית את כמות האנטיביוטיקה מתחת לסף פעילות.</p>	<p>עיכוב ייצור חלבונים</p> <p>קשירה ליחידה הגדולה או ליחידה הקטנה של הריבוזום והפסקת תרגום RNA-שליח לחלבון.</p>	<p>אמינוגליקוזידים</p> <p>(סטרפטומיצין),</p> <p>טטרציקלינים</p> <p>(טטרציקלין)</p> <p>מקרולידים</p> <p>(אריתרומיצין)</p> <p>כלורמפניקול</p>
<p>הוצאת האנטיביוטיקה</p> <p>הפעלת משאבות להוצאת האנטיביוטיקה מן התא מורידה את ריכוז האנטיביוטיקה בתא.</p>		
<p>שינוי אתר המטרה</p> <p>שינוי במבנה היחידה הגדולה או היחידה הקטנה של הריבוזום מונע את קשירת האנטיביוטיקה לריבוזום.</p>		

התפתחות העמידות לאנטיביוטיקה – אבולוציה בצלחת פטרי

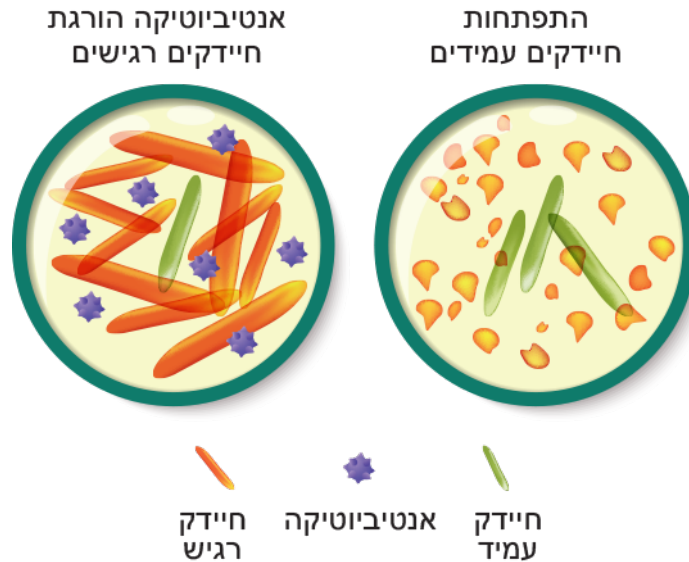
עמידות לאנטיביוטיקה היא תכונה המקודדת בגנום החיידק. העמידות יכולה להיות תורשתית או שהיא נרכשת במהלך חיי החיידק. עמידות תורשתית היא עמידות המקודדת ומבוטאת על ידי כל הפרטים של זן מסוים של חיידקים.

התופעה המעניינת והמאיימת במיוחד היא עמידותם הנרכשת של החיידקים שמלכתחילה היו רגישים לתרופה והפכו לעמידים. חיידקים שנעשו עמידים לאנטיביוטיקה במהלך חייהם רכשו את הגן לעמידות כתוצאה ממוטציה שהתרחשה בגנום שלהם (ראו עמ' 12), או באמצעות העברה אופקית של גנים מחיידקים אחרים (ראו עמ' 12).

העברה אורכית של גנים לעמידות

מוטציות אקראיות המתרחשות כל הזמן בגנום החיידק הן מקור חשוב לגנים לעמידות לאנטיביוטיקה. עמידות מתפתחת בחיידקים על ידי ברירה טבעית הפועלת על מוטציות אקראיות בעקבות עקה סביבתית. כאשר מטפלים בחיידקים בעזרת אנטיביוטיקה, נוצרת עקה סביבתית ומתחוללת ברירה טבעית; החיידקים הרגישים לתרופה מתים, והחיידקים העמידים לה מתרבים ומעבירים לצאצאים את הגן לעמידות בתורשה – זוהי העברה אורכית. התרחשות מוטציה לעמידות מוגבלת לפרטים אחדים באוכלוסיית חיידקים. תדירות מוטציה ספונטנית לעמידות היא 10^{-8} עד 10^{-9} . לדוגמה, כאשר חיידקי אי קולי נחשפים במעבדה לריכוז גבוה של סטרפטומיצין, נמצא שאחד מכל 10^9 חיידקים הוא מוטנט בעל עמידות לסטרפטומיצין. אף על פי שהתדירות של התרחשות מוטציה היא נמוכה מאוד, הריבוי המהיר, מחזור החיים הקצר והלחץ הסלקטיבי כנגד החיידקים הרגישים לאנטיביוטיקה גורמים להתפשטות מהירה של המוטציה באוכלוסיית החיידקים.

אפשר לראות זאת במעבדה מול העיניים, בתהליך המכונה "אבולוציה בצלחת פטרי" (איור ד-9). מכניסים אנטיביוטיקה לתרבית חיידקים, היא הורגת 99.9% מהם – והכמות המזערית ששרדה מתרבה וכל האוכלוסייה נעשית חסינה.



איור ד-9: אבולוציה בצלחת פטרי, התפתחות עמידות לאנטיביוטיקה בברירה טבעית

תופעה זאת היא דוגמה לתהליך אבולוציוני הנוצר בתנאים של שימוש בתרופות אנטיביוטיות. מאחר שמדובר בשינויים מהירים מאוד – הרי כל ההיסטוריה של השימוש הרפואי בתרופות אנטיביוטיות היא כבת שמונים שנה – אפשר בהחלט לומר כי עמידות לאנטיביוטיקה היא אחד התהליכים האבולוציוניים שאפשר ללמוד אותם בזמן התרחשותם. כך לדוגמה, בעוד שבשנות החמישים של המאה הקודמת רק 2% מחיידקי המעיין היו עמידים לטטרציקלין, בשנות התשעים היו כבר 80% מחיידקי המעיין עמידים לאנטיביוטיקה זאת.

חשוב להדגיש כי תכונת העמידות נוצרת באופן אקראי בעקבות מוטציה מקרית בחומר הגנטי הקובע את התכונה. תכונת העמידות אינה נוצרת בהשפעת האנטיביוטיקה. התרופה האנטיביוטית מהווה רק גורם בררני; בנוכחות התרופה יש יתרון לחיידקים העמידים ורק הם שורדים – ואילו החיידקים הרגישים, שאין להם את תכונת העמידות, מתים בהשפעת התרופה.

עמידות לאנטיביוטיקה התפתחה לפני גילוי החומרים האנטיביוטיים

כיום יש בידינו הוכחות טובות לכך שהעמידות לאנטיביוטיקה הייתה קיימת באוכלוסיות החיידקים עוד לפני 1928, השנה שבה אלכסנדר פלמינג גילה את הפניצילין. הסיפור קשור במסע של קבוצה בת 129 גברים שיצאו במאה התשע-עשרה אל הקוטב הצפוני. המשלחת לא הגיעה מעולם אל יעדה, ובתוך תקופה של שלוש שנים כל אנשיה מתו. בשנת 1988 התגלו גופותיהם של שניים מחברי המשלחת. כאשר נבדקו החיידקים בגופות הקפואות התברר שמקצתם עמידים לחומרים אנטיביוטיים, כולל חומרים חדשים ביותר. השימוש בחומרים אלה החל שנים רבות אחרי מות המדענים. מכאן שהאבולוציה תלויה תמיד בקיומה של שונות באוכלוסייה, שונות המתקיימת לפני הופעת הגורם הבררני.

העברה אופקית של גנים לעמידות

מגוון גנטי נוסף בחיידקים מתקבל על ידי העברה אופקית של גנים. גנים לעמידות עוברים בעיקר בתהליך קוניוגציה שבו מועברים גנים מחיידק לחיידק בעזרת פלסמיד (איור א-7).

התפתחות חמש עמידויות בן לילה

העברת גנים בפלסמידים נקשרת בהופעת חיידקים העמידים למספר חומרים אנטיביוטיים. בשנות השבעים התגלה חיידק שפיתח כמעט בן לילה עמידות לחמישה חומרים אנטיביוטיים מסוגים שונים. מתברר שהחיידק העמיד נשא פלסמיד שעליו היו הגנים לעמידויות לכל החומרים האנטיביוטיים הללו. הפלסמיד היה כזה שיכול לעבור בין מינים זנים שונים של חיידקים – וכך הופץ בין סוגים שונים של חיידקים.

מן הרשת



מנגנוני עמידות לאנטיביוטיקה

הסרטון, המלווה בכתוביות בעברית, מציג את בעיית התפתחות העמידות לאנטיביוטיקה. הוא מתאר מנגנונים שונים של עמידות, ודרכים של העברה אופקית של גנים: בקוניוגציה, בטרנספורמציה ובטרנסדוקציה.

מה גורם ליצירת עמידות לאנטיביוטיקה

סרטון Ted מלווה בכתוביות בעברית מתאר את הגורמים ליצירת עמידות לאנטיביוטיקה.

זיהוי עמידות לתרופות מתוך ניתוח הגנום של החיידק

תוכנה חדשנית הפועלת על מחשב נייד או מחשב לוח, ללא כל צורך בניסיון מקצועי, תוכל לנתח את מלוא הצופן הגנטי של חיידק בתוך שלוש שניות, זאת לאחר שדגימת החיידק שהתה בתרבית וה-DNA שלה הוצף. קישור מידע זה למסד-נתונים לאומי יאפשר טיפול קצר וממוקד יותר בחולים.

התפתחות חיידקי-על

בשנות השבעים החל עולם הרפואה להבין את חומרת המצב בטיפול האנטיביוטי: עשרות זנים חדשים של חיידקים עמידים הופיעו בקצב מסחרר בכל שנה. כשהחיידקים פיתחו עמידות, ניסו החוקרים למצוא תרופות אנטיביוטיות חדשות בעלות מגנן פעולה שונה. עד מהרה הופיעו חיידקים עמידים כנגד התרופות האנטיביוטיות החדשות. חיידקים שפיתחו עמידות למספר קבוצות אנטיביוטיקה שבעבר היו יעילות נגדם זכו לכינוי חיידקי-על (superbugs).

בריאן פול, המורה הניו-זילנדי (ראו עמ' 42), נדבק בחיידק-העל KPC בבית חולים בוויטנאם. הרופאים בניו-זילנד ניסו את כל התרופות האנטיביוטיות האפשריות, אולם החיידק היה עמיד בפני כל התרופות הקיימות, ובריאן נפטר בבית החולים כעבור שישה חודשים. זה שנים שחיידקים עמידים נפוצים מאוד בבתי חולים. החיידקים הראשונים שפיתחו עמידות היו חיידקים שלרוב לא נתקלים בהם מחוץ לבתי חולים ולמוסדות סיעודיים. אלו היו חיידקים שגרמו למחלה באנשים שכבר היו חולים, ולכן היוו סכנה פעוטה יחסית לאנשים בריאים. היום אנחנו מדברים על חיידקים רגילים לגמרי המפתחים עמידות, ורובם כבר יוצאים החוצה מבתי החולים, לקהילה הבריאה.

ארגון הבריאות העולמי (WHO) פירסם ב-2014 תוצאות סקר שנערך ב-114 מדינות החברות בו. נמצא ששלושת חיידקי-העל המאיימים ביותר גם בבתי חולים וגם בקהילה הם אי קולי, KPC, ו-MRSA.

התפשטות העמידות מבית החולים לקהילה

"לוקח בין עשר לעשרים שנה עד שחיידקים שהפכו לעמידים ונעשו נפוצים בבתי חולים הופכים להיות נפוצים גם בקהילה", אומר פרופ' יהודה כרמלי, מנהל היחידה לאפידמיולוגיה במרכז הרפואי תל אביב (איכילוב). "כשהתחילו להשתמש בפניצילין, כל חיידקי הסטפילוקוקוס הזהוב, הגורמים זיהומים קשים ומשמעותיים, היו רגישים לפניצילין. תוך עשר שנים מתחילת השימוש בתרופה כמעט כל זני בתי החולים הפכו להיות עמידים לפניצילין. אחרי עשרים שנה כמעט כל זני הקהילה הפכו גם הם להיות עמידים לפניצילין. היו שנים שהיה מאוד קשה לטפל בזיהומים כאלה עד שהגיעו תרופות ממשפחת המתיצילין, שהן דור מתקדם יותר של פניצילין". אבל המיצילין החזיקה תקופה קצרה בלבד לפני שחלק מהחיידקים גברו גם עליה. הסטפילוקוקוס הזהוב, העמיד למתיצילין (MRSA), היה נפוץ עד העשור האחרון בעיקר בבתי חולים. אולם בשנים האחרונות דווח על התפרצויות של חיידק כזה בקהילה, אצל אנשים בריאים, במדינות רבות ברחבי העולם. החיידק הזה גורם בעיקר לזיהומי עור ולזיהומים של הרקמות הרכות, אבל גם לדלקות ריאה קטלניות, זיהומי עצמות ואלח דם קשה.

y.net, בריאות, 10.1.10

כמה מחיידקי-העל הנפוצים הם זנים של חיידקים ידידותיים לאדם החיים במעי. כך למשל אי קולי וקלוסטרידיום דיפיצילה העמיד לקרבנם (KPC). חיידקים אלה גורמים למחלות כאשר הם יוצאים מחלל המעי ועוברים למקומות אחרים בגוף. בדרך כלל הביטויים הקליניים של זיהומים הנגרמים על ידי חיידקים עמידים דומים לאלו הנגרמים על ידי חיידקים רגישים, אך אפשרויות הטיפול מוגבלות מאוד והתמותה עולה. מכיוון שבמקביל לעלייה בשיעור החיידקים העמידים יש ירידה מתמדת בייצור תכשירים אנטיביוטיים חדשים על ידי חברות התרופות, חוקרים מזהירים שאנחנו מתקדמים בצעדי ענק למצב של טרום העידן האנטיביוטי, שבו לא היה בנמצא טיפול נגד הזיהומים החיידקיים.



תחקיר: 4,000 מתים בשנה בישראל מזיהומים בבתי חולים

30 אלף איש נדבקים מדי שנה בבתי החולים בחיידקים עמידים לאנטיביוטיקה. כ-4,000 מהם מתים. כך עולה מתחקיר של העיתונאית קטי דור מערוץ 1. ד"ר אייל מצר מבית החולים שיבא: "בית חולים היה ונשאר מקום מסוכן, גם אם אתה חייב להיות מאושפז, ברגע שמצבך מאפשר את זה, תברח". הכתבה מלווה בסרטון.

חיידקים עמידים בבתי חולים

סרט, יומן ערוץ 1. על הגורמים להידבקות בחיידקים עמידים בבתי חולים בארץ בהשוואה לבית חולים בהולנד שבו נשמרים כללי היגיינה קפדניים.

דו"ח: עד 2050 חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה יהיו קטלניים יותר מסרטן

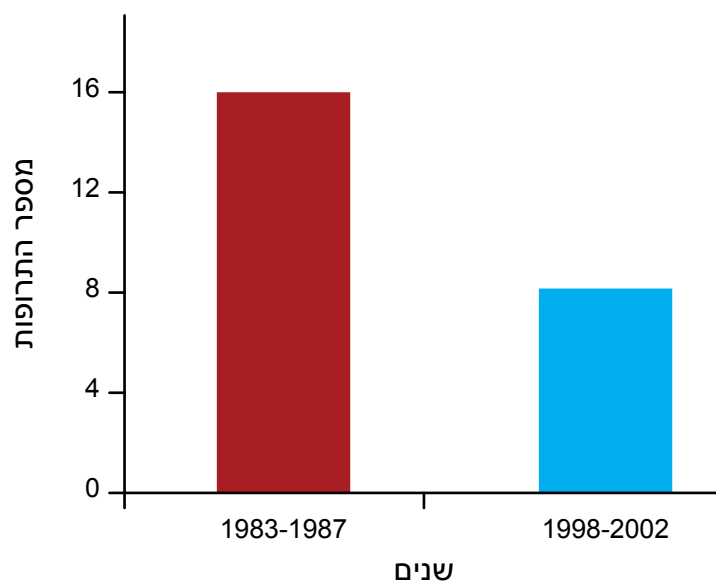
הדו"ח הוא פרי יוזמתו של ראש ממשלת בריטניה דיוויד קמרון והוא צופה כי בעוד כשלושה עשורים כ-10 מיליון איש צפויים למות מדי שנה מחיידקים עמידים לאנטיביוטיקה, בהשוואה ל-700 אלף איש בלבד כיום.

סוג חדש של אנטיביוטיקה יחסל חיידקים עמידים לתרופות הקיימות

חוקרים אומרים כי גילוי הטאיקסובקטין, החוסם מספר מטרות בו-זמנית בדופן תא החיידק יאפשר הזדמנויות חדשות לרפא מחלות כרוניות הנגרמות על ידי חיידקים עמידים, לרבות MRSA המאיים על בריאות המאושפזים בכל רחבי העולם.

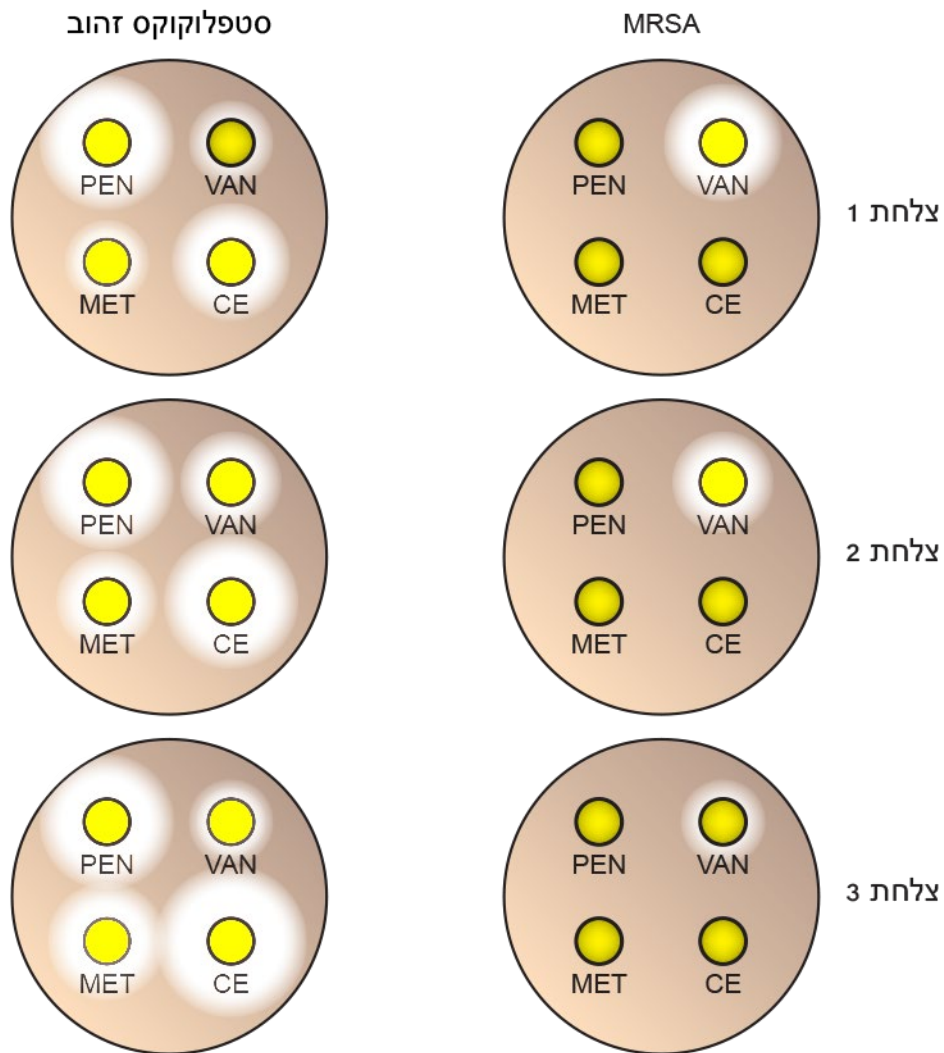
שאלות

1. אם יוסיפו חומר אנטיביוטי לתרבית חיידקים הגדלים בצלחת פטרי, באיזה שלב תהיה לו לדעתכם השפעה חזקה יותר על מספר החיידקים, בשלב הגידול המעריכי או בשלב העמידה? הסבירו.
2. באיור ד-10 מובאים נתונים על מספר תרופות האנטיביוטיקה שאושרו בארצות הברית בשנים מסוימות. מה ההבדל בין השנים? הסבירו מה עשויים להיות הגורמים להבדלים אלה.



איור ד-10: מספר תרופות אנטיביוטיקה חדשות שאושרו בארצות הברית בתקופות שונות

3. לצורך ניסוי עם חיידקים גידלו חוקרים את החיידק סטפילוקוקוס זהוב בשלוש צלחות פטרי ואת החיידק סטפילוקוקוס זהוב העמיד למתיצילין (MRSA) בשלוש צלחות נוספות. לאחר שהחיידקים גדלו בכל שטח הצלחת, הם הניחו בכל צלחת 4 דסקיות נייר (דסקיות צהובות באיור ד-11). כל דסקית הייתה טבולה באחד מן החומרים האנטיביוטיים האלה: פניצילין (PEN), מתיצילין (MET), ונקומיצין (VAN), צפלוטין (CE). האנטיביוטיקה התפשטה מן הדסקיות ועיכבה במקרים אחדים את התפתחות החיידקים. העיכוב בא לידי ביטוי באזורים שבהם לא גדלו החיידקים, הנראים בצבע לבן מסביב לעיגול הדסקית. תוצאות הניסוי מתוארות באיור ד-11.



איור ד-11: עיכוב התפתחות חיידקים על ידי חומרים אנטיביוטיים שונים

- א. מדדו את קוטר העיכוב בכל אחת מהדסקיות (אזורים לבנים באיור ד-11 הנמצאים מחוץ לגבולות עיגול הדסקית הצהובה), וחשבו את ממוצע קוטר העיכוב של כל אנטיביוטיקה לגבי כל אחד משני החיידקים.
- ב. תארו את תוצאות הניסוי בגרף.
- ג. מהי שאלת המחקר?
- ד. אילו חומרים אנטיביוטיים היו היעילים ביותר נגד כל אחד מהחיידקים?
- ה. ציינו את ההבדל הבולט בין שני סוגי החיידקים שבא לידי ביטוי בניסוי זה.
- ו. איזו בעיה חמורה בהקשר של שימוש באנטיביוטיקה באה לידי ביטוי בתוצאות הניסוי? הסבירו את תשובתכם.

ז. אם הניסוי היה נערך לפני ארבעים שנה, האם היו מתקבלות תוצאות דומות? הסבירו.

4. תארו שלושה מנגנוני פעולה של עמידות חיידקים לפניצילינים.

5. סדרו את האירועים שברשימה לפי סדר התרחשותם בהתפתחות עמידות לאנטיביוטיקה באוכלוסיית חיידקים, ונמקו את בחירתכם.

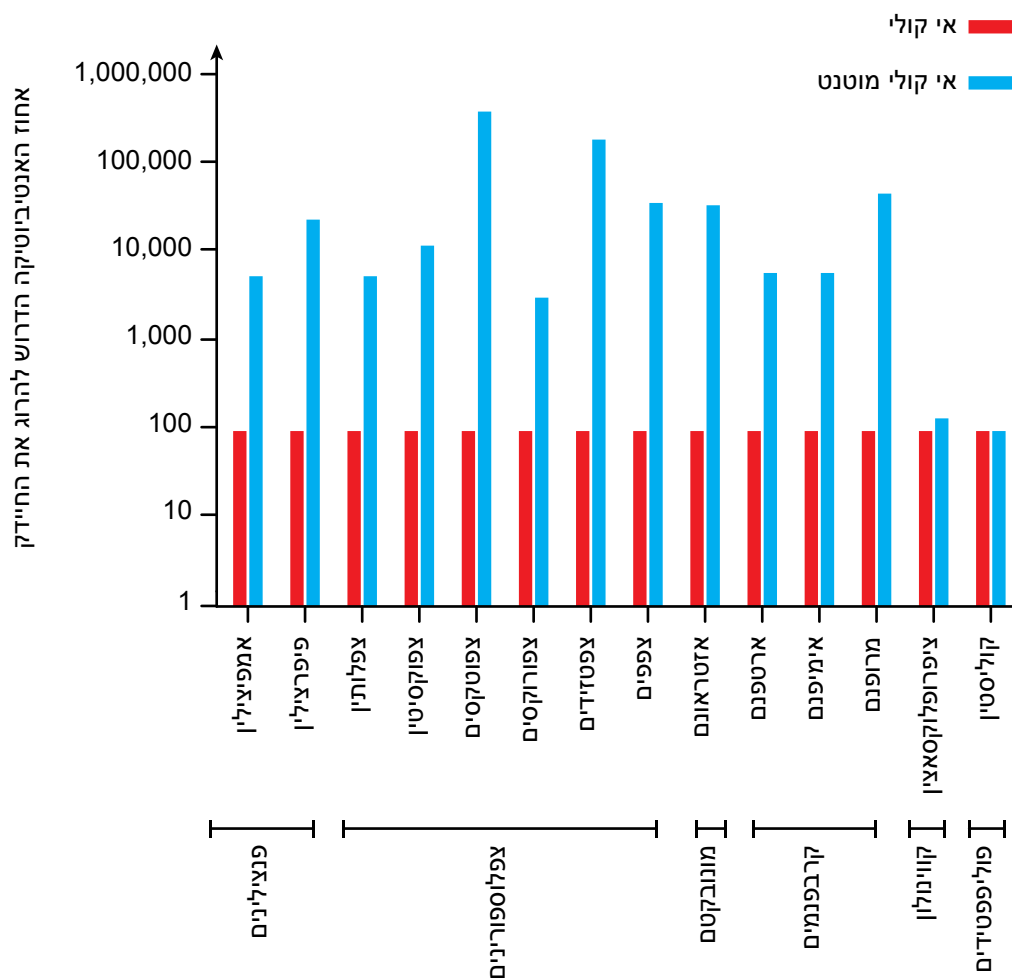
האירועים: התרבות החיידק העמיד לאנטיביוטיקה; חשיפת החיידק הרגיש לאנטיביוטיקה; מוטציות אקראיות ב-DNA; חיסול החיידקים הרגישים לאנטיביוטיקה; הופעת מוטציה המקנה עמידות לאנטיביוטיקה.

6. חוקרים בדקו איזו כמות אנטיביוטיקה דרושה כדי להרוג חיידק אי קולי בר וחיידק אי קולי מוטנט עם מוטציה בגן NDM-1. NDM-1 הוא גן המקודד לאנזים שמפרק חומרים אנטיביוטיים והופך אותם לבלתי פעילים. התוצאות מובאות באיור ד-12.

ציר X מציג 14 תרופות אנטיביוטיות שנבדקו. התרופות מרוכזות בשש קבוצות שאליהן הן משתייכות. לכל קבוצה יש אותו מבנה כימי ומנגנון פעולה.

ציר Y מתאר את כמות האנטיביוטיקה הדרושה כדי להרוג את החיידקים. הכמות מוצגת כאחוז מהכמות הדרושה כדי להרוג אי קולי ללא הגן NDM-1 (זן בר). לכל התרופות האנטיביוטיות הכמות הנדרשת להריגת זן הבר נקבעה כ-100%. לדוגמה, כדי להרוג את המוטנט על ידי פיפרצילין דרושה כמות של 25,600%, הגדולה פי 256 מזו הדרושה כדי להרוג את זן הבר. שימו לב שציר ה-Y מוצג בסולם לוגריתמי.

עיינו בתוצאות הניסוי וענו על השאלות.



איור ד-12: כמות האנטיביוטיקה הדרושה כדי להרוג אי קולי מוטנט בהשוואה לאי קולי בר

- א. בפני איזו אנטיביוטיקה אי קולי מוטנטי עמיד ביותר? הסבירו.
- ב. על אילו תרופות תמליצו לטיפול בחולה שנדבק בזן המוטנטי? הסבירו.
- ג. בפני אילו קבוצות אנטיביוטיקה פיתח המוטנט עמידות?
- ד. מה המשותף לכל הקבוצות האלה?
- ה. מהו לדעתכם מנגנון העמידות של המוטנט?
- ו. נגד אילו קבוצות אנטיביוטיקה נשאר המוטנט רגיש ולא פיתח עמידות? הסבירו מדוע.
- ז. האם אפשר לכנות את החיידק אי קולי עם הגן NDM-1 "חיידק-על"? הסבירו.
- ח. באילו דרכים יכול היה לדעתכם זן הבר להפוך לזן מוטנטי? הסבירו.

חלק 2: נגיפים בגוף האדם

נגיף (או בשמו הלטיני, וירוס) הוא טפיל מוחלט בגודל מיקרוסקופי החודר לתאי בעלי חיים, צמחים או חיידקים, ורק בתוכם הוא יכול להתקיים ולהתרבות. נגיפים לרוב מפריעים לפעילות התקינה של התאים שאליהם הם חודרים ויכולים לגרום למחלה באורגניזם המאכסן. נגיף בנוי מחומצת גרעין ומעטפת חלבונית, וחסר כל פעילות מטבולית מחוץ לתאי המאכסן.

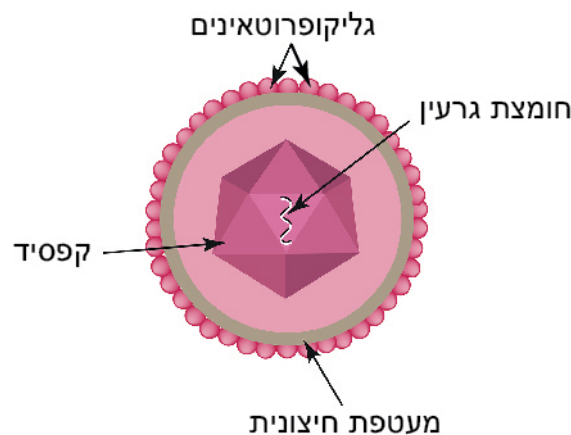
העניין הראשוני בנגיפים התעורר בעקבות הקשר שלהם למחלות; ואכן, מקור המילה "וירוס" הוא במונח הלטיני "רעל", והמושג העברי "נגיף" נגזר מלשון מגפה. בסוף המאה התשע-עשרה הבינו חוקרים שמחלות מסוימות, כגון כלבת ומחלת הפה והטלפיים, נגרמות על ידי חלקיקים המתנהגים כחיידקים אך קטנים מהם בהרבה. מכיוון שהיה ברור שחלקיקים אלו הם ביולוגיים, ראו בנגיפים את צורת החיים נושאת הגנים הפשוטה ביותר. רק בשנת 1935 הצליח המיקרוביולוג האמריקאי ונדל סטנלי (Wendell Stanley) לבודד נגיפים. הגודל של רוב הנגיפים הוא כ-20 עד 400 ננומטר (1 ננומטר = 10^{-9} מטר) ועל מבנה הנגיפים אפשר היה ללמוד רק לאחר פיתוח מיקרוסקופ האלקטרונים, שהוא בעל יכולת הגדלה עד פי מיליון.

בפרק זה נעסוק בנגיפים הגורמים למחלות באדם – אלו נגיפים אנימליים, כלומר נגיפים התוקפים תאי אדם ותאי בעלי חיים ומתרבים בהם. נכיר את מבנם והתנהגותם של הנגיפים, וכן דרכים למנוע או לרפא מחלות שהם גורמים.

פרק ה. נגיפים אנימליים – מבנה ותפקוד

מבנה הנגיף

נגיף בנוי מחומצת גרעין ומעטפת חלבונית, וברוב הנגיפים גם ממעטפת חיצונית שומנית (איור ה-1). מיון נגיפים אנימליים למשפחות ולסוגים מבוסס על שלושה רכיבים מבניים: (1) הסוג של חומצת הגרעין; (2) צורת הקפסיד (המעטפת החלבונית); (3) הימצאות מעטפת שומנית העוטפת את הקפסיד.



איור ה-1: מבנה נגיף עם מעטפת חיצונית

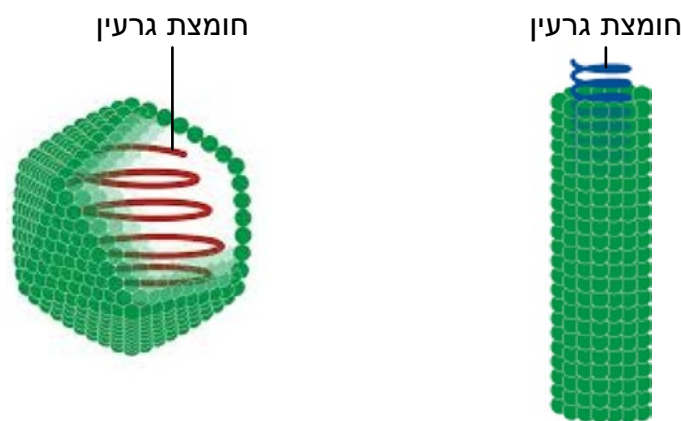
חומצת הגרעין

כמו בכל היצורים החיים, חומצת הגרעין של הנגיף מקודדת את המידע התורשתי לייצור כל החלבונים שלו. בכל היצורים החיים המידע התורשתי נמצא ב-DNA דו-גדילי. בנגיפים המידע הגנטי מקודד במולקולת DNA או RNA – שכל אחת מהן יכולה להיות חד-גדילית או דו-גדילית. לפי סוג חומצת הגרעין נחלקים הנגיפים לנגיפי DNA ולנגיפי RNA.

הקפסיד

חומצת הגרעין ארוזה בתוך מבנה חלבוני הנקרא קפסיד. הקפסיד מורכב מיחידות חלבוניות זהות שאופן התארגנותן קובע את מבנה הקפסיד. לקפסיד של רוב הנגיפים יש צורה של סליל או של גוף רב-פאתי בעל 20 פאות (איור ה-2). הקפסיד מגן על חומצת הגרעין של הנגיף מפני פירוק על ידי אנזימים. נוסף על כך, הוא מספק אתרים על שטח הפנים שלו שמצמידים את הנגיף אל קולטנים על פני שטח התא המאכסן; ובסוגים מסוימים של נגיפים, חלבונים מיוחדים בקפסיד גם מסייעים לנגיף לחדור מבעד לקרום התא.

בנגיפים רבים הקפסיד מכיל נוסף על חומצת הגרעין גם אנזימים אחדים. אנזימים אלה משתתפים בתהליך ההתרבות של הנגיף בתא המאכסן.



קפסיד רב-פאתי

קפסיד סלילי

איור ה-2: מבנה קפסיד סלילי ומבנה קפסיד רב-פאתי

המעטפת השומנית

רוב הנגיפים האנימליים מכילים מלבד חומצת הגרעין והקפסיד גם מעטפת הבנויה משכבה שומנית כפולה ומחלבונים - בדומה לקרום של תאים אנימליים (איור ה-1). בנגיפים העטופים, המעטפת מקנה לנגיפים את צורתם החיצונית, בעוד שלנגיפים חסרי מעטפת (נגיפים ערומים) הקפסיד מקנה את צורתם.

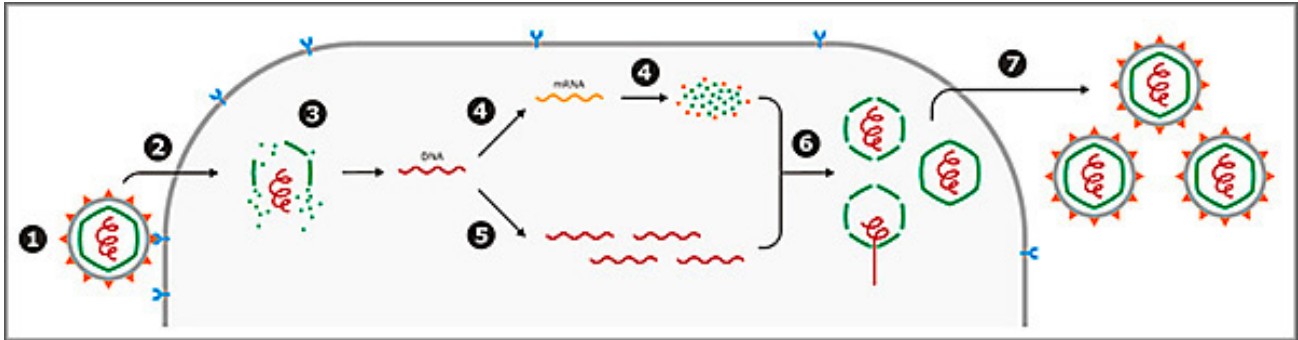
רבים מחלבוני המעטפת נושאים בחלקם הפונה כלפי חוץ שרשרות סוכריות (כלומר הם גליקופרוטאינים), היכולות לשמש אתרי קישור לתאים המודבקים. לנגיפים מסוימים יש זיזים הבולטים מן המעטפת ובנויים על פי רוב מצבר קטן של גליקופרוטאינים. הגליקופרוטאינים הם האנטיגנים העיקריים של הנגיף - הרכיבים המזוהים על ידי מערכת החיסון.

מחזור ההתרבות של נגיפים

הנגיפים אינם מתרבים באמצעות חלוקת תא, שכן אין הם תאים. התרבות הנגיפים חלה רק בתאיהם של יצורים חיים, תוך כדי ניצול המערכות של תאים אלו. הם משתמשים במטבוליזם ומנגנונים של התא המאכסן כדי ליצור העתקים של עצמם. בכל מחזור התרבות נוצרים מכל נגיף אלפי העתקים. בפעולתם זאת הנגיפים מגייסים את רכיבי התא תוך כדי גרימת נזק ומחלות במאכסן. כדי לדעת איך להילחם בנגיפים הפתוגניים חשוב להכיר את מחזורי ההתרבות שלהם ואת האופן שבו הם גורמים נזק לגוף.

למרות המגוון הגדול בדרכי ההתרבות של נגיפים מקבוצות שונות, יש שלבים משותפים לכל הנגיפים האנימליים. באיור ה-3 מתוארים השלבים המופיעים במחזורי ההתרבות של כל סוגי הנגיפים:

- קשירת הנגיף אל תא המטרה (1)
- חדירת הנגיף (2) והשללת הקפסיד (3)
- ייצור רכיבי הנגיף
 - א. תעתוק הגנים הנגיפיים (4)
 - ב. ייצור חלבוני הנגיף (4)
 - ג. שכפול הגנום הנגיפי (5)
- הרכבת רכיבי הנגיף והבשלה (6)
- יציאת הצאצאים מן התא (7)



איור ה-3: שלבים במחזור ההתרבות של נגיפים

By Nossedotti (Anderson Brito) (Own work) [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) or GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], via Wikimedia Commons

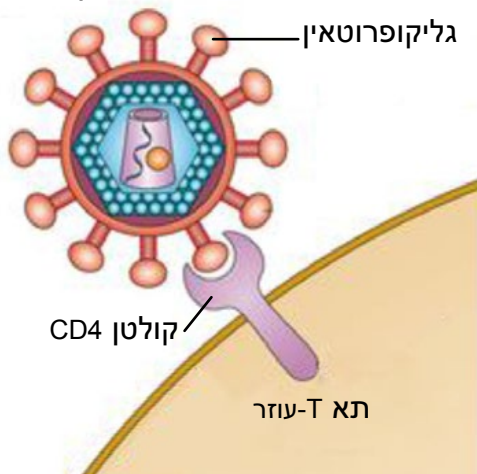
קשירת הנגיף אל תא המטרה

בשלב ראשון הנגיף נקשר לתא שהוא תוקף. נגיף מזהה תא מאכסן בהתאמה של "מנעול ומפתח" בין חלבונים על פני השטח של הנגיף (גליקופורוטאינים) לבין מולקולות קולטן על פני התא המאכסן (איור ה-4).

כל סוג של נגיף יכול לתקוף תאים של מספר קטן של סוגי מאכסנים; רק את אותם מאכסנים שמערכת הזיהוי של הנגיף מזהה. יש המזהים רק סוג אחד, כמו נגיפי החצבת המזהים רק תאים של אדם; לעומת נגיף הנילוס המערבי, התוקף יתושים, ציפורים, סוסים ובני אדם.

זיהום נגיפי של יצור אוקריוטי רב-תאי מוגבל בדרך כלל לרקמות מסוימות. נגיפים הגורמים להצטננות תוקפים רק תאים המרפדים את החלקים העליונים של צינור הנשימה, ונגיף האיידס (HIV) נקשר לקולטנים הנמצאים רק בסוג מסוים של תאי דם לבנים. מספר הקולטנים על גבי קרום התא יכול לנוע מ-500 עד 500,000, כלומר תא אנימלי יכול לקשור מספר עצום של נגיפים.

נגיף HIV



איור ה-4: קשירת גליקופורוטאין של הנגיף HIV לקולטן CD4 בתא T-עוזר

נגיפים רבים נקשרים לתא המטרה באמצעות קולטנים שהם בעלי תפקיד חיוני לתא. נגיף הכלבת, למשל, נקשר לתאי המטרה באמצעות הקולטן לאצטיל כולין, הממלא תפקיד מפתח בהעברת אותות מן העצב אל השריר. קשירה אל קולטנים חיוניים מקנה יתרון לנגיפים. נגיפים כאלה עמידים בפני האפשרות שקולטנים שחלה בהם מוטציה לא יאפשרו להם לחדור לתא המטרה. תאים בעלי קולטן מוטנטי אמנם אינם רגישים עוד לנגיף, אבל גם אינם יכולים לתפקד כהלכה ולהבטיח פעילות ביולוגית תקינה, שכן זו תלויה בתקינות הקולטן.

חדירת הנגיף והשלת הקפסיד

תנאי מוקדם לתהליך התרבות הנגיפים הוא שחומצת הגרעין הנגיפית תהיה זמינה להכפלה, כלומר, תשיל את הקפסיד שלה, ואם יש לה מעטפת - גם את המעטפת. נגיפים אנימליים חודרים בשלמותם אל התא, וחומצת הגרעין משתחררת מהם במהלך החדירה או אחריה. בנגיפים מסוימים מתרחשים החדירה וההשלה בעת ובעונה אחת, ואילו באחרים הם נפרדים הן בזמן והן במקום. מבחינים בין שתי שיטות של חדירת נגיף אנימלי לתא: האחת אנדוציטוזה והאחרת איחוי בין מעטפת הנגיף לבין קרום התא.

ייצור רכיבי הנגיף

לאחר שחומצת הגרעין הנגיפית השתחררה מן המבנים והמעטפות שמסביבה מתחיל ייצור רכיבי הנגיפים הצאצאים. כל סוגי הנגיפים מורכבים מחומצת גרעין ומקפסיד חלבוני. תהליך ייצורם כולל שלושה שלבים:

- שכפול הגנום הנגיפי
- תעתוק הגנים הנגיפיים
- ייצור חלבוני הנגיף

לביצוע פעולות אלה הנגיפים נעזרים באנזימים האחראים לשכפול חומצת הגרעין הנגיפית, לתעתוק חומצת הגרעין הנגיפית ל-RNA-שליח ולתרגום RNA-שליח לחלבונים. מקורם של האנזימים המבצעים את מכלול הפעולות הדרושות ליצירת נגיפים חדשים שונה מנגיף לנגיף. חלק מן הנגיפים יכולים לנצל אנזימים של התא המאכסן ולגייסם למטרותיהם. לנגיפים רבים נחוצים אנזימים שמקורם בנגיף מאחר שהם אינם מצויים בתא המאכסן. האנזימים הנגיפיים הנחוצים בשלבים המוקדמים של מחזור ההתרבות מיובאים לתא בתוך הקפסיד. הם מצויים בדרך כלל בצורה רדומה, ומופעלים רק לאחר השלת הקפסיד. האנזימים הנגיפיים הדרושים בשלבים המאוחרים יותר של מחזור ההתרבות מיוצרים בתא המאכסן, על פי מידע גנטי בחומצת הגרעין של הנגיף.

הרכבת רכיבי הנגיף והבשלה

בכל הנגיפים האנימליים, כאשר חלבוני מבנה הנגיף וחומצות הגרעין מוכנים, הם מתקבצים יחד באתר מסוים בתא, ומרכיבים נגיפים שלמים. אתר ההרכבה בתא יכול להיות גרעין התא, הציטופלסמה או הצד הפנימי של קרום התא. הנגיפים הנוצרים אינם בשלים. שלב ההבשלה מכשיר את הנגיף להיות פתוגני. בשלב זה חלבוני הקפסיד או המעטפת השומנית עוברים פירוק ושינוי המקנים לנגיף מבנה יציב יותר.

יציאת הצאצאים מן התא

בשלב שחרור הצאצאים מן התא המאכסן יש הבדלים ניכרים בין הנגיפים הערומים לבין הנגיפים העטופים. הרכבת הנגיפים הערומים והבשלתם מתרחשת בציטופלסמה או בגרעין. נגיפים אלה רוכשים את הכושר להדביק תאים נוספים מיד עם סיום ההרכבה וההבשלה בתוך התא. שחרורם מן התא מלווה בהרס התא. התא המאכסן נהרס, והנגיפים משתחררים ועשויים לעבור לתא אחר.

בנגיפים העטופים, השלב האחרון בהבשלה נעשה תוך כדי שחרורם בדרך של הנצה מן התא המאכסן (איור ה-5). הנגיפים נקשרים אל אזורים בקרום התא ויוצאים מן התא בהנצה תוך כדי התעטפות בקרום. השחרור בדרך ההנצה אינו מלווה בהכרח בהרס התא המאכסן.

משך מחזור ההתרבות תלוי בסוג הנגיף ובסוג התא המאכסן. כך, למשל, משך המחזור של נגיף הפוליו יכול להמשך מ-6 עד 8 שעות, ושל נגיף השפעת 18-36 שעות.

נגיפים במצב לטנטי

לא כל הנגיפים עוברים שכפול ותעתוק לאחר חדירתם לתא. יש נגיפים העוברים שלב לטנטי בתא המאכסן. לטנטיות היא שלב במחזור ההתרבות של נגיפים מסוימים, שבו לאחר חדירתם לתא נשאר הגנום הנגיפי בצורה רדומה בתא. מצב כזה של "תרדמה" של נגיפים ידוע בנגיפי DNA גורמי מחלות כמו: נגיף ההרפס ונגיף צהבת מטיפוס B (הפטיטיס B), וכן בנגיפי רטרו-וירוס כמו נגיף האיידס. נגיפי רטרו-וירוס עוברים שלב לטנטי במחזור חייהם כאשר ה-DNA שלהם מוחדר לכרומוזום התא, משתלב בו והופך לחלק מן הכרומוזומים של התא המאכסן. ה-DNA של הנגיף המשולב בכרומוזום התא נקרא פרו-וירוס. הפרו-וירוס מוכפל יחד עם כרומוזומי התא המאכסן, באותו הקצב, ונתון לבקרת התא המאכסן. מצב כזה יכול להימשך זמן קצר או ארוך (אפילו שנים). בתנאים מסוימים – כמו שינויים בקרינה, בטמפרטורה, ב-pH ולעיתים מסיבות לא ידועות – יכול ה-DNA של הנגיף להינתק מכרומוזום התא המאכסן ולעבור לשלב פעיל. בשלב זה נוצרים נגיפים חדשים המשתחררים מהתא ואז מתפרצת המחלה. אדם המודבק בנגיף במצב לטנטי הוא נשא של הנגיף. מאחר שלא נוצרים נגיפים חדשים בגוף, הנשא עצמו אינו חולה במחלה בזמן הנשאות, אולם הוא יכול להדביק אדם אחר בנגיף הרדום. הלטנטיות היא מנגנון מילוט משוכלל, המאפשר לנגיפים להתחמק מהשמדה מוחלטת על ידי מערכת החיסון, ולהישאר בגוף לאחר ההדבקה בצורה לטנטית לתמיד.

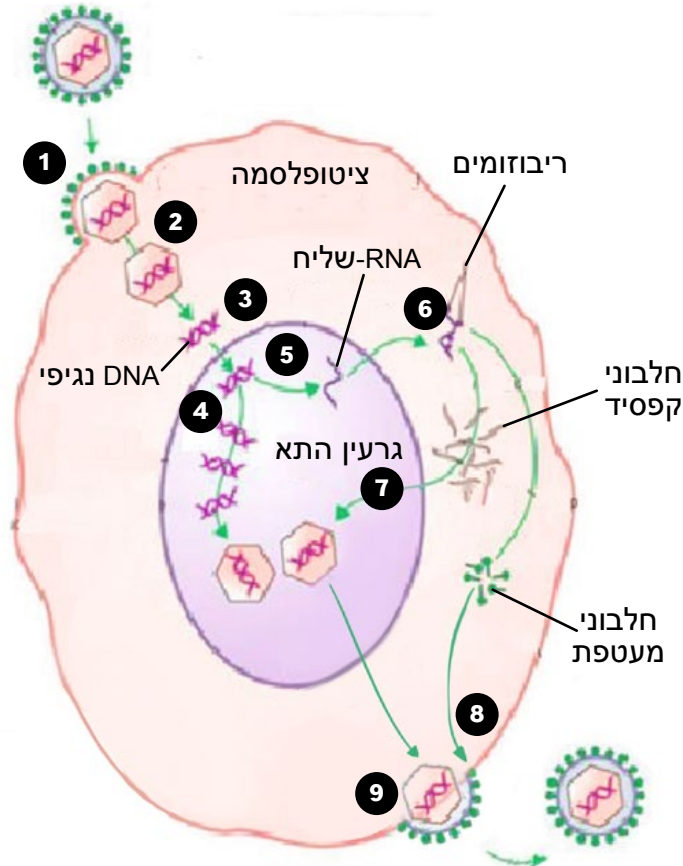
יש נגיפים לטנטיים שאינם משלבים את ה-DNA שלהם בגנום התא. נגיפי הרפס, למשל, הגורמים לפצעים בזוויות הפה, חודרים לתאי עצב ונודדים לאורך הנוירון עד לגוף תא העצב, שם הם נהיים לטנטיים. ה-DNA שלהם נשאר בתא כחלקיק DNA עצמאי הנקרא אפיזום (בדומה לפלסמיד של חיידקים). נשאים של נגיפים אלה אינם סובלים מפצעים בפה. גורמים שונים כמו טמפרטורה קיצונית, טראומה, לחץ רגשי ומערכת חיסון מוחלשת גורמים לאפיזום לנדוד חזרה לאורך תא העצב ולעבור שכפול בתאי האפיתל. בשלב זה התסמינים של מחלת ההרפס באים לידי ביטוי. לכן בנשאים רבים של הנגיף, כאשר הנשא חולה במחלה כלשהי הגורמת לעלייה בטמפרטורת הגוף, מופיעים הפצעים בזוויות הפה. כאשר האדם מבריא וטמפרטורת גופו יורדת, הנגיפים שוב עוברים למצב רדום, והפצעים נעלמים עד לשינוי הבא. למעשה, נשאות הנגיף היא לכל החיים כל עוד לא יחוסל הנגיף הלטנטי מכל התאים שבהם הוא נמצא.

השלבים במחזור ההתרבות שתוארו משותפים כאמור לכל הנגיפים האנימליים. שכפול ותעתוק הגנום הנגיפי שונה בסוגים שונים של נגיפים בהתאם לחומצת הגרעין שלהם. על פי צורת שכפול הגנום הנגיפי ועל פי הדרך שבה נבנה ה-RNA-שליח, נהוג לסווג את הנגיפים לשבע קבוצות. בהמשך הפרק יתוארו שלבים אלה בשלוש קבוצות: נגיפי DNA דו-גדיליים, נגיפי RNA חד-גדיליים ונגיפי RNA מסוג רטרו-וירוס.

מחזור ההתרבות של נגיפי DNA

לאחר שנגיף DNA נקשר לתא המטרה, חדר אליו והשיל את הקפסיד, מתחיל שלב שכפול ותעתוק חומצת הגרעין וייצור החלבונים של הנגיפים הצאצאים. רוב נגיפי ה-DNA מנצלים את האנזימים של התא המאכסן לשכפול ה-DNA הנגיפי ולתעתוק הגנים הנגיפיים ל-RNA-שליח. כמעט בכל נגיפי ה-DNA הגנום מורכב מ-DNA דו-גדילי כמו הגנום של התא המאכסן, ולכן הם יכולים לנצל את האנזימים של התא. לנגיפים אלה יש גנום קטן עם גנים מעטים (8-10) הדרושים לייצור אנזימים נגיפיים אחדים. נגיפים פתוגניים הנמנים עם סוג זה הם נגיפי הרפס מסוגים שונים הגורמים לאבעבועות רוח בילדים, לשלבקת חוגרת במבוגרים ולשלפוחיות בשפתיים או באברי הרבייה.

נגיף DNA בעל מעטפת



איור ה-5: שלבי ההתרבות של נגיף DNA בעל מעטפת

שלבי ההתרבות של נגיף DNA בעל מעטפת מתוארים באיור ה-5.

1 - לאחר קשירת הנגיף לקולטן בקרום התא חל איחוי מעטפת הנגיף עם קרום התא.

2 - הנגיף משתחרר דרך חלל שנפער בעקבות איחוי הקרומים וחודר לציטופלסמה של התא.

3 - לאחר השלת הקפסיד חודר ה-DNA הנגיפי לגרעין התא. בגרעין נמצאים אנזימי השכפול והתעתוק של התא הנחוצים לנגיפים. בגרעין התא ה-DNA הנגיפי עובר בו-זמנית שכפול ותעתוק.

4 - בתהליך השכפול נוצרים ממולקולות DNA של נגיף אחד מאות או אף אלפי עותקים זהים של DNA נגיפי.

5 - בתהליך התעתוק נוצרת מולקולת RNA-שליח היוצאת מהגרעין ועוברת לריבוזומים שבציטופלסמה.

6 - בריבוזומים נעשה תהליך התרגום כאשר הנגיף משתמש במנגנוני התרגום של התא לייצור חלבונים.

7 - חלבוני הקפסיד חודרים אל הגרעין ומצטרפים אל ה-DNA הנגיפי ליצירת נגיף.

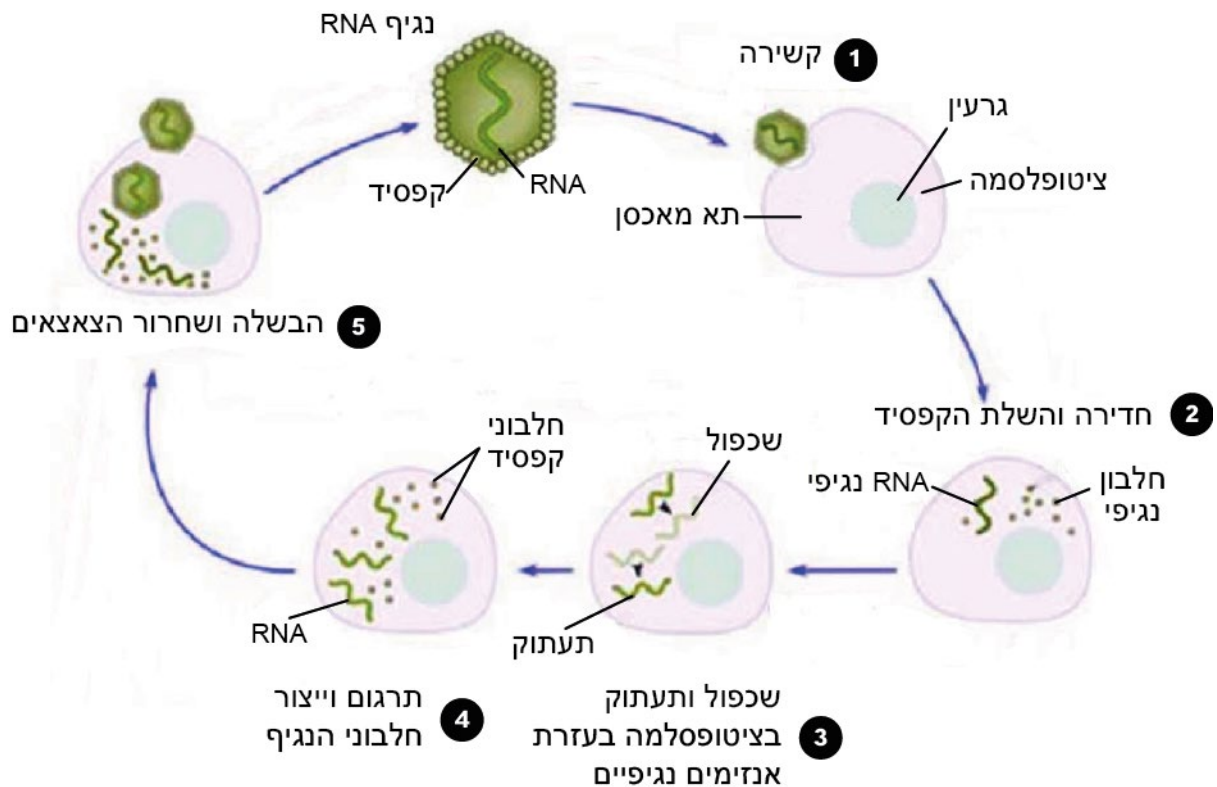
8 - חלבוני המעטפת משתבצים בקרום התא.

9 - הנגיף יוצא מן התא בהנצה תוך כדי התעטפות בקרום התא.

לנגיפי DNA יש בעיה של מחסור באבני בניין ובאנזימי שכפול לבניית הגנומים שלהם. בבעלי חיים, רוב התאים מצויים בשלב מנוחה (שלב G1) של מחזור התא. שכפול ה-DNA התאי נעשה כאשר התא מתכוון לחלוקה בשלב ה-S של מחזור התא, שכן רק אז מצויים בתא אנזימי השכפול ואבני הבניין לשכפול ה-DNA. כדי להתגבר על הבעיה קיימים בנגיפי DNA רבים מנגנונים שונים המפעילים את מערכת הכפלת ה-DNA בתא המאכסן. נגיפי ה-DNA משנים את המטבוליזם של התא המאכסן על ידי הפעלת מסלולים שמאלצים את התא להיכנס לשלב השכפול (שלב ה-S) במחזור חיי התא.

מחזור ההתרבות של נגיפי RNA

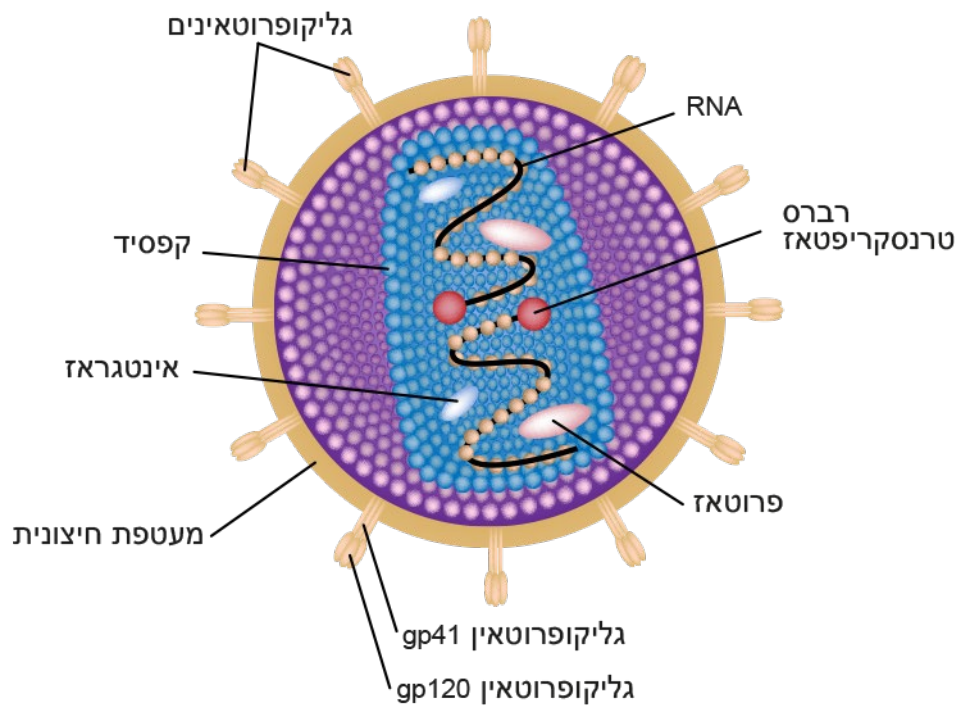
נגיפי RNA הם היצורים היחידים הידועים עד כה שאצור בהם המידע התורשתי ב-RNA ולא ב-DNA. עם נגיפי ה-RNA החד-גדילי הפתוגניים נמנים נגיף הפוליו הגורם לשיתוק ילדים, נגיפים הגורמים להצטננות והנגיף הפטיטיס A הגורם לדלקת כבד זיהומית. נגיפי ה-RNA אינם יכולים להיעזר באנזימי התעתוק והשכפול של התא המאכסן כמו נגיפי ה-DNA. בתא המאכסן אין אנזימים ה"יודעים" לתעתק או לשכפל RNA על גבי גדיל RNA. תהליכי התעתוק והשכפול נעשים בציטופלסמה של התא המאכסן בעזרת אנזימים של הנגיף (איור ה-6). חלק מהאנזימים מגיעים מוכנים לתא המאכסן, בעודם ארוזים בתוך הקפסיד, ומשתחררים בציטופלסמה יחד עם מולקולת ה-RNA. אנזימים אחרים נוצרים בציטופלסמה מיד לאחר חדירת הנגיף, על פי המידע הגנטי במולקולת ה-RNA הנגיפית. נגיפי ה-RNA מסוגלים להתרבות במהירות משום שהתאים המאכסנים - אפילו אלה שאינם מתחלקים - מייצרים RNA ברציפות, ולכן מכילים ריכוזים גבוהים של חומרי גלם הנחוצים לנגיפים.



איור ה-6: שלבי ההתרבות של נגיף RNA חד-גדילי

מחזור ההתרבות של נגיפי רטרו-וירוס (נגיף HIV)

רטרו-וירוס הוא נגיף שגנום ה-RNA שלו משמש תבנית ליצירת DNA ("רטרו" מלשון "לאחור", משום התהליך ההפוך של תעתוק מ-RNA ל-DNA). הנגיף הידוע ביותר מסוג הרטרו-וירוס הוא ה-HIV הגורם למחלת האיידס באדם. HIV (Human Immunodeficiency Virus) פירושו: הנגיף הגורם לכשל חיסוני באדם (איור ה-7). מחזור ההתרבות של נגיף האיידס נחקר רבות מאז התגלתה המחלה. למחקר זה חשיבות רבה בלימוד הדרכים למלחמה בנגיף. מחזור ההתרבות של ה-HIV יוצג להלן כדוגמה לרטרו-וירוס.

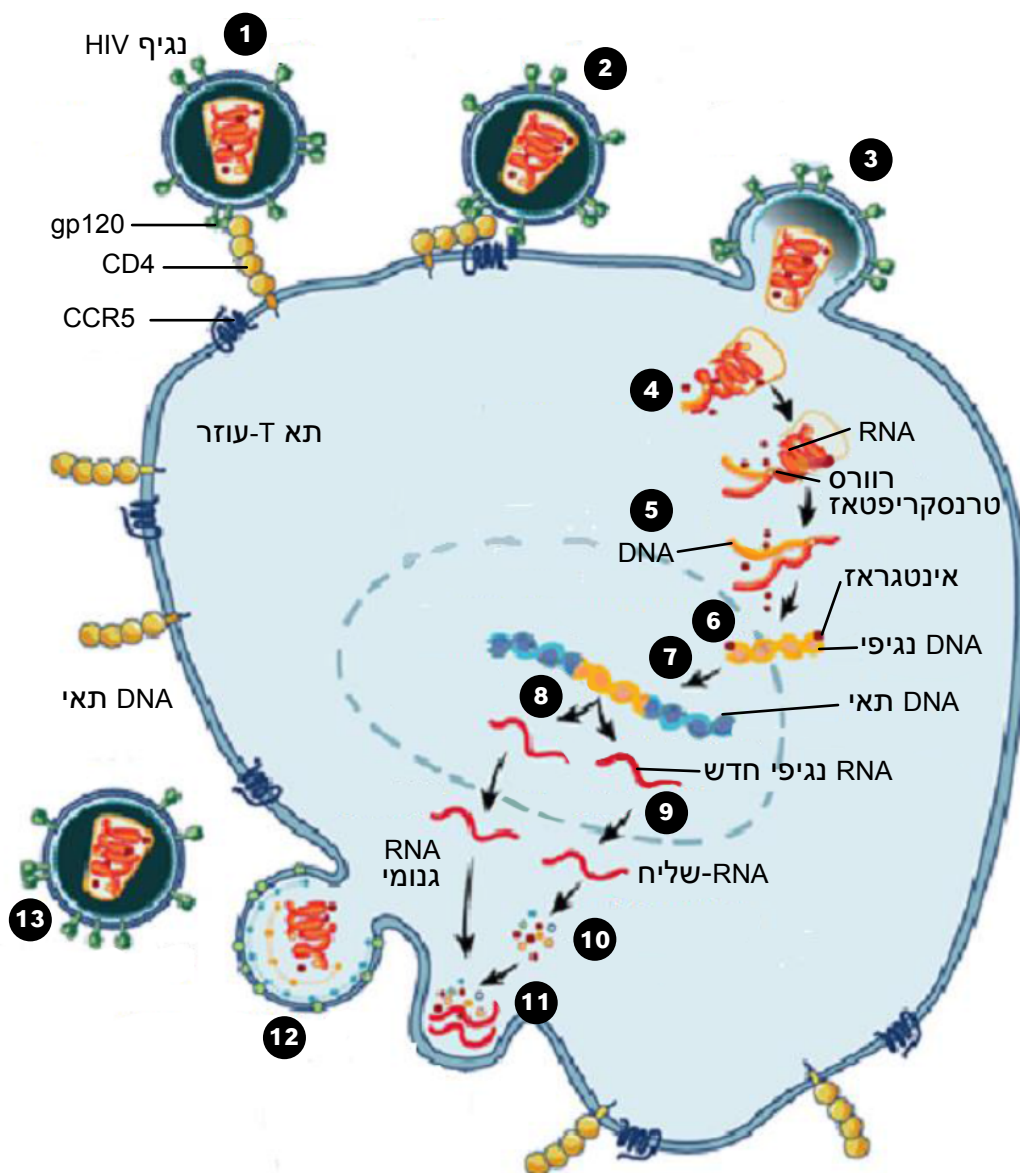


איור ה-7: מבנה נגיף HIV

נגיף ה-HIV הוא בעל מעטפת חיצונית שומנית ברובה המכילה גם חלבונים וסוכרים. המעטפת החיצונית של הנגיף מכילה חלבונים המזהים את הקולטן CD4 אשר מצוי על פני קרום התא בסוגים אחדים של תאי מערכת החיסון, ובעיקר בתאי הדם הלבנים מסוג T-עוזרים. חלבוני מעטפת הנגיף מורכבים מגליקופורטאין בשם gp41, אליו קשור גליקופורטאין חיצוני נוסף בשם gp120 שהוא החלבון המזהה את הקולטן על קרום התא. בתוך מעטפת הנגיף יש קפסיד המכיל שני עותקים זהים של RNA. הנגיף נושא עמו בקפסיד, נוסף על שתי מולקולות ה-RNA, שלושה אנזימים:

- רברס טרנסקריפטז (reverse transcriptase) האחראי לתעתוק במהופך של ה-RNA ל-DNA
- אינטגרז (integrase) המכניס את ה-DNA הנגיפי לאחר ייצורו לגנום התא המאכסן
- פרוטז (protease) המבקע חלבונים ארוכים של הנגיף

HIV גורם לכשל חיסוני על ידי הרס לימפוציטים מסוג תאי T-עוזרים. מחזור התרבות של הנגיף בתא T-עוזר מסתיים בהרס התא. להבנת תהליך התרבות הנגיף עקבו אחר המספרים באיור ה-8.



איור ה-8: מחזור התרבות נגיף HIV בתא T-עוזר

HIV Virus Replication Cycle by NIAID via FLICKR used under CC / translated in Hebrew, explanations added

קשירה לתא המטרה. תאי T-עוזרים (T helper) הם תאי דם לבנים של מערכת החיסון (לימפוציטים) הנושאים קולטנים ייחודיים מסוג CD4. כאשר נגיף האיידס חודר אל מערכת הדם, הוא מזהה על פני הקרום החיצוני של תאי T-עוזרים קולטן זה ונקשר אליו (1). הנגיף נקשר לקולטן בעזרת הגליקופורוטאין gp120 הנמצא על פני המעטפת החיצונית שלו. בעקבות הקשירה לקולטן CD4 חל שינוי במבנה הגליקופורוטאין והוא נקשר לקולטן נוסף מסוג CCR5 (2).

חדירה לתא והשלת הקפסיד. קשירה לקולטן CCR5 גורמת למעטפת הנגיף ולקרום התא להיצמד זה לזה ולהתאחות (3). בעקבות האיחוי נוצר פתח בקרום התא שדרכו משתחרר הקפסיד אל תוך התא. מן הקפסיד משתחררות מולקולות ה-RNA יחד עם שלושת האנזימים החיוניים לשכפול הנגיף: רברס טרנסקריפטאז, אינטגרז ופרוטאז (4).

השתלבות בגנום המאכסן. בנגיפי RNA מסוג רטרו-וירוס יש שלב הכרחי במחזור התרבות שבו הגנום הנגיפי משתלב בגנום של התא המאכסן הבנוי מ-DNA דו-גדילי. כתנאי לשילוב זה, מולקולת ה-RNA הנגיפית

מתועתקת למולקולת DNA דו-גדילית. באמצעות האנזים הנגיפי רברס טרנסקריפטאז נוצר העתק DNA של גנום ה-RNA. האנזים מייצר את ה-DNA על פי תבנית ה-RNA, בכיוון ההפוך מן המקובל, בתעתוק לאחור (5), ולכן הוא מכונה האנזים המתעתק לאחור (Reverse Transcriptase). הרברס טרנסקריפטאז יוצר תחילה גדיל DNA על גבי ה-RNA הנגיפי, אחר כך מפרק האנזים את ה-RNA ששימש תבנית ובונה גדיל DNA משלים.

ה-DNA הנגיפי שנוצר חודר יחד עם האנזים אינטגרזאז אל תוך גרעין התא (6). האינטגרזאז משלב את ה-DNA הנגיפי ב-DNA הגנומי של התא (7). ה-DNA הנגיפי המשולב נקרא פרו-וירוס (קדם נגיף).

השלב הלטנטי. לאחר השתלבות הפרו-וירוס בגנום של התא, הנגיף נכנס לשלב לטנטי, שלב תרדמה. הנגיף כפרו-וירוס עובר שכפול עם גנום התא בכל פעם שהתא עובר חלוקה. מספר הפרו-וירוסים הולך וגדל, אולם נגיפים חדשים אינם נוצרים. הנגיף נמצא במצב רדום ואינו גורם למחלה. במצב זה, שיכול להימשך שנים, האדם הוא נשא של המחלה. לא מתבטאים אצלו התסמינים של מחלת האיידס, אולם הוא יכול להדביק אנשים אחרים.

תעתוק הפרו-וירוס. לאחר זמן, ובשל גירויים שונים (שאינם ברורים עדיין במלואם), מתחילים הפרו-וירוסים להתרבות בתוך התא. הפעלת התא המודבק גורמת לתעתוק הגנים הנגיפיים של הפרו-וירוס (8). התעתוק נעשה על ידי האנזים RNA פולימראז של התא המאכסן, והתעתיקים משמשים הן כ-RNA-שליח והן כ-RNA גנומי של הצאצאים. הנגיף מנצל את אנזים התעתוק התאי, שכן לנגיפים אין מנגנון תעתוק עצמאי. מולקולות ה-RNA-שליח וה-RNA הגנומי שנוצרו יוצאות מגרעין התא לציטופלסמה (9).

תרגום לחלבונים. בציטופלסמה, ה-RNA-שליח עובר תרגום לחלבונים (10). תרגום ה-RNA-שליח, הכולל בסך הכול 9 גנים, גורם ליצירת האנזימים הנגיפיים וחלבוני המבנה של הנגיף. הנגיף מנצל את מנגנון התרגום של התא ונעזר בריבוזומים ובאנזימים התאיים מאחר שלנגיפים אין מנגנון תרגום עצמאי.

הרכבת הנגיף. שני גדילי RNA ואנזימי הנגיף שנוצרו בציטופלסמה מתקבצים סמוך לקרום התא, וחלבוני המבנה מתאספים מסביבם ליצירת הקפסיד של הנגיף (11).

יציאת הנגיף והבשלתו. הקפסיד יוצא מן התא בתהליך הנצה ומתעטף בדרכו החוצה במעטפת שמקורה בקרום התא המאכסן (12). הנגיפים העטופים יוצאים מן התא המאכסן שבו נוצרו כנגיפים ראשוניים, שעה שאינם בשלים ואינם מידבקים. החלבונים הנוצרים במהלך התרבות הנגיף ארוכים יותר מהחלבונים הנדרשים ליצירת הנגיפים החדשים. למעשה, נוצרת מולקולת חלבון ארוכה המכילה חלבונים אחדים המחוברים יחד. הנגיפים עוברים תהליך הבשלה שבו מולקולת החלבון הארוכה שנוצרה עוברת חיתוך לחלקים החלבוניים הבונים את הנגיף. חיתוך זה נעשה על ידי האנזים פרוטאז הנגיפי, המקודד בחומר הגנטי של הנגיף וייחודי לו. בסוף תהליך ההבשלה הנגיפים מסוגלים להדביק תאים נוספים (13).

נגיף בודד יכול ליצור כ-2000 נגיפי איידס בתוך לימפוציט T-עוזר אחד. לאחר יציאת הצאצאים הם נודדים במערכת הדם ו"מתקיפים" תאי T-עוזרים נוספים. התא שבתוכו התרבו הנגיפים ושממנו הם יצאו – נהרס. הרס תאי T-עוזרים מוריד משמעותית את מספרם, ויוצר כשל בכל הפעילויות של מערכת החיסון.

במונוציטים, במקרופאגים ובתאים דנדריטיים משתכפל הנגיף גם כן, אך בדרך כלל אינו מוביל למות התא. תאים אלו מהווים אפוא מעין מאגר של נגיפים.

על מחלת האיידס קראו בפרק העוסק במחלות נגיפיות בעמודים 66-68.



חדירת נגיפים לתא המאכסן

אנימציה קצרה המדגימה מנגנוני חדירה של נגיפים אנימליים לתא מאכסן (ללא תרגום).

שחרור נגיפים בהנצה

אנימציה קצרה המתארת שחרור נגיפים עטופים בהנצה מתא מאכסן (ללא תרגום).

מחזור ההתרבות של נגיף HIV

סרט אנימציה בתלת-ממד המתאר את מחזור ההתרבות של נגיף HIV ותרופות אפשריות לפגיעה בשלבים שונים של מחזור ההתרבות.

מחזור ההתרבות של נגיף פוליו

סרטון המתאר את מחזור ההתרבות של נגיף הפוליו בתא מעי.

שאלות

1. האם יש נגיפים שאינם טפילים? הסבירו.
2. נגיף שיתוק הילדים נקשר באדם רק לתאים של רירית המעי ולתאי מערכת העצבים המרכזית. על מה מעידות עובדות אלה?
3. הסבירו את היתרון האבולוציוני הטמון בעובדה שההיכרות בין נגיפים לבין תאי המטרה שלהם נעשית באמצעות קולטן בעל תפקיד חיוני לתאים.
4. כתבו את הדומה והשונה בין תהליך ההתרבות של נגיף לבין שכפול עותקים רבים של דף במכונת שכפול. התייחסו בהשוואתכם לנגיפי DNA ולנגיפי רטרו-וירוס.
5. איזו תועלת מקנה השתלבות הפרו-וירוס בגנום התאי לנגיף ה-HIV?
6. התבקשתם לתכנן תרופות שיפגעו ב-HIV. בהתבסס על מחזור ההתרבות של HIV, הציעו שלבים אפשריים במחזור ההתרבות שבהם אפשר לפגוע בנגיף בלי לפגוע באדם.

פרק ו. מחלות נגיפיות והטיפול בהן

התפתחות מחלה

כאשר מערכות ההגנה של הגוף אינן מצליחות להתגבר על הנגיפים הפתוגניים ולחסלם מתפתחת מחלה. בדרך כלל אנחנו נדבקים בכמות זעירה מאוד של נגיפים, המדביקים מספר קטן של תאים באתר החדירה. לאחר מחזור התרבות אחד משתחררים צאצאים רבים של הנגיף מן התאים הראשונים, ואלה מדביקים תאים הסמוכים לתא הנגוע, וכך מתפשט הנגיף מתא לתא. נגיפים רבים גורמים להדבקה מקומית בלבד, על פי רוב באתר שבו חדרו אל גוף המאכסן. לדוגמה, נגיפי הצטננות למיניהם (rhinoviruses) מתרבים בתאי האפיתל של דרכי הנשימה העליונות וגורמים להפרשת ריר בכמות רבה לחלל האף. הנגיפים המשתחררים מן התאים המודבקים תוקפים את כל תאי הרירית של האף הפונים אל אותו חלל, או עוברים ישירות לתאים סמוכים דרך תעלות בין-תאיות. לפעמים נגיפי הנזלת מתרחקים ומתפשטים אל הסביבה הקרובה דרך מערות האף. זוהי מחלה פחות ממוקדת, אבל עדיין מחלה מקומית המוגבלת לאיבר מסוים – האף.

נגיפים רבים מתפשטים באמצעות כלי הדם והלימפה לרקמות ולאברים אחרים בגוף וגורמים להדבקה מערכתית. השלב שבו הנגיפים מצויים בדם מאפשר להם התפשטות מהירה לכל חלקי הגוף. שלב זה הוא קצר בדרך כלל ומסתיים כשמתחיל תהליך ייצור הנוגדנים נגד הנגיפים וכאשר מופעלת הזרוע התאית של מערכת החיסון, שמחסלת את התאים הנושאים את הנגיפים. יש נגיפים הנוודים בזרם הדם בתוך תאי דם לבנים: לימפוציטים מסוג T (נגיף האיידס), תאי B או תאים בלעניים. הנגיפים הנמצאים בתוך תאי הדם הלבנים יכולים לנדוד בזרם הדם בלי שהנוגדנים המכוונים כלפיהם יזהו אותם ויפעלו לחיסולם. נוסף על כך, הנגיפים יכולים לצאת מכלי הדם ולהגיע לאיברי גוף שונים, ובעיקר לאיברים העשירים בכלי דם – כמו הכבד, הטחול, קשרי הלימפה והמוח. המוח אמור להיות מוגן באמצעות המחסום דם-מוח. זהו מנגנון שמפעילים תאים בדופנות כלי הדם של המוח, והוא מונע מעבר של חומרים או חלקיקים מן הדם אל המוח. ואולם, נגיפים מסוימים תוקפים את תאי המחסום ובדרך זו מגיעים אל המוח. תאי דם לבנים, המסוגלים לעבור מבעד למחסום, משמשים לעתים "סוס טרויאני" ומעבירים את הנגיף מעבר למחסום.

דרך התפשטות נוספת היא הרשת המסועפת של תאי העצב בגוף. נגיף הכלבת, למשל, מגיע ממקום הנשיכה אל מערכת העצבים המרכזית תוך כדי נדידה דרך האקסונים המובילים אליה. גם נגיף שיתוק הילדים מסוגל להגיע אל מערכת העצבים המרכזית דרך האקסונים של תאי העצב. הנגיף מתרבה תחילה בקשרי הלימפה שבגרון ("שקדים"), ואחר כך בתאי האפיתל של המעי ובקשרי הלימפה המקומיים. במקרים נדירים הנגיף חוזר למחזור הדם ומגיע איתו למערכת העצבים המרכזית. נגיף שיתוק הילדים יכול לחדור לתאי עצב מוטוריים, היוצאים ממוח השדרה, ולגרום לשיתוק וניוון הגפיים שהם מעצבבים, או להגיע אל המוח, ושם הוא עלול לגרום למוות עקב פגיעה במרכזים האחראים על הנשימה ועל פעולת הלב.

הסימנים האופייניים של מחלה נגיפית באים לידי ביטוי רק כאשר הנגיף הגיע לאיבר המטרה ומתרבה בו, וזאת לאחר שעבר מסלול מורכב שנמשך ימים אחדים ולא היה מלווה בסימני מחלה כלל. בשל מסלול מורכב זה עובר זמן מסוים מן ההידבקות בנגיף ועד להופעת סימני מחלה, זמן שנקרא שלב הדגירה. בשלב הדגירה הנגיף מתרבה עד מעבר לסף מינימלי שבו באים לידי ביטוי סימני המחלה. לכל נגיף יש תקופת דגירה בעלת משך שונה. תקופת הדגירה יכולה להימשך ימים (הצטננות), שבועות (חצבת, אדמת, שיתוק ילדים), חודשים (כלבת) ואף שנים (איידס).

התפתחות סימני מחלה

מחלה נגיפית נגרמת כתוצאה מנזק שנגרם לתאים באיבר או איברי המטרה. סימני המחלות הנגיפיות נובעים מהרס ופגיעה בתפקוד התאים המודבקים. הספיחה והחדירה של נגיפים לתאים גורמות לשינויים מורפולוגיים ומטבוליים בתאים המודבקים. בדרך כלל משתנים תחילה מבנה הגרעין וארגון הכרומוטין שבתוכו. אחר כך חלים שינויים בממברנת התא. כתוצאה משינויים אלה מתרחשים תהליכים שבמקרים רבים מובילים להרס התאים ולמותם. כך, במקרה של נזלת נפגעים תאי הציפוי של רירית האף, בשפעת – תאי האפיתל של דרכי הנשימה התחתונות, בשיתוק ילדים נהרסים תאים במערכת העצבים המרכזית, ובדלקת הכבד חל הרס של תאי הכבד.

עיקר הנזק לתאים נגרם עקב התערבות הנגיף במערכות תאיות חיוניות: בהכפלת ה-DNA, בתעתוק ל-RNA וכן בייצור חלבוני התא. נגיפים שונים, כמו נגיף האבעבועות, נגיף ההרפס ונגיף שיתוק הילדים, פוגעים בתהליכי הייצור של חומצת הגרעין והחלבונים בתאים המודבקים. חומצת הגרעין הנגיפית "משתלטת" על חילוף החומרים של התא המאכסן. התא מפסיק לייצר את חומצת הגרעין והחלבונים העצמיים שלו, ובמקומם הוא מספק את האנזימים וחומרי הבניין ליצירת חומצת הגרעין והחלבונים של הנגיף; ואף יותר מכך, התא מייצר אנזימים מיוחדים ההורסים את הדופן שלו. בעקבות הריסת הדופן הנגיפים משתחררים ומוכנים להדביק תא מאכסן חדש.

הנגיף יכול לגרום גם לנזק בעקיפין, באמצעות תגובת מערכת החיסון של האורגניזם המותקף. הרבה מהתסמינים הקשורים לזיהום נגיפי, כמו טמפרטורת גוף גבוהה וכאבים, נגרמים ממאמצי הגוף להגן על עצמו מפני הזיהום. שפעת, לדוגמה, היא מחלה הנגרמת על ידי נגיף אינפלואנצה מקבוצת נגיפי ה-RNA, התוקף את דרכי הנשימה. בבני אדם המחלה מתבטאת לרוב בטמפרטורת גוף גבוהה, כאב גרון, כאב ראש, נזלת, שיעול, כאב שרירים וכן חולשה ועייפות, איבוד תיאבון, ליחה, סחרחורת ובחילה. מקור כל תסמיני המחלה אינו בנגיף, כי אם במערכת החיסון עצמה. טמפרטורת הגוף עולה כמנגנון שמפעילה בלוטת ההיפותלמוס שבמוח כדי להאט את התפתחות הנגיף. טמפרטורת גוף גבוהה משפרת את יעילות פעילותם של תאים חיסוניים מסוימים ומסייעת להם להשתלט על הפולש הזר. כאבי גרון מופיעים עקב פעילות תאי הרג של מערכת החיסון, שיעול ונזלת מתפתחים כדי לסלק את הפסולת (נגיפים וחלקי תאים מתים) שנבלעה בדרך כלל על ידי מקרופאגים, תאים בלעניים של מערכת החיסון. כאבי שרירים, עצמות ומפרקים קשורים אף הם לפעילות מערכת החיסון. דוגמה נוספת היא במחלות שבהן יש פגיעה בתאי המוח. סימני מחלה לאחר חדירה של נגיפים אל המוח נובעים לפעמים מן התגובה הדלקתית המתפתחת נגד הנגיף. דבר בולט במיוחד באותם מקרים הוא שכתוצאה מן הדלקת נוצרת בצקת ועולה הלחץ בתוך הגולגולת.

האורגניזם המודבק ברוב המקרים מתאושש מהדבקת הנגיף, אך עלול גם למות. התאוששות ממחלה נגיפית היא תוצאה של פעולת מערכת החיסון המולדת והנרכשת. ההתאוששות תלויה ביכולת של הרקמה הפגועה להתחדש על ידי חלוקות תאים. אנשים בדרך כלל נרפאים לחלוטין מהצטננויות הודות לכושר ההתחדשות של תאי האפיתל של קנה הנשימה. תאים אלה המותקפים על ידי נגיפים יכולים לתקן את הנזק ביעילות. בניגוד לכך, נזק הנגרם על ידי נגיף הפוליו לתאי עצב בוגרים הוא תמידי, מאחר שתאים אלה אינם מתחלקים ואינם מוחלפים.

מחלת האיידס

מחלת האיידס (Acquired Immune Deficiency Syndrome ;AIDS), בעברית – תסמונת הכשל החיסוני הנרכש, היא אחת המחלות הקשות ביותר הנגרמות על ידי נגיף. באדם, כפי שראינו, גורם לה נגיף HIV (Human Immunodeficiency Virus), שפירושו הנגיף שגורם לכשל חיסוני באדם (איור ה-7). הנגיף גורם לכשל חיסוני על ידי הרס תאים במערכת החיסון – לימפוציטים מסוג תאי T-עוזרים.

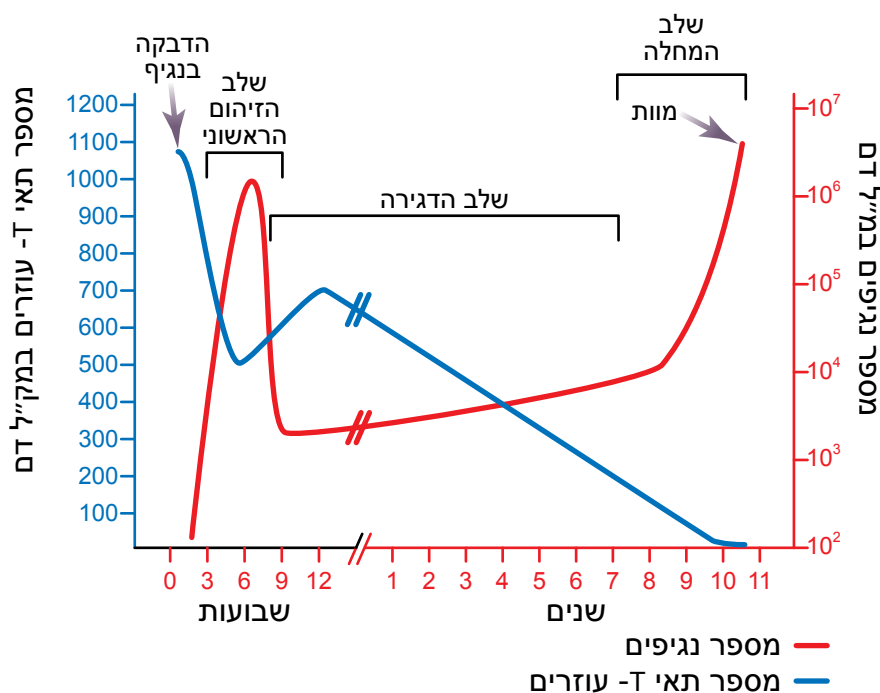
ב-5 ביוני 1981 התבשר העולם על גילוי מחלת האיידס. ארגון הבריאות העולמי מעריך שמאז גילוי המחלה כ-78 מיליון איש נדבקו בה וכ-35 מיליון איש מתו ממנה. כיום, 35 שנה לאחר גילוייה, עדיין לא קיים חיסון נגד הנגיף שימנע הידבקות בו, ואין טיפול יעיל לריפוי המחלה. הנגיף שכנראה החל את דרכו הקטלנית באזור התת-משווני של אפריקה עוד בשנות השישים של המאה הקודמת, הגיע לכל פינה בעולם. נכון להיום, כ-37 מיליון בני אדם נושאים את נגיף ה-HIV, ומספר זה הולך וגדל, שכן למעלה מ-6,000 בני אדם נדבקים בו מדי יום.

איידס היא המחלה הנחקרת ביותר בעולם; מיליארדי דולרים הושקעו עד כה במחקר, אך עדיין לא חלה פריצת הדרך שתוביל לריפוי המחלה. על המחלה ועל הקשיים למציאת דרכים לריפוייה תקראו בפרקים הבאים.

שלב הזיהום הראשוני

לאחר שנגיף האיידס נכנס לגוף הוא מזהה את תאי T-עוזרים המצויים ברקמת הדם, חודר אליהם ומתרבה בתוכם. הוא מתרבה במהירות וכמותו בדם עולה. בשלב זה, שלב הזיהום הראשוני, מערכת החיסון מתחילה לייצר נוגדנים ותאים מסוגים שונים שיילחמו נגד הנגיף. בקרב כ-40% עד 90% מהנדבקים מופיעים תסמיני שפעת במהלך החודשיים הראשונים שלאחר ההדבקה, דבר המעיד על ניסיונה של מערכת החיסון להילחם בנגיף.

התסמינים כוללים טמפרטורת גוף גבוהה, כאבי שרירים, פריחה על העור, כאב גרון, כיבים בפה או באברי המין ובלוטות לימפה נפוחות, בעיקר בצוואר. אף על פי שתסמיני זיהום HIV ראשוני יכולים להיות מתונים מכדי שנרגיש בהם, כמות הנגיף בזרם הדם (עומס נגיפי) גבוהה במיוחד בשלב זה, ויכולה להגיע למיליונים אחדים במ"ל דם (איור ו-1). תאי T-עוזרים נוצרים אמנם בקצב מואץ, אך אל התאים האלה חודרים נגיפי האיידס והורסים אותם. הרס תאי T-עוזרים מתבטא בירידה ניכרת בכמותם בדם. מספרם של תאי ה-T-עוזרים בדם משתנה במהירות: באדם בריא נספרים כ-1,200 תאי T למיקרוליטר דם (מק"ל) = מילימטר מעוקב אחד = 10^6 של הליטר). במהלך החודשיים הראשונים צונחת ספירת תאי ה-T לכ-500 תאים למק"ל דם, ובסוף התקופה, לאחר שתסמיני השפעת חולפים, מתייצבת הספירה על כ-700 תאים למק"ל (איור ו-1). תגובה ראשונית זו של מערכת החיסון מסייעת בשמירה על רמה מספקת של תאי T-עוזרים, אולם אין בה כדי למנוע את המשך מהלך המחלה.



איור ו-1: שלבים במהלך מחלת איידס ללא טיפול
By Sigve (Own work) [CC0]. via Wikimedia Commons

שלב הדגירה – שלב הנשאות

לאחר שהנגיף התבסס בתוך תאי T-עוזרים נוצר מצב של שיווי משקל בין הנגיף לבין מערכת החיסון ומתקיימת מעין הפוגה שיכולה להימשך 2-15 שנים. בשלב זה רמת הפעילות של הנגיף נמוכה מאוד. החולה אינו סובל מתסמיני המחלה, אולם ה"מלחמה" בין מערכת החיסון לבין הנגיף נמשכת: הנגיף מוסיף להשתכפל ובכל יום משמידים הנגיפים תאי T-עוזרים. במקביל, מצליחה מערכת החיסון לייצר תאי T-עוזרים בכמות דומה למספר התאים המושמדים. כל זמן שמספר תאי T-עוזרים בכל מיקרוליטר של דם עולה על 500, נשמר שיווי המשקל ולא נצפות בעיות רפואיות. שלב זה הוא מסוכן מאוד מבחינת התפשטות המחלה באוכלוסייה, מכיוון שנשאי הנגיף אינם מראים סימני מחלה, אך עלולים להדביק אנשים אחרים.

שלב התפרצות המחלה

כאשר מספר תאי T-עוזרים יורד מתחת ל-500 למק"ל דם, עלולים להתפתח זיהומים קלים (פטרות, הרפס) או גידולים סרטניים כמו לימפומה (סרטן בלוטות הלימפה). בשלב זה, יש חולים הסובלים מאיבוד משקל, משלשול, מעייפות, מטמפרטורת גוף גבוהה ומהפרעה בזיכרון.

כאשר מספר תאי T-עוזרים יורד מתחת ל-200 למק"ל דם, מערכת החיסון אינה יכולה לתפקד ומחלת האיידס מגיעה לשיאה (איור 1-1). בהיעדר כל מנגנון הגנה, מתפשטים בגוף גורמי זיהום שונים, ובסופו של דבר גורמים למותו של החולה. רוב חולי האיידס נפטרים ממחלות כמו סרטן או דלקת ריאות, אך הם עלולים גם למות משפעת.

אטי אבל חכם

בניגוד למה שנהוג לחשוב, איידס אינו נגיף אלים במיוחד. הנגיפים שהורגים את החולה בתוך יום-יומיים, כמו האבולה, הם אלימים מאוד, אבל הורגים את המאכסן שלהם לפני שהוא מספיק להדביק אנשים נוספים, ולכן הם אינם נפוצים. האיידס לעומת זאת נפוץ מאוד הודות להתפשטותו הרבה באוכלוסייה. הנגיף נמצא רוב הזמן במצב לטנטי בתאים המודבקים. האדם המודבק נושא את הנגיף ומפיץ אותו לאנשים נוספים במשך שנים עד שהנגיף מתחיל לפגוע במערכת החיסון שלו.

דרכי העברת הנגיף

נגיף האיידס אינו יכול להתקיים באוויר. הוא נמצא רק בנוזלי הגוף. גם העברתו מאדם לאדם נעשית רק באמצעות נוזלי הגוף: דם, נוזל זרע, הפרשות דרכי המין וחלב אם. כלומר, רק כאשר נוזלים אלה של אדם שנושא את הנגיף באים במגע עם נוזלי גוף של אדם בריא, עלולה להתרחש הדבקה.

בהתאם לכך יש כמה דרכי הדבקה: (א) מגע מיני; (ב) שימוש במחטים לא מחוטאות לאחר שהיו בשימוש נשאי הנגיף; (ג) קבלת עירוני דם או תוצריו המזוהמים בנגיף; (ד) העברת הנגיף מאם הנושאת את הנגיף לוולד, בזמן ההיריון, בשעת הלידה או בזמן ההנקה. חשוב להדגיש שהנגיף אינו מועבר בלחיצת יד, בחיבוק, בנשיקה, בשיעול, בשימוש בכלי אוכל או בשירותים משותפים וכן לא בעקיצת יתוש.

המלחמה בנגיפים פתוגניים

אפשר להילחם במחלות נגיפיות בעזרת חיסונים ובעזרת תרופות. כיום האמצעי היעיל ביותר במלחמתנו בנגיפים פתוגניים שחדרו לגוף הם החיסונים המונעים את התפרצות המחלה. אם המחלה פרצה, אפשר לטפל בנגיפים בעזרת תרופות הפוגעות בהם.

חיסונים – מניעת מחלות נגיפיות

תגובות החיסון המתעוררות באורגניזם המאכסן והזיכרון החיסוני הנלווה אליהן הם קווי ההגנה העיקריים של הגוף נגד מחלות נגיפיות. במשך שנים רבות נעשו ועדיין נעשים מאמצים גדולים לגייס את מערכת ההגנה של הגוף ולפתח תרכיבי חיסון שיאפשרו לחסן בני אדם רבים ולמנוע את התפשטות המחלות הנגיפיות.

מערכת החיסון שלנו יוצרת נוגדנים כנגד חלבוני המעטפת של הנגיף ולכן עוצרת את המחלה. בחלק מהמחלות מהלך המחלה כל כך מהיר עד שמערכת החיסון אינה מספיקה לייצר את הנוגדנים ונגרם מוות. מתן חיסונים מראש גורם לכך שהגוף מייצר נוגדנים אשר יתקפו את הנגיף אם וכאשר ידביק אותו בעתיד. כלומר, השיטה היא הקדמת תרופה למכה. רוב החיסונים פועלים באמצעות הכנסת הגורם המזיק (אנטיגן) בגרסה מוחלשת, או הכנסתו מומת, אל הגוף, מתוך כוונה שהמערכת החיסונית תזהה אותו כפתוגן ובעקבות זאת תייצר נגדו נוגדנים, תחסל אותו ותייצר תאי זיכרון ייחודיים לו. הגרסה המוחלשת הזאת על פי רוב אינה גורמת להופעת מחלה כלל, ולעתים מופיעים רק תסמינים מוחלשים שאינם משתווים בנזקם לזה של התפרצות מלאה של המחלה. חיסון מסוג זה נקרא חיסון פעיל. היום מנסים להימנע מתרכיבי חיסון המבוססים על נגיפים שלמים, ותחתם מנסים לפתח תרכיבים המבוססים על נגזרות קטנות של הנגיף, שאינן מסוגלות לגרום למחלה בשום מקרה.

בתחום פיתוח החיסונים היו הצלחות גדולות. פיתוח תרכיבי חיסון נגד מחלות נגיפיות איפשר לחסל לחלוטין את מחלת האבעבועות השחורות בעולם כולו ולבער את מחלת שיתוק הילדים בארצות המפותחות. חיסונים יעילים מצויים כיום נגד מחלות נגיפיות רבות. חיסונים ניתנים כיום לתינוקות ולילדים כחלק מתכנית שגרתית לחיסון האוכלוסייה.

הקושי בפיתוח חיסונים לנגיף האיידס ולנגיף השפעת

למרות ההצלחה במניעת מחלות נגיפיות רבות, עדיין לא הצליחו לפתח חיסון נגד נגיף האיידס ונגיף השפעת. הסיבה לכך היא שנגיפי השפעת והאיידס הם "מתוחכמים". הם משנים כל הזמן את מבנה החומר התורשתי על ידי מוטציות ובכך מערימים על המערכת החיסונית. במעטפת החלבונית של הנגיף נמצאים אנטיגנים שהגוף מכיר ויכול לייצר נגדם נוגדנים. אולם הגנים האחראים להיווצרות אנטיגנים אלו עוברים בנגיפי האיידס והשפעת מוטציות בתדירות גבוהה וגורמים לשינוי במבנה האנטיגן. הנוגדנים שהגוף יוצר כתוצאה ממתן חיסון אינם מכירים עוד את חלבוני המעטפת של הנגיף שהשתנו. נגיף השפעת, למשל, משנה את צורת חלבוני המעטפת שלו כמעט מדי שנה, וכך תרכיבי חיסון שהיו יעילים בשנה אחת נעשים כמעט חסרי תועלת כעבור שנה. כתוצאה משינויים תכופים אלו לא הצליחו עדיין לייצר חיסונים יעילים נגד נגיפים אלה.

הטיפול התרופתי במחלות נגיפיות

קשיים בפיתוח תרופות נגד נגיפים

למרות המאמצים הרבים המושקעים בחיפוש אחר חומרים אנטי-נגיפיים שאפשר להשתמש בהם לטיפול במחלות נגיפיות בבני אדם, יש היום רק מספר מצומצם של תרכובות מתאימות. התרופה האנטי-נגיפית האידיאלית אמורה לעכב את התרבות הנגיף בלי לפגוע כלל בתאים המאכסנים. פיתוח תרופה אנטי-נגיפית יעילה ובטוחה הוא משימה מאתגרת מאוד. מאחר שהנגיפים מתרבים בתוך תאי המאכסן ומשתמשים

במערכות שלו לצורך התרבותם, קשה למצוא מטרות בנגיף שהתרופות יפגעו בהן בלי לפגוע בתא המאכסן. מעט האנזימים הנגיפיים המקודדים על ידי הנגיפים הם מטרה לתרופות. בפיתוח התרופות מנסים למצוא חלבונים של הנגיף אשר שונים מאוד במבנה שלהם מהחלבונים המצויים בתאי גוף האדם, וזאת כדי להקטין עד כמה שאפשר את תופעות הלוואי. המטרות גם צריכות להיות משותפות לסוגי נגיפים רבים או לפחות למינים שונים של אותה משפחה, כך שלתרופה אחת תהיה השפעה רחבה ככל האפשר.

רוב החומרים האנטי-נגיפיים שפותחו הם ספציפיים ומתאימים לפגוע בנגיף אחד או אחדים. בניגוד לתרופות אנטיביוטיות, עדיין לא נמצא חומר בעל טווח גדול שיכול לפגוע בהרבה סוגי נגיפים. הבדל נוסף הוא אופי הפגיעה. בעוד שרוב התרופות האנטיביוטיות הורסות את החיידקים, החומרים האנטי-נגיפיים מעכבים את התפתחות הנגיפים.

קושי נוסף בפיתוח תרופות נגד נגיפים, בדומה לפיתוח חיסונים נגדם, הוא בשונות הרבה המתפתחת במהירות בנגיפים. מבנה הנגיפים משתנה כתוצאה ממוטציות ושינויים גנטיים נוספים. שינויים כאלה מקנים לעתים קרובות עמידות בפני התרופות, כפי שחיידקים רוכשים עמידות בפני אנטיביוטיקה. רוב המוטציות המקנות עמידות לתרופות הן נקודתיות ומתרחשות בגנים נגיפיים המקודדים אנזימים נגיפיים. שינויים במבנה האנזימים הנגיפיים מונעים את פעולת העיכוב של התרופות.

נגיפי RNA רגישים למוטציות

נגיפי RNA נוטים במיוחד למוטציות. לאנזימי RNA פולימראז אין מנגנון תיקון כמו שיש ל-DNA פולימראז, שבעזרתו הוא יכול לתקן טעויות כאשר משולבים נוקלאוטידים שגויים. לכן, כשנגיפי RNA משתכפלים בתאי המאכסן, קצב המוטציות בגנים שלהם הוא גבוה. נוסף על כך, לנגיפי RNA יש זמן דור קצר והם מתרבים במהירות. בנגיפי RNA מופיעה בגנום הנגיף מוטציה נקודתית אחת או יותר בכל מחזור שכפול. קצב מוגבר זה של מוטציות, בשילוב עם ריבוי מהיר, מאפשר לנגיפי RNA להיות מותאמים באופן מהיר לשינויים בסביבת המאכסן שלהם. מוטציות מסוימות יקנו לנגיפים עמידות בפני תרופות אנטי-נגיפיות. בעוד שהגנום של בני האדם השתנה מהגנום של שימפנזים רק ב-2% במהלך 8 מיליון שנות אבולוציה, הרי הגנום של נגיף הפוליו, שהוא נגיף RNA, משתנה ב-2% במהלך 5 ימים, הזמן הדרוש לנגיף הפוליו לעבור מן הפה למעינים. השונות הגנטית הזאת מופעלת גם על ידי לחצי ברירה חזקים מצד מערכת החיסון הנרכשת ועל ידי הרפואה המודרנית שהורסת פתוגנים שאינם משתנים.

מנגנוני הפעולה של תרופות נגד מחלות נגיפיות

בשנים האחרונות הצטבר ידע רב על מנגנוני ההתרבות של נגיפים אנימליים ברמה המולקולרית, ולכן נמצאו דרכים רבות יותר בפיתוח תרופות החוסמות תהליכים ייחודיים לנגיף בלי לפגוע בתא המאכסן. רוב התרופות האנטי-נגיפיות הנמצאות כיום בשימוש הן לטיפול בנגיף HIV, ומיעוטן לטיפול בהרפס, בהפטיטיס B ו-C ובנגיפי שפעת. התרופות שפותחו פוגעות בעיקר בתהליכים האלה: (א) חדירה של נגיף לתא מאכסן; (ב) תעתוק מהופך; (ג) יציאת נגיפים מן התא המודבק; (ד) הבשלת נגיפים.

עיכוב חדירת הנגיף. לתרופות המונעות חדירה של הנגיף לתא מאכסן יש יתרון גדול. אם התרופה ניתנת לאדם בשלב מוקדם של ההדבקה, אפשר למנוע את המחלה. פעולה כזאת תשאיר את המודבק נקי מנגיפים, ובמקרה של נגיפים לטנטיים כמו HIV והרפס, הוא לא יהיה נשא. לאחר שנגיפים לטנטיים חדרו לתאים כל הפרעה רק תפגע ביכולת השכפול של הנגיפים, אך הנגיפים יימצאו בתאים, והאדם יהיה נשא של המחלה לכל חייו. עד כה אושרו רק שתי תרופות המונעות כניסה של נגיף HIV לתאים המודבקים. תרופה אחת מעכבת קשירה לקולטן CCR5 ותרופה אחרת מעכבת את איחוי הקרומים.

הפרעה בקשירה לקולטן CCR5

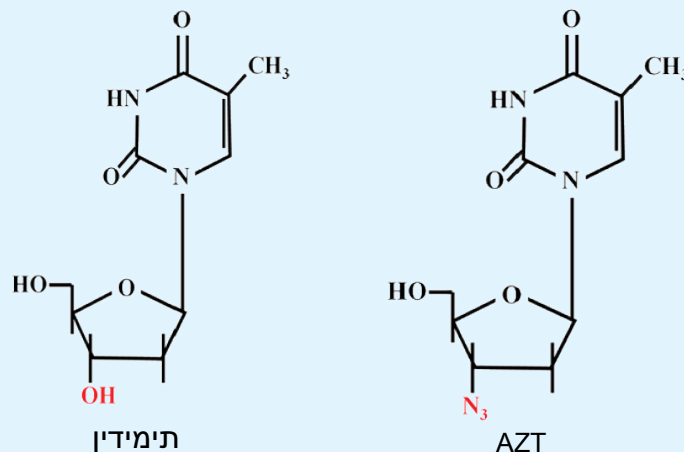
תרופות המונעות את הקשירה ל-CCR5 (איור ה-8, שלב 2) עושות זאת על ידי חסימת הקולטנים. תרופות אלה הן מולקולות קטנות אנטגוניסטיות ל-CCR5 הנקשרות אליו וגורמות לשינוי המבנה שלו באופן המונע מן הגליקופרוטאין gp120 הנמצא במעטפת הנגיף להיקשר אליו. פעולה זו מונעת מ-HIV להיקשר לתאים הנושאים את הקולטן CCR5 ובכך נמנעת יכולת הנגיף להיכנס לתאי T-עוזרים ולהתרבות בתוכם. MVC היא התרופה היחידה מסוג זה שאושרה עד כה לשימוש בחולי איידס. תרופה זו שונה מהותית מכל התרופות האחרות לטיפול ב-HIV מפני שהיא חוסמת חלבון הנמצא באופן טבעי בתאי הגוף (CCR5), ואינה מעכבת חלבון נגיפי. היתרון הוא ביכולת פחותה של הנגיף לפתח עמידות נגדה.

עיכוב תעתוק לאחור. התרופות העיקריות כיום נגד HIV הן אלה הפוגעות בפעילות האנזים רברס טרנסקריפטאז בתהליך התעתוק לאחור (איור ה-8 שלב 5). האנזים רברס טרנסקריפטאז הוא אנזים ייחודי לנגיף, ולכן פגיעה בו פוגעת בנגיף בלי לפגוע בתא המאכסן. יש שתי דרכים המעכבות את פעולת התעתוק לאחור. דרך אחת מעכבת באופן ישיר את פעילות האנזים. מעכבים אלה נקשרים ייחודית לאנזים באתר הפעיל שאליו אמורים להתקשר הנוקלאוטידים, וכתוצאה מכך מעוכבת לחלוטין יצירת ה-DNA מה-RNA הנגיפי. הדרך האחרת היא עקיפה, באמצעות אנלוגים של אבני הבניין הדרושים לבניית מולקולת ה-DNA. תרופות מסוג זה פותחו גם נגד נגיף ההרפס והפטיטיס B, המשתמשים ברברס טרנסקריפטאז באחד משלבי השכפול שלהם.

עיכוב התעתוק לאחור בעזרת אנלוגים נוקלאוזידים

שילוב אנלוגים של נוקלאוזיד במולקולת ה-DNA המתארכת גורם לעיכוב פעילות הרברס טרנסקריפטאז ולהפסקת התעתוק לאחור. אנלוגים הם חומרים דומים מאוד אך לא זהים, ונוקלאוזיד הוא נוקלאוטיד (אבן הבניין של חומצת גרעין) שחסרה לו הקבוצה הזרחנית. שילוב אנלוגים הנראים כמו אבני הבניין של RNA או DNA גורם להפסקת הארכת השרשרת.

AZT, התרופה הראשונה שפותחה ל-HIV, משתייכת לקטגוריה זו. התרופה היא אנלוג של הנוקלאוזיד תימידין (המכיל את הבסיס החנקני תימין). השינוי הוא רק בקבוצה אחת בעמדה 3' של הסוכר ריבוז. את קבוצת ה-OH בתימידין מחליפה ב-AZT בקבוצת N_3 (איור ו-2).



איור ו-2: מבנה AZT ומבנה הנוקלאוזיד תימידין

האנזים רברס טרנסקריפטאז מזהה בטעות את האנלוג כנוקלאוטיד תימידין, ומשתמש ב-AZT כאבן בניין לייצור ה-DNA המשלים שהוא בונה על ה-RNA הנגיפי. אולם, בכל מקום שנמצא בו AZT נפסקת התארכות השרשרת וייצור ה-DNA נפסק.

מאחר שגם תאי גוף החולה משתמשים בנוקלאוטידים לשם בניית ה-DNA שבהם קיימת סכנת פגיעה בתאי החולה. אולם ל-AZT יש זיקה נמוכה לפולימראזות התאיות, ולכן הן כמעט אינן משתמשות בו כאבן בניין לייצור, ומכאן יתרונו בפגיעה בעיקר בנגיף. אולם במינון גבוה AZT משתלב ב-DNA של התאים המאכסנים, ונגרם נזק לתאים. לכן חולי איידס המטופלים במינון גבוה סובלים מתופעות לוואי של התרופה. התרופה הייתה בעבר בשימוש רחב, שכן לא היו בנמצא תרופות אחרות. כאשר למדו יותר על הרברס טרנסקריפטאז שיפרו גם את האנלוגים הנוקלאוזידים. אחת מן התרופות האלה, למיבודין (אנלוג נוקלאוזידי של ציטידין), נמצאה יעילה גם כתרופה נגד הפטיטיס B, המשתמש ברברס טרנסקריפטאז באחד משלבי השכפול שלו.

עיכוב יציאת נגיפים. התרופה טמיפלו מיועדת לטיפול במחלת השפעת ולמניעתה. התרופה מעכבת את פעולת האנזים הנגיפי נויראמינידאז הנמצא על פני שטח נגיף השפעת. האנזים מסייע ליציאת הנגיפים שנוצרו בתא המודבק. עיכוב פעולת האנזים מונע את יציאת הנגיפים ומעברם לתאים אחרים, ואת התפשטותם בריאות. מומלץ להתחיל את הטיפול מיד עם הופעת תסמיני השפעת.

עיכוב הבשלת נגיפים. את הבשלת נגיף ה-HIV אפשר לעכב בעזרת תרופות המעכבות את פעולת האנזים הנגיפי פרוטאז (איור ה-8, שלב 13). מעכבים אלה תוכננו וסונתזו באופן כזה שיהיו תואמים במדויק לאתר הפעיל של האנזים, יתקשרו אליו ויעכבו את פעילותו התקינה, ובכך ימנעו הבשלה סופית וייצור נגיפים היכולים לתקוף תאים נוספים. בין התרופות שפותחו, מעכבי הפרוטאז הם היעילים ביותר כאמצעי טיפולי בחולי איידס, והם הרכיב החיוני בקוקטייל הטיפולי הניתן כיום. מעכבי הפרוטאז הם אלו שגרמו למהפך ביכולת הטיפול ולהפיכת המחלה לכרונית.

קוקטייל התרופות לטיפול באיידס

העולם עצר את נשימתו

העולם עצר את נשימתו כשכוכב ה-NBA מג'יק ג'ונסון הודיע ב-7.11.1991 שהוא נושא את נגיף האיידס. "אחר צהריים טובים", הוא פתח את דבריו, שבאו בתום שעות סוערות ומלאות דיווחים סותרים ושגויים. "בשל נגיף ה-HIV שאובחן אצלי, עליי לפרוש מהלייקרס היום. ראשית לכול רק רציתי להבהיר כי אני חולה במחלת האיידס. אני יודע שרבים מכם רוצים לדעת זאת. יש לי את נגיף ה-HIV. אשתי בסדר גמור. הבדיקות שלה שליליות, אז אין איתה שום בעיות. אני מתכנן להמשיך לחיות עוד זמן רב, ולהציק לכם כמו שתמיד עשיתי. אז נתראה", הבטיח.

בזכות ג'ונסון, זו כבר לא הייתה המחלה של ההומוסקסואלים והמכורים לסמים. כעת, 35 שנה אחרי שהנגיף התגלה ו-25 שנה מאז אותה הכרזה דרמטית, מתברר שאפשר לחיות עם האיידס שנים רבות.

1996 לא הייתה רק שנת הקאמבק של מג'יק ג'ונסון למדי הזהב-סגול. זו הייתה גם השנה שבה קוקטייל הטיפול באיידס הפך להצלחה מוכחת. ג'ונסון התמיד בטיפולים, באימונים ובתזונה נכונה, וב-2003 סיפרה אשתו לעולם כי המחלה חלפה. אבל מהר מאוד התברר שאשתו מסרה אבחנה שגויה. הרופאים אמנם מצאו אז שלא נותרו עקבות לנגיף במערכת הדם שלו, אבל למעשה מג'יק חי עד היום עם הנגיף וממשיך ליטול טיפול תרופתי. הנקודה המרכזית היא שמג'יק עדיין חי ומשמש מכונת הסברה ניידת שרבים נעזרו בה ושימשה מופת לאחרים. מג'יק משמש דוגמה חשובה לכך שאפשר לחיות עם הנגיף.

- מהו הטיפול התרופתי שמג'יק מקבל?
- האם מג'יק יוכל להירפא מהמחלה?

למרות התרופות הקיימות אי אפשר להירפא ממחלת האיידס, בשל הסתתרות נגיפי HIV בתאים המותקפים. ברגע שהנגיף מצליח להחדיר את החומצה הגרעינית שלו לתא המאכסן הוא יכול להישאר רדום למשך זמן רב. הדרך היחידה להירפא מן המחלה היא לחסל את כל התאים שהנגיפים נמצאים בהם. אולם מדובר במשימה בלתי אפשרית, גם בשל כמותם של תאים אלה וגם מפני שאין דרך יעילה לזהות תאים שבהם נגיפים רדומים.

הנגיף מציב אתגרים קשים בפני מדענים השוקדים על פיתוח תרופה למחלה. בכל הנגיפים חלות מוטציות, אך ב-HIV הקצב שלהן גבוה במיוחד. הסיבה היא שהאנזים רברס טרנסקריפטאז עושה טעויות רבות כאשר הוא מתעתק את ה-RNA של הנגיף ל-DNA, וגורם למוטציות רבות ברצף הנוקלאוטידים. נוסף על כך, לנגיף אין אמצעי המתקן טעויות שנוצרות במידע הגנטי שלו, ולכן נוצרות בו מוטציות רבות. רוב המוטציות האלה חסרות משמעות או אפילו קטלניות לנגיף, אך לעתים מתרחשת מוטציה שנותנת לו יתרון, כמו קצב התרבות מהיר, התחמקות ממערכת החיסון או עמידות לתרופות. קצב צבירת המוטציות גבוה, וכך גם קצב ההתרבות – כעשרה מיליארד נגיפים ביום בגופו של חולה איידס. לכן הנגיפים המותאמים שורדים ומקדמים את המחלה.

יכולת הנגיף לפתח עמידות בפני תרופות הופכת אותן עם הזמן לבלתי יעילות. על פי הערכות, כמחצית מכלל הטיפולים בחולים הנמצאים בשלבים מתקדמים של המחלה, ושנוטלים תרופות שתפקידן למנוע את התפשטות נגיף האיידס בגוף, נכשלים מכיוון שהנגיף מצליח לפתח עמידות בפני התרופות.

בשל התפתחות עמידות לתרופות ב-HIV, צריכים נשאי הנגיף ליטול קוקטייל של לפחות שלוש תרופות כל יום, על בסיס קבוע וללא הפסקה. התרופות פוגעות בנגיפים העוברים ממצב רדום למצב פעיל וכך מונעות את התפרצות המחלה. הטיפול המומלץ לרוב נשאי HIV כולל שני סוגים של תרופות מקבוצת מעכבי התעתוק לאחור ותרופה נוספת מקבוצה אחרת. חולי איידס נוטלים קוקטייל המכיל כמה תרופות מקבוצות שונות, כדי שגם אם הנגיף יעבור מוטציה המנטרלת את השפעתה של תרופה אחת, השתיים האחרות יוכלו עדיין לפגוע בנגיף. פועל כן למעשה תהליך מואץ של אבולוציה. אך למרות קצב ההסתגלות המהיר, לא סביר שהנגיף יפתח עמידות לשלוש תרופות בו-זמנית. כדי להקשות על הנגיף אף יותר בכל כמה חודשים נוהגים להחליף את התרופות שהחולה מקבל, כך שגם אם הנגיפים שבגופו פיתחו עמידות לחלק מהתרופות הקיימות, התרופות החדשות יפגעו בו בצורה שונה. עם זאת, קיים חשש גדול כי בשלב מסוים יתפתחו זנים של HIV שיהיו חסינים גם בפני קוקטייל התרופות הקיימות, מכיוון שמתרחשות בו מוטציות כל הזמן, וזה רק עניין של זמן. זאת ועוד, תהליך פיתוח התרופות נעשה מורכב עם הזמן. מספר גדל והולך של חולים חדשים, שנדבקו במחלה באחרונה, נדבקו בזן של HIV המצליח לחמוק מכל התרופות האמורות לעכב אותו.

המטופל מברלין

מקרה נדיר מאוד (ויחיד עד כה) של ריפוי ממחלת איידס התרחש בזכות מוטציה. באנשים מסוימים חלה מוטציה בגן המקודד לייצור CCR5, ולפיכך הקולטן אינו מיוצר בתאי גופם. היעדר הקולטן אינו גורם לתופעות שליליות, והיכולת החיסונית של האדם אינה נפגמת. לעומת זאת, דווקא היעדר הקולטן באנשים אלו מקנה להם עמידות בפני איידס; נגיף ה-HIV אינו מסוגל להיצמד באנשים אלה לקרום תאי T, ולפיכך הם אינם יכולים לחלות באיידס. במוטציה זאת קיים חֶסֶר של 32 נוקלאוטידים בגן המקודד ל-CCR5.

טימותי ריי בראון (Ray Brown), הידוע בכינוי "המטופל מברלין", הוא נשא HIV שטופל בתרופות מאז 1995. טימותי חלה בלוקמיה (סרטן דם) בשנת 2006 ומאחר שהטיפול הכימותרפי במחלה לא עזר, הסיכוי האחרון שלו להבריא היה השתלת מח עצם. בתהליך ההשתלה משמידים את מח העצם של מקבל השתל ומחליפים אותו בזה של התורם. אם מח העצם החדש נקלט, הוא בונה מחדש את מערכת החיסון ואת תאי הדם האחרים של התורם בגוף המקבל. למזלו של בראון, הרופא הגרמני שטיפל בו, גרו הוטר (Hütter), חיפש ומצא תורם נדיר מאוד. התורם היה בעל מוטציה שהקנתה לו עמידות ל-HIV, ומח העצם שלו התאים לבראון, כדי להקטין סיכוי דחייה. כתוצאה מההשתלה בראון הבריא מהלוקמיה ואף קיבל מערכת

חיסון חדשה העמידה בפני הנגיף. הוא הפסיק ליטול את התרופות לטיפול בנגיף. מאז ההשתלה ועד היום אי אפשר למצוא סימנים ל-HIV בדמו וכן לא ברקמות גופו שנבדקו (כבד, חלחולת ומוח).

הצלחת הטיפול בטימותי בראון הראתה כי למעשה אפשר לרפא HIV, אבל הריפוי של טימותי בראון הוא מקרה מיוחד. (א) כמעט אין סיכוי למצוא תורם מתאים שהוא גם בעל המוטציה לעמידות; (ב) ההשתלה עצמה יקרה מאוד ועולה כ-250,000 דולר; (ג) יש בה סיכון משמעותי למות המושתלים; (ד) מאחר שמקור מח העצם בתורם זר, יש ליטול תרופות נוגדות דחייה למשך כל החיים כדי למנוע תגובה של המקבל נגד השתל. כדי להשתמש במוטציה לטיפול ב-HIV יש לפתח שיטה חדשה ליצירת מוטציות כאלו בתאי הנשאים, ללא צורך בתורם זר ובתהליך השתלה מסוכן.



חושף טפח

לחבל בתהליך העגינה של נגיף האיידס על תאי הגוף - הפרעה בקשירה לקולטן CCR5.

כוחות על?

יש בני אדם שמערכת החיסון שלהם עמידה בפני נגיף האיידס. הנדסה גנטית בתאי מערכת החיסון עשויה להעניק עמידות זו לנשאים. ברוס לוין (Levine) וקארל ג'ון (June) מאוניברסיטת פנסילבניה ועמיתיהם מתארים יישום ראשון של שיטה זו בבני אדם.

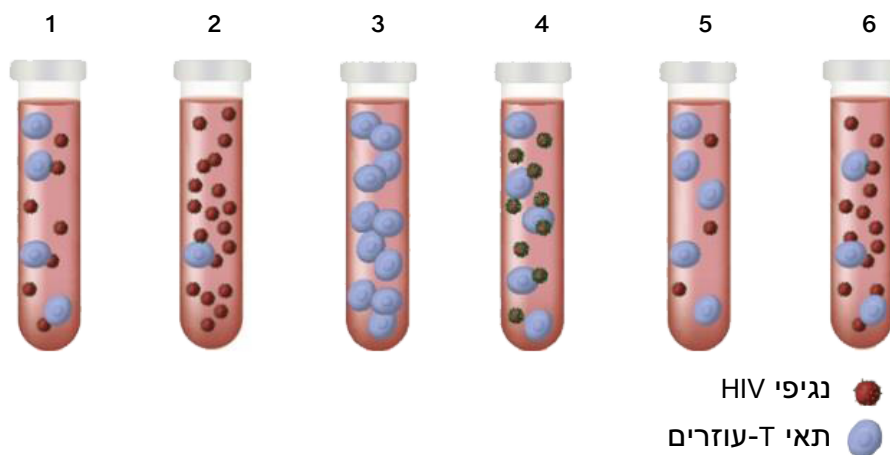
מירוץ לחיים: מי יפתח ראשון תרופה לאבולה?

התפרצות האבולה באפריקה חשפה את המרוץ שמנהלות חברות שונות ברחבי העולם, וגם בישראל, לפיתוח תרופה וחיסון נגד הנגיף הקטלני. בשל חומרת המצב מאשר ה-FDA שימוש בתרופות שטרם נוסו בבני אדם, ובעוד שאלפים מתים - חלק מהתוצאות מעודדות.

שאלות

1. בזכות שיטות הפעולה של נגיפים קיבלו תוכנות מחשב זדוניות את הכינוי "וירוס". השוו בין וירוס מחשבים לבין נגיף פתוגני מבחינת התפקוד שלהם והטיפול בהם.
2. מדוע היה קל יותר למצוא תרופות אנטיביוטיות הפוגעות בחיידקים מאשר תרופות הפוגעות בנגיפים?
3. נגד אילו נגיפים קל יותר למצוא תכשירים אנטי-נגיפיים: נגיפי DNA קטנים או נגיפי DNA מורכבים? הסבירו את תשובתכם.
4. מהו היתרון של פיתוח תרופה אנטי-ויראלית הפועלת בשלב הספיחה? הסבירו.
5. איזה קושי בפיתוח תרופות אנטי-ויראליות הפועלות בשלב הספיחה נובע מהעובדה שיש נגיפים שנקשרים אל קולטנים הממלאים תפקידים חיוניים בקרום התא?
6. האם מחלת האיידס יכולה לעבור בתורשה? הסבירו את תשובתכם.
7. הסבירו מדוע התרופות שנמצאות כיום בשימוש כנגד HIV אינן מצליחות לחסל את הנגיפים הנמצאים במצב לטנטי בתאים?

8. איזה פיתוח דרוש כדי ליצור תרופות שיחסלו את נגיפי HIV הנמצאים במצב לטנטי בתאים?
9. תוצאות שש בדיקות דם של אדם שנדבק בנגיף איידס מתוארות באיור ו-3. הבדיקות נלקחו במועדים שונים: (א) לפני ההדבקה; (ב) בשלב הזיהום הראשוני; (ג) בשלב הדגירה; (ד) בשלב התפרצות המחלה. במהלך שלב הדגירה נלקחו שלוש בדיקות במועדים שונים. בשלבים האחרים נלקחה בדיקה אחת.



איור ו-3: בדיקות דם שנלקחו מחולה איידס לפני שנדבק ובמועדים שונים במהלך התפתחות המחלה

- א. סדרו את שש המבחנות לפי שלבי התקדמות המחלה. רשמו את מספרי המבחנות המתאימים לכל שלב. הסבירו כיצד קבעתם את סדר המבחנות.
- ב. כיצד קובע הרופא המטפל באיזה שלב של המחלה נמצא החולה?
- ג. היעזרו באיור ו-1 ורשמו מה מספר נגיפי האיידס במ"ל דם בכל אחד משלבי המחלה.
- ד. היעזרו באיור ו-1 ורשמו מה מספר תאי T-עוזרים במק"ל דם בכל אחד משלבי המחלה.
10. אילו שלבים במחזור חיי נגיף HIV אינם מעוכבים על ידי תרופות? הסבירו מדוע.
11. התבוננו באיור ו-1 המתאר את שלבי מחלת האיידס בחולה ללא טיפול.
- א. ציירו את העקומות המשוערות שיתקבלו בבדיקת חולה המטופל בקוקטייל תרופות, על אותה מערכת צירים.
- ב. תארו והסבירו את ההבדלים בין העקומות שציירתם לעקומות בחולה שאינו מטופל.
12. מחלות נגיפיות הן מידבקות, אך לא כל מי שבא במגע עם החולה אכן נדבק ומפתח סימני מחלה. הסבירו מדוע.
13. ברוב המקרים המחלה הנגיפית חולפת מאליה ללא טיפול. הסבירו מדוע.
14. מדוע עד היום לא פותחה תרופה כמו אנטיביוטיקה, הנותנת מענה מוחלט נגד מחלה נגיפית?

פעילות מסכמת – השוואה בין חיידקים לנגיפים

ערכו השוואה בטבלה בין חיידקים לנגיפים החיים בגוף האדם. התייחסו למדדים המובאים ברשימה. באפשרותכם להוסיף מדדים נוספים להשוואה.

נגיפים	חיידקים	
		גודל
		מבנה

המדדים להשוואה: גודל; מבנה; מקור (מהיכן הם מגיעים לגוף האדם?); מקום ההתרבות בגוף; דרך ההתרבות; יכולת תנועה; תהליכי חילוף חומרים; השפעה על הגוף; תכונות פתוגניות; דוגמאות למחלות; דרכי התפשטות בתוך הגוף; דרכי מעבר מגוף לגוף; מניעת הידבקות; טיפול במחלה; פיתוח עמידות לתרופות, רגישות לאנטיביוטיקה, רגישות לאינטרפרון.