

חיידיקים ונגיפים בגוף האדם

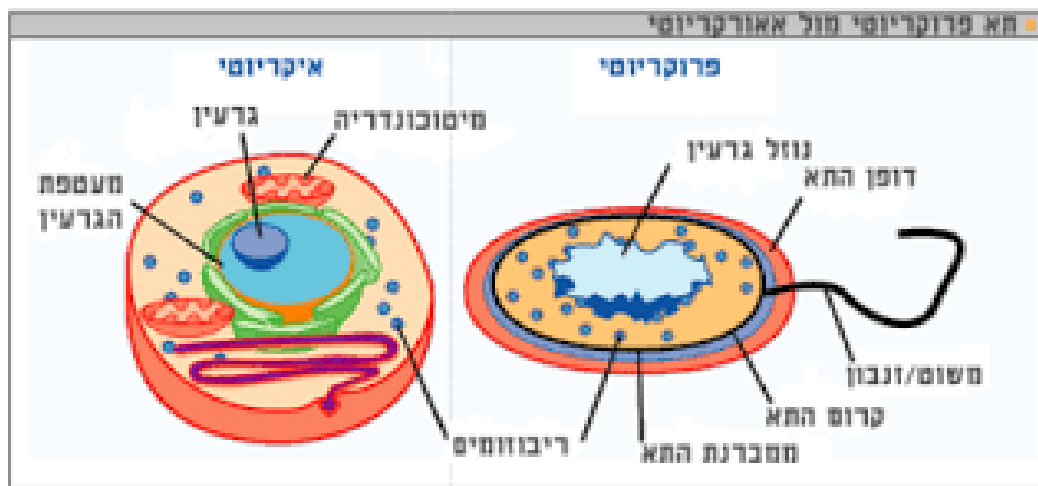
נושא הרחבה

השקופיות מאת מטה

מבוא

• מהם חיידקים????

• החיידקים הם יצורים חד-תאיים פרוקריוטיים.



מבנה תא החיידק – חלקים שנמצאים בתאי כל החיידקים

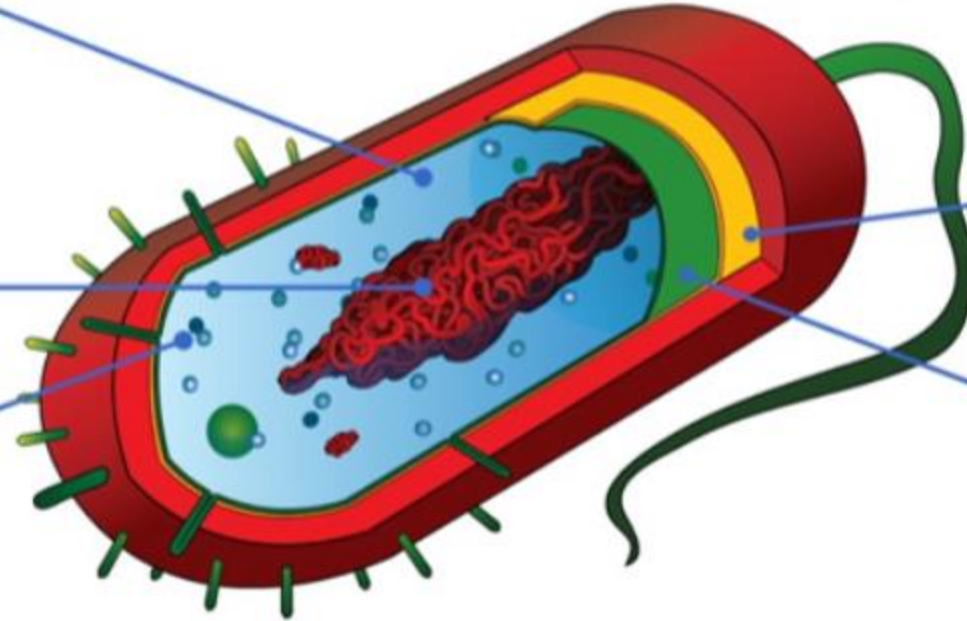
ציטופלסמה
(Cytoplasm)

מולקולת DNA

ריבוזומים
(Ribosomes)

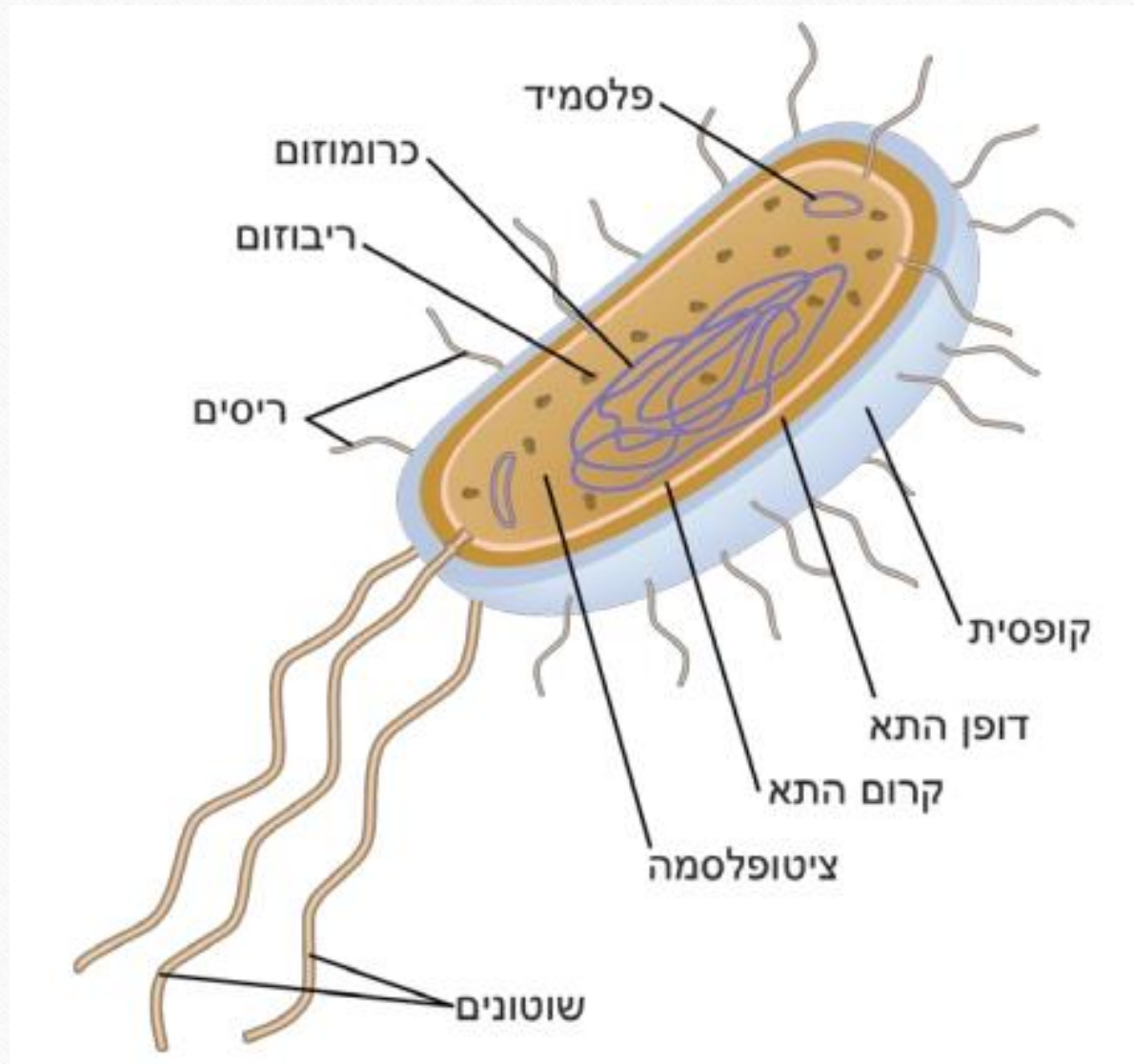
דופן התא
(Cell wall)

קרום התא
(Cell membrane)



תא החיידק הוא פרוקריוטי (Prokaryote) – תא פשוט במבנהו אינו מכיל גרעין ואברונים אחרים.
החומר התורשתי ארוז בציטופלסמה (ואינו מוקף בקרום).





דופן התא (Cell wall)



- שכבה קשיחה הבנויה משכבות של חומר שנקרא פפטידוגליקן (*Peptidoglycan*). הפפטידוגליקן מורכב ממולקולות של רב-סוכר שקשורות ביניהן בקשרי רוחב על ידי חומצות אמיניות – מבנה היוצר חוזק מכני רב. הרכב הדופן של תאי חיידקים שונה מהרכב הדופן של תאי צמחים ותאי פטריות.
- הדופן קובעת את צורת התא.
- הדופן מגינה על התא מפגיעות מכניות ומהתפוצצות בסביבה היפוטונית (ויש לכך חשיבות רבה משום שבטבע חיידקים חיים בדרך כלל בסביבה היפוטונית).

5)



קרום התא (Cell membrane)

- בעל מבנה בסיסי הדומה לקרום התאים האיקריוטיים.
- מורכב משכבה כפולה של פוספוליפידים, ומחלבונים (חלקם חלבוני העברה: תעלות, נשאים, משאבות).
- לקרום חדירות בררנית ויש לו תפקיד מרכזי בשמירה על הרכב מומסים קבוע פחות או יותר, השונה מהרכב המומסים בסביבה.

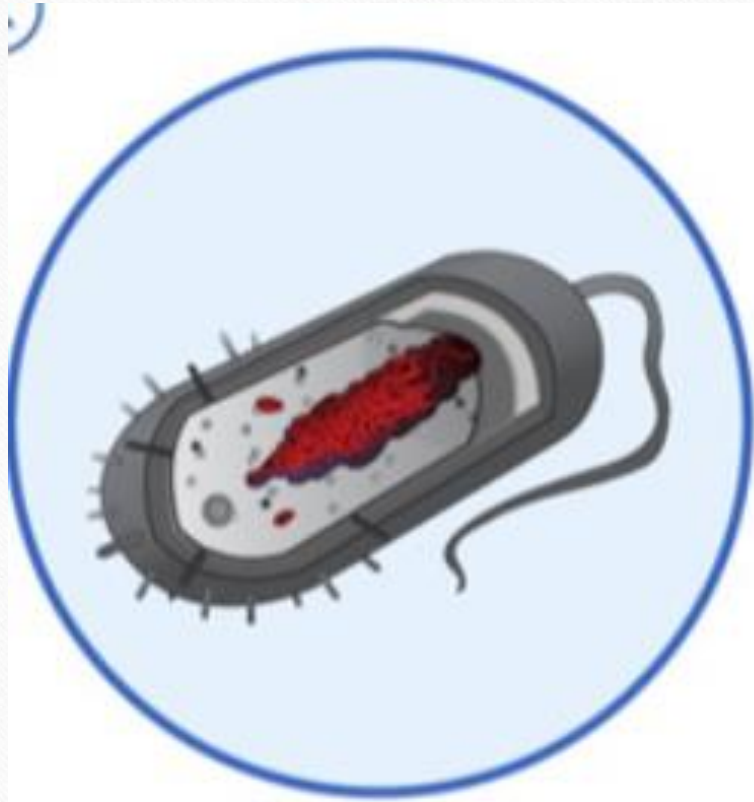
x



ציטופלסמה (Cytoplasm)

מורכבת ברובה ממים ובתוכה מומסים חומרים שונים.

מתרחשים בה תהליכים מטבוליים שונים. לדוגמה, תהליך הנשימה התאית מתרחש בציטופלסמה בצמידות לקרום התא.

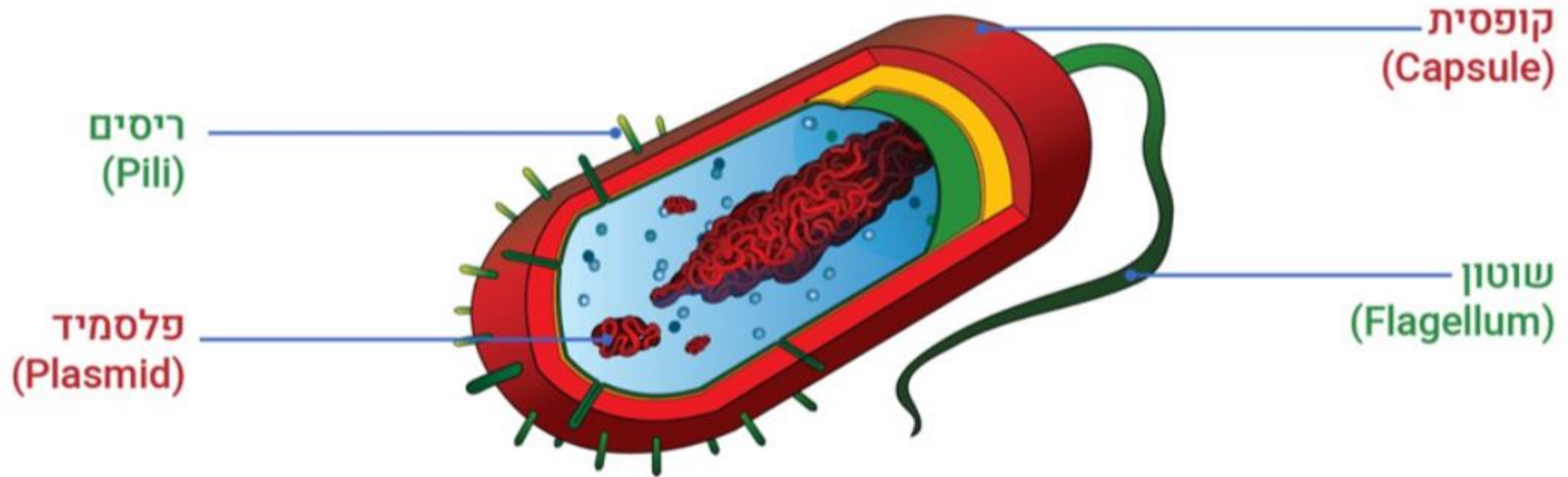


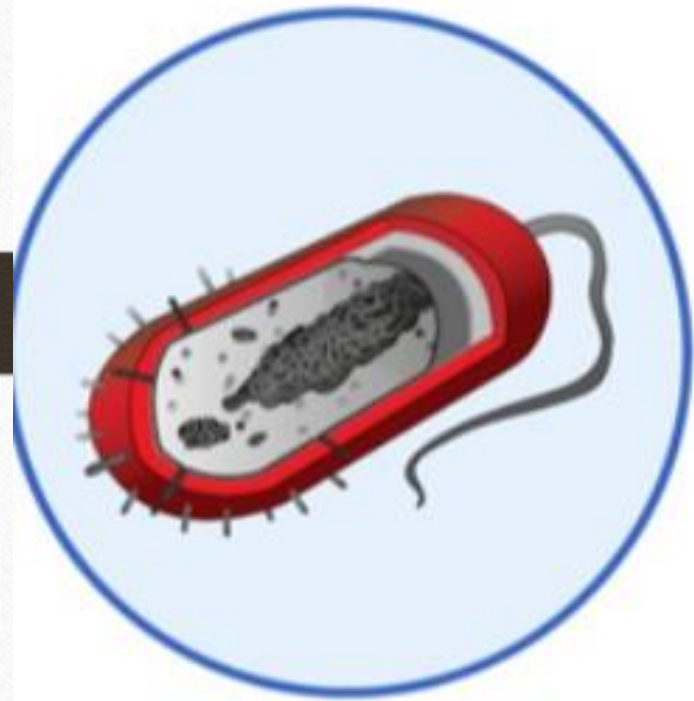
מולקולת DNA

מולקולה טבעתית מעגלית
הנמצאת בציטופלסמה.

חלקים שנמצאים בחלק מתאי החיידקים

למידע נוסף לחצו על שמות החלקים השונים בתרשים.





קופסית (Capsule)

שכבה חיצונית המורכבת בדרך כלל מרב-סוכה. הקופסית מקנה למיני חיידקים מסויימים יכולת היצמדות למשטחים מוצקים.

הקופסית גם מקנה עמידות בפני בליעה על ידי תאים פגוציטים (סוג של תאי דם לבנים).

שוטון (Flagellum)

איבר תנועה. הנעת השוטון כרוכה בהשקעת אנרגיה (ATP)
תנועת השוטון מסייעת לחיידק לנוע לעבר מקורות מזון.
יש חיידקים שיש להם כמה שוטונים.

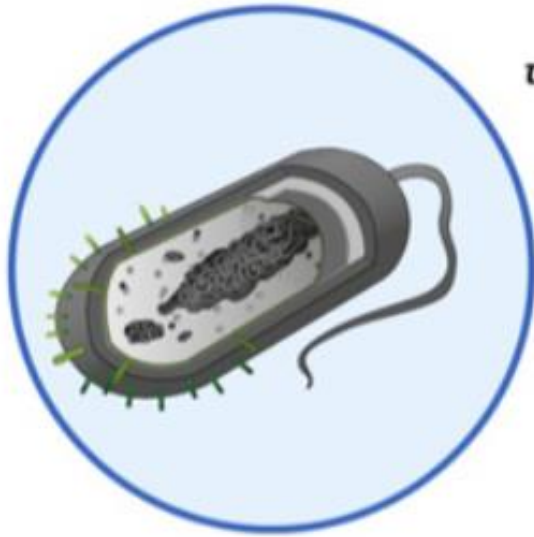


הדמיה של חיידקי *Pseudomonas aeruginosa*.
לתאים יש ריסים רבים ושוטון אחד.



ריסים (Pili)

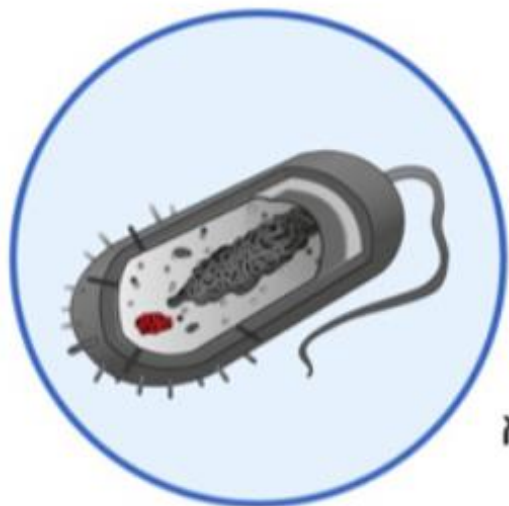
הריסים קשורים ליכולתם של חיידקים להיצמד לתאים בגוף ולגרום למחלות. הם קשורים גם לתהליך הקוניוגציה (שבו נעסוק בפרק 3 בהקשר של עמידות לאנטיביוטיקה).



הדמיה של חיידקי שיגלה (*Shigella*).
לתאים יש מספר רב של ריסים.



פלסמיד (Plasmid)



פלסמיד הוא מקטע DNA מעגלי קצר שאינו חלק מממולקולת ה-DNA של החיידק.

הפלסמיד מתפקד כיחידה עצמאית המסוגלת להשתכפל בעצמה. בפלסמיד יש מספר מועט של גנים, לדוגמה גנים המקנים עמידות לאנטיביוטיקה.

לעיתים הפלסמיד מועבר מחיידק אחד לחיידק אחר בתהליך הנקרא קוניוגציה: החיידקים נצמדים זה לזה באופן זמני באמצעות ריס של אחד מהם, והפלסמיד עובר דרכה. זהו אחד התהליכים שיוצרים עמידות לאנטיביוטיקה באוכלוסיות של חיידקים – ועל כך בפרק על מחלות חיידקיות.

מולקולת ה-DNA



פלסמיד

קבעו לגבי כל משפט אם הוא נכון או לא נכון.

א. כל תא בעל דופן הוא חיידק. נכון / לא נכון

ב. כל תא בעל דופן הוא פרוקריוט. נכון / לא נכון

ג. בחיידקים, תהליך התעתוק מתרחש בציטופלסמה. נכון / לא נכון

ד. בתא החיידק יש אברונים כגון גרעין ומיטוכונדריה. נכון / לא נכון

קבעו לגבי כל משפט אם הוא נכון או לא נכון.

א. כל תא בעל דופן הוא חיידק. לא נכון
גם תאי צמחים ותאי פטריות וארכאונים
מוקפים בדופן.

ב. כל תא בעל דופן הוא פרוקריוט. לא נכון
חיידקים וארכאונים הם פרוקריוטיים, אך
פטריות וצמחים הם איקריוטיים. כלומר דופן
אינה אופיינית רק לפרוקריוטיים.

ג. בחיידקים, תהליך התעתוק מתרחש
בציטופלסמה. נכון

בחיידקים, מולקולת ה-DNA נמצאת
בציטופלסמה ולכן תהליך התעתוק מתרחש
בציטופלסמה.

ד. בתא החיידק יש אברונים כגון גרעין
ומיטוכונדריה. לא נכון.
החיידק הוא פרוקריוטי, כלומר תא בעל מבנה
פשוט, חסר אברונים, והחומר התורשתי שלו
נמצא בציטופלסמה.



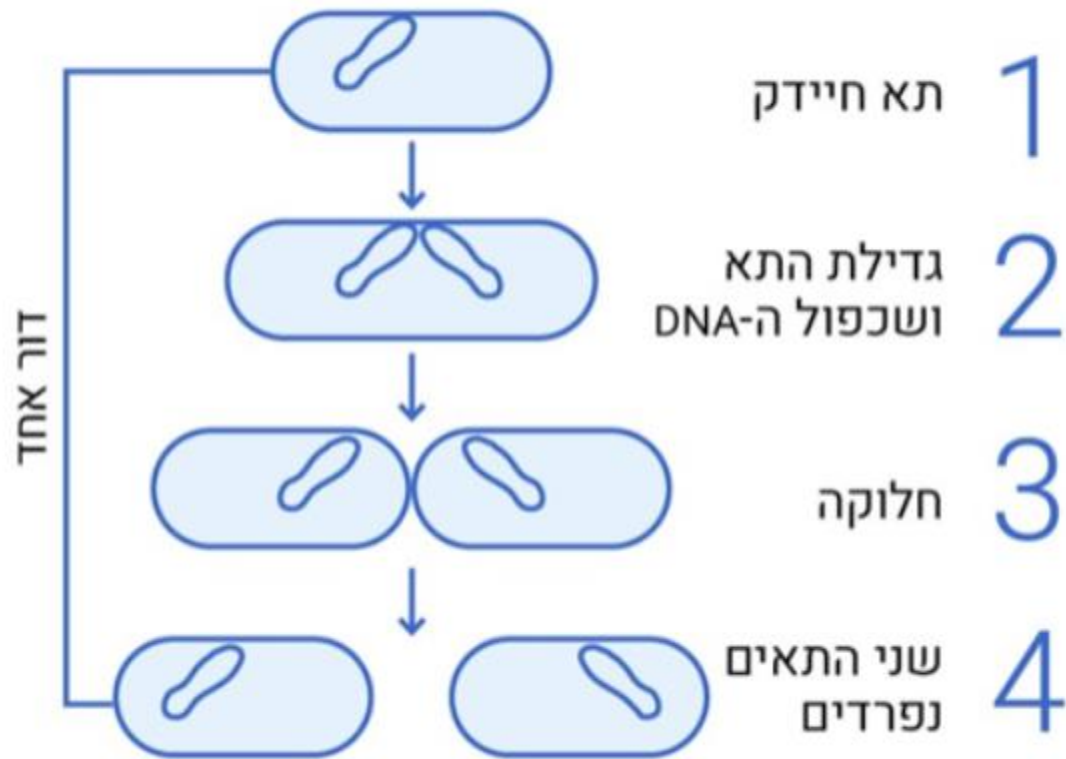
נבגים

- 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**.
- אנימציה

שלבי חלוקה של תא חיידק

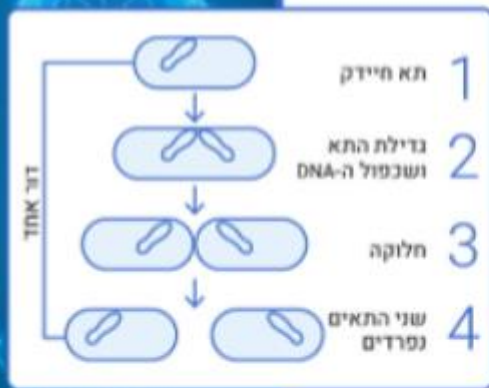
משך הזמן מחלוקה לחלוקה
נקרא **זמן דור**.

זהו למעשה משך הזמן שבו
אוכלוסיית חיידקים מכפילה
את עצמה.



לפי המתואר בתרשים (ומתוך הידע שלכם על תהליך שכפול ה-DNA) סביר להניח ש:

- א. עקב החלוקות החוזרות ונשנות, תאי החיידקים ילכו ויקטנו במהלך הדורות.
- ב. שני החיידקים החדשים שנוצרו זהים גנטית לחיידק המקורי.
- ג. בכל אחד מהתאים החדשים יש מחצית מהמטען הגנטי שהיה בחיידק המקורי.
- ד. גודל החיידקים החדשים שנוצרו יישאר קבוע עד לחלוקה הבאה.



לפי המתואר בתרשים (ומתוך הידע שלכם על תהליך שכפול ה-DNA) סביר להניח ש:
(סמנו את המשפט הנכון).

א. עקב החלוקות החוזרות ונשנות, תאי החיידקים ילכו ויקטנו במהלך הדורות.

ב. שני החיידקים החדשים שנוצרו זהים גנטית לחיידק המקורי.

ג. בכל אחד מהתאים החדשים יש מחצית מהמטען הגנטי שהיה בחיידק המקורי.

ד. גודל החיידקים החדשים שנוצרו יישאר קבוע עד לחלוקה הבאה.

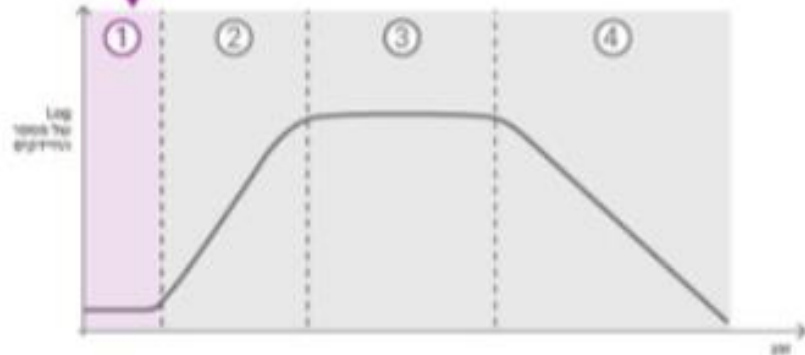
שלבי הגידול של אוכלוסיית חיידקים



① שלב ההשהיה

כאשר מעבירים חיידקים למצע מזון חדש, הם אינם מתרבים מיד אלא עוברים תקופת הסתגלות הקרויה שלב ההשהיה.

בשלב זה החיידקים "חשים" את הרכב חומרי המזון במצע הגידול ומייצרים את האנזימים המתאימים לניצולם. בעזרת האנזימים הם מייצרים את החומרים הנחוצים להם לתפקוד ולגידול התאים (כגון חלבונים) ומשכפלים את ה-DNA. השלב הזה מתבטא בגרף כקו אופקי.



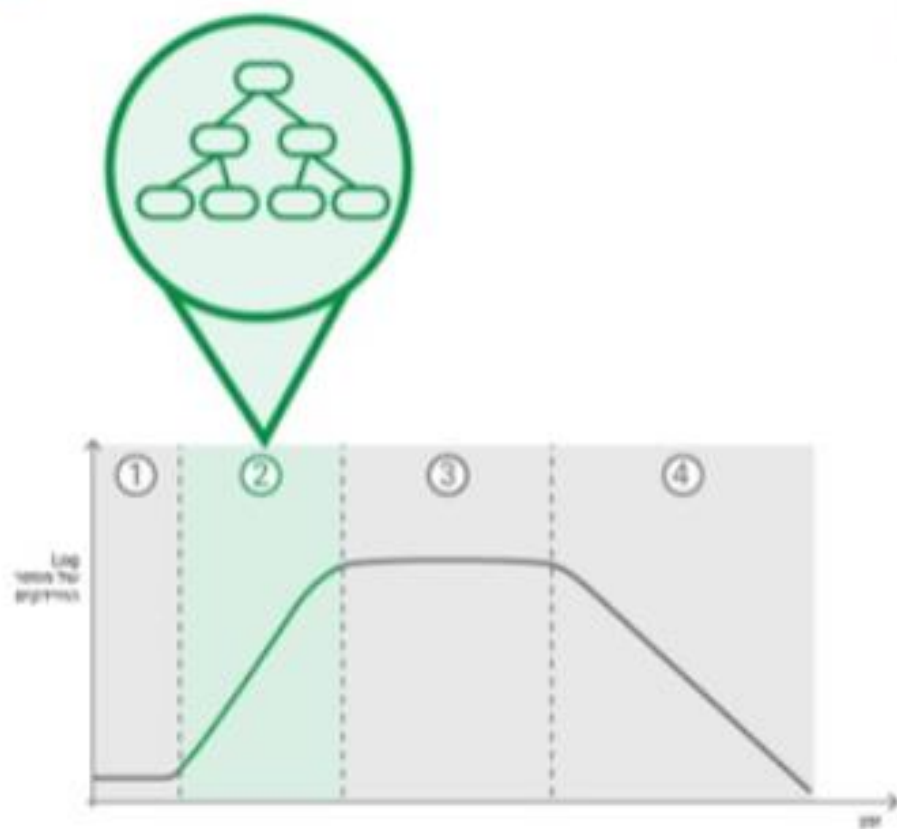
שלב ההשהיה

- 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

החיידקים מתחלקים בקצב קבוע - בכל דור מספרם מוכפל. (קצב גידול כזה נקרא גידול מעריכי).

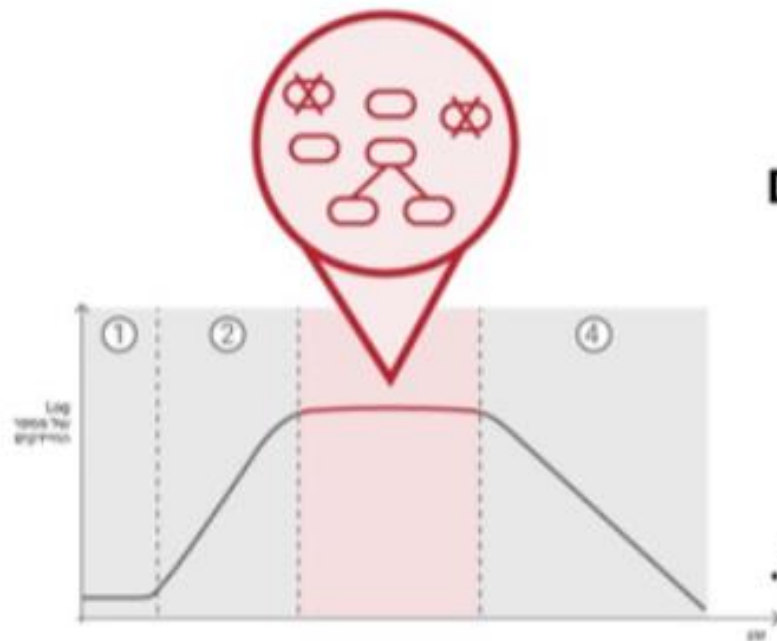
השלב הזה מתואר בגרף כקו אלכסוני עולה, והוא נמשך כל עוד תנאי הגידול הם מיטביים.



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 העמידה



העלייה בצפיפות החיידקים גורמת להרעה בתנאי הגידול מכיוון שחומרי המזון מתמעטים והופכים לגורם מגביל (וגם ריכוז החמצן יורד, אם מדובר בחיידקים אירוביים). נוסף על כך, חומרי הפרשה רעילים מצטברים במצע וה-pH עלול להשתנות. עקב ההרעה בתנאים, קצב התרבות החיידקים יורד ומתחילה תמותה. בשלב זה, קצב החלוקה שווה לקצב התמותה, כלומר מספר החיידקים הנוצרים שווה למספר המתים, ועקב כך גודל האוכלוסייה נשאר קבוע. הדבר מתבטא בגרף כקו אופקי.

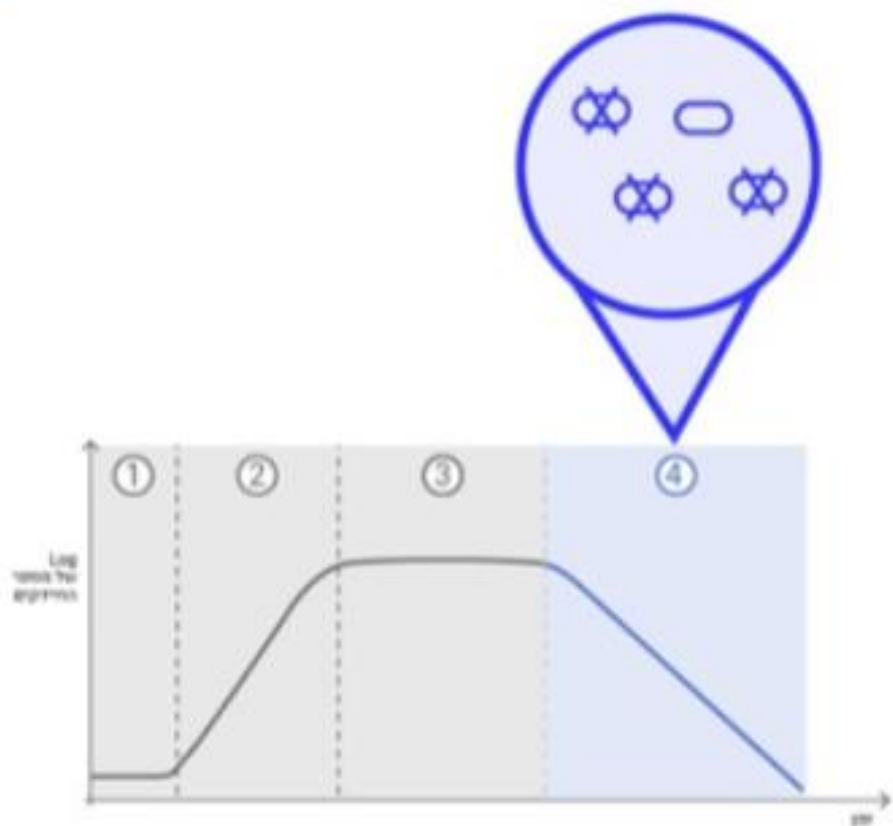
שלב הגידול היציב/העמידה

- 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 הגידול מורעים עוד יותר, ולכן בשלב הזה קצב התמותה עולה על קצב החלוקה כלומר מספר החיידקים המתים עולה על מספר החיידקים החיים ולכן חלה ירידה בגודל האוכלוסייה. וחלה ירידה במספר החיידקים. הדבר מתבטא בגרף כקו יורד.



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.

שאלה



במפעלים ביו-טכנולוגיים מגדלים חיידקים בביו-ריאקטורים כדי להפיק מהם תוצרים שונים.

- א. כדי להשיג תפוקה מקסימלית, באיזה שלב משלבי הגידול (השהיה, גידול מעריכי, עמידה, תמותה) כדאי שהחיידקים יהיו?
- ב. איך אפשר להימנע משלושת שלבי הגידול האחרים?

תשובה

א. כדאי שהחיידיקים במכל יהיו בשלב הגידול המעריכי מכיוון שבשלב זה הם מתחלקים בקצב המהיר ביותר ופעילותם המטבולית נמצאת בשיאה.

ב. **אפשר לקצר את שלב ההשהיה** על ידי כך שלפני הכנסת החיידיקים לביו-ריאקטור יגדלו את החיידיקים במצע מזון שהרכבו זהה למצע המזון המצוי בביו-ריאקטור. אם החיידיקים גדלו באותו סוג של מצע מזון, יש להם כבר את האנזימים הדרושים לניצולו.

אפשר להימנע משלב העמידה ומשלב התמותה על ידי הזרמה מתמדת של חומרי מזון למכל, וסילוק מתמיד של מצע משומש העשיר בחומרי פסולת – כך אפשר למנוע את הירידה בריכוז חומרי המזון ואת הצטברות חומרי הפסולת. המצע המשומש המוצא החוצה מכיל גם חיידיקים, וכך נמנעת צפיפות יתר של חיידיקים במכל.

גורמים המשפיעים על קצב הגידול של אוכלוסיית חיידקים

התרבות החיידקים תלויה בתנאי הסביבה כגון:

דרגת ה-pH



הטמפרטורה



כמות המזון והרכבו



שיטות לגידול חיידקים (מצע נוזלי ומצע מוצק)

אפשר לגדל חיידקים בשני סוגים של מצע מזון:



גידול חיידקים

כאשר מגדלים חיידקים (במצע מזון נוזלי או מוצק), יש לספק להם את חומרי המזון והתנאים הדרושים לקיומם (כגון טמפרטורה ו-pH מיטביים). חומרי המזון צריכים לכלול:

חומרים אי-אורגניים

המכילים יסודות שונים כגון חנקן, זרחן וגופרית, הנחוצים לבניית חומרים אורגניים כגון חלבונים וחומצות גרעין.

דוגמה לחומר אי-אורגני:
חנקה NO_2^-



חומרים אורגניים

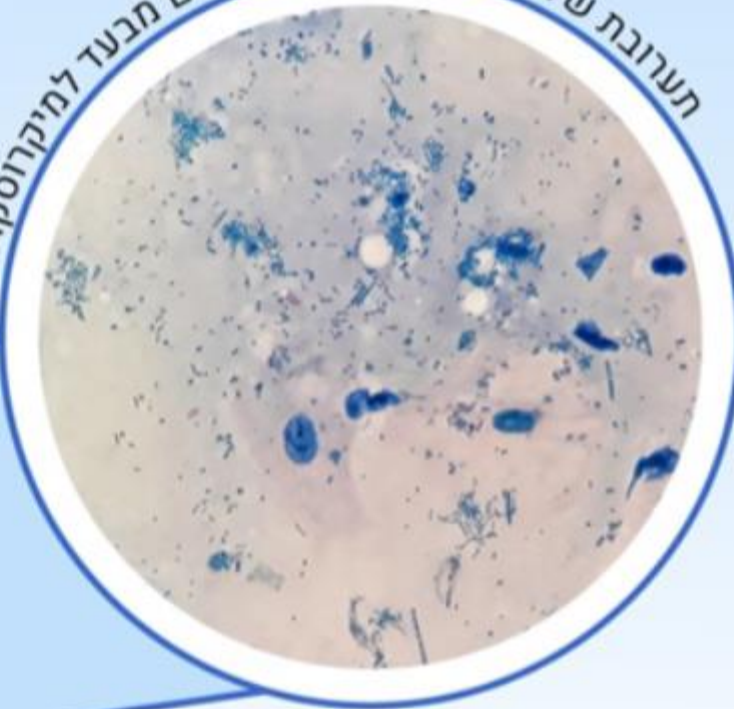
כגון גלוקוז ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) שמשמשים:

- מקור לאנרגיה
- חומר מוצא ליצירת החומרים הנחוצים לבניית תאי החיידקים (כגון חלבונים ופוספוליפידים).

ככל שמצע המזון מכיל מגוון גדול יותר של חומרים אורגניים (לדוגמה, כל סוגי החומצות האמיניות) קצב הגידול יהיה מהיר יותר מכיוון שהחיידקים מקבלים את החומרים הדרושים "מן המוכן" ואינם צריכים לייצר אותם בעצמם.



תערובת של חיידקים ממינים שונים מבעד למיקרוסקופ



מצע מזון נוזלי

חוקרי החיידקים הראשונים, כמו פסטר, נהגו לגדל חיידקים בתוך מצע מזון נוזלי, מעין מרק שמכיל חומרי מזון הנחוצים לגידולם. דגימות החיידקים נלקחו מסביבות שונות בטבע (כגון גוף האדם, בעלי חיים, הקרקע), והכילו חיידקים ממינים רבים. במצע נוזלי, תנועות הנוזל מערבבות את החיידקים ואין אפשרות לבודד מתוך תערובת החיידקים כל מין בנפרד ולחקור אותו. הדבר התאפשר רק כשפותח מצע המזון המוצק.



מצע מזון מוצק: מחיידק למושבה



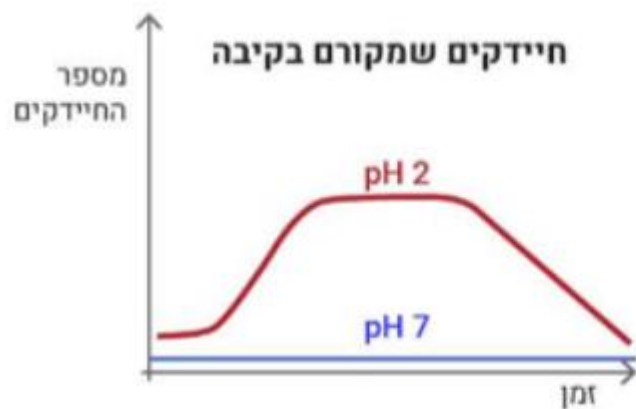
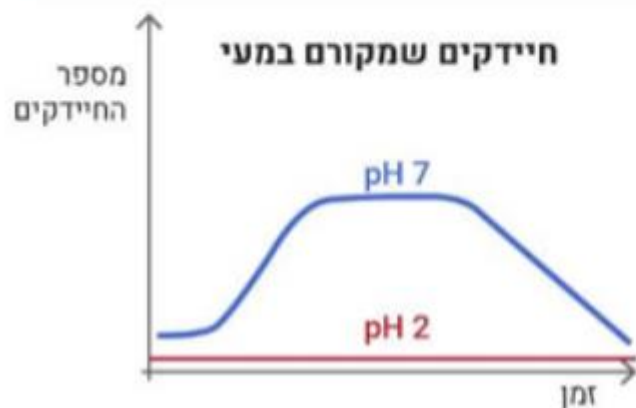
כשזרעים דגימת חיידקים על מצע מזון מוצק מתפתחות בתוך כמה ימים מושבות של חיידקים. כל מושבה כוללת מספר עצום של חיידקים שנוצרו מחיידק בודד בסדרה של תהליכי חלוקה, ולכן ברובם* הם זהים לו גנטית.

מושבה (Colony)

אוכלוסייה של חיידקים שמקורה בחיידק אחד שהתפתחה על מצע מזון מוצק.

* לעיתים מתרחשות מוטציות שגורמות לשינוי המטען הגנטי של חיידקים במושבה

שאלה: השפעת ה-pH על עקומת הגידול



חוקרים בודדו שני מיני חיידקים ממערכת העיכול של האדם – האחד מהקיבה והאחר מהמעי – וגידלו אותם במעבדה. הם בדקו את קצב התרבותו של כל אחד ממיני החיידקים בשני מצעי מזון שנבדלים בדרגת ה-pH: pH 2 כמו זה השורר בקיבה, ו-pH 7 כמו זה השורר במעי.

א. תארו את התוצאות.

ב. איך משפיעה דרגת ה-pH על פעילות אנזימים? ענו בהתבסס על הידע הקודם שלכם.

ג. הסבירו את ההבדלים שהתגלו בקצב הגידול בין שני מיני החיידקים תוך התייחסות להשפעת ה-pH על פעילות אנזימים.

תשובה 😊

א. אצל חיידקי הקיבה מתקבלת עקומת גידול רגילה ב-pH 2 ואילו ב-pH 7 הם לא גדלו כלל. אצל חיידקי המעי, לעומת זאת, התוצאות הפוכות.

ב. דרגת ה-pH משפיעה על המבנה המרחבי של החלבונים ובכללם גם האנזימים. לכל אנזים יש pH (או תחום pH) מיטבי לפעילותו שבו המבנה המרחבי שלו מותאם בשלמות לסובסטרט ולכן הוא פועל ביעילות, וככל שה-pH מתרחק מה-pH המיטבי, המבנה המרחבי של האנזים נהרס, עד דנטורציה מוחלטת, ופעילותו יורדת בהתאם.

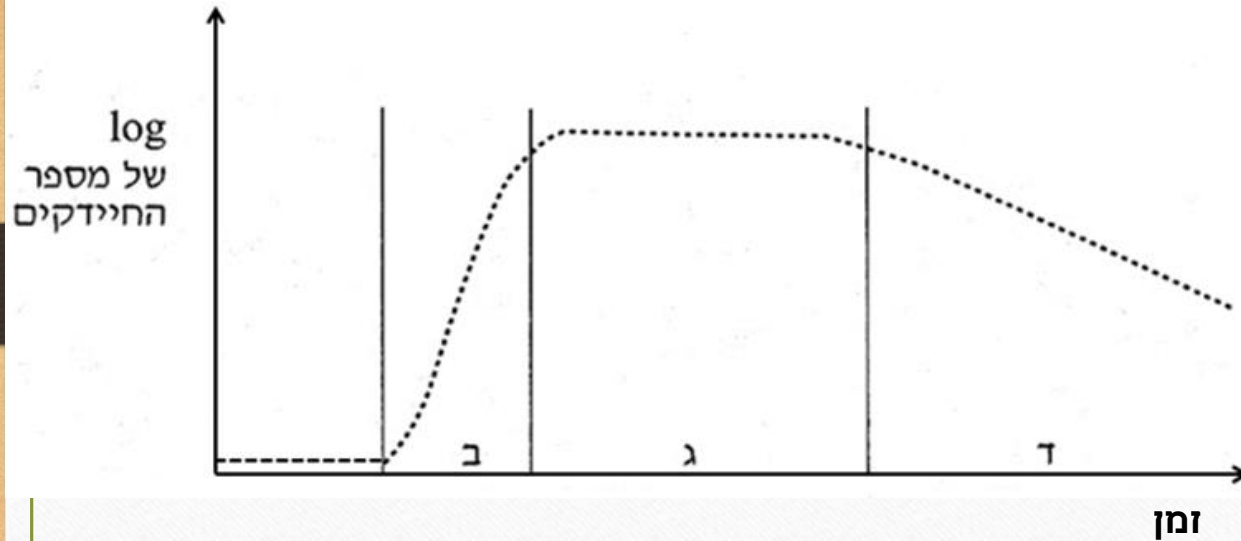
ג. התרבות החיידקים תלויה בפעילותם האנזימתית. האנזימים של כל אחד משני החיידקים מותאמים לפעול ביעילות באיבר שבו הם חיים. האנזימים של חיידקי הקיבה מותאמים ל-pH השורר בקיבה (pH 2), ולכן החיידקים התרבו ב-pH הזה. לעומת זאת, ב-pH 7 חל שינוי במבנה המרחבי של האנזימים והם אינם פעילים, לכן החיידקים לא התרבו ב-pH זה. המצב הפוך אצל חיידקי המעי.



בגרות תשס"ט

- מגדלים במעבדה חיידקים ממין מסוים בבקבוק זכוכית סגור, המכיל את כל החומרים
- הדרושים לחיידקים, והתנאים בו מיטביים (אופטימליים).

• עקומת הגידול של החיידקים מוצגת באיור הבא:



- א. הסבירו מדוע קצב ההתרבות של החיידקים בשלב א' קטן מקצב ההתרבות שלהם בשלב ב'.
- ב. עם הזמן ניכרת ההשפעה של גורמים המגבילים את התרבות החיידקים. ציינו שני גורמים מגבילים כאלה, והסבירו כיצד השפעתם מתבטאת בעקומת הגידול.

תשובה:

- א. שלב א' הוא שלב ההשהיה. בשלב זה לא נוצרו עדיין האנזימים והחומרים הדרושים לגידול וחלוקת התאים.
- בשלב ב' שהוא שלב הגידול המעריכי, נוצרו כבר כל החומרים הנדרשים והחיידקים מתרבים בקצב מהיר.
- ב. הדבר מתבטא בשלבים ג' ו-ד' בעקומה. עם הזמן נוצר מחסור במזון (וייתכן שגם בחמצן, כאשר מדובר בחיידקים אירוביים), ומצטברים חומרי פסולת, ותנאים אלו מפריעים לגידול החיידקים ומגבירים את התמותה. בשלב ג' קצב ההתרבות שווה לקצב התמותה ולכן אין שינוי במספר החיידקים, ובשלב ד', עם החמרת המצב, קצב התמותה עולה על קצב ההתרבות, ולכן יש ירידה במספר החיידקים.

שאלה: השפעות סוג מצע המזון (עשיר/דל) על גידול החיידקים בגרות תשס"ד

מצע מזון דל

מצע המכיל רק תרכובת פחמנית אחת (לדוגמה, גלוקוז) ומינרלים. החיידקים צריכים לייצר מהם את כל החומרים הדרושים לבניית התא ותפקודו (כגון חומצות אמיניות וחלבונים).

מצע מזון עשיר

מצע המכיל מלבד גלוקוז מגוון של חומרים "מן המוכן" ולכן החיידקים אינם צריכים לייצר אותם בעצמם. (לדוגמה, מגוון של חומצות אמיניות הדרושות לבניית חלבונים).

חוקרים גידלו חיידקים מאותו מין בשתי תרביות נפרדות: את אחת התרביות גידלו על מצע מזון עשיר, ואת האחרת – על מצע מזון דל. לאחר זמן מה העבירו דגימה מכל אחת משתי התרביות למצע דל. תוצאות הניסוי מתוארות בגרף:



תיאור הגרף

בשני המקרים: מספר החיידקים נשאר קבוע בשלב הראשון ולאחר מכן חלה עלייה תלולה במספרם. אצל החיידקים שהיו קודם במצע דל, השלב הראשון נמשך פחות משעה, בעוד שאצל החיידקים שהועברו ממצע עשיר למצע דל השלב הראשון ארך קצת יותר משעה.

הסבר: המצע העשיר כולל מגוון חומרים רב יותר מאשר המצע הדל, ולכן החיידקים נדרשים לייצר בעצמם פחות סוגי חומרים הדרושים לבניית התאים ולתפקודם, מכיוון שהם קולטים אותם מן המצע. כאשר הועברו החיידקים ממצע עשיר למצע דל, הם היו צריכים לייצר את האנזימים המתאימים לניצול החומרים שנמצאים במצע המזון, ולייצר בעזרתם את החומרים הדרושים – לכן זמן ההשהיה היה ארוך. לעומתם, החיידקים שהיו קודם לכן במצע דל, כבר הפיקו את רוב האנזימים והחומרים הנדרשים, ולכן זמן ההשהיה היה קצר יותר.

שאלה

לאחר זמן מה העבירו החוקרים בנפרד כמות זהה של חיידקים מכל אחד משני הכלים לשני כלים עם מצע מזון שמכיל פרוקטוז (הזהה למצע המזון שהיה בכלי ב'), ומדדו את השינוי במספר החיידקים בשעות הראשונות לאחר ההעברה.

כלי א גלוקוז ← פרוקטוז

כלי ב פרוקטוז ← פרוקטוז

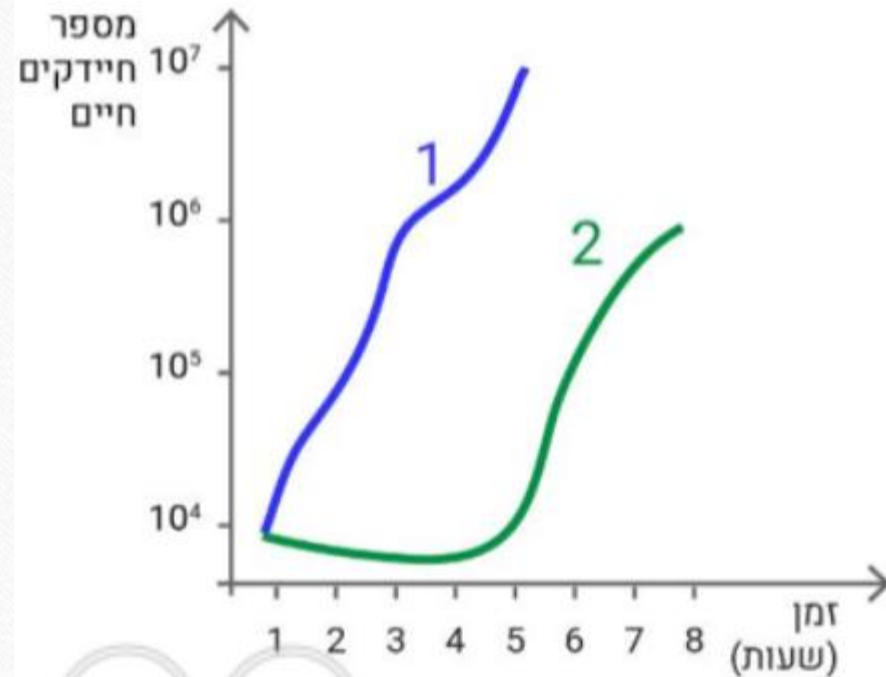
חוקרים גידלו תרבית של חיידקים ממין מסוים וחילקו אותה לשני כלים שבכל אחד מהם היה חומר אורגני אחד:

- בכלי א': מצע המזון הכיל גלוקוז
- בכלי ב': מצע המזון הכיל פרוקטוז

הגלוקוז/פרוקטוז נחוצים לחיידקים כמקור להפקת אנרגיה בתהליך של נשימה אירובית או תסיסה, וכחומר מוצא לבניית שאר החומרים האורגניים הדרושים לגידול תאי החיידקים ולחלוקתם.

שאלה

- איזו משתי העקומות (1 או 2) היא של החיידקים:
- שהיו קודם בכלי א' (והועברו למצע מזון מסוג אחר - מגלוקוז לפרוקטוז).
 - שהיו קודם בכלי ב' (והועברו לאותו סוג מצע ששהו בו קודם - מפרוקטוז לפרוקטוז).
- נמקו.

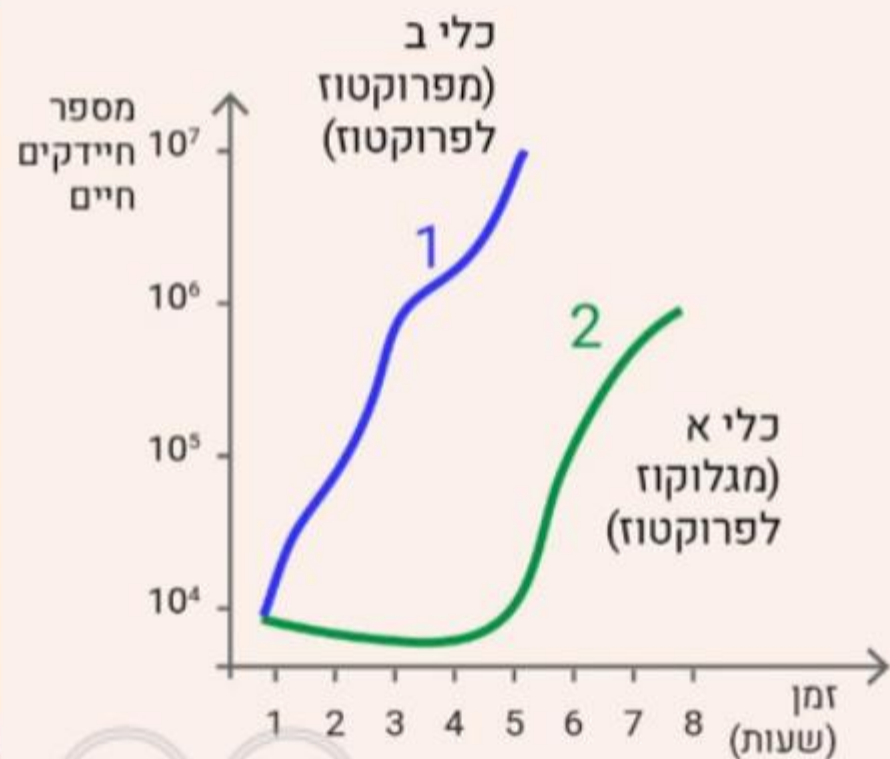


תשובה

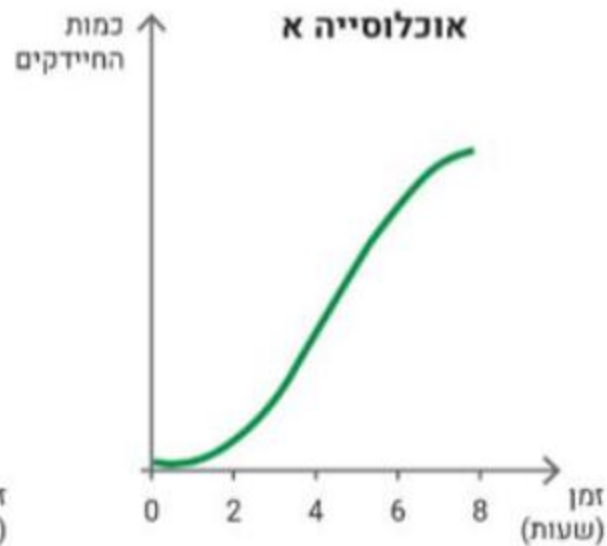
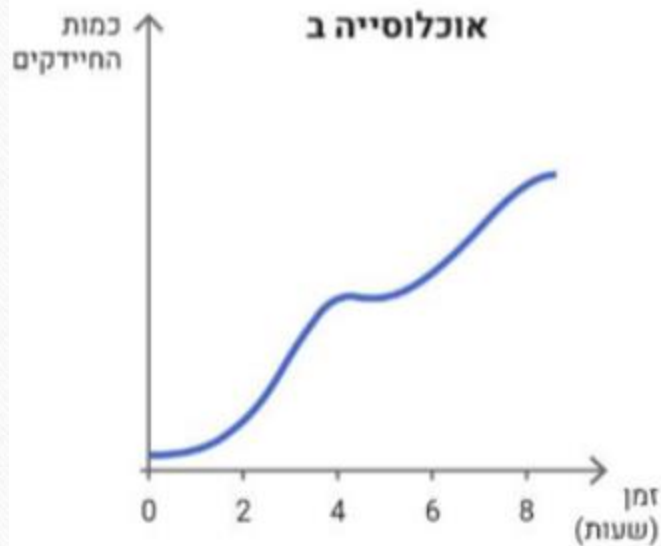
נימוק:

בתחילה, לחיידקים שהועברו לאותו סוג מצע שהיו בו קודם, אין תקופת השהיה והם עוברים ישירות לשלב הגידול המעריכי.

לחיידקים שהועברו ממצע גלוקוז למצע פרוקטוז, יש שלב השהיה (הקטע האופקי בתחילת העקומה) שבו הם מייצרים את האנזימים הדרושים לניצול הפרוקטוז, ורק לאחר מכן הם עוברים לשלב הגידול המעריכי (הקטע העולה בהמשך העקומה).



שאלה

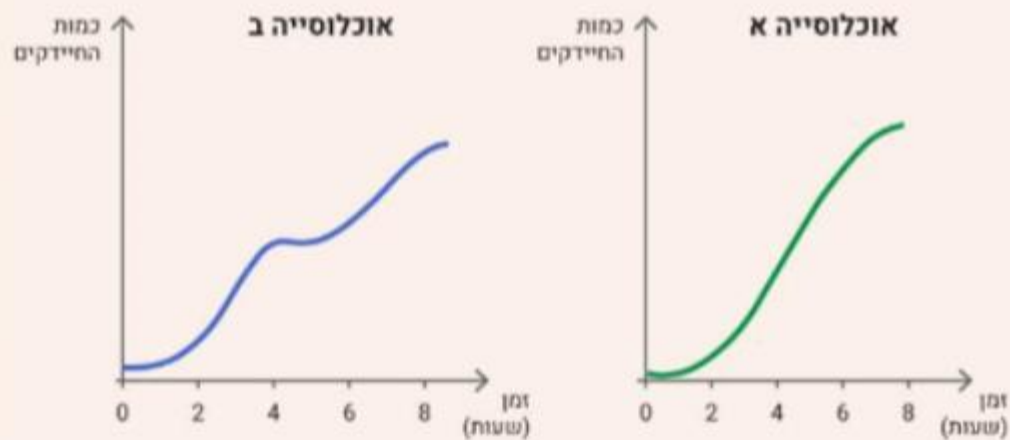


בשתי העקומות שלפניכם מתואר מהלך הגידול של שתי אוכלוסיות זהות של חיידקי *E.coli* בשני מצעי גידול שונים.

כמות הסוכר הכללית בשני מצעי הגידול שווה, אך במצע הגידול של אוכלוסייה א' הסוכר הוא גלוקוז בלבד, ואילו מצע הגידול של אוכלוסייה ב' מכיל גם גלוקוז וגם לקטוז (דו-סוכר).

הסבירו את השינוי בכמות החיידקים עם הזמן בכל אחת מהאוכלוסיות.

תשובה



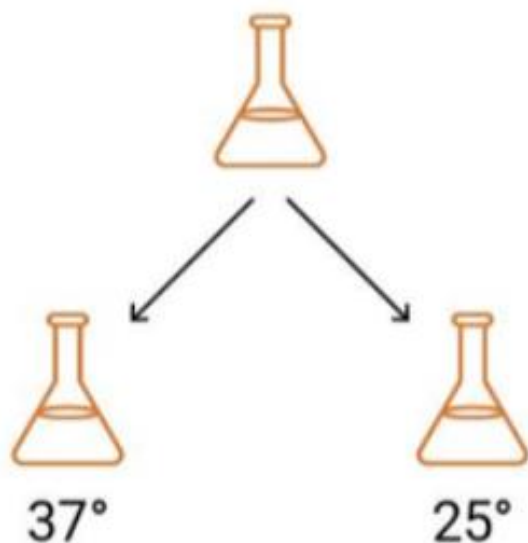
(הרחבה: הגלוקוז מועדף על החיידקים, ולכן תהליכי ניצול הלקטוז מעוכבים כל עוד יש גלוקוז זמין במצע המזון.)

בשתי האוכלוסיות יש שלב השהיה שאורך כשעה שבו החיידקים מסתגלים למצע, ולאחר מכן מתרבים בקצב מעריכי (שלב הגידול המעריכי).

בכלי של אוכלוסייה ב' הגלוקוז אזל לאחר כ-4 שעות, ורק אז החיידקים החלו לנצל את הלקטוז, אך לשם כך הם היו צריכים לייצר את האנזימים הדרושים לפירוק הלקטוז ולניצולו, ולכן הם עברו לשלב השהיה נוסף, המתבטא ב"מדרגה" בשלב הגידול המעריכי. לאחר מכן הם עברו לשלב נוסף של גידול מעריכי.

שאלה: השפעת הטמפרטורה על עקומת הגידול

מעובד מבגרות תשס"ד

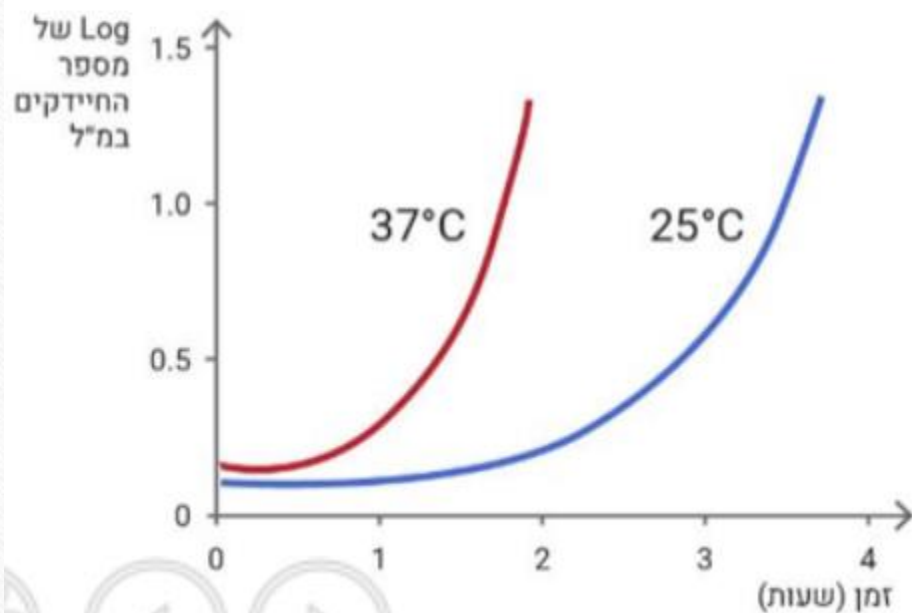


חוקרים ערכו מחקר שבו עקבו אחר הגידול של חיידקים בתנאי טמפרטורה שונים. הם העבירו כמות זהה של תרבית חיידקי *E.coli* הנמצאת בשלב העמידה, לשני כלים שבהם יש מצעי מזון טריים זהים. כלי אחד נשמר בטמפרטורה של 25° , והכלי אחר – בטמפרטורה של 37° .

שאלה: השפעת הטמפרטורה על עקומת הגידול

מעובד מבגרות תשס"ד

בעקומות מתואר השינוי במספר החיידקים:



- א. אילו שלבי גידול מוצגים בעקומות? תארו מה מתרחש בשלבי הגידול האלה.
- ב. הסבירו את הסיבות להבדלים בין העקומות.
- ג. תנו כותרת לגרף.
- ד. מהם המשתנים הבלתי תלויים בניסוי?

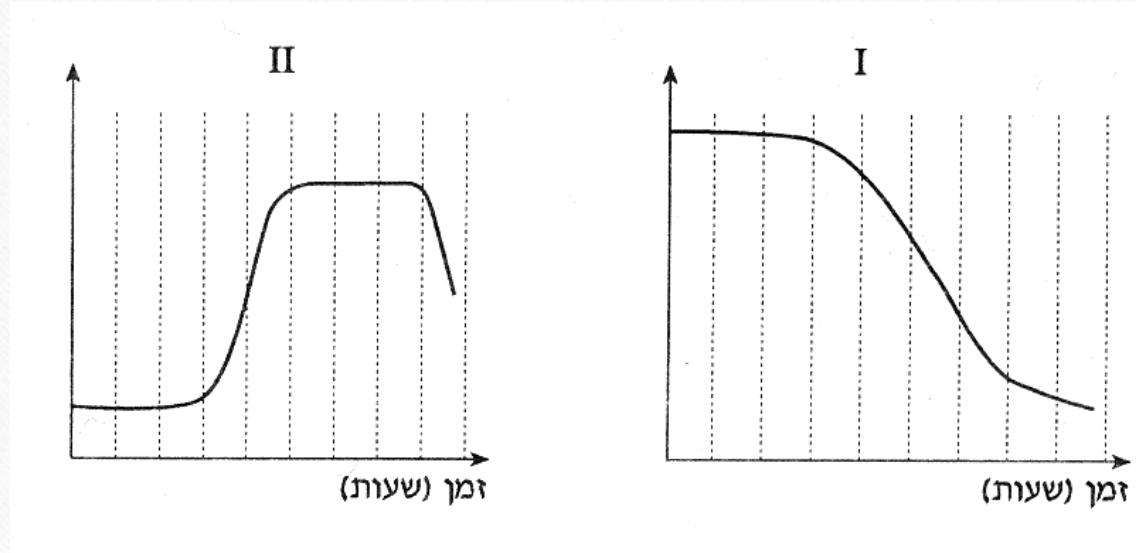


- א. בכל אחת משתי העקומות נראים שלב ההשהיה ושלב הגידול המעריכי.
- ב. הטמפרטורה משפיעה על קצב הפעילות האנזימתית. בטמפרטורה של 37° קצב הפעילות האנזימתית גבוה יותר מאשר ב- 25° מעלות, ולכן הקצב של כל תהליכי חילוף החומרים בתאים, כגון נשימה תאית וייצור חומרים הדרושים לבניית התאים – מהיר יותר. לכן שלב ההשהיה בטמפרטורה של 37° הוא קצר יותר, וקצב הגידול בשלב הגידול המעריכי הוא גבוה יותר (שיפוע העקומה גדול יותר).
- ג. כותרת הגרף: השפעת הטמפרטורה על השתנות מספר החיידקים לאורך זמן / השתנות מספר החיידקים לאורך זמן בטמפרטורות שונות.
- ד. המשתנים הבלתי תלויים: זמן, טמפרטורה.

שימו לב! בניסוי שתוצאותיו מתוארות במערכת צירים שיש בה שתי עקומות, יש שני משתנים בלתי תלויים: האחד הוא זה שמיוצג בציר x, והאחר הוא ההבדל בתנאי הניסוי בין מערכות הניסוי המיוצגות בשתי העקומות.

בגרות תשס"ו

חיידקים, אשר מסוגלים לחיות הן בנוכחות חמצן הן בהעדר חמצן, גודלו בנוכחות חמצן בתמיסה נוזלית שהכילה גלוקוז. החוקרים עקבו אחרי גידול אוכלוסיית החיידקים, ומדדו את מספר החיידקים החיים בתרבית, ואת ריכוז הגלוקוז בתמיסה. תוצאות המדידות מוצגות בעקומות I-II שלפניכם.



- א. באיזו עקומה מוצג מספר החיידקים החיים, ובאיזו עקומה מוצג ריכוז הגלוקוז? נמקו.
בתשובתכם התייחסו לשלבי הגידול השונים.
- ב. מגדלים את החיידקים בתנאים של העדר חמצן.
אילו היו החיידקים מתרבים בתנאים אלו באותו הקצב שבו התרבו בנוכחות חמצן, כיצד הייתה נראית העקומה של ריכוז הגלוקוז בתמיסה? תארו (במילים) את צורת העקומה, והסבירו את תשובתכם.

תשובה:

א. מספר החיידקים החיים – עקומה II, ריכוז הגלוקוז – עקומה I. נימוק: בשלב ההשהיה, החיידקים מסתגלים למצע ואינם מתרבים, ולכן מספר החיידקים אינו משתנה וריכוז הגלוקוז כמעט אינו יורד. בשלב הגידול המעריכי החיידקים מתרבים בקצב מהיר, והם צורכים הרבה גלוקוז, ולכן מספר החיידקים עולה במהירות (שיפוע הגרף גדול), וריכוז הגלוקוז יורד בקיצוניות. בשלב העמידה מספר החיידקים המתים שווה למספר החיידקים שמתווספים, ולכן אין שינוי במספר החיידקים (הקו ישר), החיידקים צורכים גלוקוז ולכן ריכוז הגלוקוז ממשיך לרדת. בשלב התמותה מספר החיידקים קטן, ובו בזמן גם צריכת הגלוקוז קטנה, ולכן יש ירידה מתונה בשני הגרפים.

ב. בהעדר חמצן עקומת הגלוקוז תרד מהר יותר (שיפוע הגרף יהיה גדול יותר). נימוק: נאמר שהחיידקים מתרבים באותו הקצב בנוכחות חמצן ובהעדר חמצן, כלומר הם זקוקים לאותה כמות אנרגיה. מפירוק גלוקוז ללא חמצן מפיקים פחות אנרגיה, ולכן על מנת להפיק אותה כמות אנרגיה, יש צורך בפירוק יותר גלוקוז.

שאלה

- במפעלי החלב מייצרים יוגורט על ידי הוספת חיידקים מסוימים לחלב. החיידקים מפיקים אנרגיה מפירוק סוכר החלב לחומצת חלב (בתהליך נשימה ללא חמצן – תסיסה). הצטברות חומצת החלב גורמת לטעם החמוץ האופייני של היוגורט ולהקרשת החלב.
- א. משלב מסוים הצטברות חומצת החלב גורמת לעיכוב פעולת החיידקים עצמן. הסבירו מדוע.
- ב. באילו משלבי גידול החיידקים השפעת העיכוב הכי משמעותית?

תשובה:

א. הצטברות חומצת החלב גורמת להורדת ה-pH בחיידקים בסביבתם (ה-pH נעשה יותר חומצי). דרגת ה-pH משפיעה על המבנה המרחבי של חלבוני החיידקים. ובין היתר על האנזימים שלהם. שינוי במבנה המרחבי של האנזימים, פוגע בפעילותם. ירידה בפעילות האנזימים המעורבים בתהליך התסיסה גורמת לירידה בקצב התהליך ואף להפסקתו.

ב. בשלב הגידול היציב ובשלב התמותה.

שאלת סיכום

קצב הגידול של החיידקים מושפע ממגוון גורמים סביבתיים כגון הרכב מצע המזון, הטמפרטורה ודרגת ה-pH.

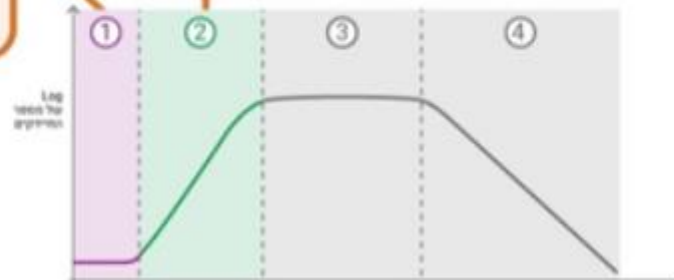
בתרשים מצוינות דוגמאות אחדות להשפעת הגורמים האלה על שלב ההשהיה ועל שלב הגידול המעריכי. השלימו את המילים החסרות.

שלב הגידול המעריכי

- יותר (שיפוע הגרף גדול יותר) ככל שהטמפרטורה קרובה יותר לטמפרטורה המיטבית לגידול החיידקים.
- יותר ככל שמצע המזון עשיר יותר.

שלב ההשהיה

- יותר במעבר ממצע מזון עשיר לדל.
- יותר במעבר ממצע מזון דל לעשיר.
- יותר ככל שהטמפרטורה קרובה יותר לטמפרטורה המיטבית לגידול החיידקים.
- במעבר ממצע מזון למצע מזון מאותו הסוג (וגם שאר התנאים זהים).



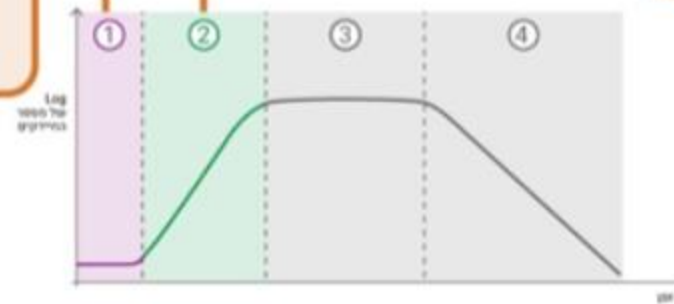
תשובה

שלב הגידול המעריכי

- מהיר יותר (שיפוע הגרף גדול יותר) ככל שהטמפרטורה קרובה יותר לטמפרטורה המיטבית לגידול החיידקים.
- מהיר יותר ככל שמצע המזון עשיר יותר.

שלב ההשהיה

- ארוך יותר במעבר ממצע מזון עשיר לדל.
- קצר יותר במעבר ממצע מזון דל לעשיר.
- קצר יותר ככל שהטמפרטורה קרובה יותר לטמפרטורה המיטבית לגידול החיידקים.
- לא קיים במעבר ממצע מזון למצע מזון מאותו הסוג (וגם שאר התנאים זהים).

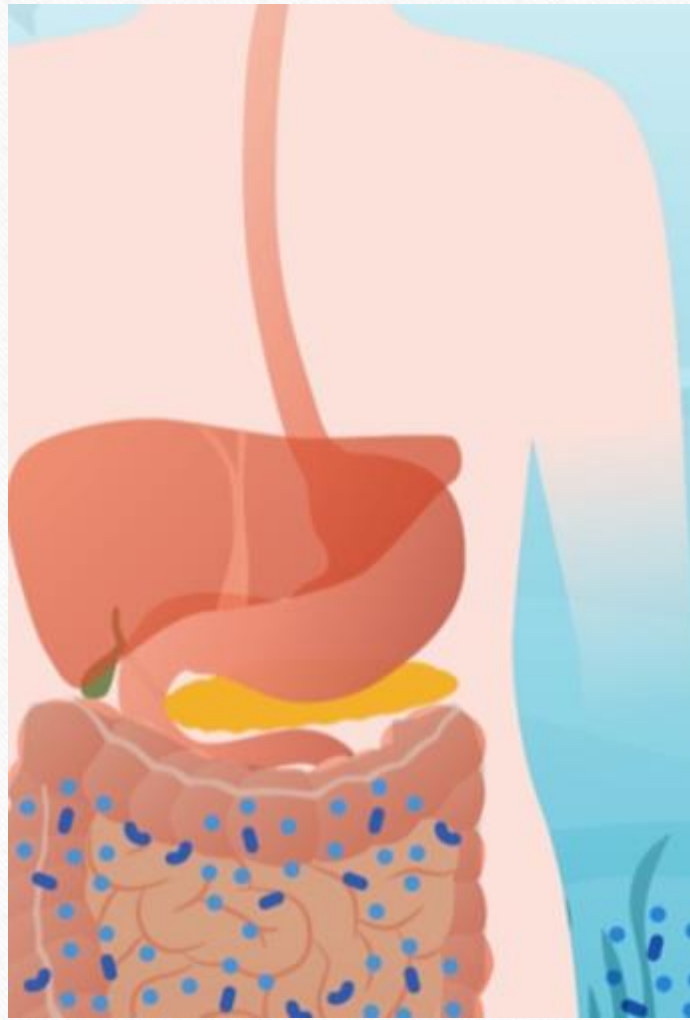


שלבי התרבות של חיידקים בטבע

בתי גידול בטבע אינם מערכות סגורות אלא מערכות פתוחות עם מגוון גדול של אורגניזמים, ומתרחשת בהן תחלופה של חומרים ושל אורגניזמים.

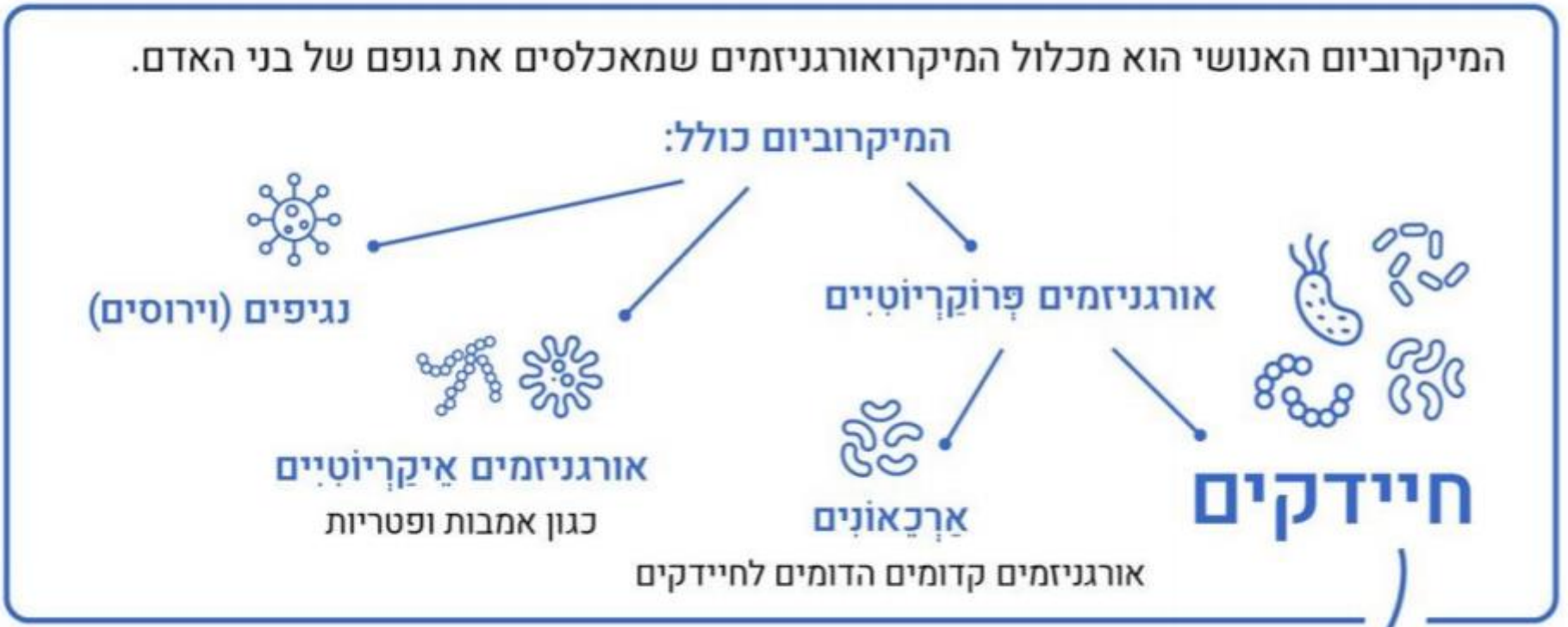
קצב הגידול של אוכלוסיית חיידקים מושפע מגורמים רבים כמו תחרות עם מיקרואורגניזמים אחרים, טורפים ושינויים בחומרי המזון בסביבה.

לכן אם ימדדו את השינוי במספר החיידקים ממין מסוים החי בסביבה טבעית (לדוגמה במי אגם, במעי האדם או במי הקרקע), לא בהכרח תתקבל עקומה הכוללת את ארבעת שלבי הגידול.



המיקרוביום האנושי (Human Microbiome)

המיקרוביום האנושי הוא מכלול המיקרואורגניזמים שמאכלסים את גופם של בני האדם.



החיידקים הם המרכיב העיקרי ולכן נתרכז בהם.



מיקרוביום

- 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.

יחסים

- (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.



- החיידקים המזיקים (גורמי המחלות), שאיתם מתקיימים יחסי **טפילות** מקורם בסביבה החיצונית, או במיקרוביום – במקרה של הפרת האיזון בגוף. בחיידקים אלה עוסק הפרק השלישי בקורס: "חיידקים כגורמי מחלות".

לדוגמה, חיידקי *Cutibacterium acnes*, שחיים דרך קבע בזיקי השערות (בסיסי השערות) בעור, הם חלק מהמיקרוביום התקין של העור וניזונים מהחלב (השומן) המצטבר בזקיקים. אך בתנאים מסוימים, לדוגמה בגיל ההתבגרות, מוגברת הפרשת החלב, והחיידקים האלה מתרבים יותר מהרגיל וגורמים לפצעי הבגרות המוכרים (אקנה).

- החיידקים הניטרליים – לא מזיקים ולא מועילים; איתם מתקיימים יחסי **קומנסליזם**.

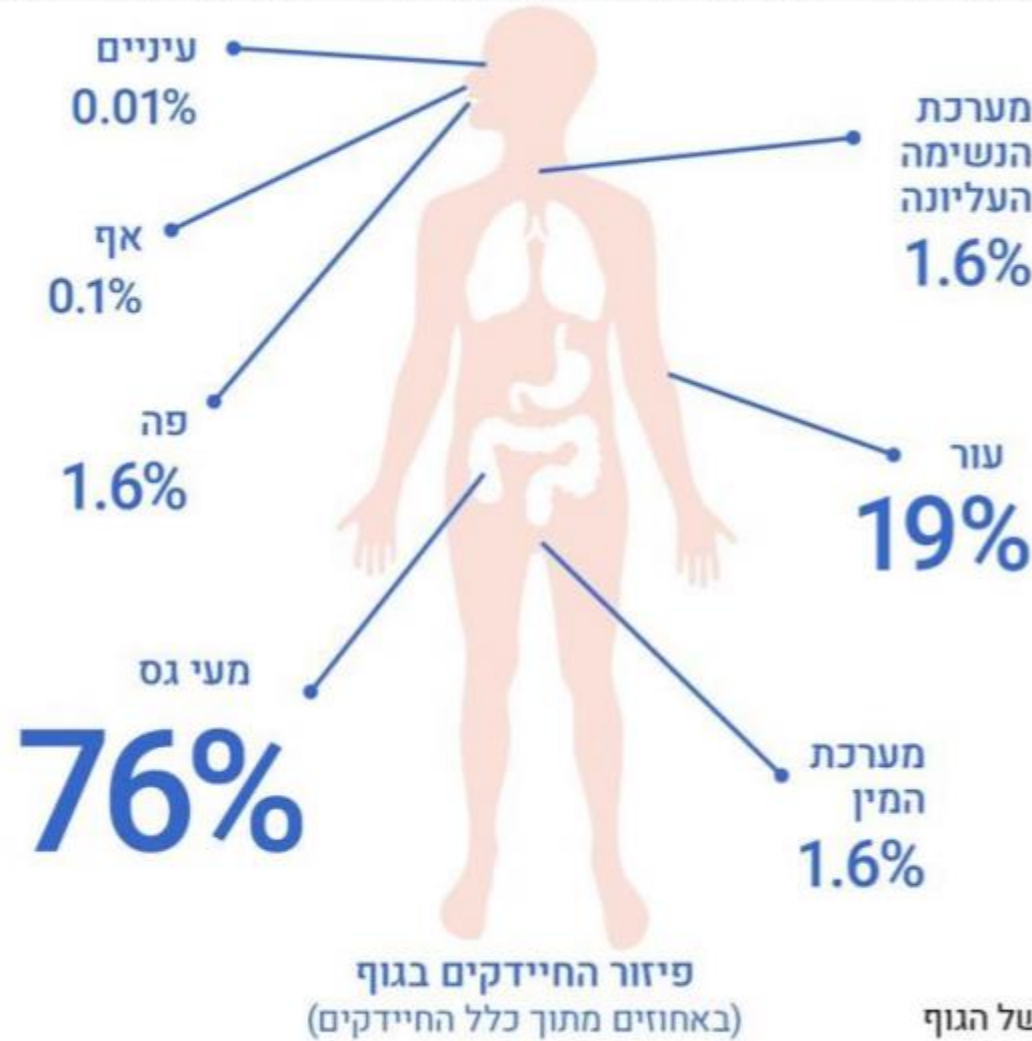
היכן בגוף נמצאים חיידקי המיקרוביום?

החיידקים נמצאים על העור, ובאיברים שהם המשך ישיר של פתחי הגוף*.

אצל אנשים בריאים, מערכות פנימיות** כמו מערכת הדם ומערכת העצבים הן נקיות מחיידקים (סטריליות).

חדירה של חיידקים במצבי מחלה שונים אל המערכות הפנימיות, היא מצב מסכן חיים.

*הסביבה החיצונית של הגוף **הסביבה הפנימית של הגוף



מאפייני המיקרוביום

חיידקי המעי

במעי, במיוחד במעי הגס, חיים:

כ-76% מחיידקי המיקרוביום.

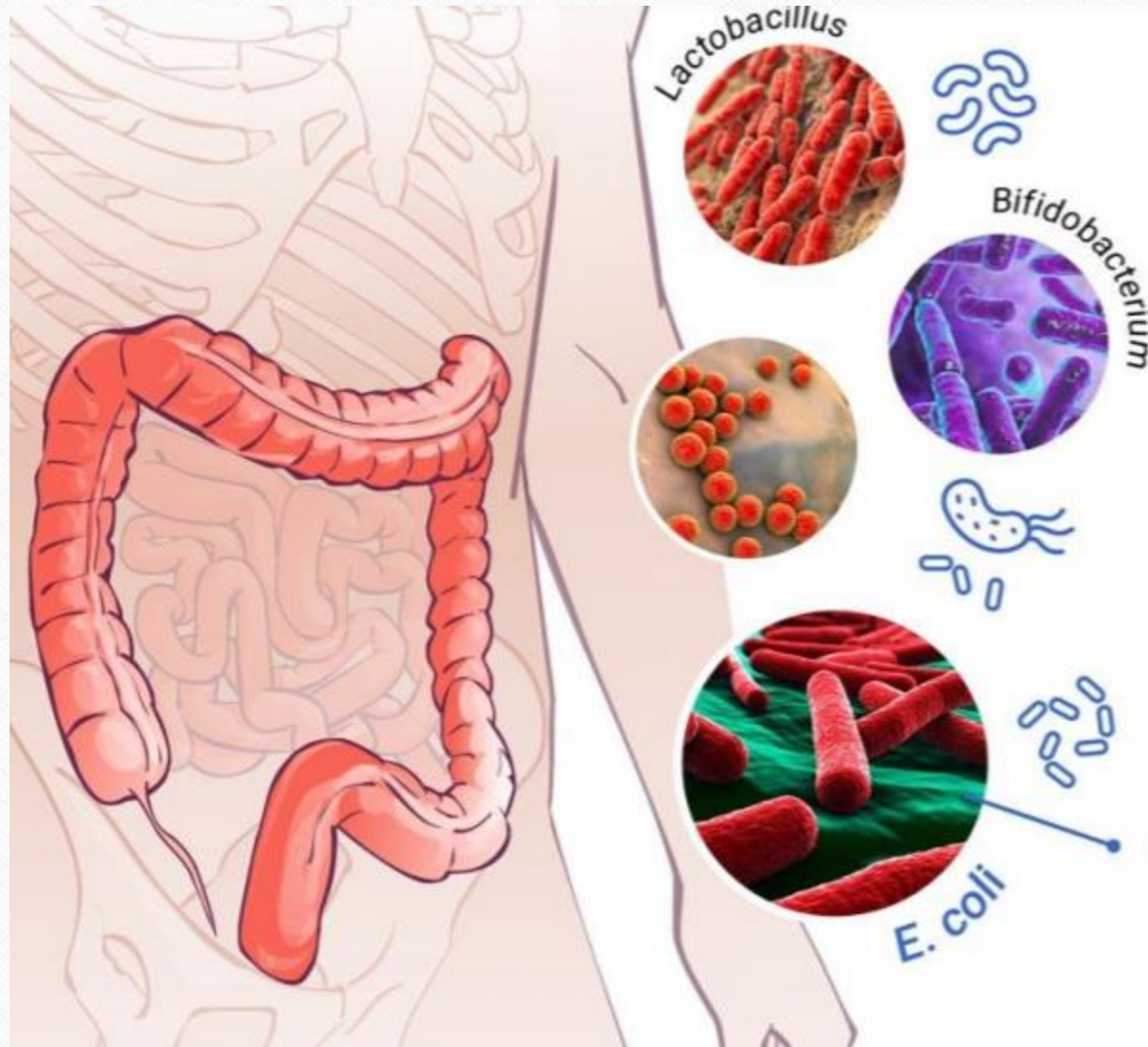
כ-5,000 מיני חיידקים שונים.

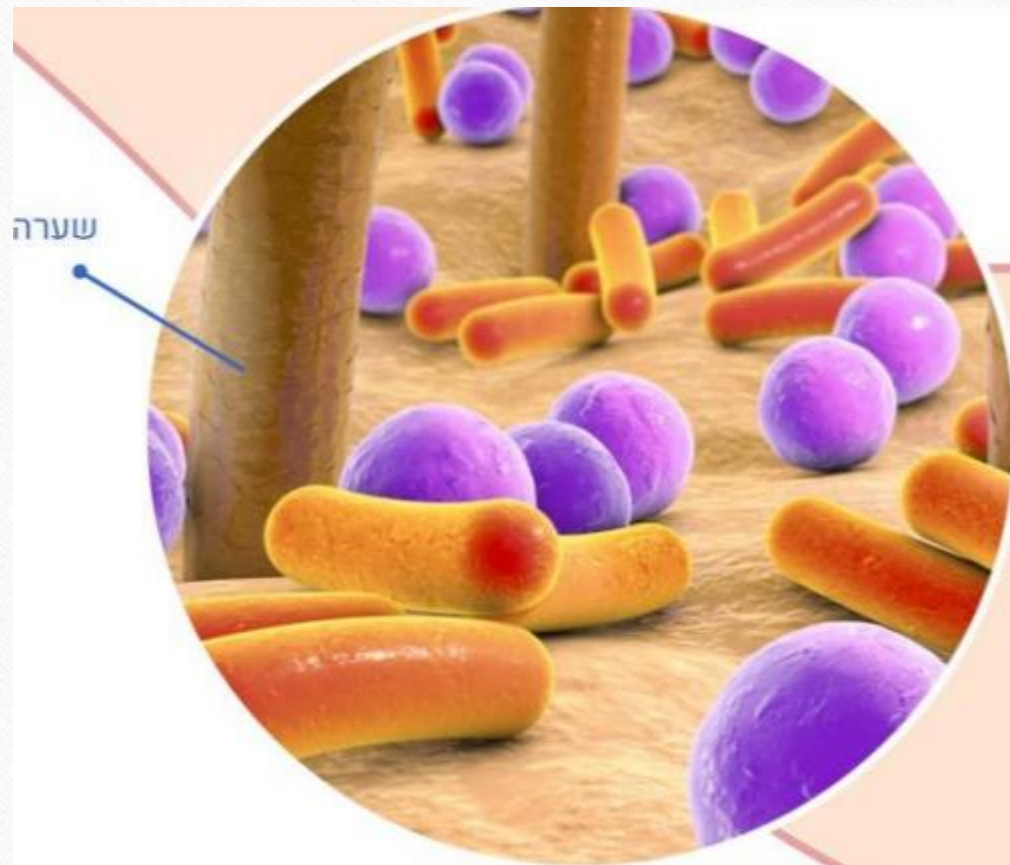
סביבה זו כה מוצלחת כבית גידול לחיידקים, שהיא מכילה בתוכה

את אחת מאוכלוסיות החיידקים

הצפופות ביותר על פני כדור הארץ!

החיידק *E. coli*, שמרבים להשתמש בו במחקרים ביולוגיים, הוא מהחיידקים הנפוצים במעי.





שערה

חיידקי העור

חיידקי העור
מהווים כ-19%
מחיידקי המיקרוביום.

על כל 1 סמ"ר
של העור חיים
כ-מיליארד
חיידקים.



מאפייני המיקרוביום

המיקרוביום איתנו כבר מהלידה...

כבר בזמן שהוא עובר
בתעלת הלידה, מועברים
לתינוק החיידקים הראשונים
שיאכלסו את המעי, את העור
ואת דרכי הנשימה שלו.



הסביבה משפיעה על הרכב המיקרוביום

לאחר הלידה, אוכלוסיית החיידקים הראשונית הולכת ומשתנה בהתאם לחשיפת התינוק לחלב אם או לתחליפיו, לחשיפתו למזונות שונים ולחיידקים ממקורות שונים (כמו מזון, מים, אוויר, אנשים אחרים, בעלי חיים ואדמה), וכן לחשיפתו לאנטיביוטיקה (אם הייתה).

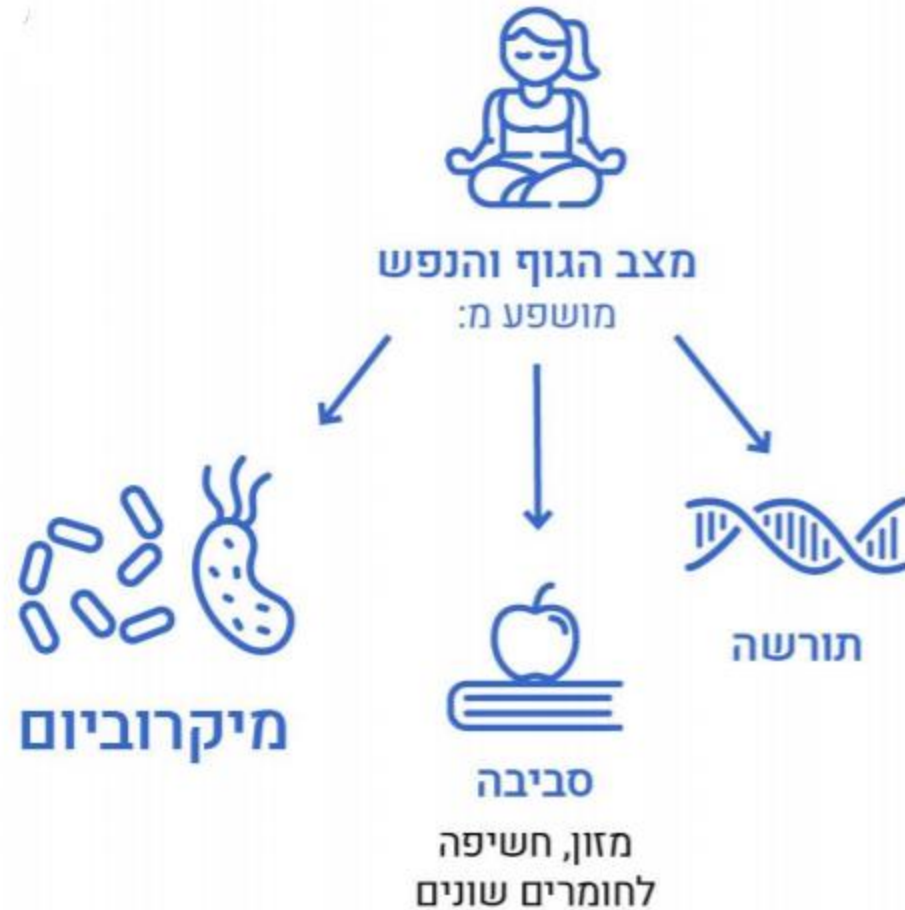
בגיל שנתיים וחצי בערך מתייצב הרכב אוכלוסיית החיידקים בגוף.

חשיבות המיקרוביום

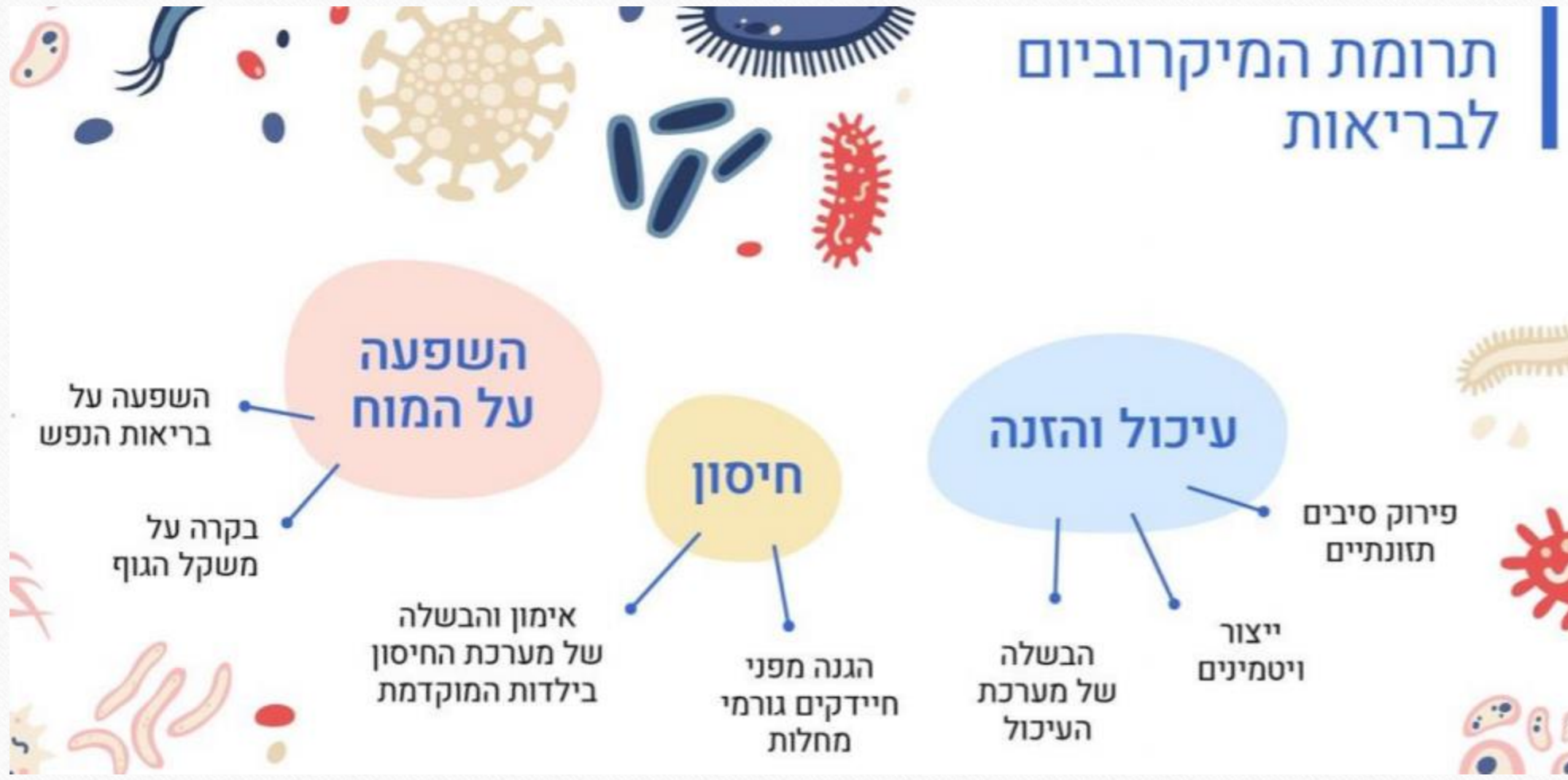
בעבר חשבו שמצב הגוף והנפש הוא תוצאה של השפעת התורשה והסביבה בלבד, אך מחקרים רבים שנעשו בעשרות השנים האחרונות מראים שגם למיקרוביום יש השפעה רבה.

מהמחקרים עולה שמיקרוביום תקין חיוני לבריאות, וכי שינויים בהרכבו קשורים במחלות רבות כמו דלקות מעי, סוכרת, השמנת יתר ואפילו דיכאון וחרדה.

התובנות האלה היו התמריץ להקמת פרויקט המיקרוביום האנושי.



תרומת המיקרוביום לבריאות



עיכול והזנה

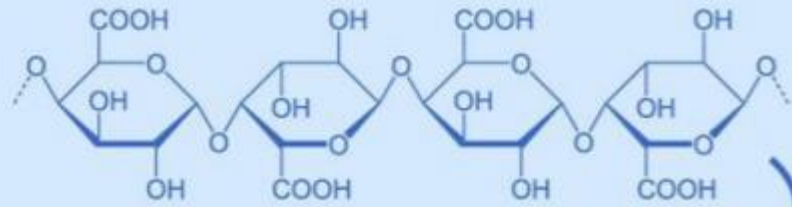
פירוק סיבים תזונתיים

פירות וירקות מכילים כמויות גדולות של סיבים תזונתיים, שהם למעשה מולקולות של רב-סוכר שגוף האדם אינו יכול לפרק.

לחיידיקי המעי יש את האנזימים הדרושים לפירוקן*.

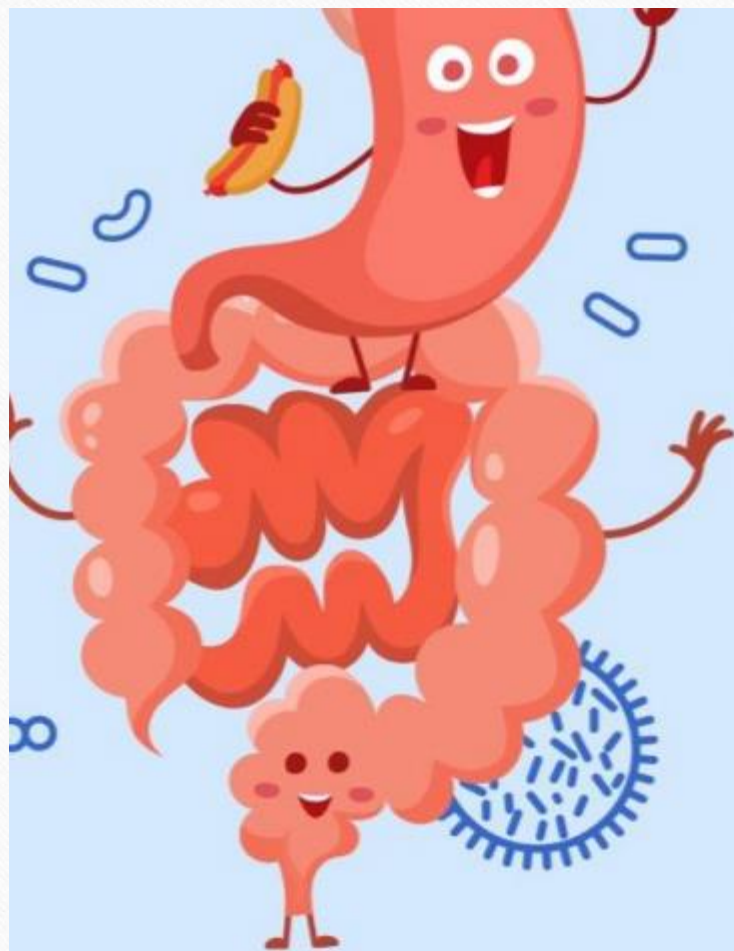
תוצרי הפירוק הם חד-סוכרים וחומצות שומן קצרות. הם נספגים לדם, מגיעים לתאים ומספקים 10%-15% מהאנרגיה שאנו צורכים.

* לא מדובר בתאית שאינה מפורקת על ידי החיידקים ויוצאת בצואה כמות שהיא.



דוגמה לסיב תזונתי: פקטין הוא רב-סוכר שמהווה מרכיב חשוב בדופנות של תאי צמח, במיוחד בפירות.





הבשלה של מערכת העיכול

לחיידקים יש השפעה
רבה על התפתחות
תאי אפיתל המעי
והתמיינותם.

עיכול והזנה

ייצור ויטמינים

החיידקים מייצרים ומספקים
לאדם את הוויטמינים B₁₂ ו-K
(ראו פירוט בהמשך).



למיקרוביום יש חשיבות רבה בהיבטים השונים של תפקוד הגוף

הגנה מפני חיידקים
גורמי מחלות

החיידקים החיים על העור
ובפתחי הגוף מתחרים
עם חיידקים גורמי מחלות
ומונעים את התבססותם
בגוף (גם באופן ישיר
וגם באמצעות הפרשת
חומרים שמונעים את
התרבותם). פעילותם היא
חלק מקו ההגנה הראשון
של הגוף.

אימון והבשלה של
מערכת החיסון -
בילדות המוקדמת

חיידקי המיקרוביום
חיוניים להתפתחות
תקינה של מערכת החיסון
ולפיתוח יכולתה להבחין
בין חיידקי המיקרוביום
לבין חיידקים מבחוץ -
כלומר לפיתוח יכולת
ההבחנה בין "עצמי"
לבין "זר".



השפעה על המוח



השפעה
על בריאות
הנפש



בקרה
על משקל
הגוף



המיקרוביום חיוני להתפתחות תקינה של מערכת החיסון



חשיפה לא מספקת לחיידקים מועילים* בשלבי החיים הראשונים מעלה את הסיכוי לתגובת יתר של מערכת החיסון לגורמים לא מזיקים, המביאה לאלרגיות כמו אסתמה, שיעול, נזלת ופריחה.

* לא רק לחיידקי המיקרוביום אלא גם לחיידקים מהסביבה (ראו בשקף הבא).

חשיפה של הגוף לחיידקי המיקרוביום בשלבים הראשונים של החיים חיונית:

- להבשלה של מערכת החיסון ולתפקודה התקין.
- ליכולת של מערכת החיסון להבחין בין חיידקים השייכים למיקרוביום הטבעי לבין חיידקים זרים.

"חיידקי הנפש"

מחקרים מצביעים על קשר אפשרי בין שינוי בהרכב החיידקים התקין במערכת העיכול לבין דיכאון, חרדה ואפילו אוטיזם. לדוגמה: חוקרים השתילו לעכברים הסובלים מחרדה חיידקים שנלקחו מעכברים רגועים. כתוצאה מכך העכברים החרדתיים הפכו לרגועים יותר.



זה פעל גם בכיוון ההפוך: עכברים רגועים הפכו לחרדתיים כשהשתילו אצלם חיידקים שנלקחו מעכברים חרדתיים.





פרויקט המיקרוביום האנושי (Human Microbiome Project)

במסגרת הפרויקט, שנערך בין השנים 2007-2016 בהשתתפות מאות חוקרים מרחבי העולם, נבדק הרכב המיקרוביום של כ-250 מתנדבים בריאים.

למידע שנאסף יש חשיבות רפואית עצומה, מכיוון שידוע ששינויים בהרכב המיקרוביום קשורים במצבי מחלה שונים.

השוואה בין מיקרוביום של אנשים חולים למיקרוביום של אנשים בריאים יכולה לסייע באבחון הסיבות למחלות ובמציאת דרכים לטיפול בהן.

שאלה

תוצאות הניסוי:

תוצאה	מזון	סביבה	קבוצה
העכברים בריאים	דל בויטמינים B ₁₂ -ו K	רגילה	א
לעכברים סימני מחלה האופייניים לחוסר בויטמינים B ₁₂ -ו K	דל בויטמינים B ₁₂ -ו K	מעוקרת	ב
העכברים בריאים	מכיל ויטמינים B ₁₂ -ו K	מעוקרת	ג

חוקרים גידלו עכברים מרגע לידתם בשתי סביבות שונות:

- סביבה רגילה, שיש בה חשיפה לחיידקים.
 - סביבה מעוקרת (סטרילית).
- העכברים קיבלו שני סוגי מזון: מזון דל בויטמינים B₁₂-ו K, ומזון שמכיל את הוויטמינים האלה.

א. מהם יחסי הגומלין בין החיידקים לעכברים? נמקו.

ב. לאחר שהעכברים מקבוצה ג' הוצאו מהסביבה הסטרילית ונחשפו לאוויר העולם, הם לא שרדו יותר מימים אחדים. מה יכולה להיות הסיבה לכך?

תשובה



- א. בין העכברים לחיידקים מתקיימים יחסי הדדיות:
- החיידקים מספקים לעכברים את הוויטמינים K ו-B₁₂.
 - החיידקים מקבלים סביבת חיים נוחה (סביבה לחה, טמפרטורה קבועה) ושפע של מזון.
- ב. ייתכן שהחיידקים תורמים לבריאות העכברים בדרכים נוספות מלבד אספקת ויטמינים.

העכברים הסטריליים מקבוצה ג' מתו זמן קצר לאחר חשיפתם לסביבה, ככל הנראה בגלל תופעות של אלרגיה חמורה (ראו פירוט בשקף הבא).



איך אפשר "לגדל" מיקרוביום בריא?



- לצרוך מזון עשיר בסיבים שמהם ניזונים חיידקי המעי ומשגשגים.
- לצרוך מזון מגוון ככל האפשר שמאפשר התפתחות מגוון מיני חיידקים.
- ליטול אנטיביוטיקה רק כשצריך.
- להרבות בפעילות גופנית - מחקרים מראים שהיא משפיעה לטובה על המיקרוביום.

כשהחיידקים שלנו "שמחים", גם אנחנו שמחים...

חיידקים כגורמי מחלות

- חלק קטן מהחיידקים החיים בגוף האדם גורם למחלות.
- חיידקים המחוללים מחלות נקראים **פתוגניים**, והמחלות שנגרמות עקב פלישת גורמים פתוגניים נקראות **מחלות זיהומיות**.
- רוב החיידקים גורמי המחלות מסוגלים **להתרבות בגוף האדם** ולייצר **רעלנים** הפוגעים בתאי הגוף.



מהן מחלות זיהומיות?

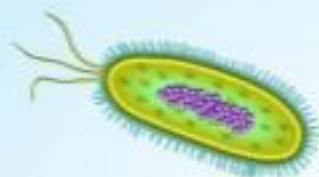
מחלות זיהומיות (Infectious diseases)

מחלות שנגרמות על ידי גורם ביולוגי כמו חיידקים, נגיפים, פטריות וטפילים. הן נקראות גם מחלות מידבקות.

גורמי המחלה נקראים גם

פתוגנים

(מיוונית: פתוס=סבל/מחלה, גנס=מחולל)



חשיבותם של החיידקים כגורמי מחלות מתבררת...



אנטוני ואן לבנהוק
(1632-1723)

קיומם של החיידקים נודע לראשונה עם המצאת מיקרוסקופ האור במאה ה-17 על ידי אנטוני ואן לבנהוק, אולם במשך כ-200 שנה החוקרים לא ייחסו לחיידקים חשיבות מרובה.



לואי פסטר
Louis Pasteur
(1822-1895)

רק במאה ה-19 החלו החוקרים, וביניהם החוקר הנודע לואי פסטר, להבין שחיידקים גורמים למחלות בבעלי חיים ובצמחים.

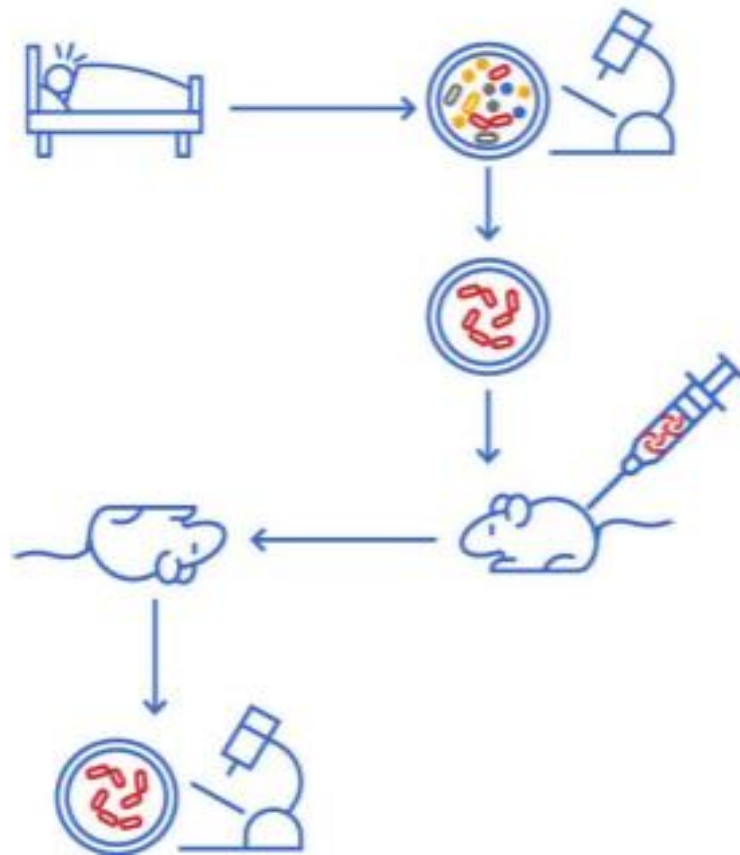


רוברט קוך
Robert Koch
(1843-1910)

החוקר שהצליח להוכיח לראשונה ומעל לכל ספק שחיידקים גורמים למחלות היה רוברט קוך, שנחשב לצד פסטר לאחד מאבות המיקרוביולוגיה הרפואית.

עקרונות קוך

קוך קבע שכדי להוכיח שחיידק מסוים גורם למחלה (לדוגמה, בבני אדם) צריכים להתקיים ארבעה עקרונות:

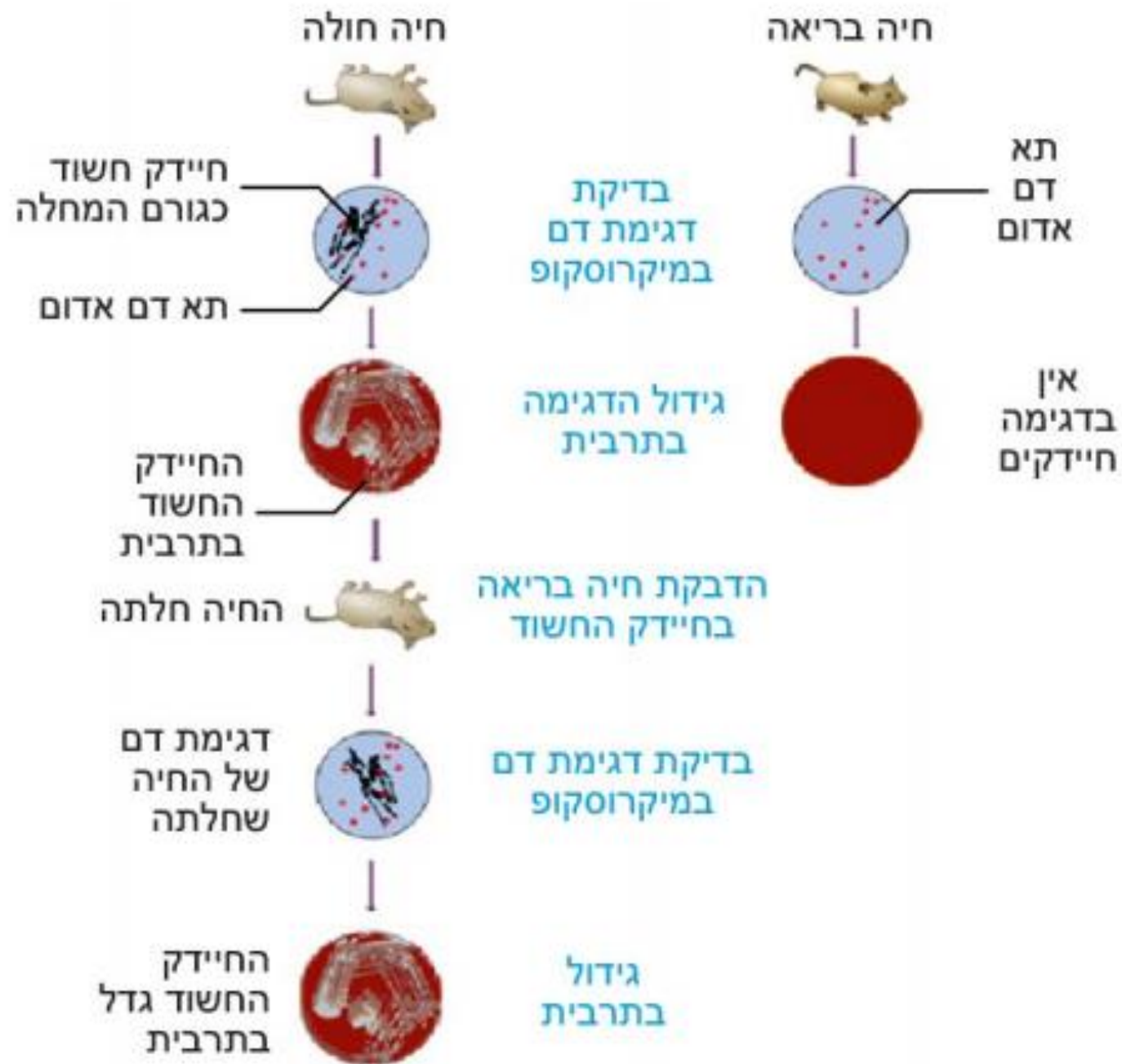


① חיידקים ממין החיידק החשוד כגורם המחלה חייבים להימצא בכל החולים במחלה, אך לא בבני אדם בריאים.

② יש לבודד את החיידקים מהמין החשוד מגוף החולה ולגדלם במעבדה בנפרד מחיידקים אחרים.

③ כשמדביקים חיית ניסוי בחיידקים המבודדים, הם יגרמו לאותה מחלה שהתגלתה אצל האנשים החולים במחלה.

④ יש לבודד את החיידקים מחיית הניסוי החולה ולוודא שהם זהים לחיידקים המקוריים שגרמו למחלה.



בגרות תשס"ז

- בשנת 2005 זכו שני חוקרים בפרס נובל לרפואה על תגליתם שאולקוס (כיב קיבה) יכול להיגרם על ידי חיידק.
- בעבר היה מקובל לחשוב שאולקוס נגרם ממתח, כי נמצאה שכיחות גבוהה של אולקוס אצל אנשים השרויים במתח.
- החוקרים מצאו חיידק מסוים בדגימות שנלקחו מחולי אולקוס. הם בודדו את החיידק וגידלו אותו במצע גידול. אחד החוקרים אף שתה תמיסה שהכילה את החיידק שבודד, וחלה באולקוס.
- א. מהלך עבודתם של החוקרים שתואר עד כה מתאים לשלושת העקרונות הראשוניים של קוד. ציינו מהם שלושת העקרונות הראשוניים של קוד, והסבירו מהי הפעולה הבאה שיש לעשות על פי העיקרון הרביעי.
- ב. קוד חשב שאורגניזם גורם מחלה יימצא רק אצל חולים, ולא יימצא אצל אנשים בריאים. כיום ידוע שלא תמיד הדבר נכון. לדוגמה, באוכלוסיות מסוימות החיידק הגורם לאולקוס נמצא אצל כ־30% מן האוכלוסייה, אך רק כ־10% מן האוכלוסייה חולים במחלה.
- הציעו הסבר לעובדה זו. בתשובתכם תוכלו להתייחס גם לקשר בין מתח לאולקוס.

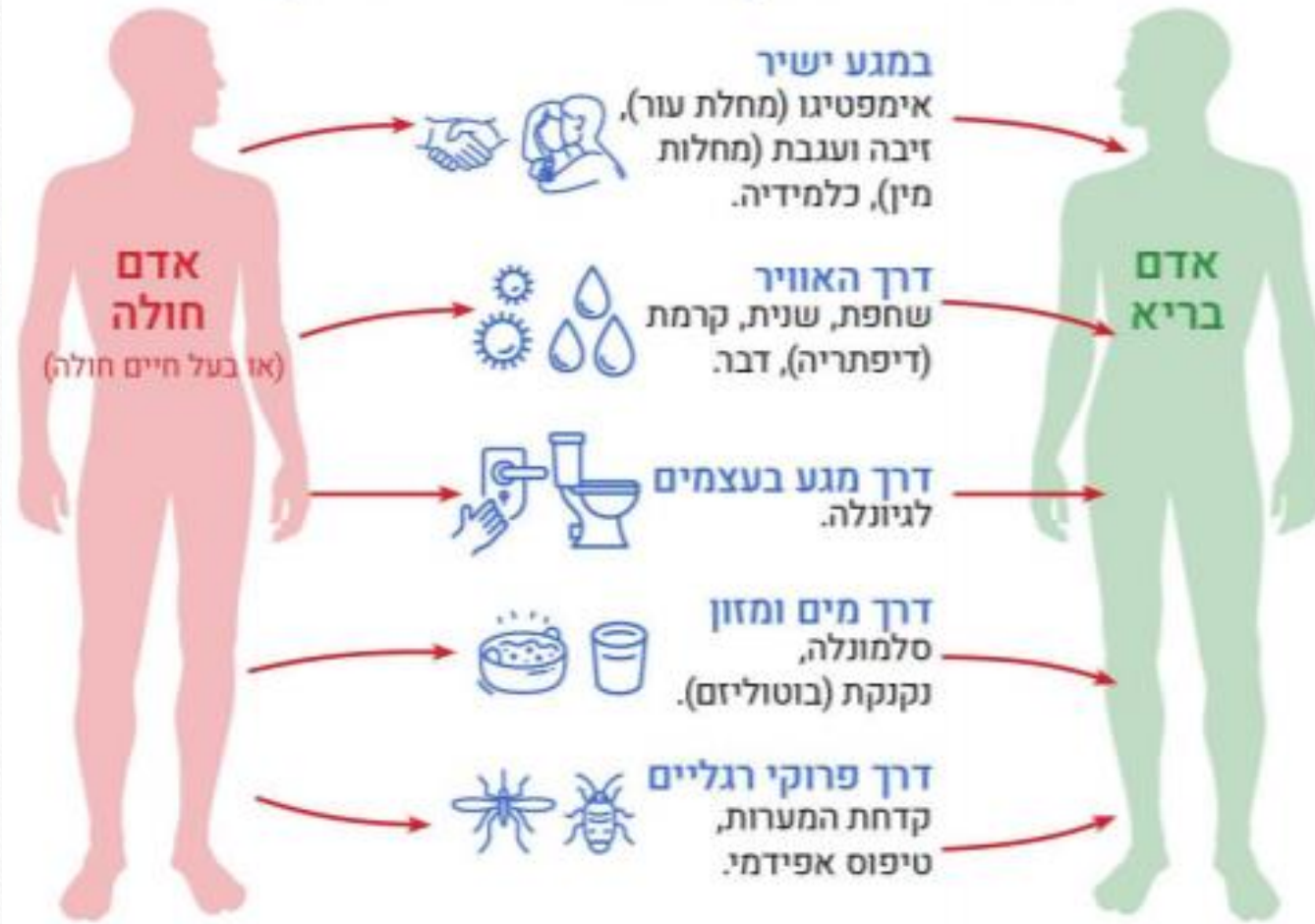
תשובה:

- א. - האורגניזם הנחשד בתור גורם המחלה נמצא בכל החולים במחלה.
- יש לבודד את האורגניזם מגוף החולים ולגדלו בתרבית טהורה.
- כשמזריקים את גורם המחלה מן התרבית הטהורה לבעלי חיים, הם חולים באותה המחלה כמו בעלי החיים שהאורגניזם בודד מהם.
- הפעולה הבאה שיש לעשות: לבודד את החיידק מגוף החוקר שחלה, לגדלו בתרבית טהורה ולבדוק שהוא זהה לחיידק שבודד מגוף החולים, שהחוקר הזריק לעצמו.
- ב. לא כל מי שנדבק בחיידק יחלה במחלה. חולים שונים הם בעלי מידה שונה של רגישות, שייתכן שהיא תלויה במצב הגוף, במידת המתח הנפשי ובגורמים תורשתיים המשפיעים על מידת העמידות של הגוף.

חיידקים גורמי מחלה - חיידקים פתוגניים

האסוציאציה הראשונה שעולה בדעתנו למשמע המילה "חיידקים" היא בדרך כלל שלילית, אך האמת היא שרוב מיני החיידקים בעולם אינם גורמים לנו למחלות, וכלל לא באים במגע איתנו.

מסלולי הפצה עיקריים של מחלות חיידקיות:



הפרעות לתפקוד התקין של הגוף

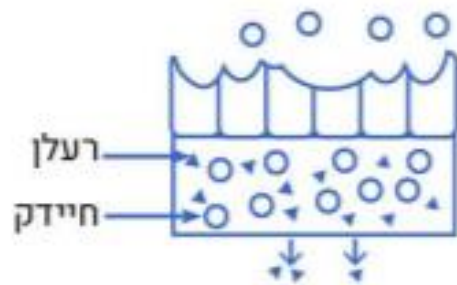
- תסמינים (סימפטומים) של מחלה זיהומית הם תוצאה של פעולת **הפתוגן** עצמו או **חומרים שהפריש** ו/או תוצאה של **פעילות מערכת החיסון** כנגד החיידק.
- חיידקים פתוגניים גורמים לזיהום ולנזק לרקמות בשלוש דרכים:
 - 1 . תקיפת תאי המאכסן וחיסולם באופן ישיר.
 - 2 . שחרור רעלנים.
 - 3 . הפעלת תגובה חיסונית.

מאפייני חיידקים גורמי מחלה

בחיידקים פתוגניים אפשר למצוא בדרך כלל צירוף של התכונות האלה:

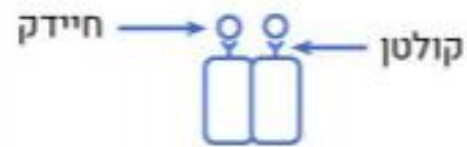
אלימות – הכושר לחולל מחלה

- יכולת להפריע לתפקוד התקין של הגוף על ידי גרימת נזק ישיר לרקמות באמצעות רעלנים שהחיידקים מייצרים



פלשנות

- יכולת לחדור לגוף, להתפשט בתוכו, ולהתקיים בתנאים השוררים בו
- יכולת להיצמד לרקמות (לא תמיד)
- עמידות בפני המערכת החיסונית של הגוף
- יכולת לצאת מהגוף ולהתפשט על ידי מעבר לאדם בריא

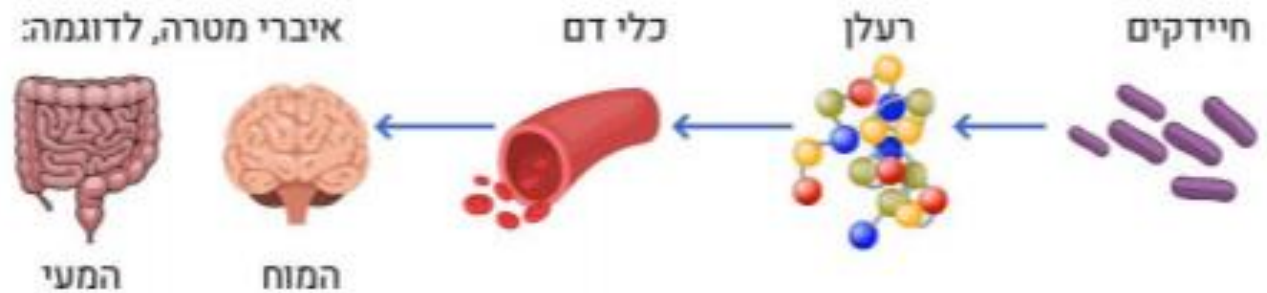


רעלני חיידקים (Toxins)

יש שני סוגים של רעלני חיידקים:

① רעלנים חלבוניים מופרשים

חלבונים שהחיידקים מפרישים. הרעלנים מתפזרים בדיפוזיה או עם זרם הדם, ופועלים על איברי מטרה ייחודיים שונים.



השפעתם **קשה** ולעיתים **קטלנית**
למרות שהם מופרשים בריכוזים מזעריים.

② רעלנים מובנים

רעלנים מובנים הם חומרים המרכיבים את תא החיידקים ומשתחררים בעיקר לאחר מותם. השפעותיהם הבולטות: עליית טמפרטורת הגוף, השראת אלרגייה, דלקות מקומיות.
(הרחבה: מדובר בליפופוליסכרידים המרכיבים את הקרום החיצוני של חיידקי גראם-).

הצפדת (טטנוס) והכולרה - שתי מחלות קשות שנגרמות על ידי חיידקים מפרישי רעלנים

כולרה (Cholera)



צפדת (טטנוס - Tetanus)



צפדת (טטנוס)

חיידקי הצפדת - *Clostridium Tetani*
חיידקים אל-אווירניים, היכולים לחיות רק בסביבה נטולת חמצן. הם חיים במעיין של בעלי חיים הומאותרמיים (לדוגמה: תנים, חתולים ושועלים).

בפצעים עלולים להיווצר תנאים אל-אווירניים (במיוחד כשמדובר בפצע עמוק), שמתאימים להתפתחות החיידקים.

החיידקים מפרישים רעלן שפוגע פגיעה חמורה (וקטלנית ב-10%-20% מהמקרים) בפעילות מערכת העצבים.



המשך <

איך משפיע רעלן הצפדת על פעולת השרירים?



צפידה (עווית שרירים) אצל חייל שחלה בצפדת. ציור משנת 1809

הפעילות התקינה של השרירים בגוף מתבטאת בהתכווצות והתרפות לסירוגין, בעקבות גירוי ממערכת העצבים.

רעלן הצפדת משבש את תהליך התרפות השרירים, וכתוצאה מכך נגרמות התכווצויות נוקשות ומתמשכות של שרירים שמובילות לפרכוסים ולעווית שרירים – תופעה הנקראת צפידה, ומכאן שם המחלה בעברית – צפדת. צפידה של שרירי הנשימה עלולה להוביל להפסקת הנשימה ולמוות.

רעלן הטטנוס

- טטנוס היא מחלה קשה הנגרמת על ידי חיידק 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.
- כאשר הנבגים מגיעים לסביבה חסרת חמצן, הם חוזרים להיות חיידקים חיוניים, מתחלקים ומפרישים חומרים שונים, ובהם את הרעלן טטנוספסמין.
- סרטון

רעלן הטטנוס

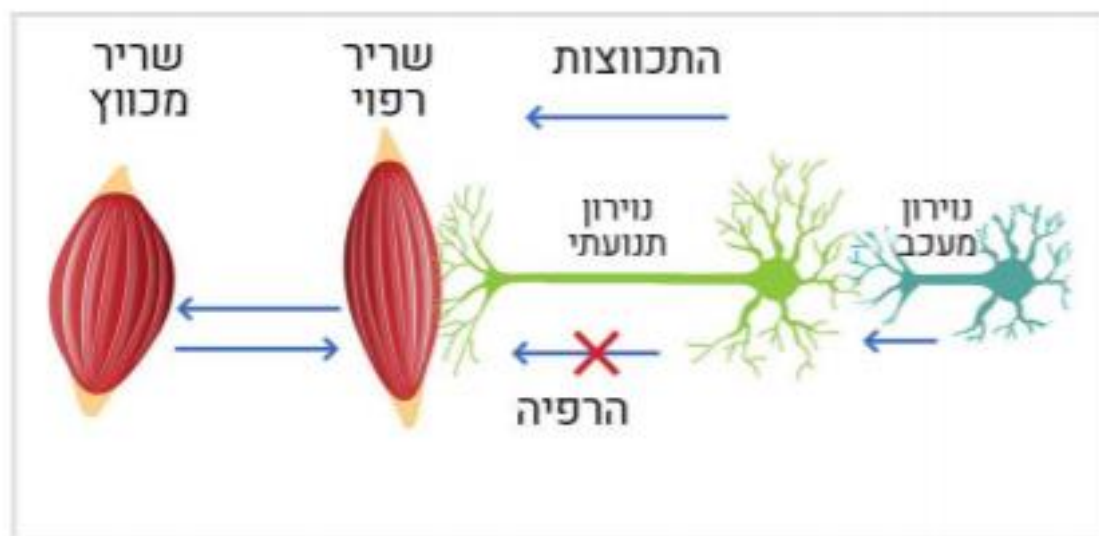
- החיידק עצמו אינו פולש למקומות אחרים, והזיהום נשאר מוגבל למקום הכניסה בלבד, אולם **הרעלן המופרש ממנו מגיע לכל חלקי הגוף**.
- כאשר הרעלן מגיע לקצות **העצבים**, הוא נספג על ידי קרום תא העצב ומועבר דרך האקסונים והסינפסות אל **מערכת העצבים המרכזית**.
- בסינפסות המחברות קצות עצבים **לשרירים תנועתיים** הוא **מעכב שחרור של נוירוטנסמיטרים מעכבים אשר תפקידם להרפות שרירים מכווצים**.

רעלן הטטנוס

- 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.



שאלה: מהו מנגנון הפעולה של רעלן הצפדת? סעיף א

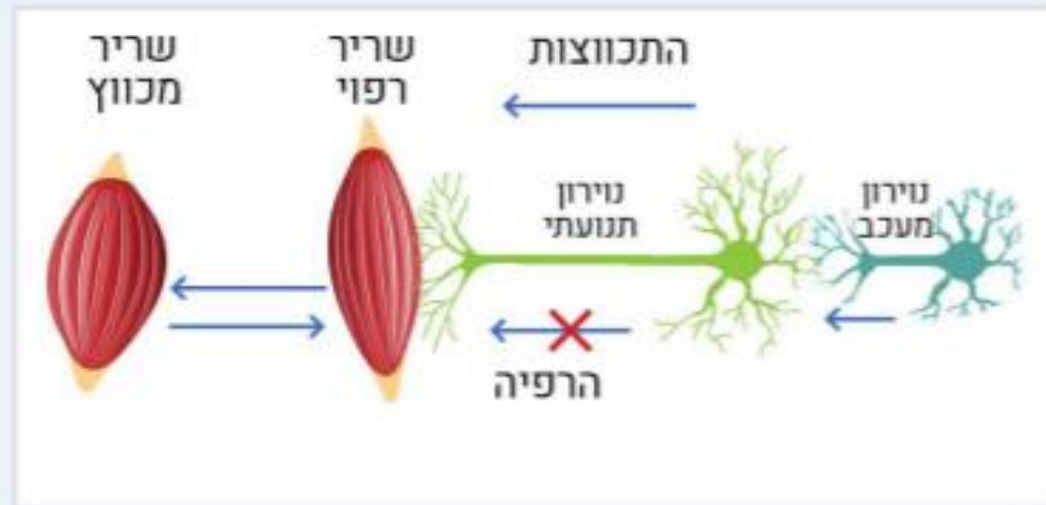


בתרשים מתואר תהליך התכווצות של שריר:
שלב א – התכווצות השריר: בהשפעת גירוי מנוירון (תא עצב) תנועתי שמגיע אליו, השריר מתכווץ.

שלב ב – הרפיית השריר: נוירון מעכב (שנמצא בחוט השדרה) מדכא את העברת הגירוי בנוירון התנועתי, וכתוצאה מכך נפסק כיווץ השריר, כלומר הוא מתרפה.

הסתמכו על הידע שלכם מקורס התא, ותארו איך עובר הגירוי העצבי בסינפסות בין תא העצב לשריר. השתמשו במונחים: מרווח הסינפסה, מתווך עצבי (נוירוטרנסמיטר), דיפוזיה, קולטנים, התכווצות השריר.

תשובה !



שלב א - התכווצות השריר: בהשפעת גירוי מניורון (תא עצב) תנועתי שמגיע אליו, השריר מתכווץ.

שלב ב - הרפיית השריר: נירון מעכב (שנמצא בחוט השדרה) מדכא את העברת הגירוי בניורון התנועתי, וכתוצאה מכך נפסק כיווץ השריר, כלומר הוא מתרפה.

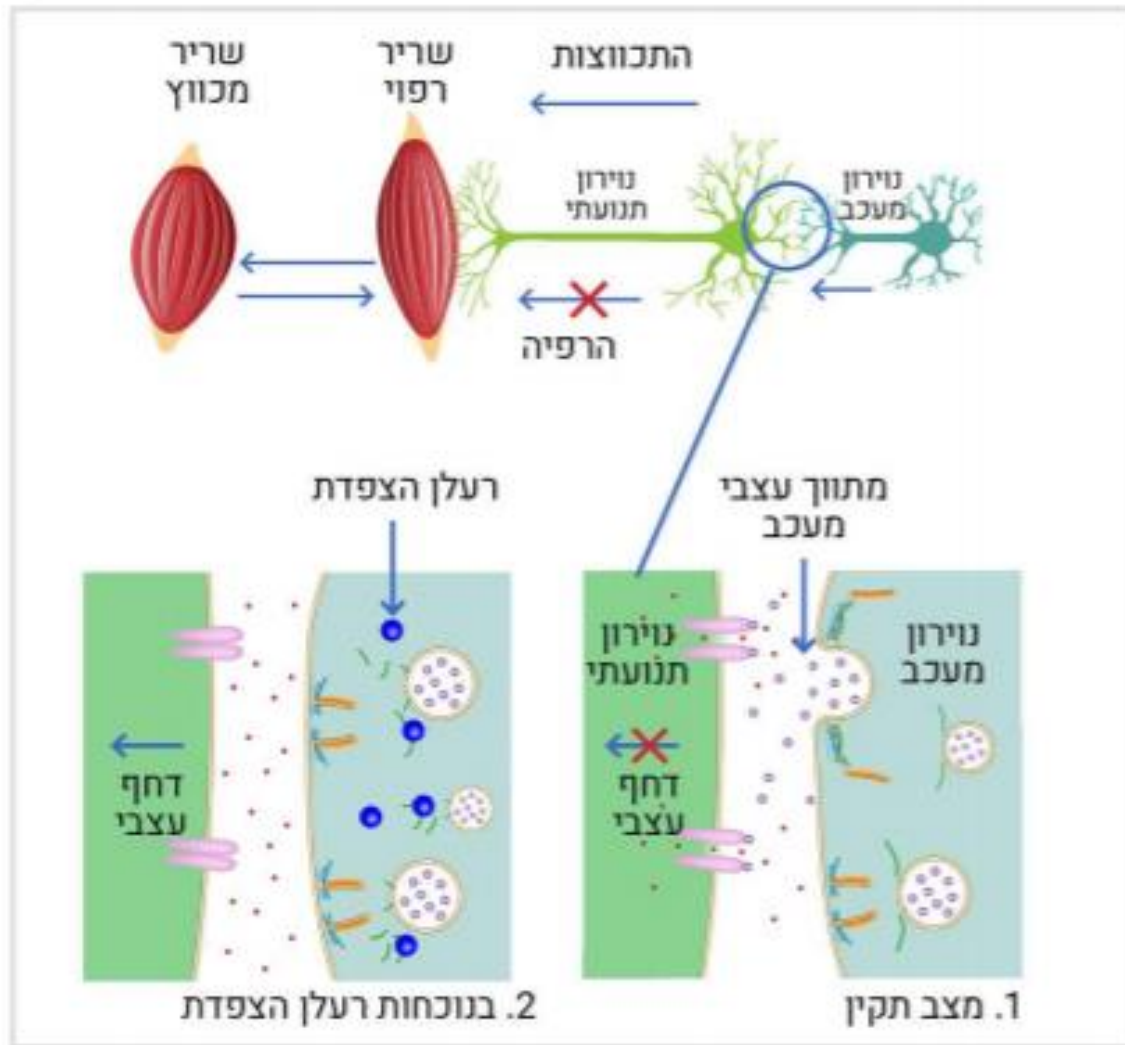
כשהגירוי העצבי מגיע לקצה הניורון התחושתני, הוא גורם להפרשת מתווך עצבי למרווח הסינפסה. מולקולות המתווך העצבי נעות בתהליך של דיפוזיה ומתקשרות לקולטנים שבשריר, וכתוצאה מכך השריר מתכווץ.



שאלה: מהו מנגנון הפעולה של רעלן הצפדת? סעיף ב

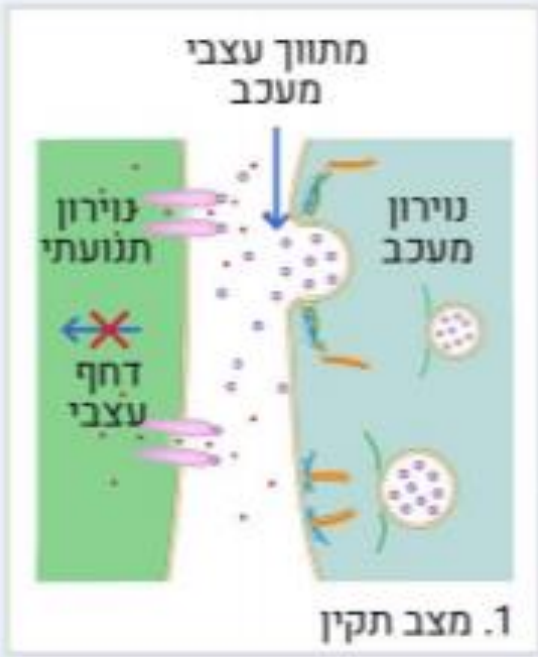
ב. רעלן הצפדת חודר לנירון התנועתי באזור הפציעה, עובר דרכו, מגיע אל הנירון המעכב ומבטל את פעולת העיכוב. כתוצאה מכך הנירון התנועתי ממשיך להעביר גירויים לשריר, והשריר נשאר מכווץ ולא מתרפה.

בתרשים מתואר המתרחש בסינפסה שבין הנירון המעכב והנירון התנועתי במצב תקין, ובנוכחות רעלן הצפדת. על פי המתואר בתרשים, הסבירו: מהו מנגנון פעולת הרעלן, ומדוע הוא גורם להתכווצות מתמדת של השריר?

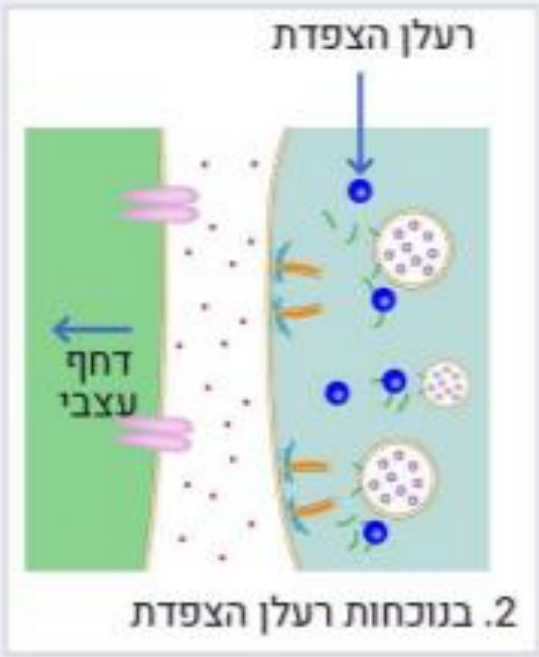


תשובה !

במצב רגיל הנוירון המעכב מפריש לסינפסה מתווך עצבי מעכב שלא ייווצר דחף עצבי בנוירון התנועעתי. כתוצאה מכך השריר לא מקבל גירוי להתכווצות והוא מתרפה.



רעלן הצפדת גורם לכך שהמתווך העצבי המעכב לא יופרש, וכתוצאה מכך ממשיך להיווצר דחף עצבי בנוירון התנועעתי, ולכן השריר ממשיך להתכווץ ולא מתרפה.



2. בנוכחות רעלן הצפדת

מחלת הכולרה (Cholera)



תפוצת הכולרה בעולם, 2004



החיידק הגורם למחלה

הכולרה היא מחלה מידבקת הנגרמת על ידי החיידק *Vibrio cholerae*. הנזק העיקרי נגרם על ידי רעלן חלבוני שהחיידק מפריש, שפוגע בתאי האפיתל של מערכת העיכול וגורם לאיבוד מהיר של עד 15 ליטר מים ביממה. איבוד כמות כה גדולה של מים ומלחים שונים המומסים בהם מוביל להתייבשות ומוות בתוך זמן קצר. 50% מהחולים הבלתי מטופלים מתים מהמחלה. המחלה גרמה למגפות ולתמותה גדולה לאורך ההיסטוריה. גם כיום היא נפוצה באזורים נרחבים, כפי שמתואר במפה.

רעלן הכולרה

- חיידק הכולרה חודר לגוף עם שתיית **מים מזוהמים**.
- הוא נע במערכת העיכול, וכאשר הוא מגיע אל **המעיים הדק**, הוא מפריש רעלן הגורם למחלת הכולרה.
- התסמינים האופייניים למחלה הם הפרשת **כמויות גדולות מאוד של צואה מימית**, **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

- רעלן הכולרה נקשר אל קולטנים מיוחדים הנמצאים על פני תאי האפיתל בדופן המעי.
- הרעלן חודר אל תאי האפיתל ומשבש 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.

סרטון



שאלה: מהו ההסבר הביולוגי לתסמינים של מחלת הכולרה?

התסמינים האופייניים למחלה הם הפרשת כמויות גדולות מאוד של שלשול מימי (עד 15 ליטרים ביום) והקאות, שגורמים להתייבשות מהירה של הגוף. תסמינים נוספים של המחלה:



בשל ההתייבשות הנוצרת כתוצאה מאיבוד מים, הפנים נעשות כחושות (האף הופך מחודד והעיניים נראות שקועות בארובותיהן) והעור נמלא קמטים.



הפסקת הפרשת שתן ועלייה בריכוז השתן בדם



עלייה בקצב הנשימה



תחושת צימאון שקשה להרוותו



ירידה בלחץ הדם



עלייה בקצב הלב



ירידה מהירה במשקל

הסתמכו על הידע שלכם מהקורס "גוף האדם" והסבירו:

- מדוע יש ירידה בלחץ הדם ובמשקל הגוף, הפסקה במתן שתן ועלייה בריכוז השתן בדם אצל חולי כולרה?
- אילו תסמינים מבין התסמינים הנוספים שצוינו הם ביטויים של פעולת המנגנונים לשמירת ההומאוסטזיס של הגוף? הסבירו.



א. איבוד מים מהגוף הוא גם מהדם. מכיוון שנפח הדם יורד, יש ירידה בלחץ הדם. המים מהווים את רוב משקל הגוף, ולכן איבוד מים רב כל כך גורם לירידה במשקל.

יש עצירת שתן מכיוון שתהליך הסינון בנפרונים בכליות תלוי בקיום לחץ דם מינימלי מסוים (*ראו סיבה נוספת בסעיף ב). השתן מופרש בשתן, ובשל עצירת השתן הוא מצטבר בגוף ויש עלייה בריכוזו בדם.

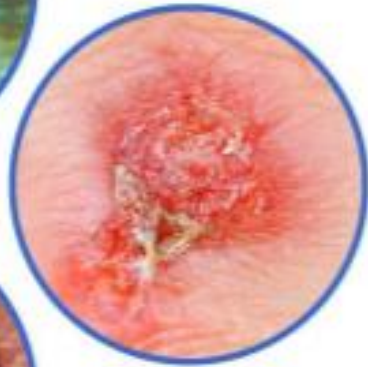
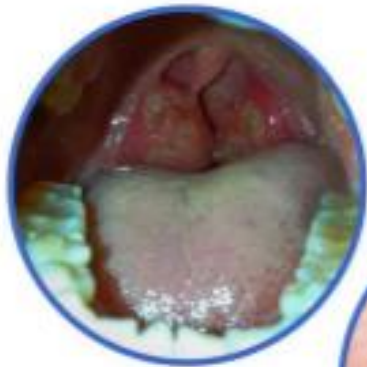


ב. כתוצאה מהירידה בלחץ הדם, המנגנונים לשמירת ההומאוסטזיס גורמים לעלייה בקצב הלב ובקצב הנשימה, מה שמגביר את אספקת החמצן והמזון לתאים. כמו כן מתעוררת תחושת צמא, שגורמת לשתייה ולהשבת מים לגוף.



* במצב של איבוד מים בגוף מופעל מנגנון ההומאוסטטי של ריכוז השתן בהשפעת ההורמון ADH, וזו סיבה נוספת לירידה במתן שתן.

חלק מהתסמינים של מחלה חיידקית הם ביטויים של פעולת מערכת החיסון או תוצאות לוואי שלה



תסמיני המחלה נובעים מהפגיעה הישירה והעקיפה של החיידק, אך גם מתגובת מערכת החיסון המסייעת לגוף לחסל את גורם המחלה ולהירפא ממנה.

התגובה הנפוצה ביותר של מערכת החיסון היא תגובת הדלקת, שסימניה הם:

- התנפחות הרקמה הפגועה
- תחושת כאב הנוצרת עקב לחץ על קצות העצבים
- עלייה בטמפרטורה של הרקמה הפגועה ולעיתים גם בטמפרטורה של הגוף כולו
- אדמומיות

טיפול תרופתי במחלות זיהומיות

- ניתן לטפל במחלות הנגרמות על ידי חיידקים בעזרת תרופות שפוגעות בחיידקים ולא פוגעות באדם.
- התרופות פוגעות במרכיבים ייחודיים לחיידקים.



מהי אנטיביוטיקה?

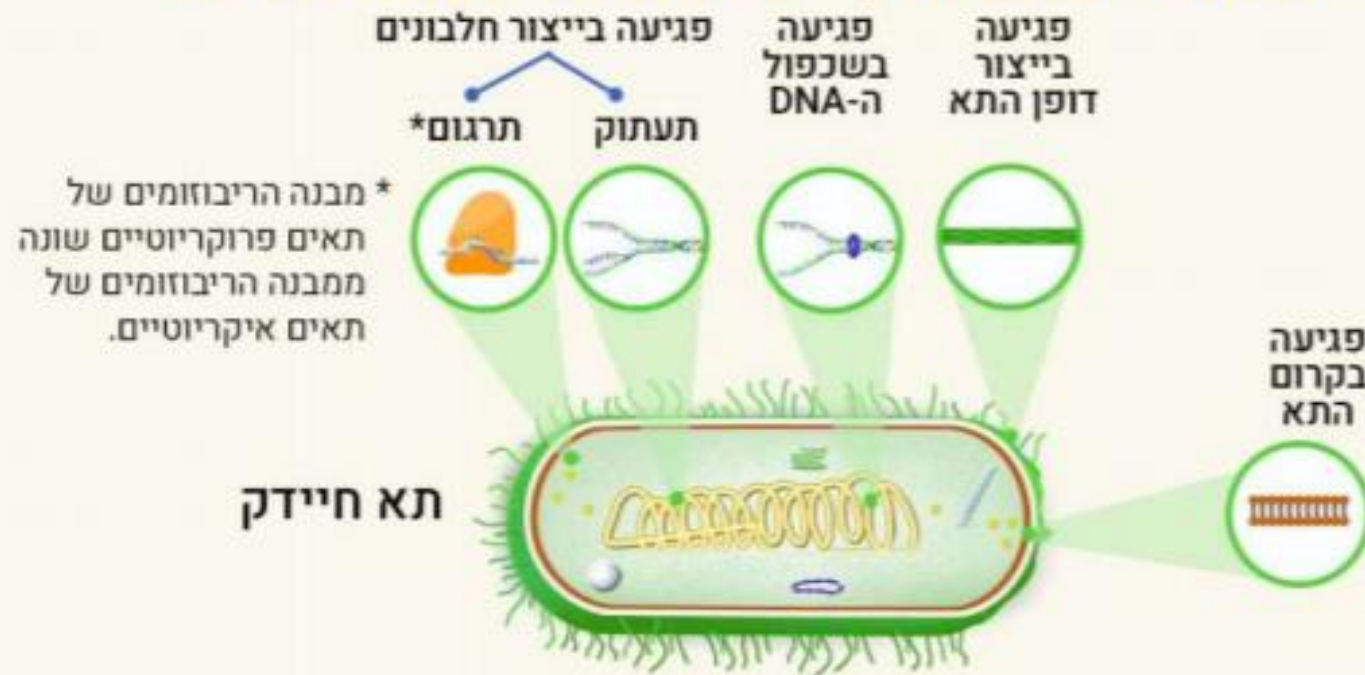
אנטיביוטיקה היא שם כללי לחומרים המיוצרים על ידי מיקרואורגניזמים (חיידקים ופטריות) הגורמים למותם או להפסקת גדילתם של אורגניזמים אחרים.

- האנטיביוטיקות הראשונות הופקו מחומרים שפטריות וחיידקים מסוימים מפרישים לסביבתם.
- בהמשך ייצרו במעבדה:
- אנטיביוטיקות חצי-סינתטיות – על ידי ביצוע שינויים כימיים באנטיביוטיקות הטבעיות.
- אנטיביוטיות סינתטיות לחלוטין.

שאלה: מהם מנגנוני הפעולה האפשריים של אנטיביוטיקה שתפגע בתאי החיידקים אך לא בתאי האדם?



מנגנוני הפעולה העיקריים של החומרים האנטיביוטיים:



בתרשים מצוינים מנגנוני הפעולה העיקריים של סוגי אנטיביוטיקה שונים.

אילו אנטיביוטיקות יפגעו ככל הנראה בחיידקים אך לא בתאי האדם? נמקו.

תשובה

אנטיביוטיקות שיפגעו ככל הנראה בחיידקים אך לא יפגעו בתאי האדם הן כאלה שפוגעות:

- בייצור דופן התא. נימוק: לתאי האדם אין דופן.
- בייצור חלבונים (בתהליך התרגום).
נימוק: בגלל השוני במבנה הריבוזומים, יש סיכוי שהאנטיביוטיקה תפגע רק בתאי החיידקים.

אנטיביוטיקות שעלולות לפגוע גם בתאי האדם הן כאלה שפוגעות:

- בקרום התא.
- בשכפול ה-DNA.
נימוק: יש דמיון רב במבנה הבסיסי של קרום התא ושל ה-DNA ותהליך השכפול שלו, בין תאים פרוקריוטיים (חיידקים) לבין תאים איקריוטיים כמו תאי האדם.

מנגנוני הפעולה של אנטיביוטיקות המשמשות כתרופות בבני אדם

האנטיביוטיקות הנמצאות בשימוש כתרופות בבני אדם פוגעות בחלקים בתא החיידק שאינם קיימים בתאי האדם, או בחלקים שהמבנה שלהם שונה, ולכן הן פוגעות באופן סלקטיבי רק בתאי החיידקים. רבות מהתרופות האנטיביוטיות פועלות באחת מהדרכים האלה:

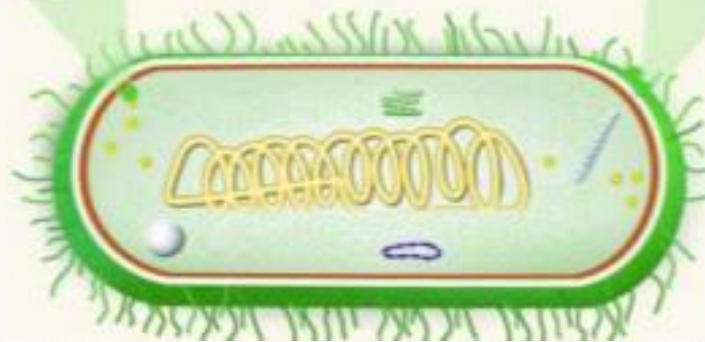
פגיעה
בייצור חלבונים (בתהליך התרגום)
דוגמה: אריתרומיצין



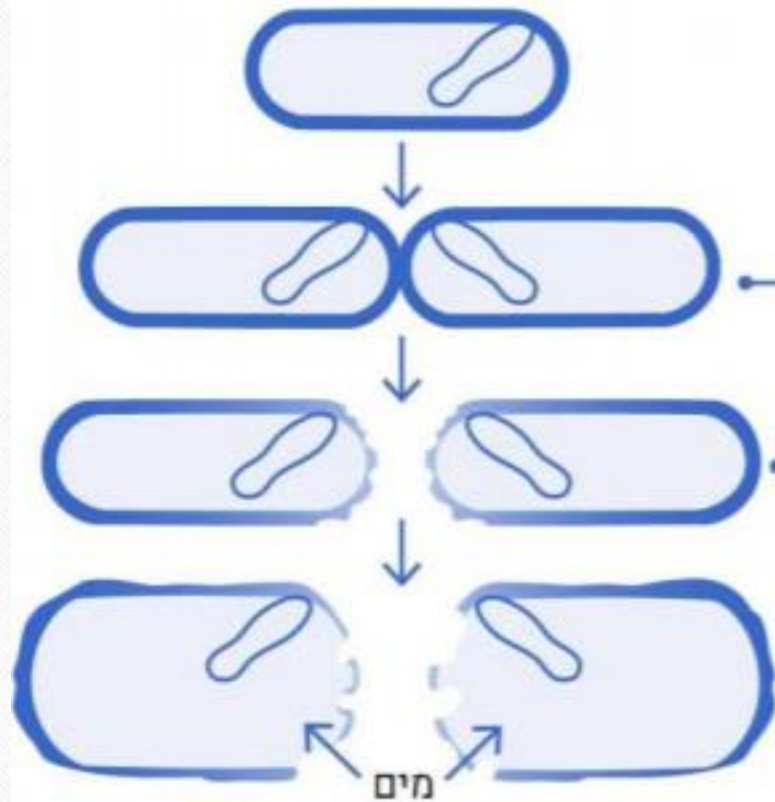
פגיעה
בייצור הדופן
דוגמה: פניצילין



תא חיידק



מנגנון הפעולה של הפניצילין: פגיעה בייצור דופן תא החיידק

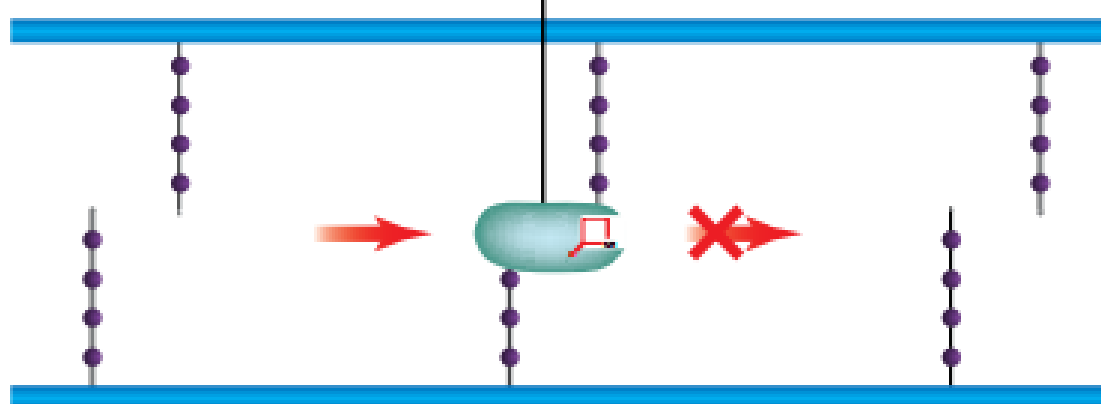


דופן תא החיידק היא מבנה קשיח המורכב מחומר סיבי הנקרא פפטידוגליקן. הפניצילין מעכב את אחד האנזימים המעורב ביצירת הפפטידוגליקן.

כתוצאה מכך, כשתא החיידק מתחלק, החיידקים החדשים הנוצרים הם בעלי דופן פגומה.

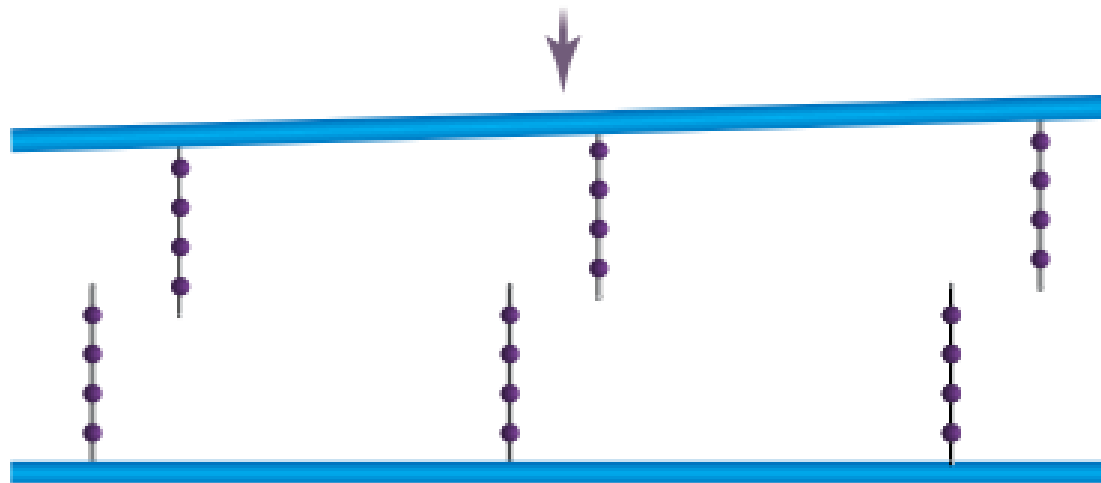
בסביבה היפוטונית, מים חודרים לתאים בתהליך אוסמוזה, הדופן הפגומה אינה עומדת בלחצים, והחיידקים מתנפחים ומתפוצצים.

טרנספפטידאז חסום על ידי בטא-לקטאם



פפטידוגליקן

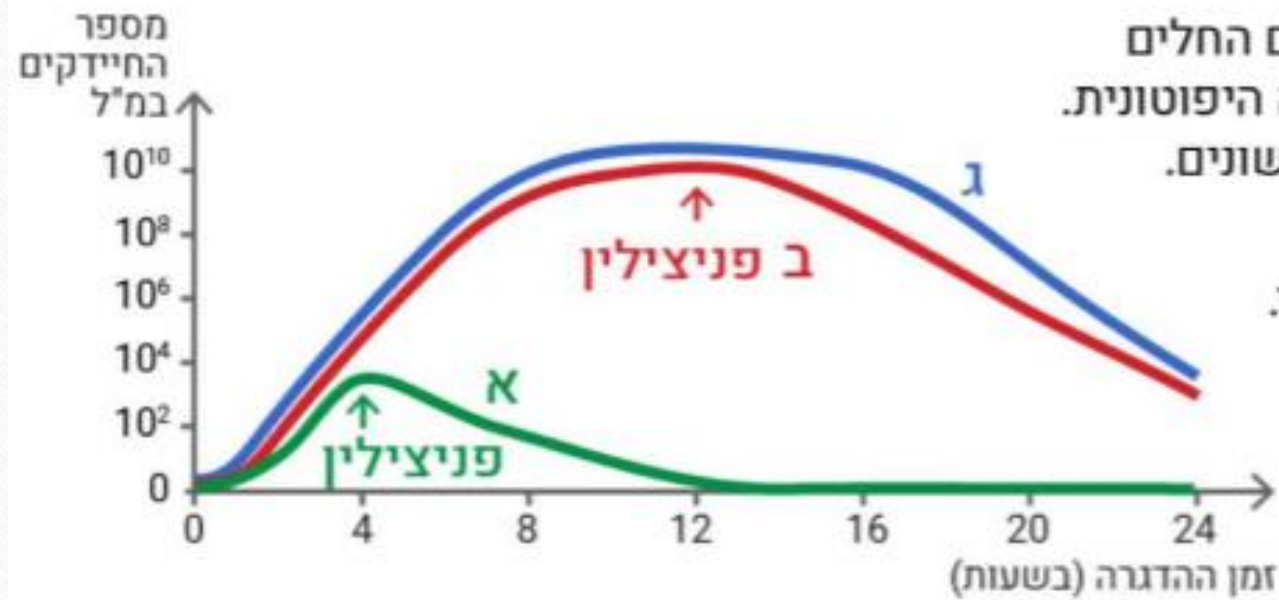
אין יצירה של קשרים צולבים בדופן



דופן פגומה ללא קשרים צולבים

Bacterial Cell Wall Synthesis

שאלה: מהי השפעת הפניצילין על אוכלוסיית החיידקים בשלבי הגידול השונים? מעובד מבגרות תשע"ו



העקומים שלפניכם מתארים את השינויים החלים בשלוש תרבויות חיידקים שגדלות בסביבה היפוטונית. לשתי תרבויות הוסיפו פניצילין, במועדים שונים.

עקום א: הוסף פניצילין לאחר 4 שעות, כשהתרבית הייתה בשלב הגידול המעריכי.

עקום ב: הוסף פניצילין לאחר 12 שעות, כשהתרבית הייתה בשלב העמידה.

עקום ג: ללא תוספת פניצילין.

א. הסבירו את תוצאות הניסוי. בתשובתכם הסתמכו על מנגנון השפעת הפניצילין על החיידקים.

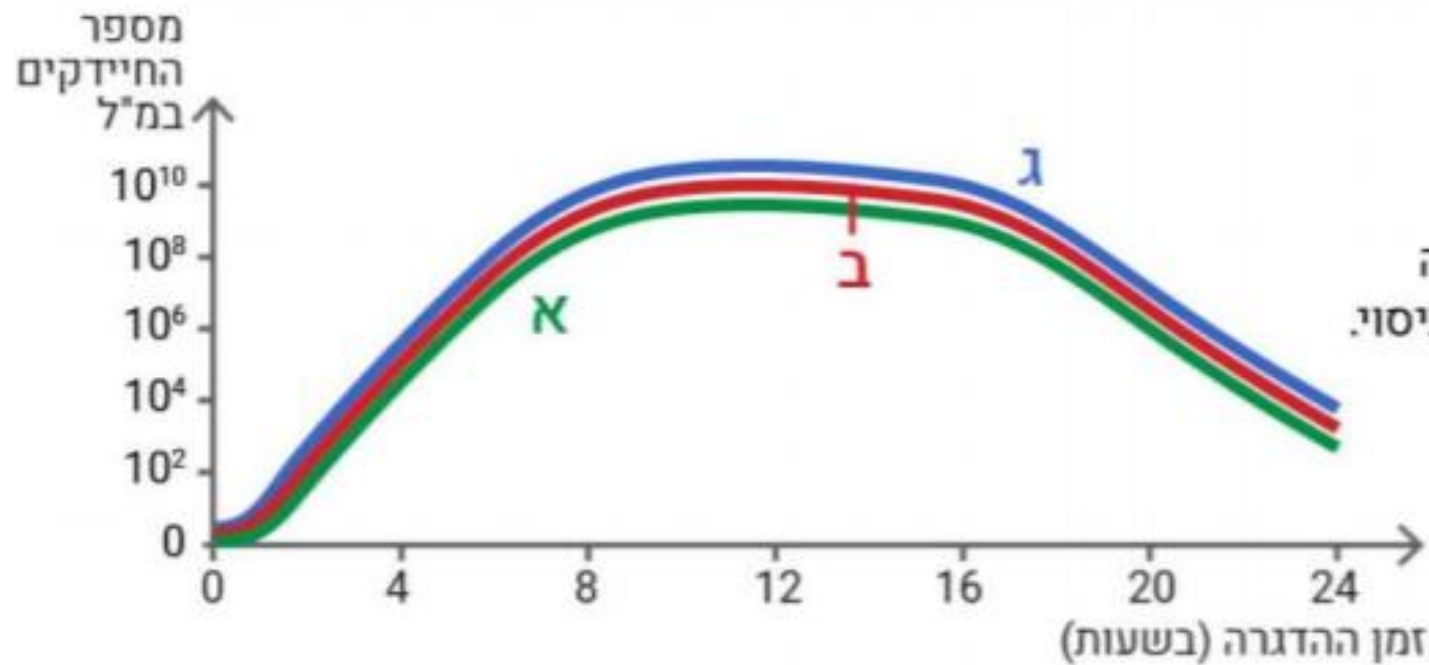


א. הפניצילין פוגע בתהליך יצירת הדופן בתאי החיידקים.

בשלב הגידול המעריכי, שבו קצב החלוקה גבוה, נוצרים בתוך זמן קצר חיידקים חדשים רבים בעלי דופן פגומה. בסביבה היפוטונית, מים חודרים מהסביבה אל תאי החיידקים, הדופן הפגומה אינה עומדת בלחץ והחיידקים מתנפחים ומתפוצצים. לכן חלה ירידה חדה בגודל האוכלוסייה עד שכל החיידקים מתים.

לעומת זאת, בשלב העמידה קצב ההתחלקות נמוך מאוד ורק חלק קטן מהחיידקים מתחלקים. הפניצילין אינו פוגע בדופן הקיימת של החיידקים אלא רק ביצירת דופן חדשה, ולכן נפגעים רק מעט החיידקים שמתחלקים, וחלה ירידה קטנה בגודל האוכלוסייה.

שאלה: מהי השפעת הפניצילין על החיידקים בסביבת גידול איזוטונית?



ב. החוקרים חזרו על אותו ניסוי, אך הפעם גידלו את החיידקים בסביבה איזוטונית.

הסבירו מדוע השימוש בתמיסה איזוטונית שינה את תוצאות הניסוי.

תשובה

ב. בתמיסה איזוטונית, שריכוז המומסים בה זהה לריכוזם בתא, לא נכנסים מים אל תוך תאי החיידק (ליתר דיוק, נכנסים ויוצאים מים בכמות שווה) ולכן אין שינוי בנפח החיידקים והם יכולים לחיות בתמיסה כזו גם עם דופן פגומה.



אנטיביוטיקות שמעכבות את תהליך יצירת החלבונים בחיידקים

הרבה תרופות אנטיביוטיות משמשות כתרופות המעכבות את ייצור החלבונים בתאי החיידקים, ובכך מונעות את הפעילות התקינה של החיידקים ואת התרבותם.

מנגנון הפעולה

התרופות מתקשרות למרכיבים שונים בריבוזומים ומעכבות את תהליך התרגום.

אין פגיעה בתאי האדם

התרופות לא פוגעות בתאי האדם כי מבנה הריבוזומים של תאים איקריוטיים שונה ממבנה הריבוזומים של תאים פרוקריוטיים (חיידקים).



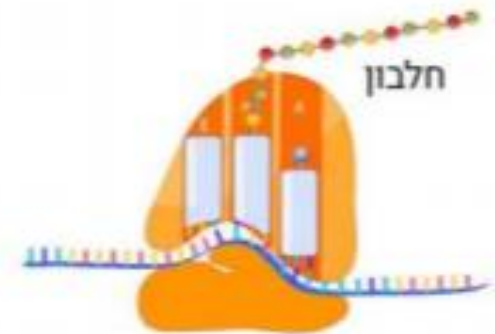
ריבוזומים של תאים איקריוטיים



ריבוזומים של תאים פרוקריוטיים (חיידקים)



עיכוב התרגום בהשפעת האנטיביוטיקה



תהליך תרגום תקין



החל מ-50 שניות

שאלה: אילו תהליכים נפגעים בשל עיכוב בייצור החלבונים בתאי החיידקים?



א. מדוע עיכוב בייצור חלבונים גורם נזק כבד לתאים חיים?

תנו דוגמאות לשלושה תהליכים שייפגעו בעקבות כך.

ב. מדוע אנטיביוטיקות שמעכבות ייצור חלבונים (על ידי עיכוב תהליך התרגום) כמו טטרציקלין ואריתרומיצין אינן פוגעות בייצור חלבונים בתאי האדם?



תשובה



- א. לחלבונים יש תפקידי מפתח בתאים. חלקם הם חלבונים תפקודיים כמו אנזימים, חלבוני העברה בקרום וקולטנים בקרום, וחלקם הם חלבונים מבניים שבונים את חלקי התא השונים. דוגמאות לתהליכים שייפגעו בשל הפגיעה בייצור החלבונים בתאים: נשימה תאית, שכפול ה-DNA, בניית פוספוליפידים.
- ב. תהליך ייצור החלבונים בתאי האדם אינו נפגע מכיוון שהאנטיביוטיקות שבהן משתמשים כתרופות פוגעות באופן ייחודי בריבוזומים של החיידקים, ששונים במבנה שלהם מהריבוזומים של תאי האדם.





שאלה: סיכום ביניים בחרו את התשובות הנכונות.

רבות מהתרופות האנטיביוטיות פועלות באחת משתי הדרכים האלה:

פגיעה בייצור חלבונים

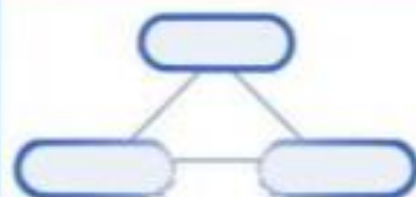


הפגיעה גורמת
(לעיכוב גידול החיידקים / להתפוצצות החיידקים)

הפגיעה היא בתאי החיידקים ולא בתאי האדם כי
(התהליך / מבנה אתר המטרה) ייחודי לחיידקים.

דוגמה: (פניצילין / אריתרומיצין)

פגיעה בייצור הדופן



בסביבה
(היפוטונית / היפרטונית), חודרים מים מהסביבה,
והתאים מתנפחים ומתפוצצים.

הפגיעה היא בעיקר בשלב
(ההשהיה / הגידול המעריכי / העמידה)

הפגיעה היא בתאי החיידקים ולא בתאי האדם כי
(התהליך / מבנה אתר המטרה) ייחודי לחיידקים.

דוגמה: (פניצילין / אריתרומיצין)

תשובה

רבות מהתרופות האנטיביוטיות פועלות באחת משתי הדרכים האלה:

פגיעה בייצור חלבונים

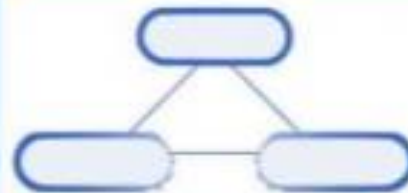


הפגיעה גורמת
לעיכוב גידול החיידקים

הפגיעה היא בתאי החיידקים ולא בתאי האדם כי
מבנה אתר המטרה ייחודי לחיידקים.

דוגמה: אריתרומיצין

פגיעה בייצור הדופן



בסביבה
היפוטונית, חודרים מים מהסביבה, והתאים
מתנפחים ומתפוצצים.

הפגיעה היא בעיקר בשלב
הגידול המעריכי

הפגיעה היא בתאי החיידקים ולא בתאי האדם כי
התהליך ייחודי לחיידקים.

דוגמה: פניצילין



התפתחות חיידקי-העל מקרבת את העידן האנטיביוטי אל סופו...

עידן השימוש באנטיביוטיקה החל לפני יותר משבעים שנה, ומאז "תרופת הפלא" הצילה את חייהם של מיליוני בני אדם. אולם עם התרחבות השימוש באנטיביוטיות השונות, הלכה ועלתה שכיחות החיידקים העמידים להן.

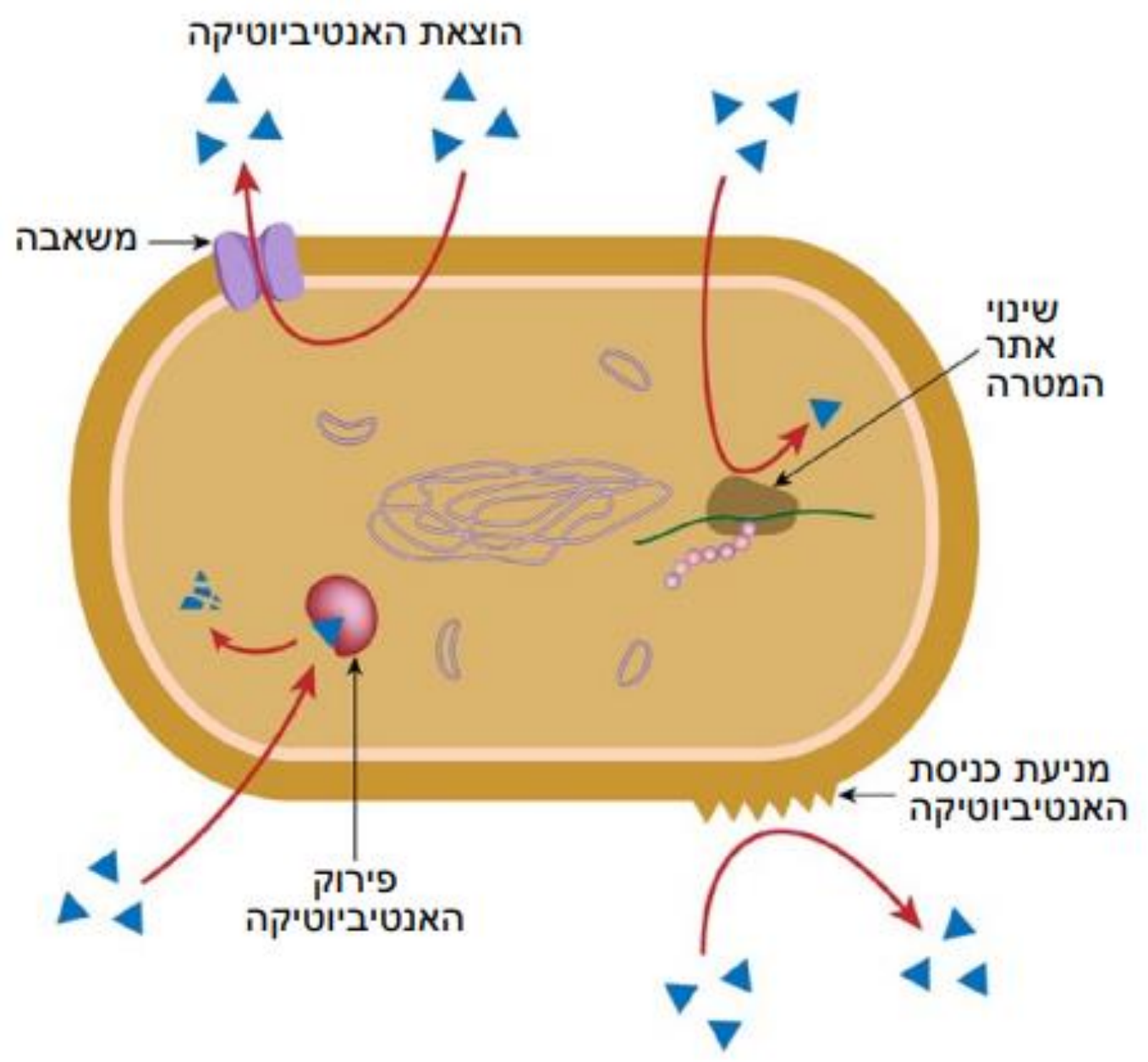
בשנים האחרונות התגלו כמה חיידקי-על שעמידים לסוגים רבים של אנטיביוטיקה. ארגון הבריאות העולמי הגדיר אותם כאחד מהאיומים החמורים על האנושות.

האם תחזור האנושות לעידן שלפני גילוי האנטיביוטיקה, לעידן של מגפות המוניות שייגרמו ממחלות חיידקיות שלרפואה לא יהיה עליהן מענה?



שונות גנטית ועמידות לאנטיביוטיקה

- באוכלוסיות חיידקים מתרחשים שינויים גנטיים המאפשרים התאמה מהירה של האוכלוסייה לשינויים בבית הגידול, כולל חשיפה לאנטיביוטיקה.
- עמידות לאנטיביוטיקה מתפתחת בעקבות שינויים בגנום החיידק.
- מנגנוני העמידות העיקריים הם:
 - מניעת כניסת האנטיביוטיקה.
 - הוצאת האנטיביוטיקה.
 - פירוק או שינוי האנטיביוטיקה.
 - שינוי אתר המטרה.



הוצאת האנטיביוטיקה

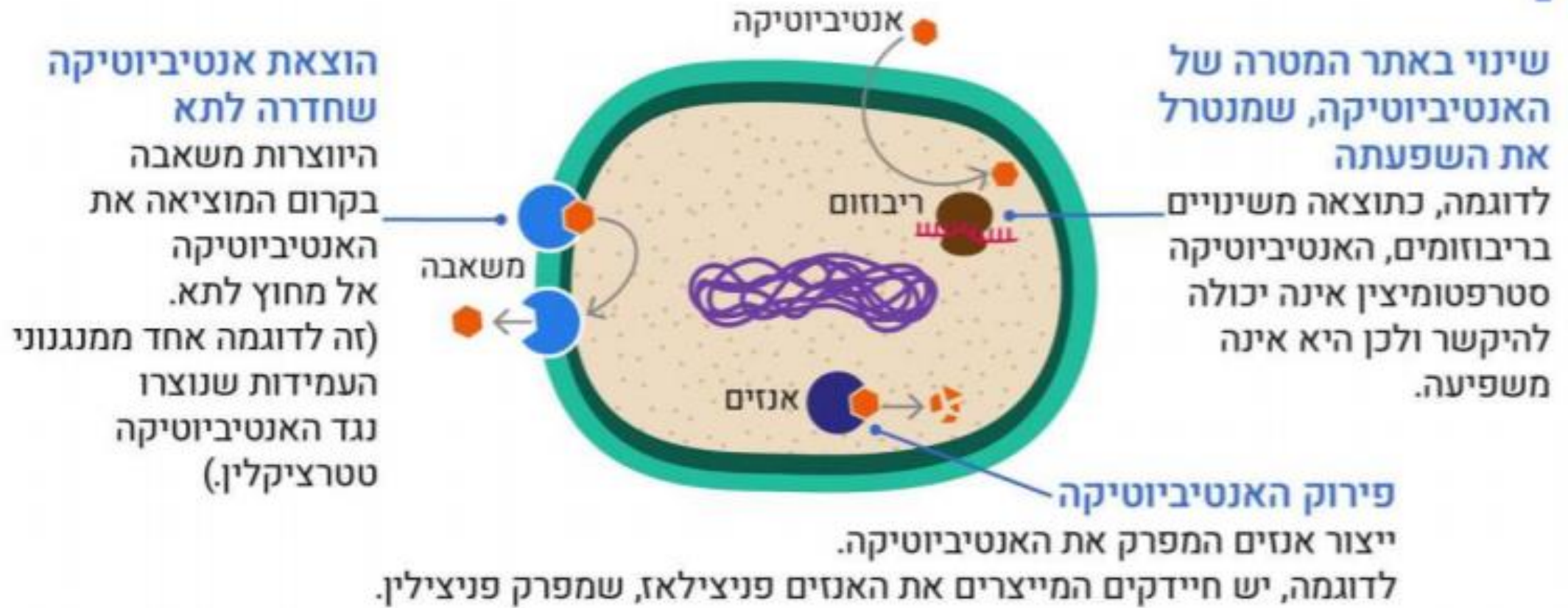
משאבה

שיוני
אתר
המטרה

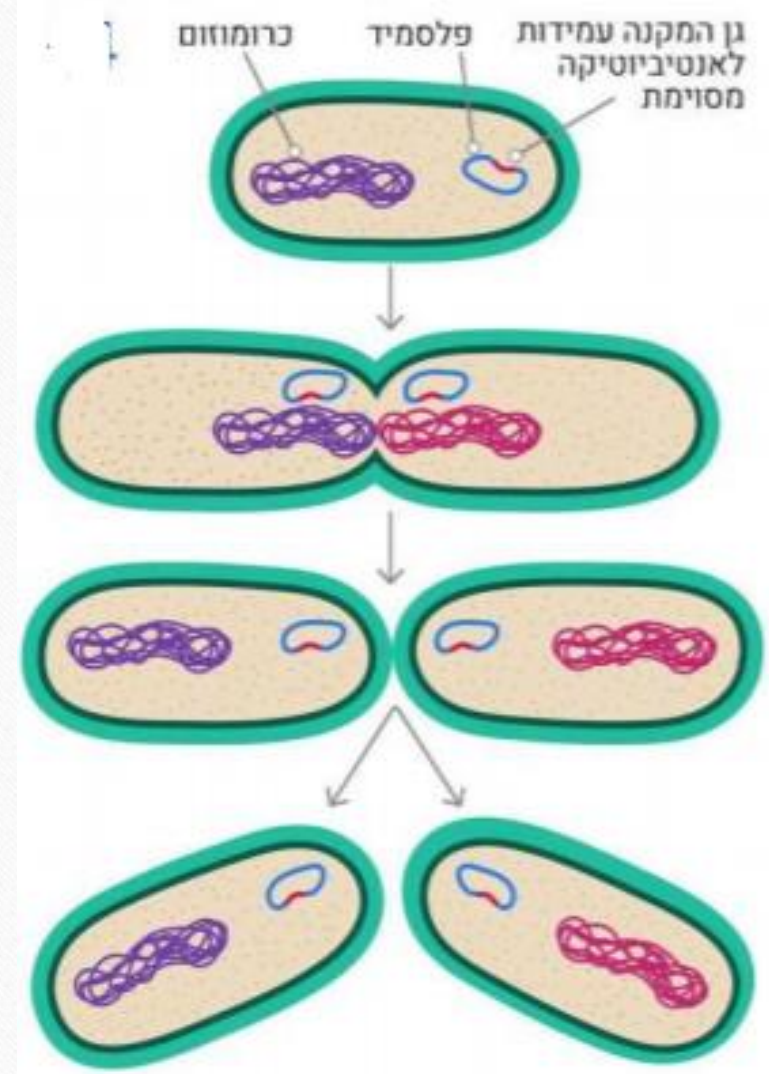
מניעת כניסת
האנטיביוטיקה

פירוק
האנטיביוטיקה

המנגנונים העיקריים של עמידות לאנטיביוטיקה אצל חיידקים



איך נוצרת עמידות לאנטיביוטיקה בחיידקים?



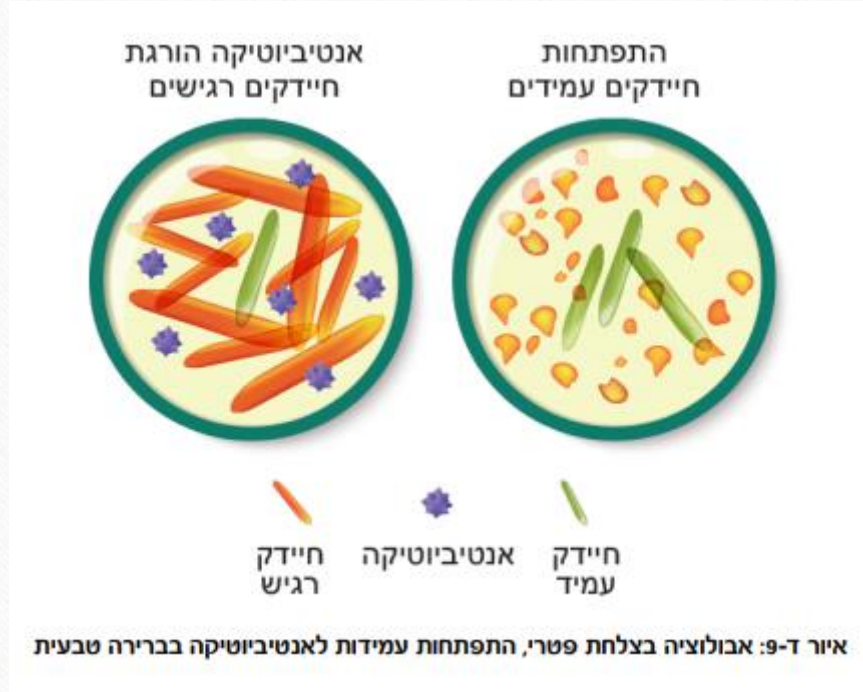
כמו בכל היצורים, גם בחיידקים מתרחשות מוטציות אקראיות. חלקן מזיקות לחיידקים, חלקן ניטרליות, וחלקן מועילות לחיידקים. למשל, מוטציות שמקנות להם עמידות לאנטיביוטיקה.

במקרים רבים, הגנים לעמידות נמצאים לא בכרומוזום של החיידק, אלא בפלסמידים - מולקולות DNA מעגליות קטנות שנמצאות בחיידקים רבים.

כמו הכרומוזום, גם הפלסמידים משוכפלים ועוברים לצאצאי החיידק שנוצרים מהתחלקותו.

שימו לב: המוטציות מתרחשות באקראי, בלי קשר לחשיפה לאנטיביוטיקה.

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 (חשיפה לאנטיביוטיקה).
- החיידקים הרגישים לתרופה מתים, והחיידקים העמידים לה מתרבים ומעבירים לצאצאים את הגן לעמידות בתורשה — זוהי העברה אורכית

העברה אופקית של גנים המקנים עמידות לאנטיביוטיקה

גנים המקנים עמידות מועברים מחיידקים עמידים לחיידקים אחרים בני מינם, וגם לחיידקים השייכים למינים אחרים.

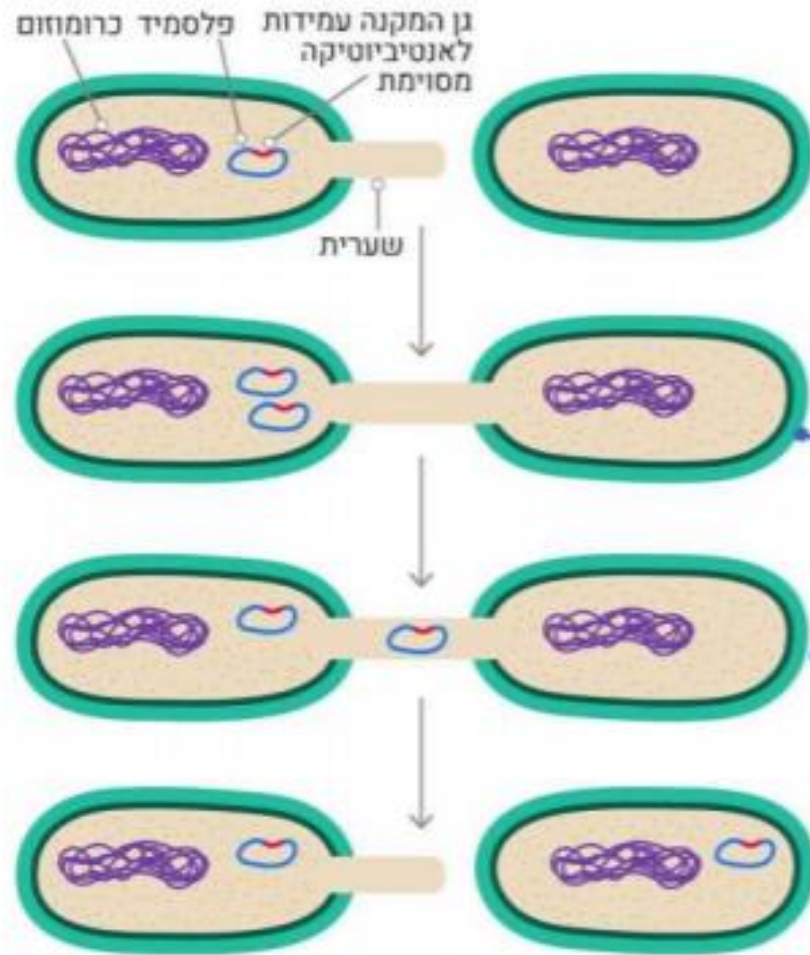
תהליכי ההעברה האופקית הם:

קוניוגציה (Conjugation)

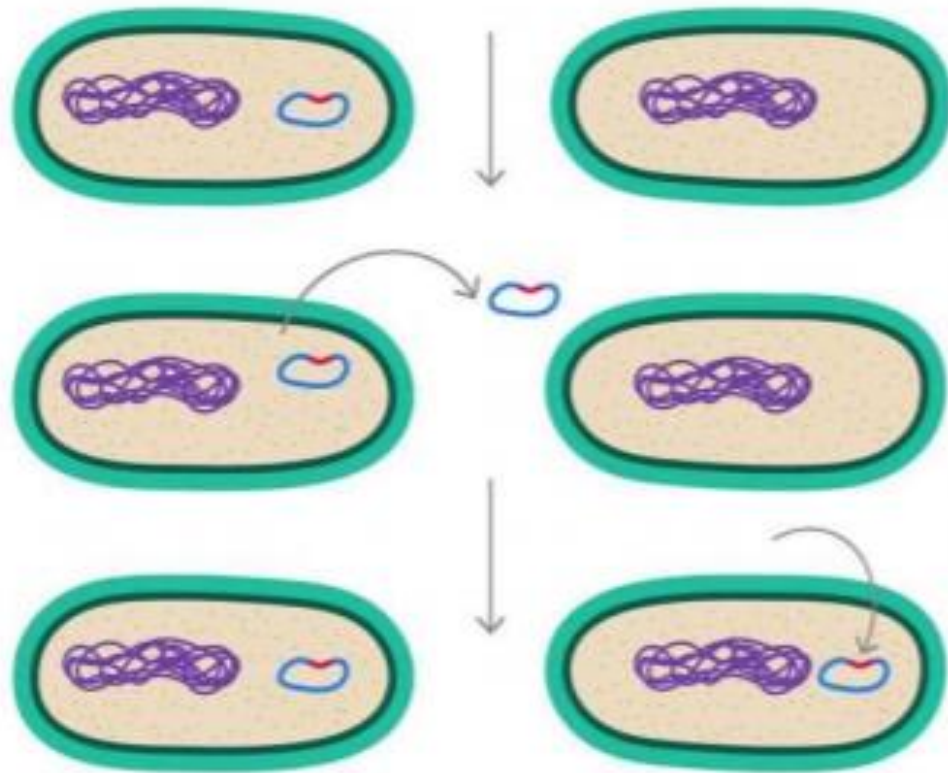
תהליך שבו שני חיידקים נצמדים זה לזה בעזרת שערית של אחד מהם.

דרך השערית מועבר חומר גנטי (הפלסמיד או חלק מהכרומוזום).

כעבור זמן מה החיידקים נפרדים.



העברה אופקית של גנים המקנים עמידות לאנטיביוטיקה (המשך)

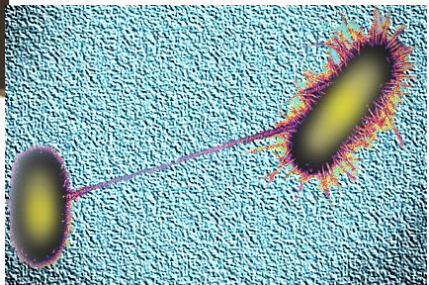


טרנספורמציה (Transformation)
תהליך שבו חומר גנטי עובר מחיידקים (חיים או מתים)
לחיידקים אחרים, ללא מגע פיזי ביניהם.

* יש תהליך נוסף של העברה אופקית, שאינו נכלל בתוכנית הלימודים -
טרנסדוקציה, שבו חומר גנטי עובר בין חיידקים באמצעות נגיפים.

העברה אופקית של גנים לעמידות

- מעבר אופקי של גנים מחיידק לחיידק שאיננו צאצא שלו, עלול לגרום להתפתחות אוכלוסיות חיידקים עמידות למגוון סוגי אנטיביוטיקה.



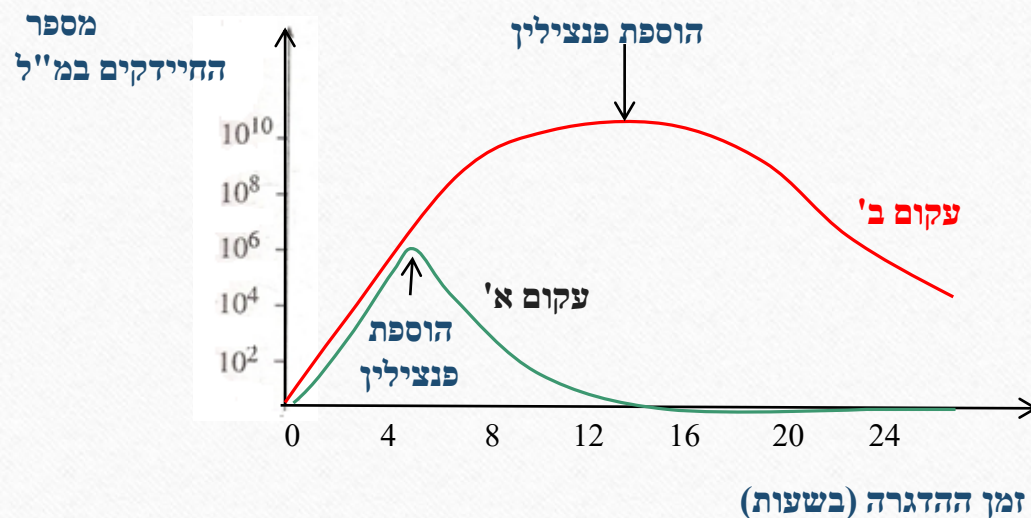
- קוניוגציה – העברת קטע DNA בין חיידק לחיידק על ידי מגע ישיר ביניהם.
- טרנספורמציה - העברת חומר תורשתי מחיידק אחד לאחר ללא מגע ביניהם.





בגרות תשנ"ה

זה שנים נפוץ השימוש בחומר האנטיביוטי פנצילין. העקומים שלפניכם מתארים את השינויים החלים בשתי תרביות החיידקים, שלכל אחת מהן הוסף פנצילין במועד אחר. החיידקים גודלו בתמיסה היפוטונית. עקום א': הוספת פנצילין 4 שעות לאחר תחילת ההדגרה. עקום ב': הוספת פנצילין 12 שעות לאחר תחילת ההדגרה.



- תארו את תוצאות הניסוי.
- הסבירו מדוע בחר החוקר להוסיף פניצילין כעבור 4 שעות וכעבור 12 שעות מתחילת הניסוי.
- הסבירו את תוצאות הניסוי. בתשובתכם הסתמכו על מנגנון השפעת הפנצילין על החיידקים.

תשובה:

א. בארבע השעות הראשונות, עלה מספר החיידקים בקצב דומה בשתי התרביות. בעקום א': הוספת פניצילין לאחר 4 שעות הדגרה גרמה לירידה חדה במספר החיידקים החיים וכעבור 12 שעות נמצאו מעט חיידקים חיים.

בעקום ב': מספר החיידקים המשיך לעלות בקצב דומה, עד ל-8 שעות, ולאחר מכן התייצב מספר החיידקים. הוספת פניצילין לאחר 12 שעות כמעט לא השפיעה על מספר החיידקים החיים. כעבור 16 שעות התחילה ירידה במספר החיידקים עד ל-24 שעות.

ב. הבחירה מבוססת על שלב ההתפתחות שבו נמצאים החיידקים במועדים אלה. כעבור 4 שעות חל שלב הגידול המעריכי, שבו אוכלוסיית החיידקים מתחלקת וגדלה במהירות. כעבור 12 שעות חלה תקופת העמידה (שלב יציב), שבה קצב החלוקות יורד וגודל האוכלוסייה נשמר קבוע פחות או יותר.

ג. הפניצילין **מעכב הרכבת הדופן** בתאי החיידקים.
חיידקים חסרי דופן לא יחיו, משום שייכנסו מים לתא והוא **יתפוצץ**.
לכן, בשלב הגידול **המעריכי**, שבו **החלוקות הן תכופות**, ייווצרו בתוך זמן קצר
חיידקים חדשים רבים חסרי דופן.
אי־היווצרות דופן גורמת למות תאים רבים.
לעומת זאת, בשלב העמידה, קצב ההתחלקות נמוך מאוד כי רוב החיידקים אינם
מתחלקים.
האנטיביוטיקה אינה פוגעת בדופן הקיימת של החיידקים אלא רק ביצירת דופן
חדשה, ולכן רוב החיידקים שאינם מתחלקים אינם נפגעים.

ד. בניסוי דומה גידלו חיידקים בתמיסה איזוטונית. גם בניסוי זה הוסיפו פניצילין לתרבית 4 שעות לאחר תחילת ההדגרה ולתרבית השנייה 12 שעות לאחר תחילת ההדגרה. תוצאות ניסוי זה בשתי התרביות היו דומות לתוצאות המתוארות בעקום ב' בניסוי הקודם. הסבירו מדוע השימוש בתמיסה איזוטונית שינה את תוצאות הניסוי.

תשובה:

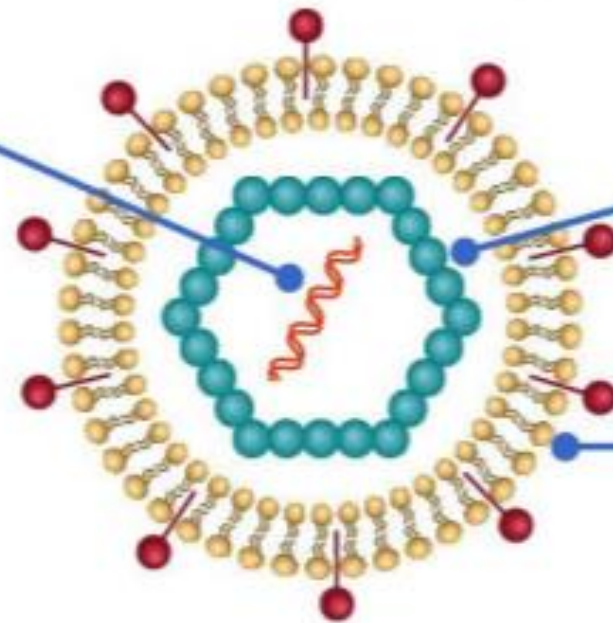
ד. בתמיסה איזוטונית שריכוז המומסים בה זהה לריכוזם בתא, לא ייכנסו מים אל תוך תא החיידק (ייכנסו ויצאו מים בכמות שווה) והוא לא יתפוצץ. הוא יוכל לחיות בתמיסה כזו גם בלי דופן.



מבנה הנגיפים

בניגוד לכל האורגניזמים בעולם, שמורכבים מתאים (והם חד-תאיים או רב-תאיים), הנגיפים אינם תאים. נגיף מורכב ממבנה חלבוני הנקרא קפסיד שבתוכו ארוזה חומצת גרעין. בחלק מהנגיפים הקפסיד מוקף במעטפת שומנית חיצונית. קוטר מרבית הנגיפים נע בין 10 ל-300 ננומטר (ננומטר=מיליונית המילימטר). לחצו על מרכיבי הנגיף לקבלת מידע נוסף.

חומצת הגרעין
(Nucleic Acid)
⊕



קפסיד
(Capsid)
⊕

מעטפת שומנית
(Envelope)
⊕

הקפסיד (Capsid)

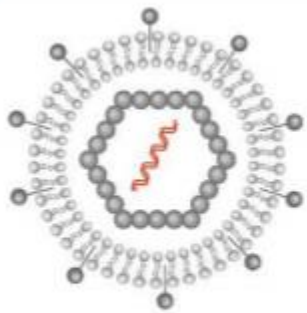
מורכב מיחידות חלבוניות זהות שכל אחת מהן מורכבת מחלבון אחד או מכמה חלבונים הייחודיים לנגיף.

אופן התארגנותן קובע את צורת הקפסיד. לקפסיד של רוב הנגיפים יש צורה של מצולע רב-פאתי או של סליל.



חומצת הגרעין (Nucleic Acid)

הגנים שבחומצת הגרעין מקודדים לחלבוני הנגיף. יש נגיפים שחומצת הגרעין שלהם היא DNA ויש כאלה שחומצת הגרעין שלהם היא RNA. חומצת הגרעין יכולה להיות חד-גדילית או דו-גדילית.



RNA חד-גדילי

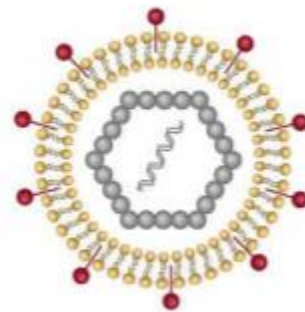
RNA דו-גדילי

DNA חד-גדילי

DNA דו-גדילי

מעטפת שומנית (Envelope)

במרבית הנגיפים האנימליים (נגיפים המתרבים בתאים של בעלי חיים) הקפסיד מוקף במעטפת שומנית חיצונית שבנויה משכבה כפולה של פוספוליפידים שמקורה בתא המאכסן, ובולטים ממנה זיזים (Spikes) המורכבים מגליקופרוטאינים – חלבונים שקשורים אליהם שיירי סוכר.



שאלה: מהם מרכיבי הנגיפים?

התרשים עוסק במבנה הנגיפים. השלימו אותו.



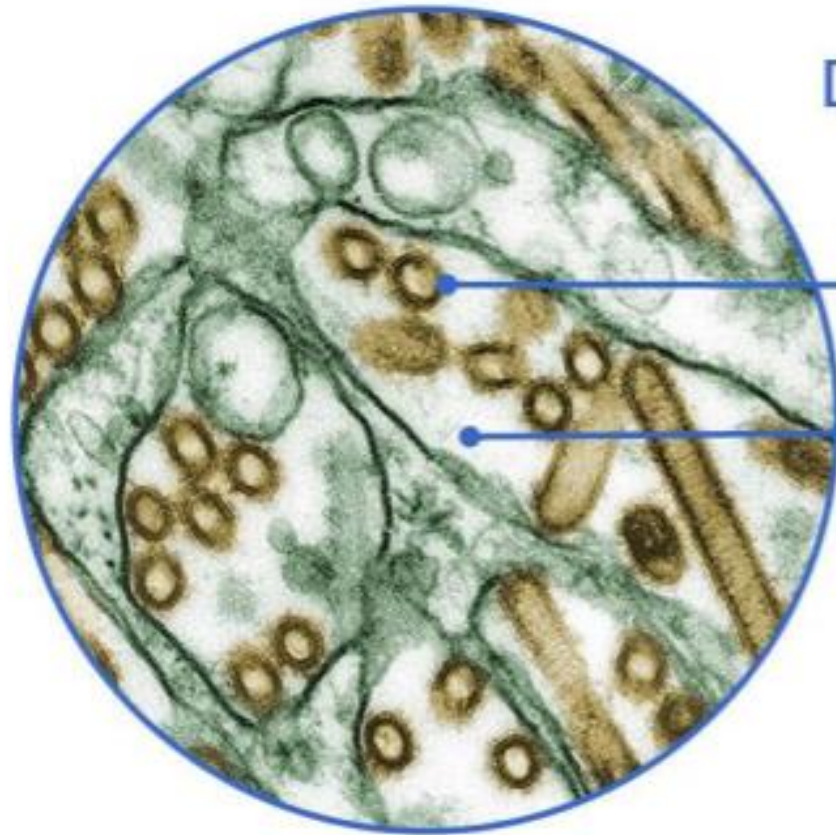
מחסן מילים: קפסיד, גליקופרוטאינים, חומצת גרעין, DNA או RNA, יחידות חלבוניות זהות, מעטפת שומנית, זיזים, חד-גדילית או דו-גדילית.

התרשים עוסק במבנה הנגיפים. השלימו אותו.

נגיפים מורכבים מ:



הנגיפים יכולים להתרבות רק בתאים של אורגניזמים אחרים



נגיפים

(צבועים בחום)

תאי כליה

(צבועים בירוק)

הנגיפים הם טפילים מוחלטים שיכולים להתרבות רק בתוך תאים של אורגניזמים אחרים, תוך ניצול משאבי התאים האלה לבניית החלבונים והחומר הגנטי שלהם. כל האורגניזמים יכולים להיות מותקפים על ידי נגיפים.

נגיפי שפעת (מסוג *Influenza A H5N1*viruses) בתוך תאי כליה של כלב. צולם במיקרוסקופ אלקטרוני

-
- הנגיפים הם **טפילים מוחלטים**, חסרי כל פעילות מטבולית מחוץ לתאי המאכסן.
 - הם חודרים לתאי בעלי חיים, **צמחים או חיידקים**, ורק בתוכם הוא יכול להתקיים ולהתרבות.
 - התרבות הנגיף פוגעת בגוף המאכסן וגורמת למחלה.

שלבי ההתרבות המשותפים לכל הנגיפים

1

היצמדות הנגיף נקשר לקולטן ייחודי לו בתא המאכסן.

2

חדירה והשלת הקפסיד הנגיף חודר (בשלמותו או חלק ממנו) לתא המאכסן.

3

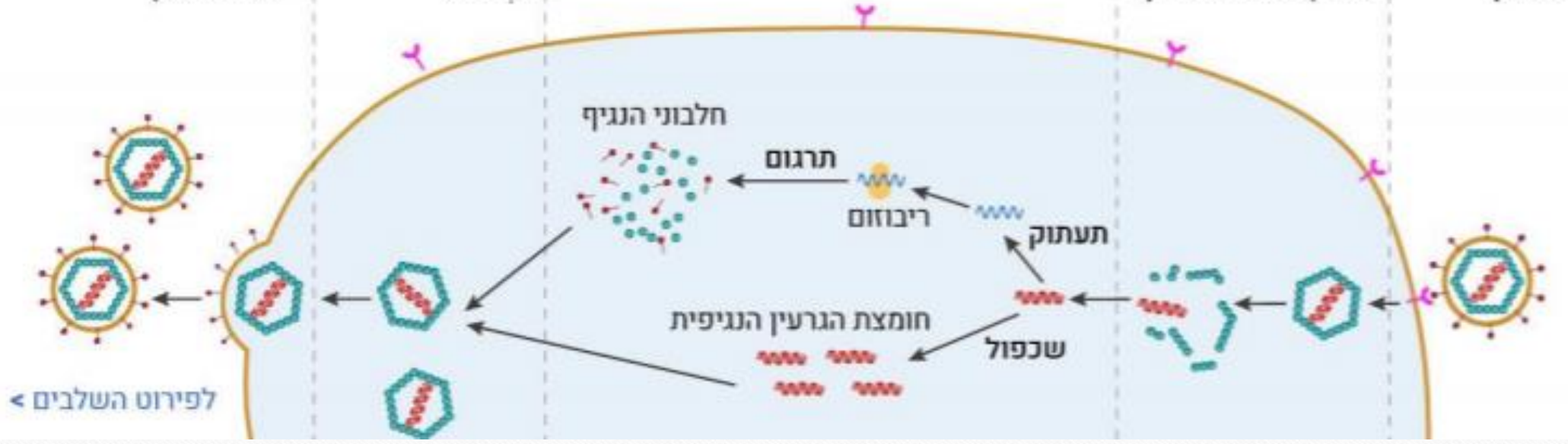
ייצור מרכיבי הנגיף התא המאכסן מייצר את חלבוני הנגיף על פי המידע הגנטי של הנגיף ומשכפל את חומצת הגרעין שלו.

4

הרכבה מרכיבי הנגיף מתלכדים לנגיפים חדשים שנקראים ויריונים.

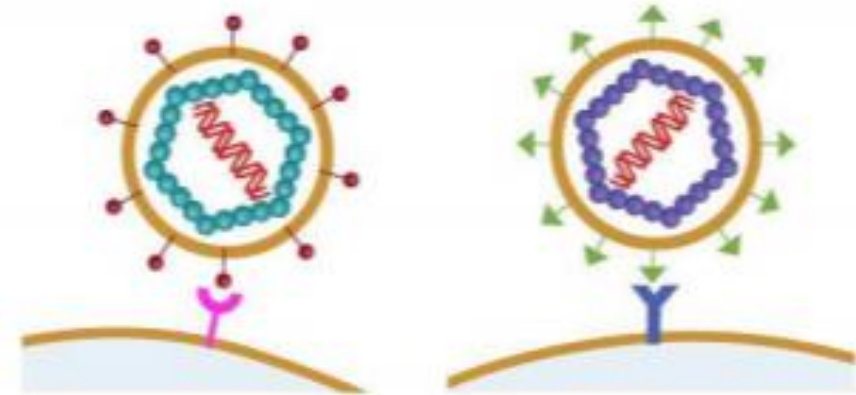
5

השתחררות הנגיפים משתחררים מהתא. (ולאחר מכן מתקיפים תאים נוספים מאותו סוג.)



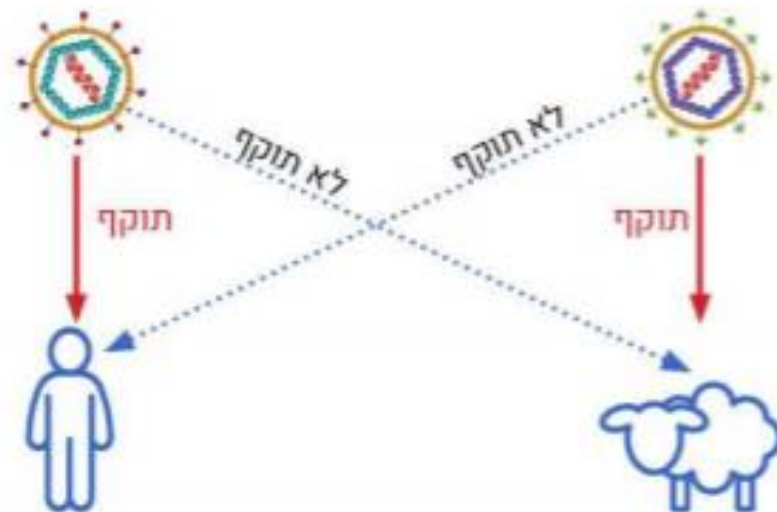
היצמדות

התאמה בין זיזי הנגיף לקולטנים הנגיף נצמד לקולטנים חלבוניים הנמצאים בצד החיצוני של קרום תא המאכסן, באמצעות חלבון הזיזים שלו. (בנגיפים חסרי מעטפת הנגיף נצמד באמצעות זיזים הבולטים מהקופסית). המבנה המרחבי של הקולטנים מתאים למבנה של חלבוני הזיזים כמו מנעול למפתח.



הנגיף תוקף מין מסוים של אורגניזם (או כמה מינים)

בדרך כלל ההדבקה היא מקומית – ברקמות שבתאים שלהן נמצאים הקולטנים הייחודיים לנגיף.

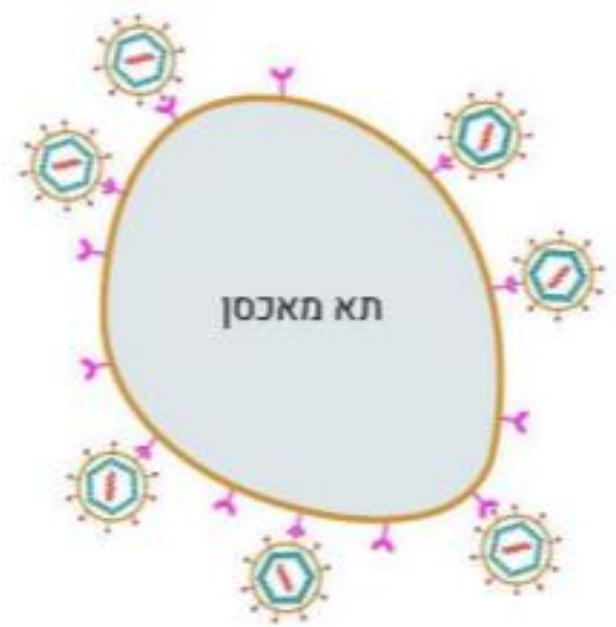


המשך <

היצמדות (המשך)

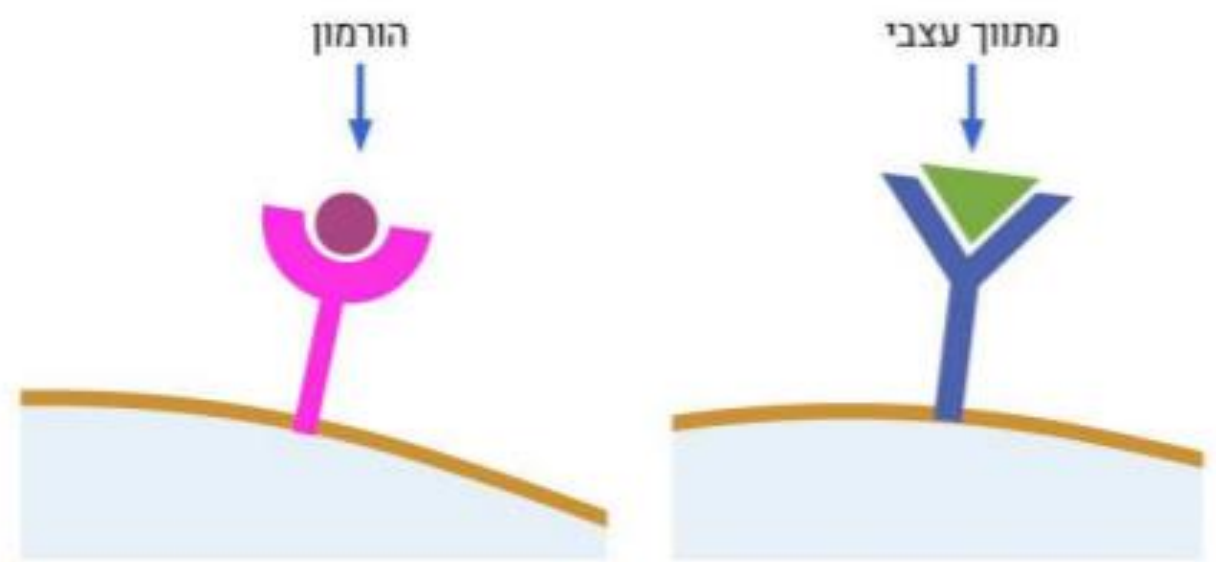
מספר קולטנים רב בכל תא

מספר הקולטנים בתא יכול לנוע בין 500 ל-50,000, כלומר תא יכול להיתקף על ידי מספר גדול של נגיפים בו-זמנית.

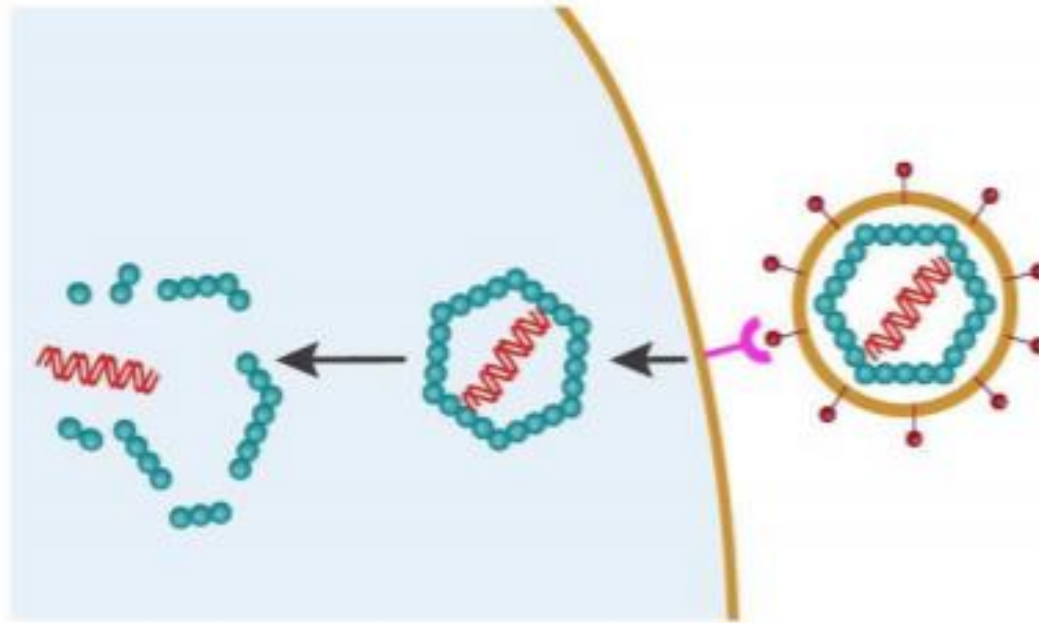


לקולטנים יש תפקיד פיזיולוגי

לקולטנים שהנגיף נקשר אליהם יש בדרך כלל תפקיד פיזיולוגי חיוני באורגניזם המאכסן, לדוגמה: קולטנים להורמונים, קולטנים למתווכים עצביים.



חדירה והשלת הקפסיד



רוב הנגיפים האנימליים* חודרים לתא המאכסן בשלמותם או ללא המעטפת שלהם. (בשונה מהם, נגיפים התוקפים חיידקים מחדירים לתא רק את חומצת הגרעין שלהם). לאחר החדירה הקפסיד מתפרק וחומצת הגרעין משתחררת.

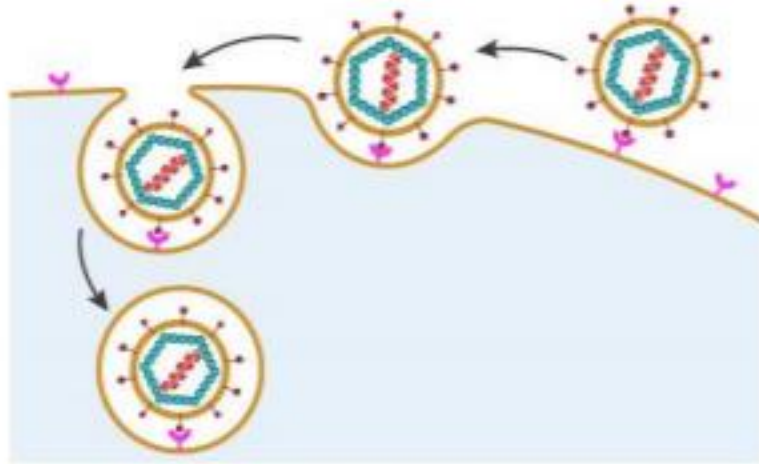
איך הנגיפים מצליחים לחדור דרך קרום התא הבררני? (הרי אפילו מולקולות קטנות בהרבה מנגיפים, כמו חלבונים, לא עוברות דרכו) – ראו בשקף הבא.

נגיפים אנימליים: הם נגיפים התוקפים בעלי חיים, וביניהם יש גם כאלה התוקפים בני אדם. בהמשך המצגת נתרכז בהם.

חדירה והשלת הקפסיד (המשך)

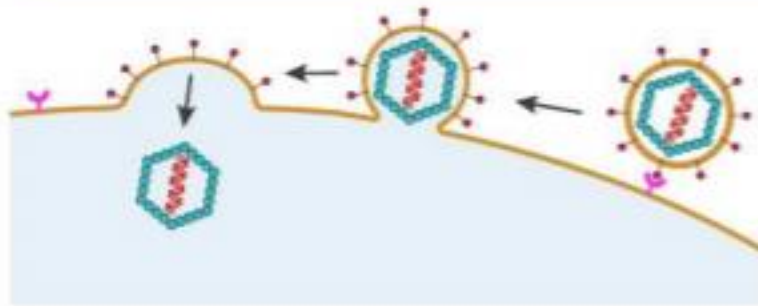
מנגנון א - אַנדוציטוזה (Endocytosis)

קרומ התא שוקע כלפי פנים ונוצרת שלפוחית שהנגיף בתוכה, שניתקת מקרום התא ונכנסת אל תוך התא. (תאים קולטים מולקולות גדולות או חלקיקים גדולים במנגנון של אנדוציטוזה. לדוגמה, כך תאי דם לבנים פגוציטיים "בולעים" חיידקים). צפו בסרטון.



מנגנון ב - איחוי קרומים (Membrane Fusion)

מעטפת הנגיף וקרומ התא מתאחים והמעטפת נפתחת כלפי פנים. כתוצאה מכך הקפסיד חודר לתוך התא (והמעטפת של הנגיף הופכת להיות חלק מקרום התא).



ייצור מרכיבי הנגיף

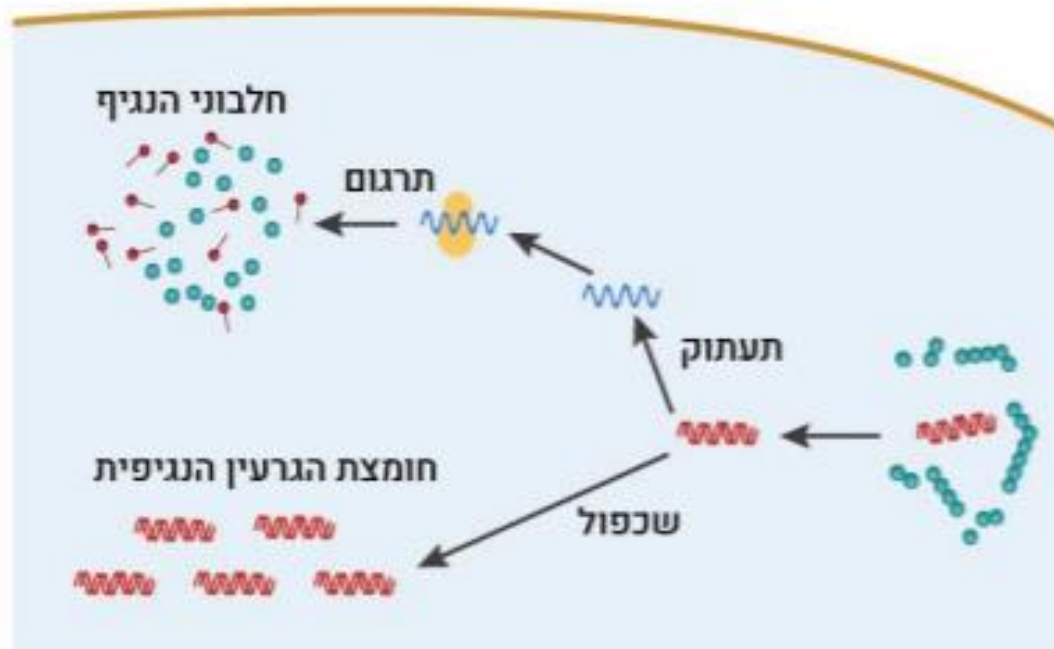
המנגנונים ליצירת חלבונים וחומצות גרעין בתא המאכסן "משתעבדים" לצורכי הנגיף.

על פי המידע הגנטי של הנגיף הם מייצרים מספר עותקים רב של:

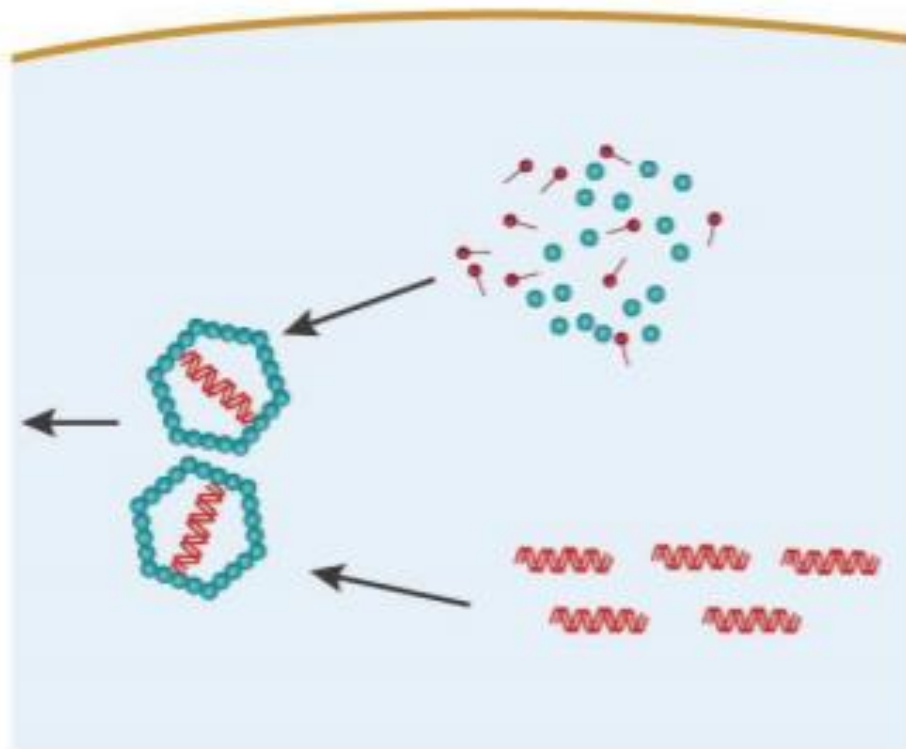
- חומצת הגרעין של הנגיף (בתהליך שכפול).
- חלבוני הנגיף (בתהליכים של תעתוק ותרגום).

בתהליכים אלה מנוצלים משאבים של התא:

- אבני בניין כגון חומצות אמיניות ונוקלאוטידים.
- אנזימים
- אנרגיה (ATP)



הרכבה



הקפסידים והחומר התורשתי מתארגנים לנגיפים חדשים, שמספרם יכול להגיע למאות ואף לאלפים.

צורת ההתרבות של הנגיפים שונה לחלוטין מצורת התרבות התאים של כל האורגניזמים החיים האחרים שיש בעולם.

תאים של אורגניזמים חיים מתרבים על ידי חלוקת התא לשני תאי בת.

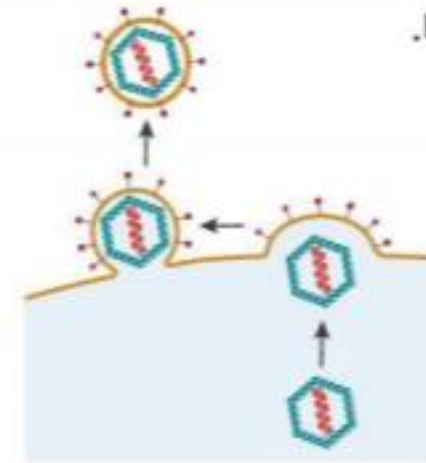
מנגנון ההתרבות של הנגיפים, לעומת זאת, פועל כך שמרכיביהם (חלבונים וחומצות גרעין) מיוצרים בתאים המאכסנים בכמויות גדולות ב"פסי ייצור" נפרדים, ולאחר מכן הם מורכבים למספר גדול של נגיפים חדשים.

השתחררות

שלושה מנגנוני השתחררות עיקריים של נגיפים אנימליים הם:

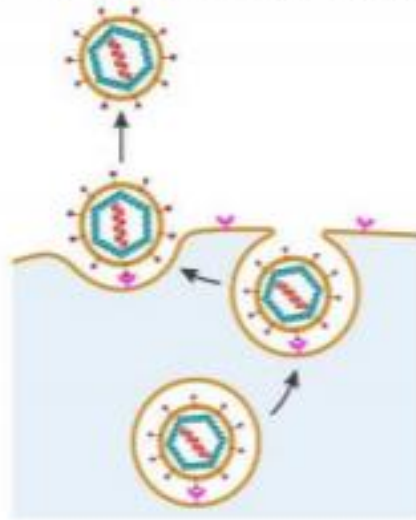
א. הנצה (Budding)

הקפסיד נעטף בתוך שלפוחית (הנוצרת מקרום התא) שבה השתלבו חלבוני הזיזים של הנגיף. השלפוחית ניתקת מהתא והופכת להיות מעטפת הנגיף החדש.



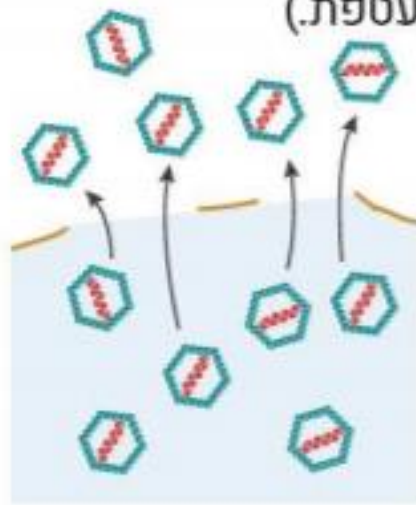
ב. אֶקְסוֹצִיטוֹזָה (Exocytosis)

הוויריון מגיע לקרום התא בתוך שלפוחית, שלאחר מכן מתאחה עם קרום התא ונפתחת כלפי חוץ.



ג. הרס התא (Lysis)

התא נהרס והוויריונים משתחררים מתוכו. (אופייני לנגיפים חסרי מעטפת.)



גם במנגנון א' או ב' השתחררות הנגיפים גורמת במקרים רבים להרס התאים המאכסנים ולמותם.



שאלה: מדוע רחיצת ידיים בסבון מקטינה את סיכויי ההידבקות בקורונה – איזה שלב בהתרבות הנגיף משתבש?

אחת הדרכים להקטין את הסיכוי להידבקות בנגיף הקורונה היא רחיצת ידיים בסבון. לסבון יש יכולת להמיס שומנים באופן הזה:

תכונה זאת מאפשרת לסבון להמיס שומנים על ידי הפרדה בין המולקולות שלהם.

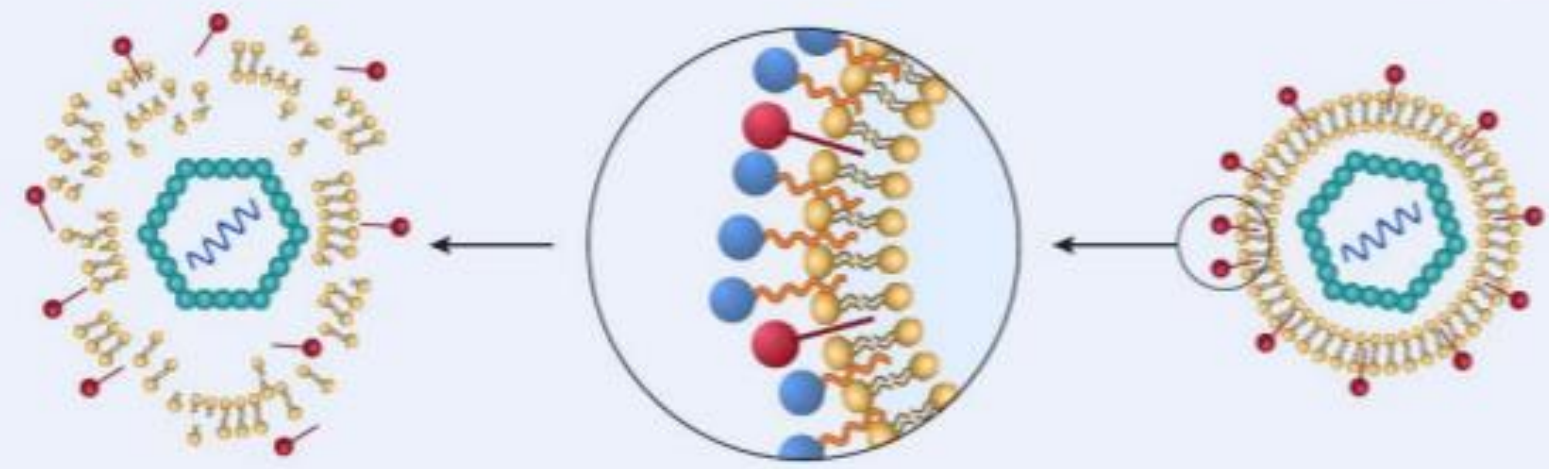
לכל מולקולת סבון יש צד הידרופילי ("אוהב" מים) וצד הידרופובי ("שונא" מים).





הסבון ממוסס ומפרק את המעטפת השומנית של הנגיף באופן הזה: החלקים ההידרופוביים של מולקולות הסבון נמשכים לזנבות ההידרופוביים של מולקולות הפוספוליפידים ו"נדחקים" בין הזנבות.

ההפרדה בין הפוספוליפידים גורמת להרס המעטפת. מכיוון שזיזי הנגיף (הגליקופרוטאינים) מעוגנים במעטפת, גם הם מתפזרים, ולכן הם אינם יכולים להתקשר לקולטנים ולחדור לתאים.



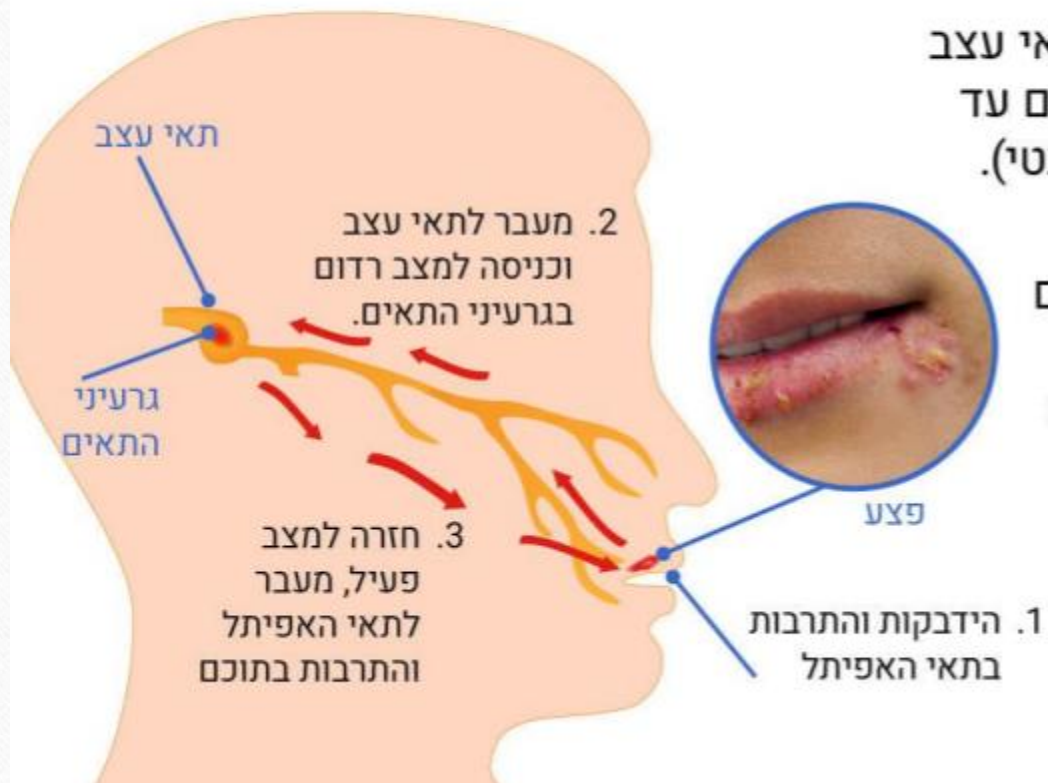
נגיפי הרפס סימפלקס HSV-1 גורמים לפצעים בשפתיים

נגיפי הרפס סימפלקס HSV-1 (Herpes Simplex Virus) חודרים לתאי אפיתל השפתיים* ומתרבים בתוכם. לאחר שהנגיפים משתחררים, לרוב הם חודרים לתאי עצב המגיעים לשפתיים, נודדים לאורך הנוירונים ומגיעים עד לגרעיני התאים, ושם הם עוברים למצב רדום* (לטנטי).

בהשפעת מצבים שונים (כגון חולשה של מערכת החיסון, תחלואה במחלה אחרת, מתח נפשי, שינויים הורמונליים ועונות מעבר), הנגיפים הופכים לפעילים, עוברים לתאי אפיתל השפתיים ומתרבים בהם, וכתוצאה מכך נגרמים פצעים מכאיבים.

רוב בני האדם (50%-90% מהאוכלוסייה) נושאים את נגיף הרפס במצב רדום!

*ראו פירוט על המצב הרדום בשקף הבא.



נגיפים במצב לטנטי (רדום)

מצב לטנטי (Viral Latency)

יש מיני נגיפים שלא תמיד מתרבים לאחר חדירתם לתא המאכסן, אלא נכנסים למצב לטנטי. החומר התורשתי שלהם נמצא בגרעין (משולב באחד הכרומוזומים או כחלקיק עצמאי) ואינו עובר תעתוק. המצב הלטנטי יכול להימשך שנים.

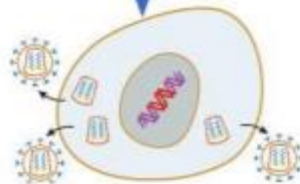
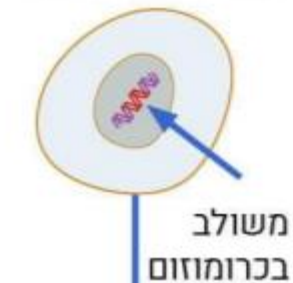
אדם שמודבק בנגיף במצב לטנטי אינו חולה מאחר שלא נוצרים נגיפים חדשים בגופו, אך הוא נשא של המחלה ויכול להדביק אחרים.

מצב פעיל

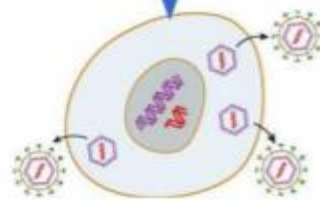
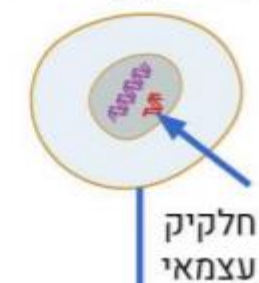
כעבור זמן מה, בהשפעת שינויים בגוף, החומר הגנטי של הנגיף יכול "להתעורר" ולעבור לשלב פעיל של התרבות ויצירת נגיפים חדשים. בשלב זה המחלה עלולה להתפרץ.

דוגמאות:

החומר התורשתי של נגיף האיידס משתלב בכרומוזום של התא

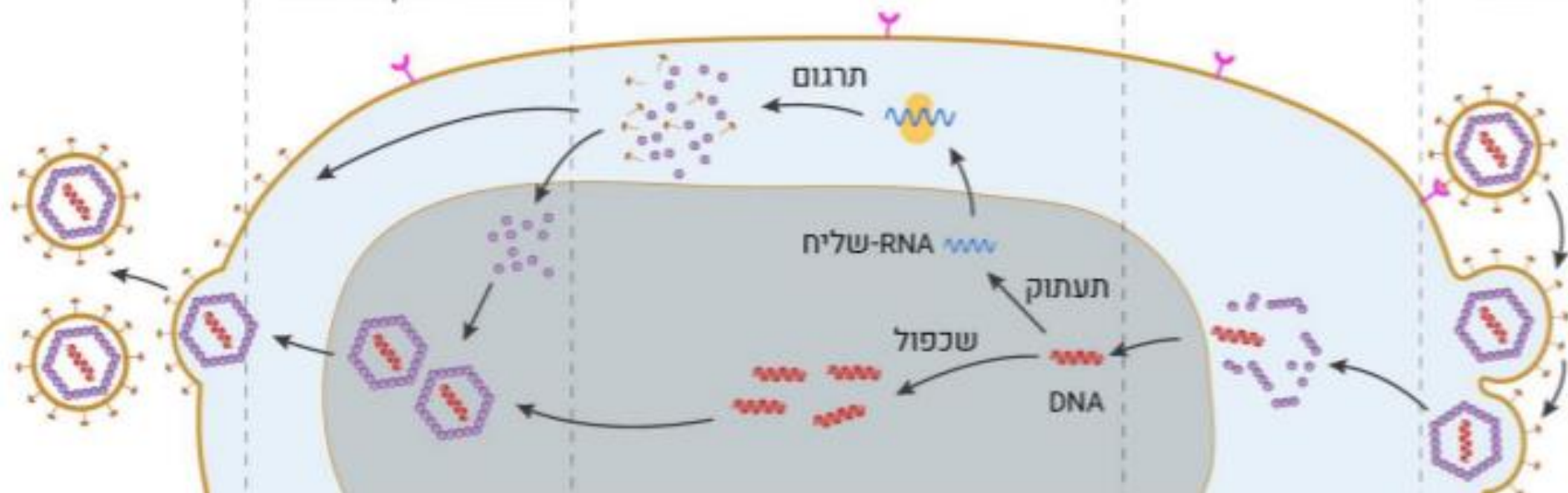


החומר התורשתי של נגיף ההרפס נמצא בגרעין כחלקיק עצמאי



מחזור ההתרבות של נגיף ה-HSV-1

- 1 היצמדות
הנגיף נצמד לקולטן. המעטפת שלו מתאחה מתאחה עם קרום התא.
- 2 חדירה והשלת הקפסיד
הקפסיד נכנס לתוך התא ומתפרק. מולקולת ה-DNA נכנסת לגרעין.
- 3 ייצור מרכיבי הנגיף
מולקולת ה-DNA עוברת תהליך שכפול ותהליך תעתוק. מולקולת ה-RNA-שליח עוברת תהליך תרגום שבסופו נוצרים חלבוני הנגיף.
- 4 הרכבה
חלבוני הקפסיד עוברים לגרעין ומתארגנים עם ה-DNA לנגיפים. חלבוני המעטפת משתלבים בקרום התא.
- 5 השחררות
בתהליך של הנצה.





שאלה: מדוע נגיפי הרפס ממינים שונים מתקיפים רקמות שונות בגוף?



ישנם שמונה מינים של נגיפים ממשפחת ההרפס הגורמים למחלות שונות אצל בני האדם. לדוגמה: הנגיף שגורם לפצעים בעיקר בשפתיים והנגיף שגורם למחלת השלבקת החוגרת, שמתבטאת בפצעים באזור המותניים ובאזורים אחרים בגוף.

לאור הידוע לכם על שלבי ההתרבות של נגיפים, הסבירו את התופעות האלה:

א. נגיף הרפס הגורם לפצעים בשפתיים לא גורם לשלבקת חוגרת, ולהפך.

ב. לעיתים מחלת ההרפס אינה מתפרצת מייד לאחר ההדבקה אלא כעבור כמה חודשים ואפילו שנים. הסבירו מדוע.



א. אין זהות מוחלטת בקולטנים של התאים השונים בגוף. הנגיף נצמד לתאים שבהם מצוי הקולטן הייחודי לו. לנגיף התוקף את השפתיים יש קולטן ייחודי בתאי השפתיים, ואילו לנגיף התוקף במותניים יש קולטן ייחודי בתאי המותניים.



ב. לעיתים, לאחר שהוא חודר לגרעין של תאי העצב, ה-DNA של הנגיף עובר למצב לטנטי (רדום) ונשאר כך בגרעין. במצב זה הוא אינו מתרבה ולכן אינו גורם למחלה (הרחבה: ה-DNA הרדום נקרא אֶפִיזוֹם). כאשר מסיבה כלשהי (כגון חולשה של מערכת החיסון עקב תחלואה במחלה אחרת, מתח נפשי, שינויים הורמונליים או עונות מעבר) הוא "מתעורר" ומתחיל להתרבות, הוא גורם למחלה.

שאלה: מהו מנגנון הפעולה של משחת זובירקס לטיפול בפצעי הרפס בשפתיים?



גרטרוד בֶּל עֵלִיוֹן
(Gertrude Belle Elion)
1999-1918

המשחה פותחה על ידי הכימאית האמריקאית גרטרוד בֶּל עֵלִיוֹן, שזכתה בפרס נובל לרפואה בשנת 1988 על תגליתה זו. המשחה פוגעת בשכפול ה-DNA של הנגיף.

לפניכם שני נתונים על השפעת המשחה:

- היא מרפאת את פצעי ההרפס.

- היא אינה מרפאה מהרפס, כלומר הנגיף ממשיך להתקיים בגוף, ועלול להתפרץ פעמים נוספות בעתיד.

הסבירו את הסיבה לשתי ההשפעות.

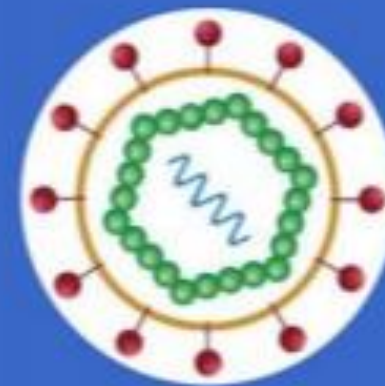


פצעי ההרפס נגרמים מפגיעה בתאי אפיתל השפתיים. התרבות הנגיפים בתאים גורמת לתאים לנזק קשה ואפילו מביאה למותם. פגיעה בשכפול ה-DNA של הנגיף מעכבת את התרבותו ולכן מצמצמת או מונעת את הנזק לתאים, ומקלה את החלמת הפצעים.

הנגיפים הנמצאים בתאי העצב במצב לטנטי, אינם מתרבים, ולכן ה-DNA שלהם אינו משתכפל והתרופה אינה פוגעת בהם. משום כך בעתיד הם יכולים לעבור למצב פעיל ולגרום לפצעים.

מחזור ההתרבות של נגיפים ספציפיים:

נגיף הקורונה (SARS-CoV-2)



נגיף הקורונה שצץ לאחרונה וגרם למגפת COVID-19 אומנם אינו נכלל בתוכנית הלימודים, אך לאור חשיבותו נדון בו בהרחבה בפרק זה.

נגיף הקורונה SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 הוא נגיף חדש שגרם למחלת הקורונה שפרצה בסין בסוף 2019 והפכה למגפה עולמית (COVID-19). הנגיף תוקף את תאי אפיתל הריאות ותאים אחרים בגוף.

מהו המקור לנגיף הקורונה?

ממחקרים אחרונים עולה שנגיף הקורונה הנוכחי הגיע ככל הנראה מן העטלפים ועבר לאדם דרך חיה אקזוטית שנקראת פֶּנגוּלִין.





שאלה: האם התא המאכסן מסוגל לשכפל את חומצת הגרעין של נגיף RNA?

לאחר שנגיפי DNA חודרים לתאים המאכסנים, ה-DNA שלהם משוכפל בעזרת אנזימי השכפול והמשאבים של התאים עצמם. לעומת זאת, בנגיפים שהחומר התורשתי שלהם הוא RNA (כמו נגיף הקורונה, לדוגמה), לא כל המשאבים הנחוצים לשכפול זמינים.

מהו המשאב החסר?

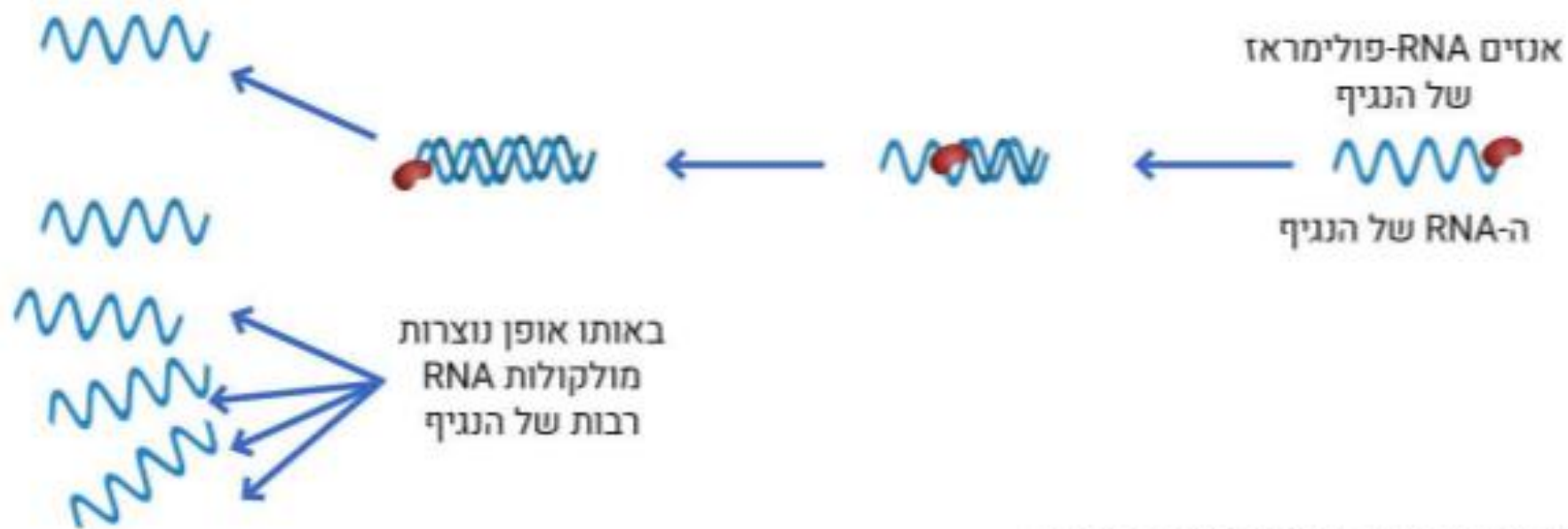
- א. אנזימים שמשכפל RNA על תבנית של RNA.
- ב. נוקלאוטידים של RNA.
- ג. אנרגיה מספיקה לקיום התהליך.
- ד. אנזימים שמשכפל חומצות גרעין.

לאחר שנגיפי DNA חודרים לתאים המאכסנים, ה-DNA שלהם משוכפל בעזרת אנזימי השכפול והמשאבים של התאים עצמם. לעומת זאת, בנגיפים שהחומר התורשתי שלהם הוא RNA (כמו נגיף הקורונה, לדוגמה), לא כל המשאבים הנחוצים לשכפול זמינים. מהו המשאב החסר?

- א. אנזים שמשכפל RNA על תבנית של RNA.
- ב. נוקלאוטידים של RNA.
- ג. אנרגיה מספיקה לקיום התהליך.
- ד. אנזים שמשכפל חומצות גרעין.

אנזים RNA-פולימראז (RNA-polymerase) של הנגיף

לאחר שהנגיף חודר לתא, מולקולת ה-RNA שלו עוברת תהליך של תרגום שבו נוצרים חלבוני הנגיף. אחד החלבונים הוא אנזים שנקרא RNA-פולימראז שמשכפל את מולקולת ה-RNA של הנגיף. אנזים זה משכפל RNA על תבנית של RNA. זו פעולה שאינה מתבצעת בתא באופן טבעי ולכן אין בתא אנזים כזה.



* התהליך כולל עוד שלב, שאינו מצוין בתרשים.

מחזור ההתרבות של נגיף הקורונה SARS-CoV-2

1 היצמדות, חדירה והשלת הקפסיד

הנגיף נצמד לקולטן, חודר לתא ומתפרק. מולקולת ה-RNA משתחררת.

2 ייצור מרכיבי הנגיף

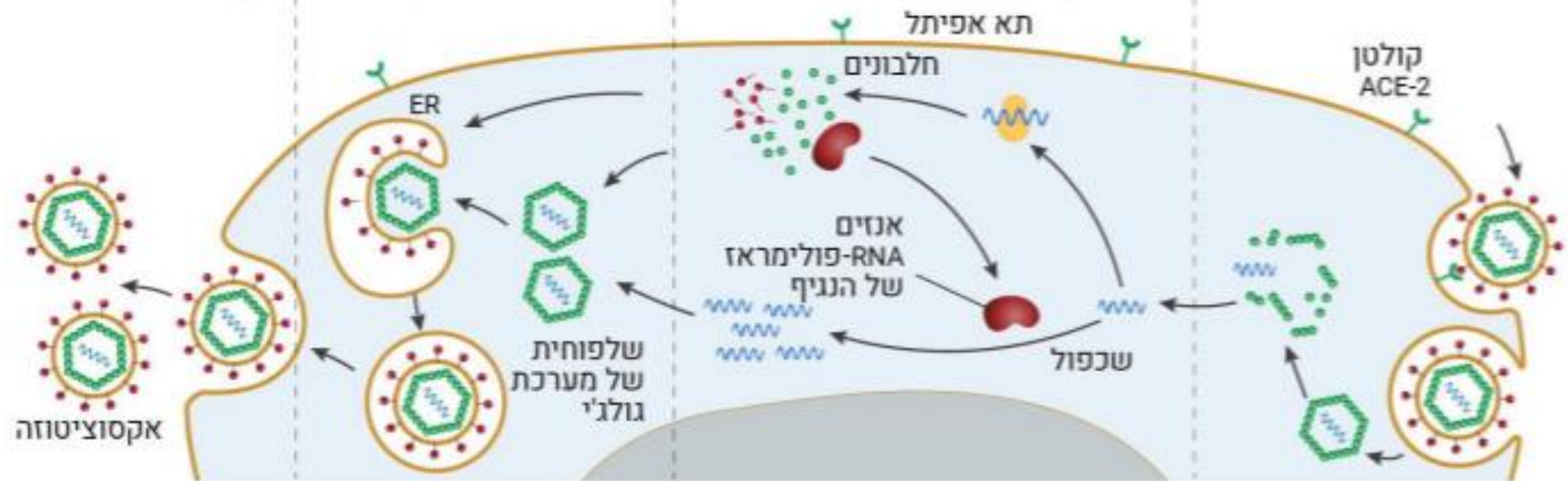
מולקולת ה-RNA עוברת תהליך של תרגום שבו נוצרים חלבונים הנגיף. אחד החלבונים הוא אנזים RNA-פולימראז שמשכפל את ה-RNA של הנגיף.

3 הרכבה

חלבוני המעטפת משתלבים ברשתית התוך-תאית (ה-ER). חלבוני הקפסיד וה-RNA מתארגנים לנגיפים, שעוברים הנצה לתוך ה-ER.

4 השתחררות

הנגיפים מועברים לקרום בתוך שלפוחית של מערכת גולג'י ומשתחררים בתהליך אקסוציטוזה.





שאלה: איזה שלב בהתרבות נגיף הקורונה יכול להיות יעד לתרופה נגד הנגיף?



נניח שאתם רוצים לפתח תרופה שתפגע בהתרבות של נגיף הקורונה בתאים על ידי עיכוב של אנזימים המעורבים בתהליך ההתרבות, אך לא תפגע במטבוליזם התקין של התאים.

האם תשקיעו את המאמצים בפיתוח:

- מעכב לאנזימי שכפול ה-RNA של הנגיף?

או

- מעכב לאנזימים שפעילים ביצירת חלבוני הנגיף (כלומר בתהליך התעתוק ותהליך התרגום)?

נמקו.

כדאי להשקיע מאמץ בפיתוח מעכב לאנזים שמשכפל את ה-RNA הנגיפי.

נימוק:

באופן טבעי לא מתבצע בתאים תהליך שכפול של RNA (אלא רק של DNA) ואין בתאים אנזים שמבצע פעולה כזו. שכפול ה-RNA של הנגיף מבוצע על ידי אנזים של הנגיף. לכן, בעיקרון, עיכוב האנזים הזה לא יגרום נזק לתהליכי החיים של התא. לעומת זאת, יצירת חלבוני הנגיף מבוצעת על ידי אנזימים של התא המאכסן. עיכוב האנזימים האלה אומנם יפגע בהתרבות הנגיף, אך יסב נזק כבד לייצור החלבונים של התאים עצמם ולתהליכי החיים שלהם.



נגיף האיידס HIV-1 – מבט היסטורי

בשנת 1981 פרצה מחלה חדשה וקטלנית שהתפשטה מאפריקה לרחבי העולם. הנגיף פוגע במערכת החיסון של הגוף ומותיר אותו חסר הגנה מפני גורמי מחלה אחרים, ולכן המחלה נקראת **AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)** ובעברית: **תסמונת הכשל החיסוני הנרכש**.

למרות המשאבים האדירים שהושקעו במחקר, טרם נמצא חיסון למחלה. במהלך השנים נמצאו תרופות שמעכבות את התרבות הנגיף. כיום איידס היא מחלה כרונית שאפשר לחיות איתה, אך היא חשוכת מרפא.

על פי נתוני האו"ם, מפרוץ המחלה בשנת 1981 ועד סוף 2018:

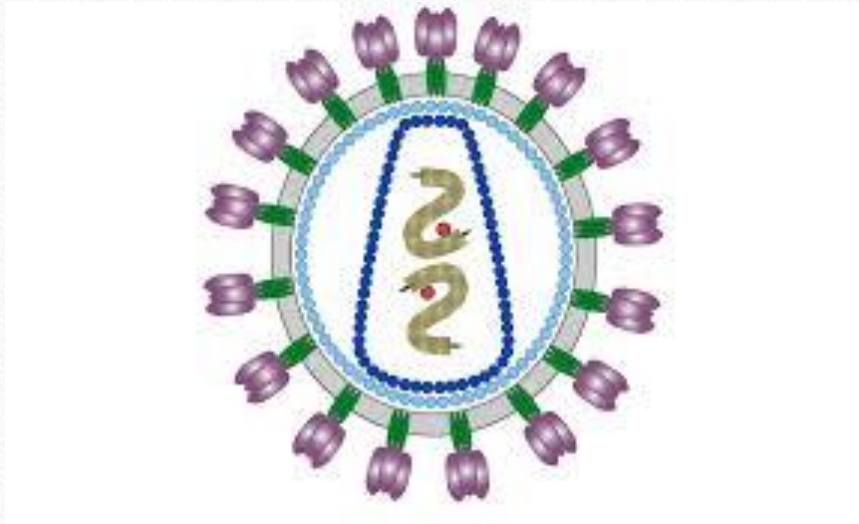
74.9 מיליון

בני אדם נדבקו באיידס

32 מיליון

בני אדם מתו מאיידס

מחזור ההתרבות של נגיפי רטרו-וירוס - נגיף איידס (HIV-1)



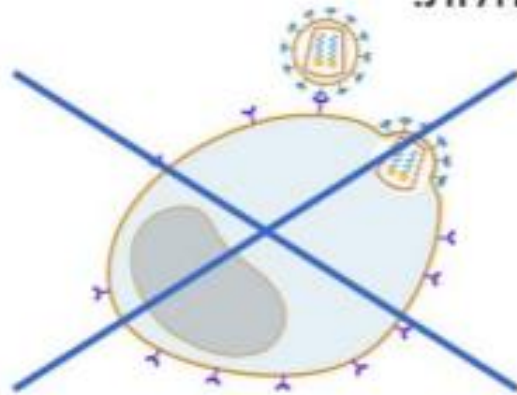
- רטרו-וירוס הוא נגיף שגנום ה-RNA שלו משמש תבנית ליצירת DNA
- הוא מכיל את האנזים **רוורס טרנסקריפטאז** – המתעתק ההפוך.

נגיף האיידס HIV-1 פוגע במערכת החיסון של הגוף

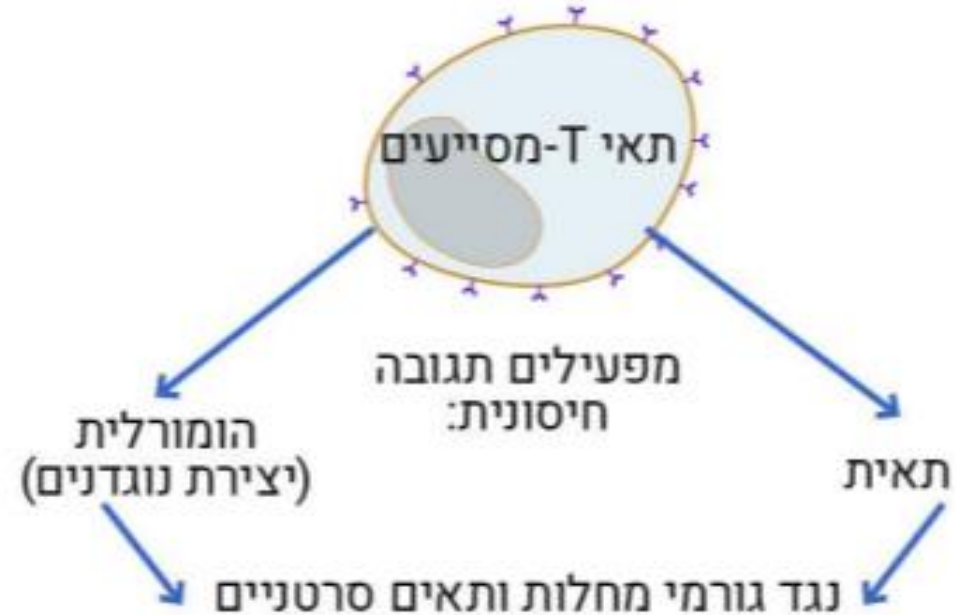
הנגיף תוקף תאי דם לבנים בגוף הנקראים תאי T-מסייעים (T-helpers). לתאים אלה יש תפקיד מפתח בהפעלת התגובה החיסונית של הגוף.



התרבות הנגיף בתאים גורמת להרס התאים האלה ולפגיעה ביכולת הגוף לפעול נגד גורמי מחלות.



כתוצאה מכך מתפתחת מחלת האיידס. ללא טיפול, החולים מתים ממחלות זיהומיות שונות או מסרטן.

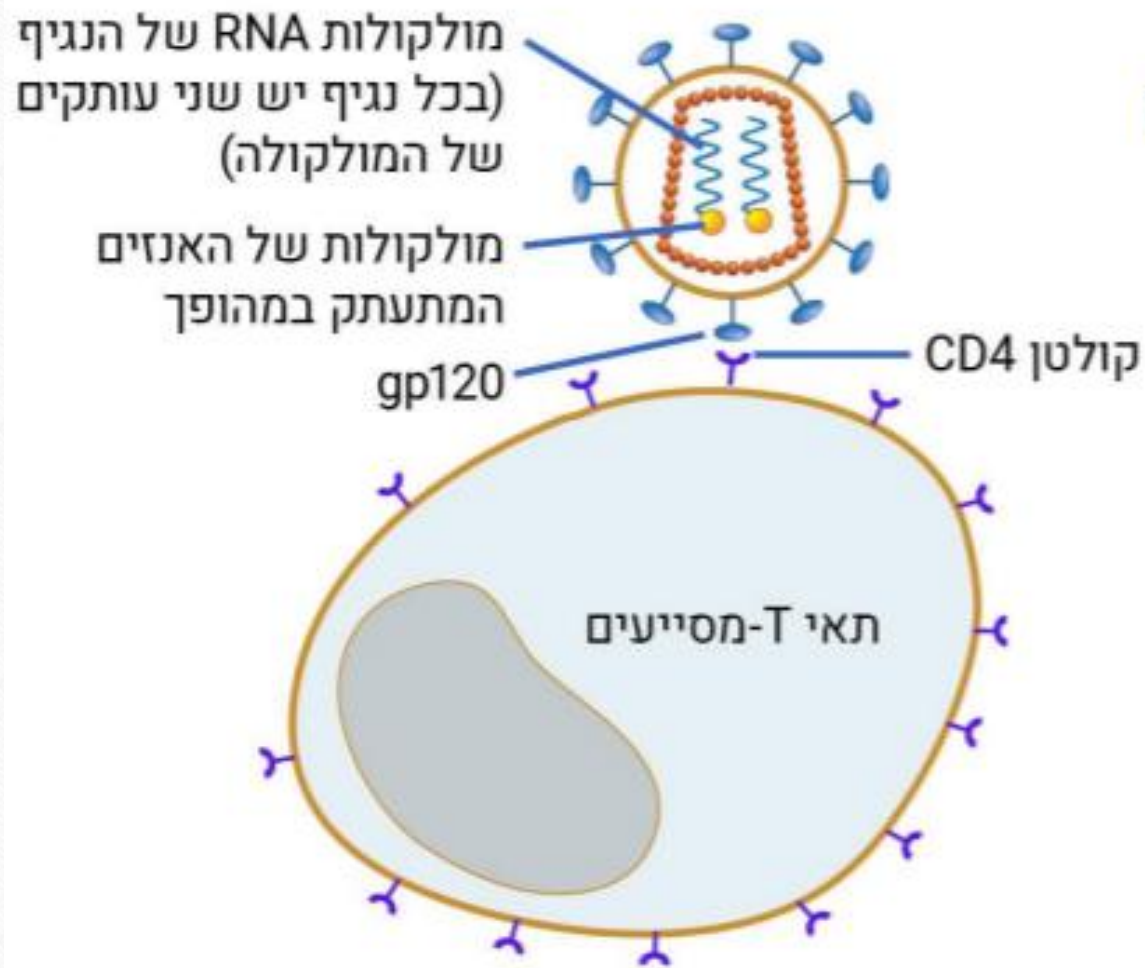


קולטני CD4

שבאמצעותם נגיף האיידס חודר לתאי T-מסייעים

הנגיף מתקשר לקולטני CD4 שבקרום של תאי T-מסייעים באמצעות חלבון המעטפת שלו gp120 (קצות ה"זיזים"). לאחר ההתקשרות מוחדרת לתא קופסית הנגיף, שמכילה את מולקולות ה-RNA ואת מולקולות האנזים* המתעתק במהופך. (ראו בשקף הבא)

* ומולקולות של שני סוגי אנזימים אחרים החיוניים להתרבות הנגיף.

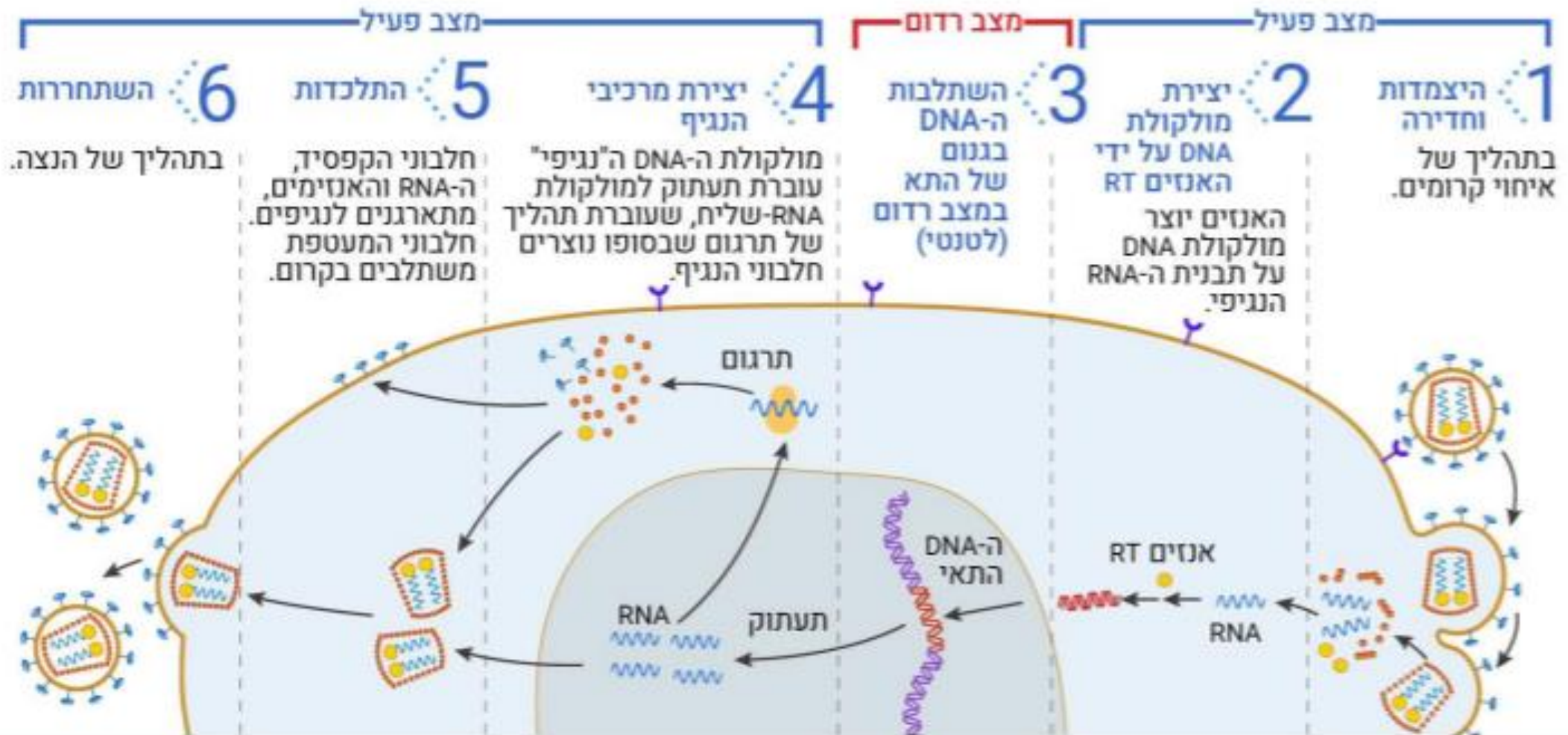


האנזים המתעתק במהופך (Reverse Transcriptase)

חומצת הגרעין של נגיף האיידס היא RNA חד-גדילי. לאחר חדירת הנגיף לתא המאכסן, אנזים של הנגיף, שנקרא אנזים מתעתק במהופך (Reverse Transcriptase ובקיצור: RT) מתעתק מולקולה של DNA על תבנית ה-RNA הנגיפי. התהליך נעשה בשני שלבים:



מחזור ההתרבות של נגיף האיידס HIV-1



שאלה: מהו מנגנון הפעולה של התרופה AZT לטיפול באיידס?



התרופה הראשונה שפותחה לטיפול באיידס היא AZT.

המולקולה של AZT דומה מאוד למולקולה של אחד מהנוקלאוטידים של ה-DNA – תימידין (שמכיל את הבסיס החנקני תימין); לכן האנזים המתעתק במהופך (RT) משלב את מולקולת ה-AZT בטעות במקום את התימידין במולקולת ה-DNA שהוא בונה על תבנית ה-RNA הנגיפי. אולם בשונה מתימידין, ל-AZT אין יכולת להתחבר לנוקלאוטיד הבא בשרשרת, ולכן בכל מקום שבו הוא משולב, נפסקת התארכות השרשרת וייצור ה-DNA נפסק בטרם הושלם.

בכל אחד מהמשפטים בחרו את האפשרות הנכונה.

א. ה-AZT הוא (מעכב תחרותי / מעכב לא תחרותי) של האנזים RT.

ב. בהשפעת ה-AZT משתבש ייצור ה-DNA על ידי האנזים RT, ולכן בהמשך ייפגע גם הייצור של מרכיבי הנגיף האלה: (חלבוני הנגיף / ה-RNA הנגיפי / גם וגם).

הנימוק לכך הוא: מולקולת ה-DNA שיוצר האנזים RT (מתועתקת בהמשך ל-RNA-שליח שעובר תרגום שבסופו נוצרים חלבוני הנגיף / מתועתקת בהמשך למולקולות רבות של ה-RNA של הנגיף / גם וגם).

התרופה הראשונה שפותחה לטיפול באיידס היא AZT.

המולקולה של AZT דומה מאוד למולקולה של אחד מהנוקלאוטידים של ה-DNA – תימידין (שמכיל את הבסיס החנקני תימין); לכן האנזים המתעתק במהופך (RT) משלב את מולקולת ה-AZT בטעות במקום את התימידין במולקולת ה-DNA שהוא בונה על תבנית ה-RNA הנגיפי. אולם בשונה מתימידין, ל-AZT אין יכולת להתחבר לנוקלאוטיד הבא בשרשרת, ולכן בכל מקום שבו הוא משולב, נפסקת התארכות השרשרת וייצור ה-DNA נפסק בטרם הושלם.

בכל אחד מהמשפטים בחרו את האפשרות הנכונה.

א. ה-AZT הוא (מעכב תחרותי / מעכב לא תחרותי) של האנזים RT.

ב. בהשפעת ה-AZT משתבש ייצור ה-DNA על ידי האנזים RT, ולכן בהמשך ייפגע גם הייצור של מרכיבי הנגיף האלה: (חלבוני הנגיף / ה-RNA הנגיפי / גם וגם).

הנימוק לכך הוא: מולקולת ה-DNA שיוצר האנזים RT (מתועתקת בהמשך ל-RNA-שליח שעובר תרגום שבסופו נוצרים חלבוני הנגיף / מתועתקת בהמשך למולקולות רבות של ה-RNA של הנגיף / גם וגם).

שאלה: מדוע עד היום לא הצליחו לפתח חיסון פעיל יעיל נגד איידס?



עד היום, למרות המשאבים האדירים שהושקעו במחקר במשך כארבעים שנה מאז פרוץ מחלת האיידס, טרם נמצא חיסון שימנע את המחלה. הסיבה העיקרית לכך היא שנגיף האיידס נוטה לעבור מוטציות בקצב גבוה בהשוואה לנגיפים אחרים, משום שהאנזים המתעתק במהופך (RT) משלב לעיתים נוקלאוטידים שגויים כאשר הוא מתעתק את ה-RNA של הנגיף ל-DNA. בשל הטעויות האלה מתרחשות לעיתים מוטציות שגורמות לשינוי בחלבון הזיזים (החלבון הבולט ממעטפת הנגיף שבאמצעותו הנגיף מתקשר לקולטנים).

שינוי בחלבון הזיזים מקשה לפתח חיסון יעיל נגד הנגיף משום שאם לאחר החיסון יחדור לגוף נגיף שהזיזים שלו השתנו:

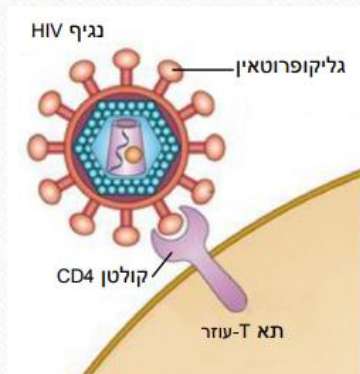
- א. הוא יזוהה כאותו נגיף שהיה בחיסון ותיווצר נגדו תגובה שניונית.
- ב. הוא יזוהה כנגיף חדש ותיווצר נגדו רק תגובה ראשונית.
- ג. לא תיווצר כלל תגובה חיסונית נגדו.
- ד. תיווצר נגדו תגובה חיסונית ראשונית, אך בעוצמה חלשה מדי.

עד היום, למרות המשאבים האדירים שהושקעו במחקר במשך כארבעים שנה מאז פרוץ מחלת האיידס, טרם נמצא חיסון שימנע את המחלה. הסיבה העיקרית לכך היא שנגיף האיידס נוטה לעבור מוטציות בקצב גבוה בהשוואה לנגיפים אחרים, משום שהאנזים המתעתק במהופך (RT) משלב לעיתים נוקלאוטידים שגויים כאשר הוא מתעתק את ה-RNA של הנגיף ל-DNA. בשל הטעויות האלה מתרחשות לעיתים מוטציות שגורמות לשינוי בחלבון הזיזים (החלבון הבולט ממעטפת הנגיף שבאמצעותו הנגיף מתקשר לקולטנים).

שינוי בחלבון הזיזים מקשה לפתח חיסון יעיל נגד הנגיף משום שאם לאחר החיסון יחדור לגוף נגיף שהזיזים שלו השתנו:

- א. הוא יזוהה כאותו נגיף שהיה בחיסון ותיווצר נגדו תגובה שניונית.
- ב. הוא יזוהה כנגיף חדש ותיווצר נגדו רק תגובה ראשונית.
- ג. לא תיווצר כלל תגובה חיסונית נגדו.
- ד. תיווצר נגדו תגובה חיסונית ראשונית, אך בעוצמה חלשה מדי.

מאפייני הקשר נגיף-מאכסן



- **ספציפיות** הקשר בין נגיף לתא המאכסן.
- התרבות הנגיף מחייבת יכולת שלו **להשתמש באנזימי התא המאכסן**.
- לחלק מהנגיפים יש גנים ליצירת **אנזימים ייחודיים** הנחוצים להשלמת מחזור החיים.
- חלק מהנגיפים מסוגלים **להשתלב בגנום** התא המאכסן ולשרוד בו **בצורה לטנטית**.

המלחמה בנגיפים

- 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 בשלבים ספציפיים במחזור חייהם**.
- אך קיימים **קשיים** במציאת **תרופות** כנגד נגיפים כיוון שהנגיפים **אינם מקיימים תהליכי חיים באופן עצמאי**.

חיסונים – כלי הנשק העיקרי במלחמה במחלות הנגיפיות

נגיפים הם טפילים שיכולים להתרבות רק בתוך תאים של אורגניזמים אחרים תוך ניצול משאביהם, מה שמקשה מאוד למצוא תרופות שיפגעו בנגיפים מבלי לפגוע באורגניזם המאכסן. לכן, מניעת המחלות הנגיפיות באמצעות חיסון האוכלוסייה נגדן היא אחת הדרכים המרכזיות למלחמה בהן.

8



חיסון ראשון
 כבר ביום הלידה התינוק מקבל את החיסון הראשון בחייו (נגד צהבת B)





חיסונים

- **תגובות החיסון** המתעוררות באורגניזם המאכסן **והזיכרון החיסוני** הנלווה אליהן הם **קווי ההגנה העיקריים** של הגוף נגד מחלות נגיפיות.
- 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.

תרופות

- התרופה האנטי-נגיפית האידיאלית אמורה **לעכב את התרבות הנגיף בלי לפגוע כלל בתאים המאכסנים**.
- מאחר שהנגיפים מתרבים בתוך תאי המאכסן ומשתמשים במערכות שלו לצורך התרבותם, **קשה** למצוא מטרות בנגיף שהתרופות יפגעו בהן בלי לפגוע בתא המאכסן.
- **התרופות** שפותחו **פוגעות** בעיקר בתהליכים האלה:
 - (א) **חדירה** של נגיף לתא מאכסן
 - (ב) **תעתוק מהופך**
 - (ג) **יציאת** נגיפים מן התא המודבק
 - (ד) **הבשלת** נגיפים

אנזימים ייחודיים לנגיפים הם יעד פעולה אפשרי של תרופות

יש נגיפים שבמחזור ההתרבות שלהם מעורב אנזים של הנגיף ולא רק אנזימים של התא המאכסן.

אנזימים של הנגיף הם יעד פעולה אפשרי של תרופות למחלה הנגיפית משום שפגיעה בפעילותם תפגע בעיקר בהתרבות הנגיפים ולא בפעילות התאים עצמם.

לדוגמה, התרופה AZT לטיפול באיידס פוגעת בפעילות האנזים המתעתק במהופך (RT) של הנגיף. אנזים זה מתעתק את ה-RNA של הנגיף ל-DNA. שיבוש פעולת האנזים פוגע בעיקר בהתרבות הנגיף ופחות בתאים, כי תעתוק מ-RNA ל-DNA אינו חלק מהפעילות הטבעית של התאים (רק תעתוק מ-DNA ל-RNA).



שאלה: הדמיון והשוני בדרך ההתרבות של נגיפי DNA ונגיפי RNA



קבעו לגבי כל משפט אם הוא נכון או לא נכון.

תהליך יצירת חלבוני הנגיף

- אין הבדל עקרוני בין שני סוגי הנגיפים בתהליך יצירת החלבונים. (נכון / לא נכון)
- התהליך מבוצע על ידי אנזימי התא המאכסן. (נכון / לא נכון)
- המשאבים הדרושים לתהליך אינם זמינים תמיד בתאים והנגיף מעורר את יצירתם. (נכון / לא נכון)

תהליך שכפול חומצת הגרעין הנגיפית

- אין הבדל עקרוני בין שני סוגי הנגיפים בתהליך שכפול חומצת הגרעין. (נכון / לא נכון)
- בנגיפי RNA התהליך מבוצע על ידי אנזימי הנגיף כי אין בתאים אנזימים שמשכפלים RNA. (נכון / לא נכון)
- נגיפי DNA משפיעים על מנגנוני הבקרה התאיים ומעוררים את יצירת המשאבים הדרושים לשכפול באופן קבוע. (נכון / לא נכון)



תהליך יצירת חלבוני הנגיף

- אין הבדל עקרוני בין שני סוגי הנגיפים בתהליך יצירת החלבונים. **נכון**
- התהליך מבוצע על ידי אנזימי התא המאכסן. **נכון**
- המשאבים הדרושים לתהליך אינם זמינים תמיד בתאים והנגיף מעורר את יצירתם. **לא נכון**

תהליך שכפול חומצת הגרעין הנגיפית

- אין הבדל עקרוני בין שני סוגי הנגיפים בתהליך שכפול חומצת הגרעין. **לא נכון**
- בנגיפי RNA התהליך מבוצע על ידי אנזימי הנגיף כי אין בתאים אנזימים שמשכפלים RNA. **נכון**
- נגיפי DNA משפיעים על מנגנוני הבקרה התאיים ומעוררים את יצירת המשאבים הדרושים לשכפול באופן קבוע. **נכון**

ההבדלים בתהליך ההתרבות של נגיפי DNA ונגיפי RNA בשלב של שכפול חומצת הגרעין הנגיפית

