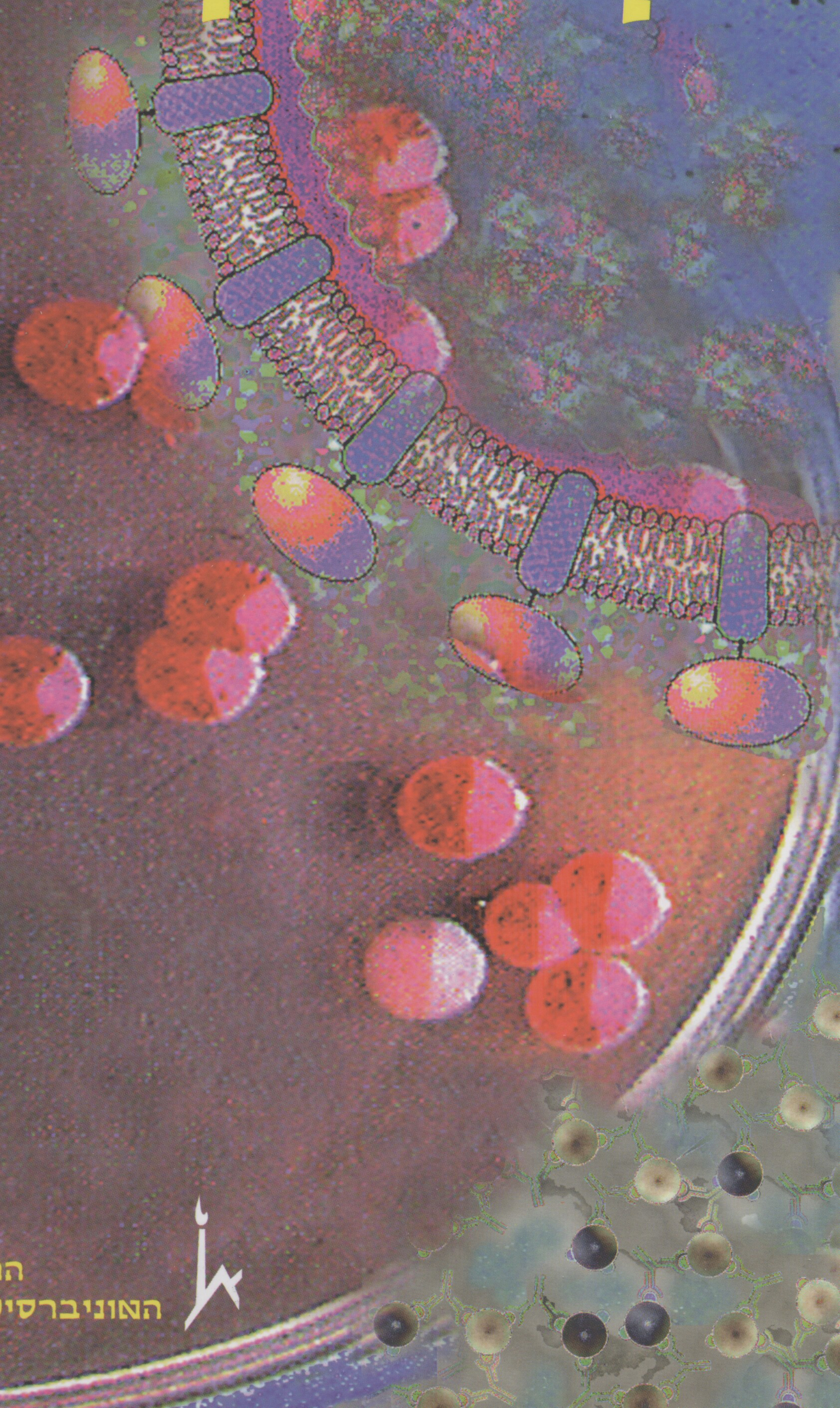
פרקים במיקרוביולוגיה ובמערכות הגנה



חנה ברנהולץ
ליאורה פלד
רות וינקלר

המרכז להוראת המדעים
האוניברסיטה העברית בירושלים
תשס"א 2001

פרקים במיקרוביולוגיה
ובמערכות הגנה

חנה ברנהולץ
ליאורה פלד
רות וינקלר

בכתיבת נושא הנגיפים
השתתפה עידית מני-איקן

יהודית שפר-שילוב מחשב

הדפסה שנייה תשס"ב, 2002

פרקים במיקרוביולוגיה

חנה ברנהולץ
ליאורה פלד
רות וינקלר

ובמערכות הגנה

המרכז להוראת המדעים
האוניברסיטה העברית בירושלים
מהדורה מעודכנת ומורחבת, תשס"א 2001

יוצא לאור ביוזמתו ובפיקוחו של המרכז הישראלי לחינוך מדעי־טכנולוגי ע"ש עמוס דה־שליט, מיסודם של משרד החינוך התרבות והספורט, האוניברסיטה העברית בירושלים ומכון ויצמן למדע, רחובות.

Basic Microbiology and Immunology
Hanna Barenholz, Liora Peled and Ruth Vinkler

ייעוץ מדעי:
ד"ר דרור בר-ניר, האוניברסיטה הפתוחה.
חלקים:
1. המגוון המופלא של עולם המיקרואורגניזמים
2. גידול ובקרה של אוכלוסיות מיקרואורגניזמים
3. מקומם של מיקרואורגניזמים במערכת האקולוגית
פרופ' מריאן גורצקי, ביוטכנולוגיה כללית, פארק ויצמן למדע רחובות.
חלק 4: מיקרואורגניזמים בשירות האדם — ביוטכנולוגיה.
פרופ' עמוס פנט, בית הספר לרפואה האוניברסיטה העברית בירושלים.
חלק 5: נגיפים.
פרופ' ירון כהן, מכון ויצמן למדע רחובות.
חלק 6: מחלות, מניעתן וריפויין.
פרופ' אלי קידר, בית הספר לרפואה האוניברסיטה העברית בירושלים.
חלק 7: מערכות הגנה.

עריכת הלשון: **דרורה ועדיה**
הפקה, איורים ועיצוב עטיפה: **גדעון דן**
סירטוטים ועימוד: **יוליה אגרנוביץ'**

תודות לאלו שקראו והעירו הערות בתחום המדעי:
פרופ' רון אפטה אוניברסיטת בן-גוריון באר שבע, פרופ' סרגיי בראון
האוניברסיטה העברית בירושלים, פרופ' אילן סלע הפקולטה לחקלאות רחובות
ופרופ' זמי בן-ששון בית הספר לרפואה האוניברסיטה העברית בירושלים.

תודות לאלו שקראו והעירו הערות בתחום הדידקטי:
ברוריה אגרסט, ד"ר רות אמיר, חגית בכר, נורית בשן, חיה גרוס, דידה פרנקל,
רחל צמחוני, דבורה שפירא ויהודית שפר.

תודה מיוחדת לתלמידים ולמורות שבכיתותיהם נלמדו חלקים שונים
של הספר במהדורת הניסוי: פנינה אמיתי ואורה יוגב.

מסת"ב ISBN 965-295-017-3

© כל הזכויות שמורות למרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים,
תשס"א 2001, הדפסה שנייה מעודכנת 2002.

אין לשכפל, להעתיק, לצלם, לתרגם או לאחסן במאגרי מידע בכל דרך ובכל אמצעי
אחר כל חלק שהוא מהחומר שבספר זה.

המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, תשס"א 2001.

לקורא

הספר "פרקים במיקרוביולוגיה* ומערכות הגנה" מיועד לתלמידי החטיבה העליונה הלומדים לפי תכנית הלימודים בביולוגיה. הספר עוסק בתחומים השונים והמגוונים בהם עוסקות המיקרוביולוגיה והאימונולוגיה (תורת החיסון).

לספר שבעה חלקים ומבוא:

המיגוון המופלא של מיקרואורגניזמים, גידול מיקרואורגניזמים, אקולוגיה מיקרוביאלית, מיקרוביולוגיה והאדם (ביוטכנולוגיה), נגיפים, מחלות, מניעתן וריפויין ומערכות הגנה.

הספר כולל פרקי בסיס ופרקי הרחבה, למשל הרחבות העוסקות במחלת האיידס, במלריה או בשיטות המיון החדשניות של מיקרואורגניזמים. הספר כולל קטעים המסווגים כ"מעניין לדעת", וכן נספחים ביניהם: תרגיל מסכם הדן במחלת הליגיונרים בו ניתן להשתמש כתרגיל ליישום ידע שנרכש בחלקים שונים של הספר, ונספח שבו מוסבר מה הן "מפות מושגים" וכיצד להשתמש בהן. בספר משולבים קטעי רקע העוסקים בהיסטוריה של המיקרוביולוגיה והחיסון ורלוונטים ללמידת התכנים השונים של הספר.

קריאה נעימה ולימוד מהנה.

---

* הספר הינו מהדורה מורחבת ומעודכנת של הספר "פרקים במיקרוביולוגיה" שיצא לאור לראשונה בשנת 1985.

תוכן העניינים

מבוא 9

חלק 1: המגוון המופלא של עולם המיקרואורגניזמים 21

פרק א: מיקרואורגניזמים ומקומם בעולם החי 23

פרק ב: המגוון של תכונות החיידקים האמיתיים — הבקטריה 34

חלק 2: גידול ובקרה של אוכלוסיות מיקרואורגניזמים 51

פרק ג: גידול חיידקים 53

פרק ד: מניעת התפתחות מיקרואורגניזמים 66

חלק 3: מקומם של מיקרואורגניזמים במערכת האקולוגית 71

פרק ה: מבוא לאקולוגיה מיקרוביאלית 73

פרק ו: חשיבותם של המיקרואורגניזמים במיחזור החומרים בטבע 75

פרק ז: יחסי גומלין בין מיקרואורגניזמים לבין הסביבה 80

פרק ח: היבטים יישומיים של אקולוגיה מיקרוביאלית 85

חלק 4: מיקרואורגניזמים בשירות האדם - ביוטכנולוגיה 89

פרק ט: היבטים כלכליים וטכנולוגיים של השימוש במיקרואורגניזמים 91

פרק י: ציוני דרך בהתפתחות השימוש במיקרואורגניזמים 94

פרק יא: השבחת זנים של מיקרואורגניזמים לתעשייה 99

חלק 5: נגיפים 105

פרק יב: מבוא לעולם הנגיפים 107

פרק יג: נגיפים — היבט ביולוגי 111

פרק יד: מניעה של מחלות נגיפיות וריפוין 124

חלק 6: מחלות, מניעתן וריפוין 133

פרק טו: מיקרואורגניזמים וגוף האדם 135

פרק טז: מניעת מחלות 142

פרק יז: ריפוי מחלות זיהומיות 148

פרק יח: עמידות מיקרואורגניזמים לתרופות 153

פרק יט: מחלות "חדשות" ושובן של מחלות שנעלמו 157

חלק 7: מערכות הגנה 161

פרק כ: מבוא למערכות הגנה 163

פרק כא: מערכת ההגנה הלא-בררנית 166

פרק כב: מערכת הגנה בררנית הלא-ייחודית 169

פרק כג: מערכת ההגנה הייחודית — מערכת החיסון 178

פרק כד: פעילות מערכת ההגנה הייחודית 192

פרק כה: חסינות וחיסון — יישום הידע בחיי יום יום 202

נספחים 211

נספח 1: תאי הדם באדם 213

נספח 2: מחלת הליגיונרים — תרגיל מסכם 215

נספח 3: מפות מושגים מהן? כיצד משתמשים בהן? 221

לקריאה נוספת 223

רשימת מקורות ומקורות עליהם התבססו איורים 225

כתובות של אתרים ברשת 226

מילון מונחים 228

אינדקס 240

מבוא

בספר זה יוצגו ויילמדו היבטיה השונים והמגוונים של המיקרוביולוגיה.
המיקרוביולוגיה (Microbiology) היא ענף של הביולוגיה העוסק במיקרואורגניזמים.

מיקרואורגניזמים (Microorganisms; מִיקְרוֹ=קטן מאוד; אוֹרְגָנִיזְמִים=יצורים) — כינוי לכלל היצורים הזעירים שניתן לראותם רק בעזרת מיקרוסקופ.

בין המיקרואורגניזמים כלולים יצורים בעלי תכונות שונות, אשר המשותף לכולם הוא גודלם הזעיר. ביניהם: **חיידקים, פטריות** קטנות כמו שמרים, **אצות** זעירות **ויצורים חד-תאיים** כגון האמבה והסנדלית (איור 1). מרבית המיקרואורגניזמים הם יצורים חד-תאיים המתקיימים כבודדים או בצברים, יש גם מיקרואורגניזמים החיים במעין מרבדים בבתי גידול מימיים.

איור 1: מגוון מיקרואורגניזמים (* מיקרומטר = אלפית המילימטר)

המיקרואורגניזמים העיקריים שנתמקד בהם בספר הם **חיידקים** (Bacteria). השם "בַּקְטֶרְיוֹת" ניתן ליצורים קטנים אלו ב-1838. מקור השם "בקטריה" בלשון היוונית, ופירושו "מקלות קטנים", משום שכך נראו החיידקים לחוקרים הראשונים שצפו בהם. השם העברי חיידק — פירושו חַי-דַק.

אצל רבים מאתנו רווחת הדעה שחיידקים, נגיפים ומיקרואורגניזמים אחרים הם מזיקים הגורמים מחלות לבני אדם, לבעלי חיים ולצמחים. הדימוי של מיקרואורגניזמים בכלל ושל חיידקים בפרט כמזיקים נכון חלקית בלבד, למעשה רק כ-1% מאלפי המינים הידועים של מיקרואורגניזמים גורמים למחלות. למעשה **ללא מיקרואורגניזמים לא היו יכולים להתקיים חיים על פני כדור הארץ.**

ללא מיקרואורגניזמים לא היו מתרחשים תהליכים חיוניים רבים, כגון: עיכול תאית על ידי מעלי גירה, פירוק גופם של יצורים מתים לא היה מתאפשר והם היו מצטברים על פני כדור הארץ, וכך היה נמנע מיחזור החומרים בטבע. חומרים חיוניים לא היו זמינים ובעקבות זאת חברות ואוכלוסיות רבות של יצורים לא היו מתקיימות.

בנוסף לתהליכים הטבעיים המתקיימים על ידי מיקרואורגניזמים, גם רבים מהתהליכים התעשייתיים לא היו מתקיימים בלעדיהם, למשל: הכנת לחם, מוצרי חלב, יין, בירה ותרופות אנטיביוטיות.

תפוצתם של מיקרואורגניזמים: על פי עדויות מתקופות קדומות מיקרואורגניזמים הם בין היצורים הקדומים ביותר על פני כדור הארץ, ותפוצתם רחבה מאוד, הרבה יותר מאשר תפוצתם של יצורים אחרים. למעשה ניתן למצוא מיקרואורגניזמים, בעיקר חיידקים, **בכל מקום**. אילו ניתן היה להצטייד ב״משקפי קסם״ ולהבחין במיקרואורגניזמים שמסביבנו, היינו נדהמים מן הכמויות העצומות שלהם שהיינו מגלים בכל מקום. מיקרואורגניזמים מצויים בקרקע, במים, מפוזרים באוויר על גבי גרגרי אבק וחלקיקים אחרים. הם נפוצים על פני כדור הארץ באזורים שעד לפני שנים מעטות לא שיערו שיכולים להתקיים בהם חיים. למשל: ניתן למצוא חיידקים במעמקי הים החשוכים, במעיינות של מים רותחים, בימות מלוחות כמו ים המלח, בקרחונים ועוד. מיקרואורגניזמים מצויים על פני המזון שלנו, על פני גופנו ובתוכו.

לא יאומן: בגופו של אדם ממוצע מתקיימים מיקרואורגניזמים במשקל של כ-1 ק״ג. משקל זה מתקבל מהימצאותם של כ-10^{14} תאי מיקרואורגניזמים, שהם פי 10 ממספר תאי הגוף (10^{13})!

מבט היסטורי

גילוי חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים

ההתקדמות המדעית תלויה בדרך כלל בהתפתחות הטכנולוגיה. גילוי המיקרואורגניזמים שעל קיומם נודע לאדם רק במאה ה-17, התאפשר לאחר פיתוח המיקרוסקופ הפשוט שבאמצעותו ניתן היה לראות אותם לראשונה. פיתוח אמצעים משוכללים יותר מאפשר כיום גילויים ושימושים רבים במיקרואורגניזמים.

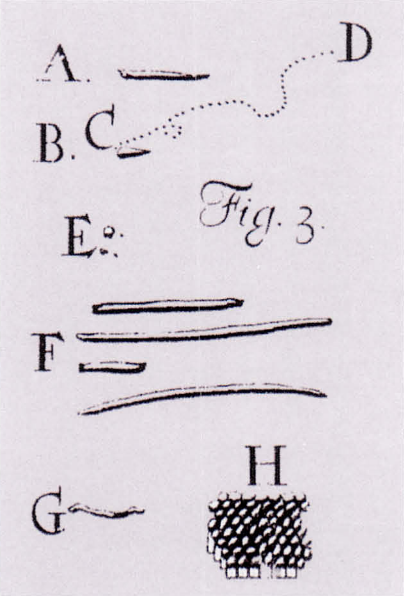
במבוא יתוארו השלבים העיקריים בהתפתחות מדע המיקרוביולוגיה עד ימינו.

הסוחר ההולנדי אַנטוֹני וַן לֶוונהוֹק 1723-1632 (Antony van Leeuwenhoek) היה חוקר חובב ועסק בתצפיות במיקרוסקופ שפיתח. הוא שלח ב-7 ספטמבר 1679 לחברה המלכותית בלונדון את אחד התיעודים המוקדמים ביותר על גילויים של מיקרואורגניזמים:

״אדוני, במרחק מה מעירי מצויה ימה פנימית, אשר קרקעיתה ביצתית. בחורף צלולים מימיה, אך בקיץ הם הופכים לבנבנים... במים אלה מצויים דגים לרוב והם טובים למאכל. בעוברי זה לא מכבר על פני ימה זו, נשבה רוח קלה, והמים נגלו לעיני כפי שתארתים זה עתה. נטלתי מעט מהמים בכלי זכוכית ובדקתים למחרת היום. בדיקתי העלתה כי במים מתנועעים חלקי קרקע וכן כמה מקלות קטנים ירקרקים... וביניהם

זעו נעו בעלי חיים זעירים רבים. חלקם היו עגולים, חלקם מאורכים, צורתם וצבעם של בעלי חיים אלה היו שונים ומגוונים... תנועתם של רבים מהם מהירה עד מאוד והתנהלה בכיוונים שונים: למעלה, למטה וגם סחור-סחור... אני מודה ומתוודה: התפעלותי לא ידעה גבול! לדעתי, כמה מיצורים זעירים אלה היו קטנים אלף מונים מהיצורים הקטנים ביותר שראיתי עד כה!"

הסוחר ון לוונהוק היה מלטש עדשות מומחה, שסקרנותו לא ידעה גבולות. הוא הראשון שהצליח להבחין ולדווח על מיקרואורגניזמים, ביניהם חיידקים, באמצעות העדשות ושיטות התצפית שפיתח ולדווח עליהם. הוא הרבה בתצפיות ובדק במיקרוסקופ שלו טיפות מים שלקח ממקורות שונים, חומר שלקח מפיו ומהפרשות גופו. בכל הדגימות שלקח ראה יצורים זעירים בעלי צורות שונות המתרוצצים ונעים בלי הרף בתוך המים. ון לוונהוק מציין, שמכל פלאי העולם שראה וחקר במשך שנות חייו הארוכות, היצורים הזעירים שגילה הרשימו אותו ביותר. הוא המשיך לדווח על תגליותיו לחברה המלכותית בלונדון וצירף למכתבים ציורים וסרטוטים שבהם תיאר את היצורים כמקלות, ככדורים וכסלילים (איור 2). האיורים שלוונהוק צייר מבהירים לנו שהוא אכן ראה חיידקים.



איור 2: רפרודוקציה של ציורי חיידקים שנעשו על ידי ון לוונהוק והודפסו על ידי החברה המלכותית של לונדון ב-1665.

במשך כמאתיים שנה לאחר גילוי החיידקים על ידי ון לוונהוק הם נשארו נושא להתעניינותם של סקרנים בלבד. אנשי המדע לא הקדישו להם תשומת לב ולא ייחסו להם חשיבות. רק במחצית השנייה של המאה ה-19 החלו החוקרים להבין את התפקידים החשובים של המיקרואורגניזמים כגורמי מחלות וכמשתתפים בתהליכים ביולוגיים, ובאותה תקופה גם החל המחקר המעמיק בתחום זה.

בתקופה זו התפתחו בו-זמנית שני תחומים (שתי אסכולות) של המיקרוביולוגיה:

א. **מיקרוביולוגיה רפואית** — חקר תפקידם של חיידקים כמחוללי מחלות.

ב. **מיקרוביולוגיה אקולוגית** — חקר מיקרואורגניזמים במקומות גידולם הטבעי והגורמים לשינויים באזורי גידולם. האסכולה האקולוגית התפתחה לאט יותר מן הרפואית. למעשה רק בסוף המאה ה-20 יש לה "פריחה" מחודשת שהתעוררה יחד עם ההתעניינות הרבה בכל הנוגע להבנת תהליכים המתרחשים בסביבה והשלכותיהם על איכותה.

התחום הרפואי התקדם במהירות רבה, בעיקר עקב החשיבות הגדולה של תוצאות המחקרים בתחום לחיי היומיום. מדענים החלו להבין שמיקרואורגניזמים בכלל וחיידקים בפרט הם הגורמים **למחלות** רבות. בתקופה זאת אף הבינו החוקרים שניתן **לחסן** בני אדם ובעלי חיים מפני מחלות שונות. למעשה התחום הרפואי של המיקרוביולוגיה, כולל ההיבטים היישומים של חיסון וריפוי, "גנב את ההצגה" מהתחומים האחרים של מדע המיקרוביולוגיה למשך שנים רבות, ובתחום זה הושקעו מרב המשאבים.

רוברט קוך

המדענים הבולטים ביותר במחצית השנייה של המאה ה-19 היו לואי פסטר (Louis Pasteur) 1895-1822 ורוברט קוך 1910-1843 (Robert Koch).

קוך תרם רבות למדע המיקרוביולוגיה, בעיקר בתחום הרפואי, כמה מתרומותיו הן אלו:

– הוא הוכיח שהגורמים למחלות רבות הם חיידקים. קוך פיתח שלבי עבודה שאפשרו להראות את הקשר בין חיידקים מסוימים לבין מחלות מסוימות. הוא הראה, למשל, שחיידקי השחפת (Mycobacterium tuberculosis) הם הגורמים למחלת השחפת (ראו חלק 6).

– קוך פיתח שיטות עבודה שהיוו בזמנו פריצת דרך, בעיקר השיטה לגידול חיידקים באופן מבודד (כלומר גידול כל סוג חיידקים בנפרד, ראו חלק 2). שיטה זו מאפשרת עד היום לבחור את סוג המיקרואורגניזם שאתו מעוניינים לעבוד ואת התנאים לגידולו.

השיטות לגידול ולבידוד מיקרואורגניזמים נתנו בידי מדענים את הכלים הבסיסיים שאפשרו את התפתחות מדע המיקרוביולוגיה ואת ההתפתחות בתחומי הרפואה והתעשייה, כפי שהם ידועים עד היום.

פסטר היה אחד המדענים הגדולים של כל הזמנים, עבודתו מהווה תרומה להבנת הביולוגיה הכללית, היישומית והרפואית. כמה מהמחקרים שערך וישומיהם נסקרים בפרקי הספר השונים. כאן נביא כמה דוגמאות:

א. תגליות פסטר בתחום הביולוגיה הכללית והיישומית

– כבר ב-1857 גילה פסטר ש**שמרים** (פטריות חד-תאיות) מעורבים בתהליך התסיסה והופכים מיץ ענבים ליין באמצעות תהליך התסיסה. גילוי זה חולל מהפכה בהתפתחות תחומי הביוכימיה, הביוטכנולוגיה, הגנטיקה והביולוגיה המולקולרית ותרם רבות גם ליישומים בתעשייה (ראו חלק 4).

– פסטר הראה שלא מתקיימת בריאה ספונטנית של מיקרואורגניזם (ראו קטע "מעניין לדעת" בהמשך).

– חלק ממחקריו ענו על בעיות מעשיות שהתעוררו בצרפת בתחומי התעשייה והחקלאות. למעשה הוא הציל את חקלאי צרפת פעמים:

1. הצלת תעשיית היין – ב-1866 נפגעה תעשיית היין המפורסמת של צרפת, ותוצרתה נפגמה. פסטר נקרא לסייע להציל את תעשיית היין. תוך כדי מחקריו הוא גילה ש**חיידקים** הם אלו שגרמו להחמצת היין ולקלקולו. מצוייד במיקרוסקופ הצליח פסטר לאבחן מהו יין טוב שיש בו שמרים בלבד, ומהו יין שהחמיץ ורוחשים בו חיידקים רבים. פסטר הראה, שעל ידי חימום היין בטמפרטורה של 60^0C במשך 20 דקות אפשר להיפטר מן החיידקים בלי לפגוע בטיב היין. תהליך זה של חימום מקובל עד היום בתעשיות מזון רבות ולצרכים רפואיים ונקרא **"פִּיסְטוּר"**, על שמו של פסטר. קשה לתאר כיום את תעשיית המזון ללא תהליך הפיסטור (ראו חלק 2: גידול חיידקים).

2. הצלת תעשיית המשי – פסטר נקרא להציל גם את תעשיית המשי בדרום צרפת. זחלי פרפר המשי הפסיקו לטוות קורי-משי מסיבה לא מובנת. משפחות המגדלים היו צפויות לחרפת רעב. אחרי שש שנים של מחקר מאומץ גילה פסטר את הטפיל הגורם למחלה ואת האופן שבו ניתן לזהות ביצים נגועות ולבודד אותן. כאשר מפרידים ביצים נגועות מביצים נקיות מגורם המחלה אפשר לגדל דורות חדשים של זחלים בריאים.

ב. תגליות פסטר בתחום החיסון:

פסטר הראה כי ניתן להכין תרכיבי חיסון באופן מבוקר ולחסן אוכלוסיות של בעלי חיים ובני אדם (פירוט בנושאי החיסון ראו חלק 7).

1. פיתוח החיסון נגד הכולירה של תרנגולות – פסטר ידע מניסויו בחקר המחלה שהזרקת תרבית חדשה (טרייה) של גורם המחלה גורמת לתרנגולות מחלה המסתיימת במוות. אולם דבר זה לא קרה, כאשר הזריק לתרנגולות תרבית "ישנה" שנשארה במקרה זמן ממושך במעבדה. הוא גילה, שכאשר הזריק תרבית טרייה, הגורמת מוות לתרנגולות בריאות, לגופן של התרנגולות שהוזרקה להן קודם לכן תרבית "ישנה", הן לא מתו. פסטר גילה דרך לחסן את התרנגולות ולמנוע מהן הידבקות בגורם המחלה. עקרון זה מהווה את הבסיס להכנת תרכיבי חיסון הנהוגים עד היום.

2. פיתוח חיסון נגד כלבת – על סמך הניסיון שנרכש לגבי החיסון נגד מחלת הכולירה של התרנגולות ונגד מחלות אחרות, הצליח פסטר לחסן אנשים שננשכו על ידי בעלי חיים נגועים בכלבת. נמצא שכאשר החיסון ניתן סמוך מאוד למועד הנשיכה, הוא יעיל מאחר שהגוף מתגונן בפני המחלה לפני שהיא מתפרצת.

מענין לדעת!

בריאה ספונטנית - בעד ונגד

על פי עדויות בכתב ידוע לנו, כי במשך יותר מ-2000 שנה, מאז ימיו של הפילוסוף היווני אריסטו ועד למאה ה-19, האמינו רוב האנשים, כולל המלומדים שביניהם, **בבריאה ספונטנית** כלומר: יצורים חיים נוצרים מחומר דומם. רבים סברו שזבובים נוצרים מבשר מקולקל, עכברים נוצרים מסחבות ואשפה, ודגים וצלופחים מן הבוץ שבמעמקי הים. במהלך השנים נעשו נסיונות להפריך אמונה זאת, אך היא לא הופרכה כליל עד למחצית השנייה של המאה ה-19. בימיו של פסטר כבר הגיעו מדענים רבים למסקנה שבעלי חיים אינם נוצרים בבריאה ספונטית, אך מסקנה זו עדיין לא כללה את המיקרואורגניזמים.

האקדמיה הצרפתית למדעים הציעה ב-1862 פרס למז״עו שיכריע בסוגיה האם יצורים חיים, כולל מיקרואורגניזמים, נוצרים בבריאה ספונטנית. נערכו ניסויים שונים על ידי המצדדים בבריאה הספונטנית ועל ידי המתנגדים לכך.

פסטר ביצע בעקבות ההצעה לפרס סדרת ניסויים מפורסמים שבהם **הראה** ש**מיקרואורגניזמים אינם נוצרים בבריאה ספונטית**, והוא זכה בסופו של דבר בפרס.

נתאר בקצרה את הניסוי אשר שכנע את הקהילייה המדעית שאכן **אין בריאה ספונטנית.**

הנחות היסוד של פסטר היו אלו:

א. מיקרואורגניזמים מצויים באוויר, והם מתפתחים כאשר יש תנאים מתאימים לגידולם.

ב. מיקרואורגניזמים מתים בחימום.

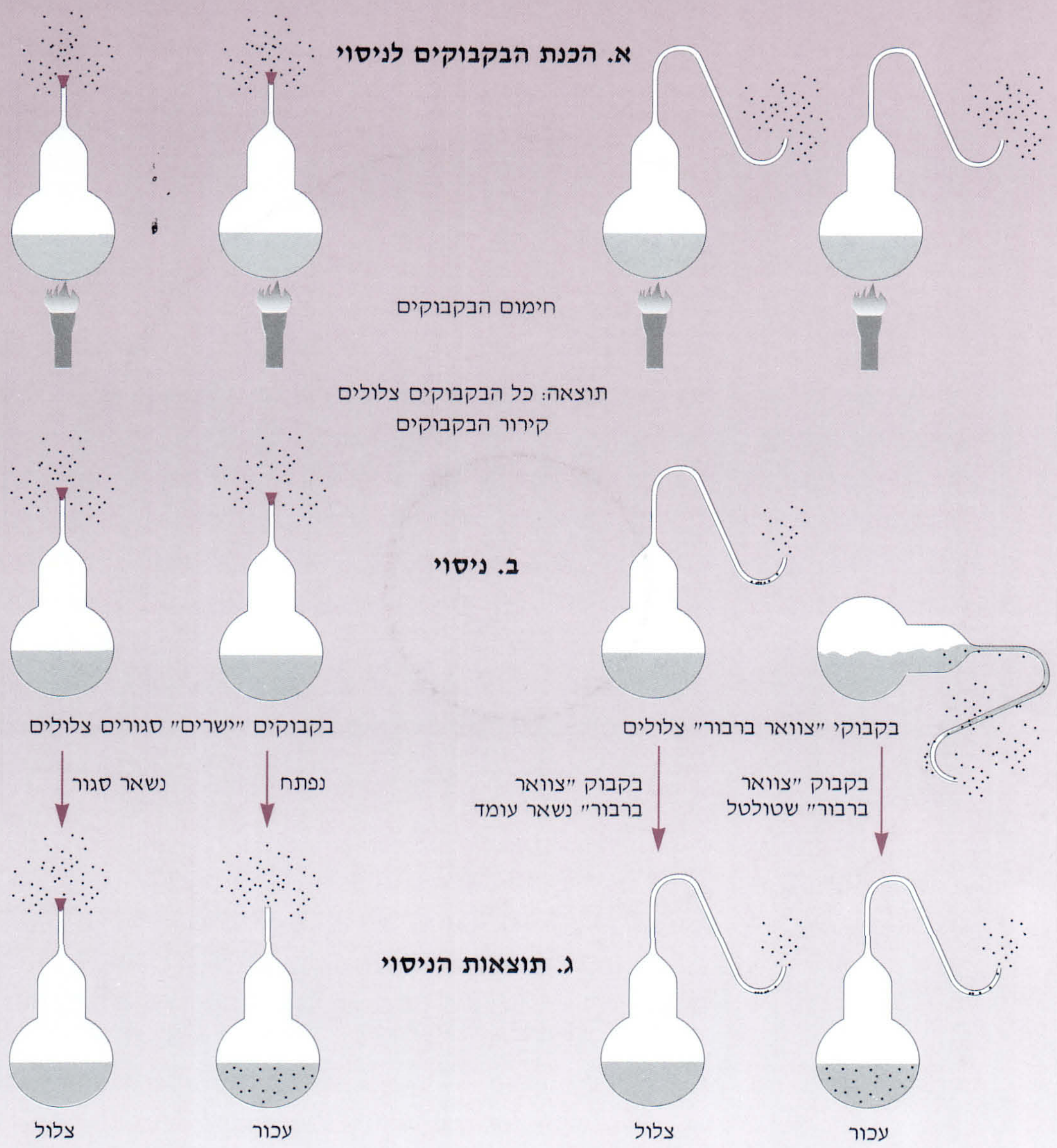
לעריכת ניסויים שיאפשרו לו לאשש את טענתו הכין פסטר כמה בקבוקים שהכילו מצע מזון מזין המתאים לגידול מיקרואורגניזמים.

לואי פסטר

לבקבוקים היו שתי צורות (איור 3):

1. בקבוקים בעלי צוואר ארוך וישר — "ישרים".
2. בקבוקים שצווארם כצוואר הברבור.

עקבו אחרי שלבי הניסוי המתוארים באיור 3:



איור 3: ניסוי פסטר להפרכת רעיון הבריאה הספונטנית

מערך הניסוי (איור 3.א ו-ב):

— פסטר חימם את כל הבקבוקים המלאים במצע מזון (צלול), כדי שכל המיקרואורגניזמים החיים שהיו מלכתחילה בכלי יומתו. אחר כך קירר את הכלים (איור 3.א).

הבקבוקים הישרים חולקו לשתי קבוצות: חציים נשארו סגורים וחציים היו פתוחים לאוויר. הבקבוקים בעלי צוואר הברבור נשארו כולם פתוחים. מחציתם הושארו במקומם כמות שהם, ומחציתם טולטלו כך שהמצע שבתוכם **בא במגע עם אזור הכיפוף** שבצוואר הבקבוק (איור 3.ב).

תוצאות הניסוי (איור 3.ג):

— בבקבוקים בעלי הצוואר הישר שנשארו סגורים לא התפתחו מיקרואורגניזמים — המצע נשאר צלול*.

— בבקבוקים בעלי הצוואר הישר שאותם פתחו התפתחו מיקרואורגניזמים — המצע הפך עכור**.

— בבקבוקים בעלי צוואר ברבור שלא טולטלו, לא התפתחו מיקרואורגניזמים — המצע נשאר צלול.

— בבקבוקים בעלי צוואר ברבור שטולטלו התפתחו מיקרואורגניזמים — המצע הפך להיות עכור.

הסבר התוצאות:

בבקבוקים הישרים הסגורים לא מתאפשרת חדירת מיקרואורגניזמים מהאוויר, ובמצע המזון לא התפתחו מיקרואורגניזמים.

לתוך הבקבוקים הישרים הפתוחים נפלו מיקרואורגניזמים מהאוויר שהתרבו במצע.

בבקבוקים בעלי צוואר הברבור, עקב המבנה המיוחד שלהם, שקעו המיקרואורגניזמים מהאוויר החיצוני באזור הכיפוף של הצוואר, ולא הגיעו למצע הגידול שנשאר צלול.

בבקבוקים בעלי צוואר הברבור שאותם טלטלו. מצע המזון הגיע עד לאזור הכיפוף שבצוואר הברבור, שם שקעו המיקרואורגניזמים מן האוויר. באופן זה הגיעו מיקרואורגניזמים למצע המזון והתרבו בו.

מהן **המסקנות** שניתן להסיק מתוצאות הניסוי?

— באוויר נישאים חלקיקים שונים ובתוכם גם מיקרואורגניזמים, הם מתרבים רק כאשר הם באים במגע עם מצע המתאים לגידולם.

— **מיקרואורגניזמים אינם מתפתחים באופן ספונטני,** אלא רק ממיקרואורגניזמים אחרים. הראיה לכך: רק בבקבוקים שבאו במגע ישיר עם המיקרואורגניזמים שבאוויר (הבקבוקים הישרים הפתוחים ובעלי צוואר הברבור שטולטלו) התרבו מיקרואורגניזמים במצע הגידול.

מעניין לציין שבמכון המדעי על שם פסטר בפריס עדיין שמורים הבקבוקים שבהם ביצע פסטר את הניסויים המקוריים ומצע המזון בהם עדיין צלול.

ניסוי זה של פסטר וניסויים נוספים שהוא ומדענים אחרים ערכו הביאו למסקנה הסופית של שלילת הרעיון של בריאה ספונטנית בכל היצורים החיים.

---

* מצע צלול — הוא מצע מזון נוזלי המתאים להתפתחות מיקרואורגניזמים, אך לא התפתחו בו מיקרואורגניזמים, הוא סטרילי.

** מצע עכור — הוא מצע שהתפתחו בו מיקרואורגניזמים והוא נראה עכור.

הגילויים וההתפתחויות **בענף האקולוגי של המיקרוביולוגיה:** מחקרים נערכו בראשותם של החוקרים סרגיי וינוגרדסקי 1953-1856 (Sergei Winogradsky) הרוסי ומרטינוס ביירינק 1851-1931 (Martinus Beijerick) ההולנדי, אך התעלמו מהגילויים שלהם במשך שנים רבות. הסיבות לכך נבעו מחוסר הכרה בחשיבותו של תחום זה ומהיעדר תקציבים ליישום תוצאות מחקריהם. רק במחצית השנייה של המאה העשרים החל תחום זה להתפתח שוב וזאת מן הסיבות הבאות:

– התעניינות גוברת בבעיות של זיהום סביבתי

– משבר האנרגיה והמזון בעולם

– פיתוחן של שיטות מדעיות חדשות המאפשרות חקירה של מיקרואורגניזמים במקום גידולם הטבעי.

הבנת תפקידם של חיידקים במיחזור חומרים בטבע אפשרה להבין טוב יותר כיצד ניתן בעזרתם לסלק ולמחזר פסולת, לטהר מי ביוב, להפיק אנרגיה ולנצל ביעילות מיקרואורגניזמים בתעשיות שונות, כולל תעשיות מזון (ראו חלק 4).

ומה באשר לימינו? לאן מועדות פניה של המיקרוביולוגיה כיום?

פענוח הצופן הגנטי* בשנות החמישים של המאה העשרים קידם את התפתחותה של של הביולוגיה המולקולרית. התפתחות זו הביאה לפענוח הגנום** של יצורים שונים, החל בגנום של חיידקים מסוגים שונים וכלה בפענוח הגנום האנושי.

חיידקים הם מהאורגניזמים השימושיים ביותר במחקר בתחום הביולוגיה המולקולרית וכן בהיבטים הישומיים שלה, דהיינו בהכנת מוצרים מסוגים שונים בעזרת הנדסה גנטית. בתחומים רבים של הייצור התעשייתי יש כיום תרומה רבה של ההנדסה הגנטית ושימוש בחיידקים ובמיקרואורגניזמים אחרים (ראו חלק 4).

המודעות הגוברת לשמירה על איכות הסביבה ולהבנת תרומתם של חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים לכך, הביאה להתפתחות רבה גם בתחום זה, בהיבטים יישומים כמו טיהור שפכים, ניקוי כתמי דלק, תחומי חקלאות מגוונים ועוד (ראו חלק 3).

האמנם תם עידן המחלות הזיהומיות***? במאה ה-20 חלו פריצות דרך משמעותיות בתחום הריפוי והמניעה של מחלות. מצד אחד גילוי ופיתוח תרופות אנטיביוטיות שסייעו בעיקר בריפוי מחלות הנגרמות על ידי חיידקים, ומצד אחר התפתחויות בהכנה ובהפצה של תרכיבי חיסון.

---

* צופן גנטי (קוד גנטי) – שלשות בסיסים (קודונים) ב-DNA או ב-RNA המתורגמות לחומצות אמיניות המרכיבות חלבונים.

** גנום – מכלול התכונות הגנטיות של תא או של יצור.

*** מחלות זיהומיות – מחלות הנגרמות על ידי גורמים ביוטיים, בדרך כלל מיקרואורגניזמים כמו חיידקים או פטריות. המחלות מופצות בדרך כלל מיצור ליצור (אדם, בעלי חיים או צמחים).

תרכיבי החיסון פותחו בעיקר כאמצעי המאפשר מניעת מחלות הנגרמות על ידי נגיפים (וירוסים), אך גם נגד מחלות הנגרמות על ידי חיידקים (ראו חלקים 5, 6 ו-7).

התפתחויות אלו עוררו את התקווה שתם עידן המחלות הזיהומיות. אולם המציאות טפחה על פניהם של רופאים וחוקרים, כאשר התגלה שיש חיידקים העמידים נגד תרופות אנטיביוטיות ויעילות התרופות הוטלה בספק. כמו כן החלו להופיע מחלות לא מוכרות וגם מחלות שנראה היה שנעלמו הופיעו וצצו מחדש. כלומר ההתמודדות עם מחלות זיהומיות עדיין לא תמה, וכיום ברור שמדי פעם עלולות להופיע מחלות חדשות, כמו מחלת האיידס שפרצה בשנות ה-80 של המאה ה-20, והתעוררותה המחודשת של מחלת השחפת במקומות מסוימים בעולם. הסיבות להתפרצות מחלות אלו הן שונות ורובן קשורות לשינויים בדרך התנהגות האדם ולשינויים החלים בתנאי הסביבה (ראו חלק 6).

שינויים המתרחשים בכדור הארץ, מה צופן לנו העתיד?

לפי התחזיות אחד הגורמים שישפיעו בעתיד הלא רחוק השפעה משמעותית על תפוצתן של מחלות הוא התחממות כדור הארץ. כיום יש מעט מדענים המפקפקים בכך שהאטמוספירה מתחממת, ושתוצאות התחממות זו עשויות לגרום בעיות במקומות רבים בעולם. כתוצאה מכך עלולים להתרחש תהליכים שתהיה להם בעתיד השלכה על בריאות האדם, מצד אחד שינוי בתנאי הסביבה עלול לגרום להיווצרות תנאים נוחים להתרבות גורמי מחלות, ומצד אחר הוא עלול לגרום להקטנת כושר העמידות של האדם.

כמה מהשינויים הצפויים הם אלו: התחממות האוקיינוסים, המסת קרחונים שתביא להצפת יישובים המצויים קרוב לים, השתנות מיקומם של האזורים המתאימים לגידולים חקלאיים וסערות אקלימיות שיתחוללו בעוצמה רבה יותר מהמוכר כיום. כמו כן צפוייה השפעה על כמויות היבולים החקלאיים עקב יובש ובצורת באזורים מסוימים ושיטפונות והצפות באזורים אחרים. כל אלו עלולים לפגוע ביבולים ולהגביר את סכנת הרעב. במצב כזה שינויים מעין אלו עלולים להגדיל את תפוצת המחלות הזיהומיות בעולם.

תחזית שפורסמה בקיץ 2000 תחת הכותרת **"האם להתחממות כדור הארץ השפעה על בריאותנו"?** אינה ורודה. תחזית זו מתבססת על דגמים ממוחשבים המראים **שמחלות רבות יתפרצו** בעקבות השינויים שתוארו.

לדוגמה התחזית צופה התפשטות גוברת והולכת של מחלת המלריה, שהגורם לה הוא טפיל הפלסמודיום, (Plasmodium) המועבר על ידי יתוש מסוג האנופלס (Anopheles). בעקבות העלייה הצפויה בטמפרטורה ובלחות ייווצרו תנאים המתאימים לריבוי יתושים, ולכן צפויה הפצת המחלה במקומות שבהם היא נשכחה זה מכבר או שלא הייתה קיימת בהם כלל.

כבר נמצאו סימנים מוקדמים לכך שהניבוי של הדגם שהוכן במחשב אכן מציאותי. לדוגמה: התפרצות המחלה הנגרמת על ידי "נגיף מערב הנילוס" (West Nile virus) המועבר על ידי יתושים, הנפוץ באזורים שונים באפריקה. לראשונה דווח על התפרצות המחלה בארה"ב לפני מספר שנים, וגם בארץ הפילה המחלה קורבנות בקיץ 2000 (ראו חלק 6).

לעומת התחזית הקודרת על התפשטות יתושים והמחלות שהם מעבירים, עשויה לצמוח גם תועלת מן ההתחממות, למשל: תנאי הסביבה החדשים שייווצרו לא יתאימו לכל גורמי המחלות, וכך צפויה גם הקטנת אוכלוסיות של מזיקים שונים. בנוסף, אין להתעלם מכך שבמשך השנים חל

שיפור באיכות החיים בארצות רבות. שינויים אלו מתבטאים, בין השאר, בתזונה מאוזנת ובשמירה על רמת היגיינה נאותה. כמו כן יש פתרונות מדעיים ואחרים לבעיות הצצות חדשות לבקרים. יש לקוות שכל אלה יאפשרו להתמודד עם הבעיות הצפויות ולמצוא להן פתרונות.

לסיכום

במבוא זה התייחסנו לכמה מן התחומים המרכזיים שבהם עוסקת המיקרוביולוגיה וסקרנו כמה מציוני הדרך ההיסטוריים שהביאו להתפתחות התחומים השונים של מדע זה. כן תארנו בקצרה את חשיבותה של המיקרוביולוגיה כיום, הן מן היבט המחקרי והיישומי והן מן ההיבט הרפואי. נושאים אלו ואחרים מוצגים בהרחבה בחלקי הספר השונים.

מבט היסטורי

מתולדות המחקר במיקרוביולוגיה - ציוני דרך

אַנטוֹני ון לֶוונהוֹק 1723-1632 (Antony van Leeuwenhoek) סוחר אריגים מהולנד שתחביבו היה ליטוש עדשות ובדיקת עצמים שונים, בעזרתן גילה לראשונה מיקרואורגניזמים ותיאר אותם. על תצפיותיו ותגליותיו ידוע לנו מהדיווחים ששלח לחברה הבריטית המלכותית.

אדוארד ג'נר 1823-1749 (Edward Jenner) רופא כפרי מאנגליה שפיתח חיסון נגד אבעבועות שחורות. בעקבות תצפיותיו בנשים שחלבו פרות שהיו נגועות במחלת האבעבועות של הפרות, נוכח שהנשים לא נדבקו באבעבועות שחורות. מכך ג'נר הסיק שהמגע עם הפרות הנגועות חיסן את הנשים מפני המחלה. הוא יישם את מסקנותיו מהתצפיות ופיתח חיסון נגד אבעבועות שחורות, שנלקח מפרות והוזרק לבני אדם, ואכן הוכח כיעיל בהגנה כנגד המחלה (ראו גם חלק 7).

לואי פסטר 1895-1822 (Louis Pasteur) הגיע לממצאים חשובים בתחום המיקרוביולוגיה ביניהם:

— שלילת הבריאה הספונטנית של מיקרואורגניזמים.

— הוכחת העובדה שתאים חיים (שמרים) הם אלו המבצעים את תהליך התסיסה והם חיוניים לתהליכים מסוימים כמו הכנת יין ולחם.

— פיתוח שיטת הפיסטור — חימום המאפשר המתת חיידקים ושמירת איכות המוצר. בשיטה זו הצליח להציל את תעשיית היין בצרפת.

— זיהוי הגורם למחלתם של זחלי המשי. בתגלית זו הצליח להציל את תעשיית המשי בצרפת.

— פיתוח חיסונים נגד כמה מחלות: כלבת, כולירה של תרנגולות וגחלת (Antrax) — מחלה הפוגעת בעיקר בבקר ובצאן, אך גם בבני אדם (ראו גם: מבוא וחלקים 4, 6 ו-7).

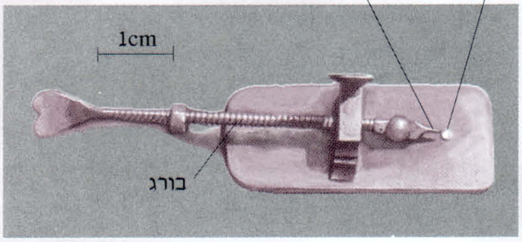
רוֹבֶּרְט קוֹך 1910-1843 (Robert Koch) הוכיח שמיקרואורגניזמים הם גורמי מחלות, גילה את הקשר בין מיקרואורגניזמים לבין מחלות, וקבע כללים להוכחת קשר זה. הוא פיתח שיטות עבודה

עם מיקרואורגניזמים מבודדים, שאפשרו פריצת דרך במדע זה. כמו כן הוא בודד וזיהה את חיידק הגחלת ואת חיידק השחפת (ראו גם חלק 6).

איליה מצ'ניקוף 1916-1845 (Ilya Metchnikoff) הראה שתאים בלענים הם חלק בלתי נפרד ממערכת ההגנה של הגוף בפני מיקרואורגניזמים החודרים לתוכו (ראו גם חלק 7).

המדענים סרגיי **וינוגרדסקי** הרוסי 1953-1856 (Sergei Winogradsky) **ומרטינוס ביירניק** ההולנדי 1931-1851 (Martinus Beijeric) הראו את חשיבות המיקרואורגניזמים למיחזור חומרים בסביבה, כמו מחזור החנקן (ראו גם חלק 3).

המדענים **מרטינוס ביירניק** 1931-1851 (Martinus Beijerick) **ודימיטרי איבנובסקי** ב-1892 (Dimitri Iwanowski) זיהו כל אחד במעבדתו (בלי שאחד ידע על ממצאיו של האחר) את הנגיף הראשון — את נגיף "מוזאיקת הטבק" (התוקף צמחי טבק), ובכך למעשה הניחו את הבסיס המדעי למחקר ולגילוי נגיפים רבים (ראו גם חלק 5).



מודל של מיקרוסקופ זעיר מתקופתו של לוונהוק

1 המגוון המופלא של עולם המיקרואורגניזמים

חלק 1 - תוכן העניינים

פרק א: מיקרואורגניזמים ומקומם בעולם החי 23

א.1. פתיחה 23

א.2. הרחבה: מיון — מדוע זה חשוב וכיצד ממיינים? 24

א.3. עולם של שני טיפוסי תאים 26

א.4. הרחבה: פעולות החיים היסודיות 29

א.5. גילוי שהביא למהפכה בהבנת טבעם של היצורים השונים — מעולם של שתי על-ממלכות לעולם של שלוש על-ממלכות 30

א.6. הרחבה: הקבוצות העיקריות של הארכיאה 32

א.7. מיון עולם היצורים החיים — סופי לעת עתה.... 33

פרק ב: המגוון של תכונות החיידקים האמיתיים - הבקטריה 34

ב.1. פתיחה 34

ב.2. מיון תכונות החיידקים האמיתיים — הבקטריה 34

ב.1.2. תכונות מבנה 34

ב.2.2. תכונות ביוכימיות ופיזיולוגיות הקשורות למבנה תא החיידק 37

ב.3.2. תכונות ביוכימיות ופיזיולוגיות הקשורות לפעילויות חיידקים 38

ב.3. הרחבה: תזונה והפקת אנרגיה 40

ב.4. דרכים להפקת אנרגיה בתאי חיידקים 41

ב.5. מיון היצורים החיים לפי מקורות הפחמן ומקורות האנרגיה שבעזרתם הם בונים את גופם 43

ב.6. הרחבה: שיטת זיהוי אימונולוגית של חיידקים 45

ב.7. הרחבה: מיקרואורגניזמים חד-תאיים אאוקריוטים 46

פרק א

מיקרואורגניזמים ומקומם בעולם החי

א.1. פתיחה

"וכל אשר יקרא-לו האדם נפש חיה הוא שמו. ויקרא האדם שמות לכל-הבהמה ולעוף השמים ולכל חית השדה.." בראשית, פרק ב פסוקים יט-כ.

בעולם חיים מיליוני מינים של יצורים. תחילה למד האדם להכיר צמחים ובעלי חיים בסביבתו הקרובה. הוא כינה בשמות את אלו שהיוו סכנה לקיומו, שימשו לו כמזון, ככסות ואת אלו ששימשו להכנת כלים ותרופות.

החוקר השבדי לינאוס (Linnaeus) היה הראשון שהציע במאה ה-18 למיין את היצורים החיים לשתי ממלכות: צמחים ובעלי חיים. הוא גם קבע שיטה של כללים אוניברסליים למתן שמות לכל היצורים לפיה כל יצור נקרא בשני שמות לטיניים: בשם הסוג (Genus) ובשם המין (Species).

מעניין לדעת!

מין מהו?

מין — species מוגדר כקבוצת פרטים המתרבים בטבע בינם לבין עצמם ומעמידים צאצאים פוריים. לינאוס קבע את המין כיחידה יסודית למיון. המושג species נגזר מהמילה הלטינית – spec שפירושה: מראה, הופעה, צורה של משהו.

מאחר שחיידקים אינם מתרבים ברבייה מינית ההגדרה של חיידקים מתבססת על קיומם של מאפיינים משותפים ואין היא חד משמעית כמו ביצורים המתרבים ברבייה מינית. כיום נהוג לקבוע את יחסי הקרבה לפי הדמיון במבנה החומר התורשתי ולפי הרכב הבסיסים של ה-RNA הריבוזומי.

לינאוס, אבי תורת המיון המודרני, לא מצא דרך למיון המיקרואורגניזמים. עליהם הוא אמר: "הם קטנים מדיי, מעורבבים מדיי, איש לא ידע לעולם דבר לאשורו אודותם, אין לנו ברירה אלא לשייכם לממלכת התוהו ובוהו..."

איור א.1

א.2. הרחבה: מיון - מדוע זה חשוב וכיצד ממיינים?

למעשה כולנו עוסקים בחיי היום יום בזיהוי, במיון ובסיווג של דברים שונים. פעילות זאת מאפשרת לנו להתמצא טוב יותר בארון הבגדים, במזון שאנו מכינים, בספרייה הביתית, או כאשר עלינו למצוא את דרכנו בין פריטי מידע רבים כמו אלו הנמצאים במדריך הטלוויזיה, בספר הטלפונים וגם במחשב האישי שלנו.
על ידי מתן שמות מוסכמים ליצורים השונים נוצרת שפה משותפת המאפשרת לתקשר ולהחליף מידע בין העוסקים ביצורים חיים, למשל למטרות הבאות:

– כלי עזר במחקר: המיון הוא כלי חשוב לעוסקים בתחומי המחקר האקולוגי והאבולוציוני ומאפשר בחירה של יצורים לפי תכונותיהם, וכן תכנון ניסויים וניבוי תוצאותיהם.

– כלי עזר בתעשייה: המיון מאפשר איתור יצורים לפי תכונותיהם כדי לנצלם לשימוש האדם. למשל, מידע על תכונות המיקרואורגניזמים מיושם בתחומי התעשייה הביוטכנולוגית.

מכשירי עזר במיון

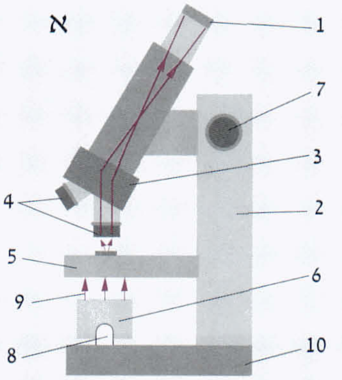
המיון הביולוגי משמש אמצעי לארגון המידע שנאסף לגבי היצורים החיים. החוקרים ממיינים את המיקרואורגניזמים באמצעות מכשירים ושיטות מעבדה. החשובים ביניהם הם אלו:

מיקרוסקופים מסוגים שונים: מיקרוסקופ האור, מיקרוסקופ האלקטרונים החודר, מיקרוסקופ האלקטרונים הסורק ואחרים – כל אלה משמשים לצפייה בתאי היצורים (ראו איור א.2).

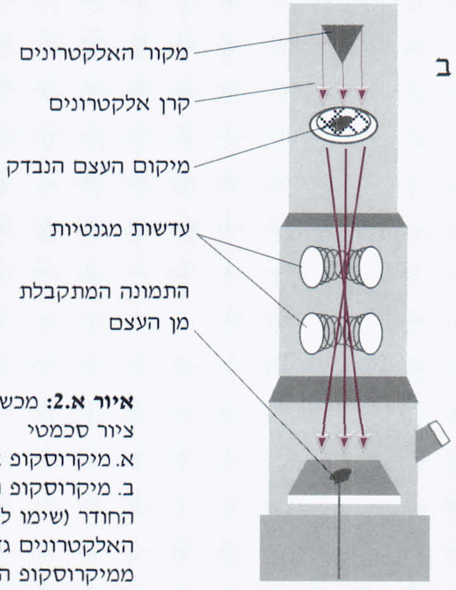
שיטות מעבדה: באמצעותן מזהים תכונות ביוכימיות של המיקרואורגניזמים השונים.

שיטות של ביולוגיה מולקולרית: מסייעות בשנים האחרונות לקבוע את המבנה המולקולרי של מולקולות שונות (בעיקר של חומצות גרעין וחלבונים).

ככל שהאמצעים משתכללים, ניתן לסווג ולמיין את היצורים החיים לפי מדדים מפורטים ומדויקים יותר. הנתונים הנאספים אודות התכונות של יצורים שונים וההחלטה מהם הקריטריונים שלפיהם ממיינים אותם מאפשרים את הכנתם של מגדירים.
אתם מכירים בוודאי מגדירים לזיהוי צמחים וציפורים. קיימים גם מגדירים שהוכנו למיונם של חיידקים. מגדיר החיידקים המקובל ביותר פותח לראשונה על ידי החוקר ברג'י (Bergey) ב-1923. במגדיר זה ממוינים החיידקים לפי תכונות רבות ובעזרתן ניתן לקבוע את זהותו של חיידק בלתי ידוע. המגדיר מתעדכן מדי כמה שנים בעקבות שכלולם של מכשירי העזר המאפשרים להוסיף קריטריונים למיון (ראו מעניין לדעת בהמשך).
רוב המידע שנאסף בתחום זה מרוכז כיום במאגרי מידע ממוחשבים שרובם נמצאים גם ברשת האינטרנט. ארגון זה של המידע מאפשר גישה נוחה ופשוטה לכל מי שמתעניין וחוקר. כאשר רוצים לזהות יצור בלתי ידוע, מזינים את המחשב בנתוניו של היצור ומשווים אותם עם המידע הנמצא במאגר.



1. עינית (אוקולר)
2. זרוע
3. תוף העדשות
4. עצמית (אובייקטיב)
5. שולחן המיקרוסקופ
6. צמצם
7. בורג כיוונון
8. מנורה
9. קרני אור
10. בסיס



איור א.2: מכשירי עזר במיון, ציור סכמטי
א. מיקרוסקופ אור
ב. מיקרוסקופ האלקטרונים החודר (שימו לב: מיקרוסקופ האלקטרונים גדול בהרבה ממיקרוסקופ האור)

מעניין לדעת!

ממגדירים מודפסים למגדירים ברשת האינטרנט

המגדיר החדש של ברג'י יצא לאור בשנת 2000 (הוא מופיע גם ברשת האינטרנט וגרסת הרשת שלו מעודכנת לעתים קרובות). הוא מכיל כיום כמה כרכים (כ-4000 עמודים) ובו מידע עדכני על חיידקים. במגדיר יש מיון לשתי על-ממלכות (החיידקים הקדומים — הארכיאה, והחיידקים האמיתיים — הבקטריה) ולממלכות של החיידקים לפי הרכב חומצות הגרעין, היחסים של הבסיסים המרכיבים את חומצות הגרעין והרכב ה-RNA הריבוזומלי.

תהליך ארגון הידע שימש את החוקרים כדי למיין את היצורים החיים לקבוצות. הקבוצות המקיפות ביותר שהיו מקובלות בתחילה על המדענים נקראו "ממלכות" (kingdoms).

תגליות חדשות בתחום המיקרוביולוגיה ופיתוח שיטות מחקר חדשות המבוססות על הביולוגיה המולקולרית* הביאו בשנים האחרונות להצעה לכנס את הממלכות לקבוצות מקיפות עוד יותר המכונות כיום "על ממלכות" (domains).

פריצת הדרך החשובה ביותר בשיטות המיון התאפשרה הודות לשימוש במיקרוסקופ האור. מיקרוסקופ האור אפשר לחוקרים במאה ה–19 לעבור משיטות מיון שהתבססו על תכונות מראה חיצוניות (שאובחנו באמצעות העין בלבד) למיון שהתבסס על תכונות פנימיות: קיום התאים ומבנם. התצפיות שנערכו באמצעות מיקרוסקופ האור הביאו מדענים להבנה שהתאים הם יחידות המבנה של כל היצורים החיים ולהכללה שנוסחה בתאוריית התא.

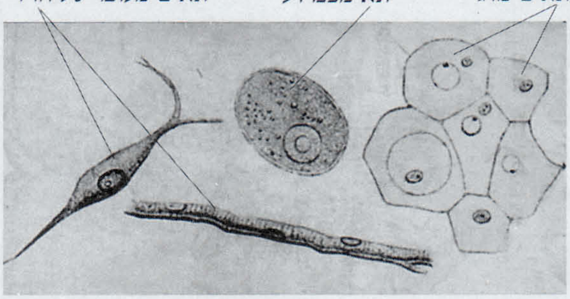
מעניין לדעת!

תאוריית התא

פגישתם של שני מדענים גרמנים, הבוטנאי שלאידן (Schleiden) 1881-1804 והזאולוג שוואן 1882-1810 (Schwann), הביאה לניסוחה של תאוריית התא שלפיה תאים הם אבני הבניין של היצורים החיים: התא והגרעין שבתוכו מהווים את יחידת המבנה המשותפת לכל בעלי החיים והצמחים.

תאוריית התא בצורתה המודרנית מבוססת על שלושה עקרונות:

1. כל האורגניזמים בנויים מתא אחד, או יותר, ובו מתרחשים תהליכי חילוף החומרים והעברת המידע התורשתי.
2. תאים הם יחידות המבנה הבסיסיות של כל האורגניזמים, היצורים החיים הקטנים ביותר בנויים מתא אחד.
3. כל תא חי מקורו בתא חי אחר שהתחלק, זאת למרות שהחיים עלי אדמות התפתחו, כמשוער, מתערובת מלחים ותרכובות אורגניות במרק הקדום**. מוצאם של החיים עלי אדמות כיום, לפי השערה זאת, מאותם תאים קדומים.



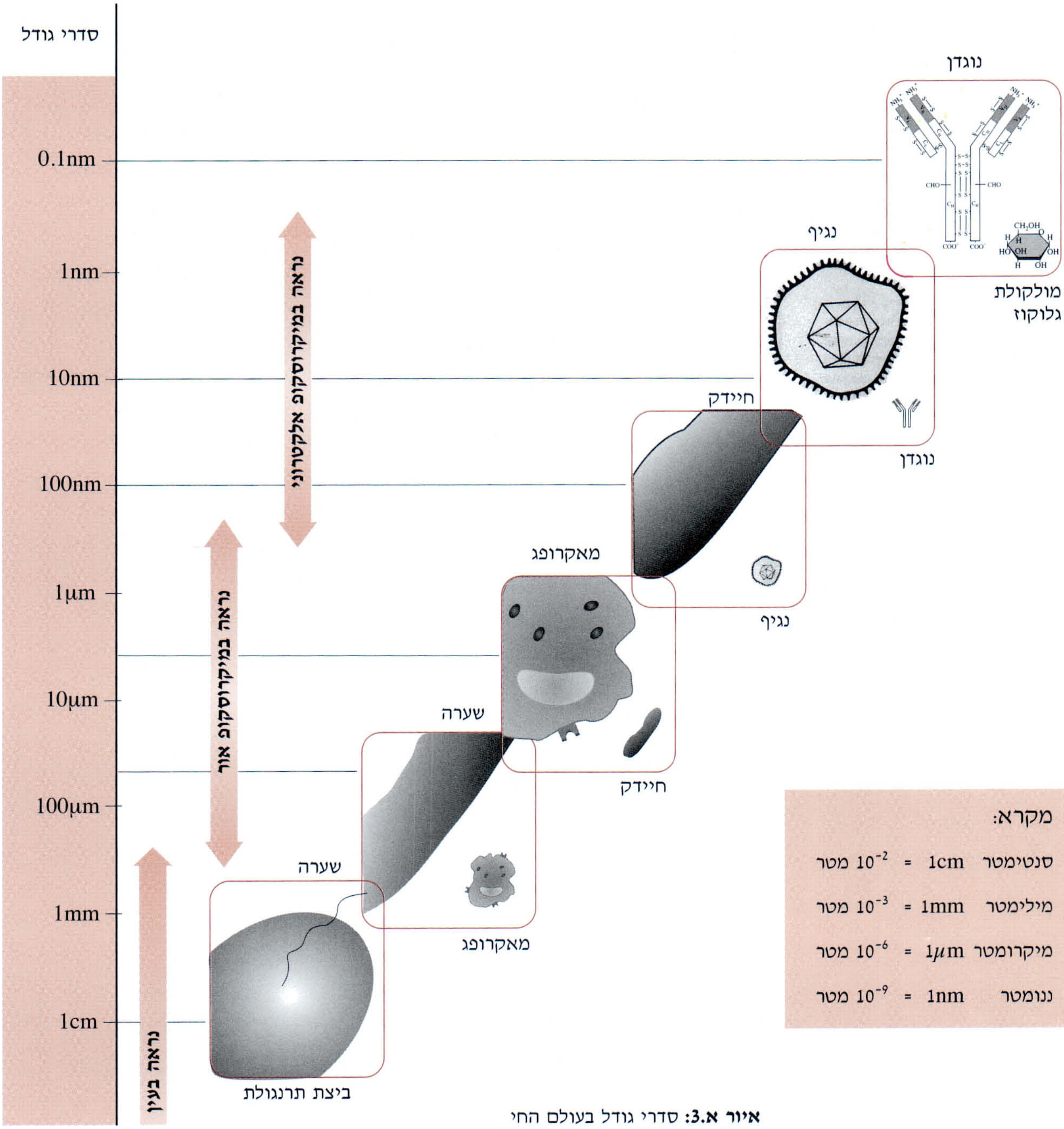
איורי תאים על פי החוקר שוואן כפי שנצפו על ידו במיקרוסקופ

* ב-1953 גילו ווטסון וקריק את המבנה המולקולרי של ה-DNA, גילוי זה שינה את הבנת הביולוגיה והביא להתפתחות הביולוגיה המולקולרית. ההתפתחויות בתחום השיטות הביוכימיות מאפשרות כיום לחוקרים לבדוק את מידת הקרבה בין יצורים על פי הדמיון של מולקולות בעלות תפקיד דומה, בעיקר חלבונים, וחומצות הגרעין (RNA ו-DNA).

** ראו בספר: "אבולוציה — אסופה" (1995) המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, פרק ג: ההיסטוריה הקדומה של החיים עלי אדמות.

א.3. עולם של שני טיפוסי תאים

באמצעות מיקרוסקופ האור הבחינו בכמה מבנים פנימיים של התאים, ובעקבות זאת ניתן היה להבחין בין תאי צמחים לתאי בעלי חיים.
הודות לפיתוח מיקרוסקופ האלקטרונים בשנות ה-50 של המאה ה-20 יכלו חוקרים להבחין גם בגופים שגודלם 0.001 מיקרומטר = 1 ננומטר, (ראו איור א.3) יכולת זאת אפשרה להבחין בפרטים של תת-המבנים העדינים ביותר, ואף להבחין בתכונות האופייניות לתאי חיידקים.



מקרא:			
סנטימטר	1cm	=	10^{-2} מטר
מילימטר	1mm	=	10^{-3} מטר
מיקרומטר	1μm	=	10^{-6} מטר
ננומטר	1nm	=	10^{-9} מטר

איור א.3: סדרי גודל בעולם החי

השימוש במיקרוסקופ האלקטרונים הביא לגילוי השונות הקיימת בין התאים. לחוקרים התברר שקיימים שני טיפוסים של תאים: אאוקריוטיים ופרוקריוטיים. הם נעזרו בהבדלים שמצאו בין שני טיפוסי התאים כבסיס להבחנה בין שתי קבוצות של יצורים:

יצורים הבנויים מתאים פְּרוֹקַרְיוֹטִים (Procaryotes) — תאים שהגרעין שלהם (שהוא למעשה כרומוזום יחיד) אינו מוקף בקרום גרעין, כלומר ללא גרעין מוגדר (פרו — לפני, קריו — גרעין). מבנה התא של כל החיידקים הוא פרוקריוטי.

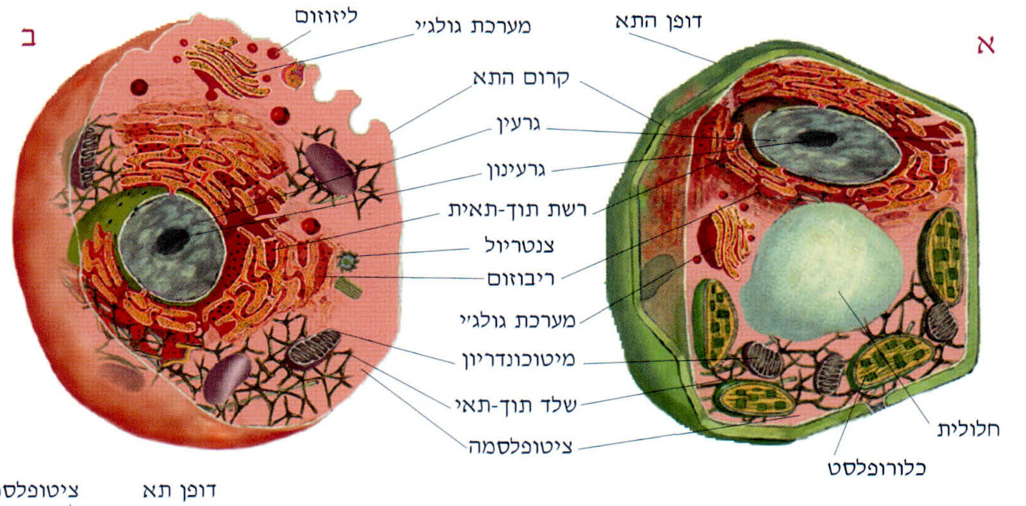
יצורים הבנויים מתאים אֶאוּקַרְיוֹטִים (Eukarya) — תאים שהגרעין שלהם מוקף בקרום גרעין, כלומר בעלי גרעין מוגדר. בדרך כלל יש לתאים אלו גם אברונים נוספים מוקפים בקרום (אאו — אמיתי, קריו — גרעין).

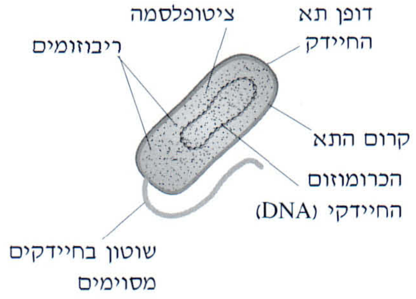
מבנה התא של כל היצורים החיים, פרט לחיידקים, הוא אאוקריוטי.

נבחן את ההבדלים בין שני סוגי התאים: האאוקריוטים והפרוקריוטים בעזרת איור א.4 המציג תרשימים של תאים אשר סורטטו לפי צילומים שנעשו באמצעות מיקרוסקופ האלקטרונים*:

— תא צמח — כ"נציג" של תאים אאוקריוטים בעלי דופן.
— תא של בעלי חיים — כ"נציג" של התאים האאוקריוטים חסרי דופן.
— תא חיידק — כ"נציג" של התאים הפרוקריוטים.

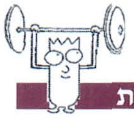
ה"אחידות" המופלאה של היצורים החיים המתבטאת בהרכב הכימי ובקיום התא כיחידת יסוד בעולם החי, מתבטאת גם בקיומם של תהליכי יסוד בתאים (ראו הרחבה א.4).





איור א.4:
א. תא צמח, אאוקריוטי (כ-10 מיקרומטר)
ב. תא של בעל חיים, אאוקריוטי (כ-10 מיקרומטר)
ג. תא חיידק, פרוקריוטי (כ-1 מיקרומטר)

* ראו גם בספר: "התא — יחידת החיים" חיה גרוס ויהודית עתידיה, המרכז להוראת המדעים האוניברסיטה העברית בירושלים, 2000.



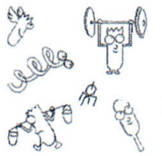
פעילות

השלימו את הפרטים החסרים בטבלה א.1. לאחר עיון באיורי התאים באיור א.4.

טבלה א.1: השוואה בין מבנה תאים אאוקריוטים לפרוקריוטים

תכונות התא	תא פרוקריוטי	תא אאוקריוטי
גודל התא*		
קוטר במיקרומטר		
נפח (חשב ערך מקורב לפי נוסחת נפח) (A^3)		
ארגון אזור הגרעין:		
קרום המקיף את החומר התורשתי		
סוג החומר התורשתי	DNA	DNA
מספר הכרומוזומים	אחד	יותר מאחד
שם תהליך החלוקה	השתנצות	מיטוזה
חלוקת התא	הכפלת החומר התורשתי, לשני תאי בת	הכפלת החומר התורשתי, חלוקת התא לשני תאי בת
היקף התא:		
דופן	ברובם	אין בבעלי חיים
קרום תא (עובי ממוצע 5-4 ננומטר)		
ארגון אזור הציטופלסמה:		
ריבוזומים (20 ננומטר)		
רשת אֶנדוֹפלסמטית		
מיטוכונדריה (אורך ממוצע כ-3 מיקרומטר, רוחב ממוצע כ-1 מיקרומטר)		
כלורופלסטידות (אורך ממוצע כ-5 מיקרומטר)		+ רק בצמחים
פלסמידים		
גופיף גולג'י		
שלד פנימי		
התארגנות התאים	יצורים חד-תאיים בודדים או בארגון אחר	יצורים חד-תאיים ורב תאיים
התמיינות תאים לרקמות ואברים	לא קיימת	ביצורים רב-תאיים

* בשנת 1985 דיווח פרופסור לייב פישלזון מאוניברסיטת תל-אביב על גילוי חיידקים גדולים שנקראו על שמו Epulopiscium fishelsoni ניתן לראות חיידקים אלו גם בלי עזרת מיקרוסקופ. גודלם הממוצע הוא 40 x 250 מיקרומטר. עד לא מכבר התבססה אחת האבחנות החשובות בין חיידקים לאאוקריוטים על גודלם של התאים. חיידקי הענק שהתגלו מעוררים שאלה לגבי ההבחנה על פי הגודל של התאים...



א.4. הרחבה: פעולות החיים היסודיות

לאור הממצאים של מחקרים רבים החל משנות ה-50 של המאה העשרים מסוכמות בטבלה א.2 תכונות ותהליכי יסוד המתקיימים בכל היצורים החיים ומאפשרים את קיומם ותיפקודם של התאים החיים. הסיכום בטבלה מתייחס להשוואה בין תאים אאוקריוטים לבין תאים פרוקריוטים.

טבלה א.2: פעולות החיים היסודיות והחלקים המשתתפים בקיומם

הפעולה	החלקים המשתתפים בקיום הפעולה תא פרוקריוטי	 תא אאוקריוטי
שמירה על סביבה פנימית מבוקרת - סביבה פנימית של התא שונה בהרכבה מהסביבה החיצונית שלו	קרום התא	קרום התא
אצירת אנרגיה והתמרתה* - יצירת מולקולות עתירות אנרגיה כמו ATP **א. אנרגיה כימית**	**א. קרום התא והציטופלסמה** 1. חמצון תרכובות אורגניות 2. חמצון תרכובות אי-אורגניות	**א. מיטוכונדריה** 1. חמצון תרכובות אורגניות
ב. אנרגית אור - קליטת אנרגית אור על ידי צבען (פיגמנט) והתמרתה לאנרגיה כימית	**ב. קרום התא, ציטופלסמה, טיפות צבען**	**ב. כלורופלסטידות בצמחים - צבען**
התרבות - הכפלת החומר התורשתי וחלוקתו בין שני תאים צאצאים	**כרומוזום אחד** רבייה אל-מינית	**כרומוזומים** רבייה אל-מינית רבייה מינית - התאים הצאצאים אינם זהים תמיד לתא המקורי
חילוף חומרים - תהליכי יצירה ופירוק של חומרים בעזרת אנזימים **א. הרכבת חלבונים** - כולל אנזימים	א. ריבוזומים בציטופלסמה	א. ריבוזומים על גבי הרשת האנדופלסמטית ובציטופלסמה
ב. העברה ופירוק חומרים	ב. ציטופלסמה וקרום התא	ב. גופיפי גולג'י, ליזוזומים וקרום התא

ה ר ח ב ה

שאלה למחשבה

ההבדלים העיקריים בין שני סוגי התאים מתבטאים בתכונות הבאות:
ארגון החומר התורשתי, גודל התאים, המורכבות והמידור של פנים התא (מידור — מלשון מדור).
האם קיים לדעתכם קשר בין גודלו של התא לבין המורכבות (או הפשטות) של המבנה הפנימי שלו?

* אצירת אנרגיה והתמרתה — ביצורים שונים מסלולי האצירה וההתמרה של אנרגיה הם שונים.

א.5. גילוי שהביא למהפכה בהבנת טבעם של היצורים השונים - מעולם של שתי על-ממלכות לעולם של שלוש על-ממלכות

הארכיאה (Archaea) – החיידקים הקדומים
בראשית שנות השמונים של המאה ה-20 החלה קבוצת מדענים בראשותו של החוקר ווז (Carl R. Woese) לחקור את הרצף המולקולרי של חומרים שונים בתאים, בעיקר נחקר מבנה ה-RNA של התאים. הקבוצה התעניינה בחיידקים שהתגלו באותה תקופה באזורים שבהם שוררים תנאי חיים קיצוניים של חום, מליחות וחומציות. עד לאותה תקופה לא שיערו החוקרים שבתנאים אלה יכולים להתקיים חיים. התגלית המעניינת של המחקר הייתה שבקרב היצורים הפרוקריוטיים, שהמבנה המיקרוסקופי שלהם זהה לכאורה, קיימת שונות גדולה בתכונות הביוכימיות והמולקולריות. ההסבר לתכונות המיוחדות שהתגלו היה התאמה לבתי הגידול המיוחדים. ווז כינה את החיידקים שהתגלו בשם "ארכיבקטריה" (Archaebacteria), כלומר חיידקים קדומים. שם זה ניתן להם על סמך אחת ההשערות, שלפיה תנאי המחיה הקיצוניים שבהם נמצאו יצורים אלו דומים לתנאים ששררו על פני כדור הארץ בתקופות קדומות*.

לכל הקבוצות החדשות שהתגלו יש מאפיינים משותפים המבדילים אותם מיתר היצורים הפרוקריוטיים והאאוקריוטיים:
– הרכב ייחודי של הדופן (אינו מכיל פפטידוגליקן).
– הרכב יחודי של השומנים (הליפידים) של קרום התא.
– שוני במבנה ה-RNA הריבוזומי.
השוואת המבנה המולקולרי של ה-RNA הריבוזומי הביאה להבחנה שהפתיעה את החוקרים: הם גילו ש**קבוצת הפרוקריוטים מורכבת משתי קבוצות שונות של יצורים.**

מעניין לדעת!

תכונות מולקולריות - הרכב גנטי של חומצות הגרעין כאמצעי עזר למיון

כיום משווים את ההרכב המולקולרי של יצורים שונים כדי לזהותם ולמיינם. בעזרת שיטות של זיהוי מולקולרי בודקים את ההרכב של חלבונים מסוימים, ביניהם אנזימים, וכן את ההרכב והמבנה של הקרום הביולוגי ושל דופן תא, ומשווים תהליכי חילוף חומרים של התאים השונים. אחת השיטות המודרניות למיון היא בדיקת הרצף של חומצות גרעין וכן בדיקת המבנה של r-RNA (RNA ריבוזומלי). בחיידקים, למשל, נוח לבדוק תכונות של DNA, מכיוון שיש להם כרומוזום אחד בלבד בעל סליל כפול יחיד.
החוקרים בודקים האם גנים ייחודיים מסוימים נמצאים בהרכב הגנטי של היצור הנבדק. לשם כך מאפשרים לרצף של גנים ידועים בסליל בודד להיקשר לסליל בודד של היצור הנחקר (תהליך זה נקרא היברידיזציה). רק אם רצף הגנים קיים ביצור הנבדק, ייקשרו הסלילים הבודדים זה לזה ליצירת סליל כפול. את מידת הזהות (ההומולוגיה) של חומצות הגרעין ניתן לבדוק לפי הדמיון בין רצפי הבסיסים בחומר התורשתי שלהם. בדיקה זו נחשבת לבדיקה המדויקת ביותר הידועה כיום.

בעקבות המסקנות של ווז ועמיתיו הוצעה בשנות התשעים שיטת מיון חדשה. לפי שיטה זאת משתייכים היצורים החיים כיום לשלוש על-ממלכות בהתאם לשלושת סוגי התאים שמהם הם מורכבים.
שלוש העל-הממלכות הן אלו:
ארכיאה (Archaea) — החיידקים הקדומים
בקטריה (Bacteria) — החיידקים האמיתיים
אאוקריה (Eukarya) — יצורים בעלי גרעין, אאוקריוטים.

* הדעה המקובלת כיום היא ששתי הקבוצות, החיידקים הקדומים והחיידקים האמיתיים, הן בנות אותו גיל.

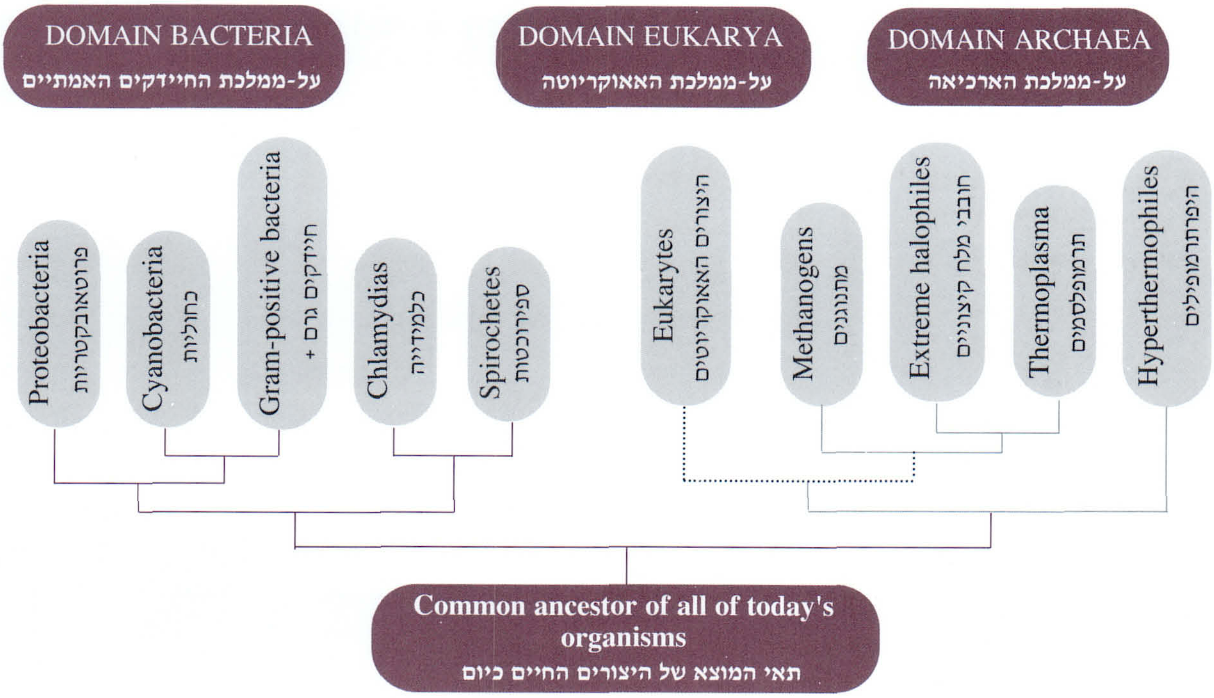
טבלה א.3: שלושת סוגי התאים השייכים לשלוש העל-ממלכות

תכונות	תאי החיידקים הקדומים	תאי החיידקים האמיתיים	תא אאוקריוטי
יצורים הבנויים מתא זה	**החיידקים הקדומים**	**החיידקים האמיתיים**	**פטריות, צמחים, בעלי חיים וחד-תאיים**
גודל התא	2-0.5 מיקרומטר	2-0.5 מיקרומטר	כ-10 מיקרומטר
דופן תא	+*/הרכבים ייחודיים שונים	+ פפטידוגליקן	+/-
קרום תא	+/הרכב ייחודי	+	+
הרכב השומנים של הקרום	ייחודי	דומה לאאוקריוטים	אופייני לאאוקריוטים
גרעין מוגדר בקרום	-	-	+
חומר תורשתי מאורגן בכרומוזום	+ אחד בדרך כלל	+ אחד בדרך כלל	+ יותר מאחד
אברונים מוקפים בקרום	-	-	+
פלסמידים	+ לפעמים	+ לפעמים	-
החומצה האמינית הראשונה הנישאת על ידי tRNA לבניית חלבון	מתיונין	אחרת	מתיונין
גודל הריבוזומים**	70S		80S
רגישות לחומרים אנטיביוטיים	חוסר רגישות לרוב החומרים	רגישות לרוב החומרים	חוסר רגישות לרוב החומרים
ביצוע פוטוסינתזה	+ בחיידקים מסוימים	+ בחיידקים מסוימים	+ בצמחים
קשירת חנקן	+ בחיידקים מסוימים	+ בחיידקים מסוימים	-
ייצור מיתן	+ בחיידקי מיתן***	-	-

* "+" הכוונה לקיום המבנה

** S — סטנדרט המציין את גודל הריבוזום

*** חיידקי מיתן — יתוארו בהמשך



איור א.5: תיאור סכמטי של האבולוציה המשוערת של היצורים החיים כיום.

א.6. הרחבה: הקבוצות העיקריות של הארכיאה

מבחינים בארבע קבוצות עיקריות של חיידקים קדומים על פי התאמתם לאזורי המחיה הייחודיים שלהם:

חיידקים "חובבי חום" (Hyperthermophiles) – חיידקים אלו שרובם גם חובבי חומציות מתקיימים במעיינות חמים מאוד בטמפרטורות של 70°C-75°C ומתים מ"קור" ב-55°C; חלקם מתקיימים בתנאי חומציות קיצוניים, למשל בדרגת חומציות גבוהה כמו pH2.

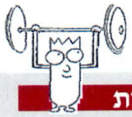
חיידקי "מיתן" (Methanogens) — הקבוצה הגדולה והמגוונת ביותר בין החיידקים הקדומים. חיידקים אלו מייצרים מיתן (CH_4) על ידי חיזור פחמן דו-חמצני CO_2 בנוכחות מימן לגז מיתן. לפי השערות שונות היה גז המיתן אחד הגזים הראשונים על פני כדור הארץ והיווה שלב ראשוני ביצירת המולקולות האורגניות הראשונות. חיידקי המיתן הם חיידקים אל-אווירניים המצויים במקומות חסרי חמצן לחלוטין למשל: ביצות, מעיינות חמים (עד 110°C), ביוב, מעמקי האוקיינוס ואף מערכת העיכול של מעלי גרה, כמו הפרות.

כיום מגלים התעניינות רבה בתוצר של התהליך המתקיים בחיידקים אלו, מכיוון שהוא יכול לשמש מקור לאספקת מיתן זול, שניתן לנצל אותו כדלק. יש הצעה לנצל משאבים זולים כמו שפכים ופסולת חקלאית כמצע לגידול חיידקי המיתן. ל"חיידקי המיתן" יש חשיבות רבה במערכות אקולוגיות חסרות חמצן.

חיידקים "חובבי מלח" (Extreme halophiles) — חיידקים אלו מתקיימים באזורים שבהם שוררים תנאי מליחות קיצוניים, כמו בים המלח ובריכות מלח. החיידקים מכילים צבען (פיגמנט) ורוד המאפשר להבחין בהם מרחוק גם בצילומי אוויר וכך ניתן לזהות אזורים מליחים. מוצאים חיידקים מקבוצה זאת גם בדגים מומלחים.

חיידקים תרמופלסמיים (Thermoplasma) — קבוצה של חיידקים חסרי דופן המתקיימים בתנאי חום וחומציות קיצוניים. חיידקים אלו הם אווירניים וניתן למצוא אותם במרבצי פחם.

ג׳
ע
ב
ר
ג׳



פעילות

1. החיידקים הקדומים — למי הם דומים יותר, לחיידקיים אמיתיים או לתאים אאוקריוטיים? נמקו ובססו את תשובתכם על הנתונים בטבלה א.3.
2. לאיזו קבוצה של יצורים שייכים החיידקים הקדומים על פי צורת הזנתם? נמקו את תשובתכם.

א.7. מיון עולם היצורים החיים - סופי לעת עתה...

כיום מקובלות על המדענים חלוקות שונות למיון היצורים החיים. החלוקה המקובלת ביותר על רוב המדענים היא לשש ממלכות:

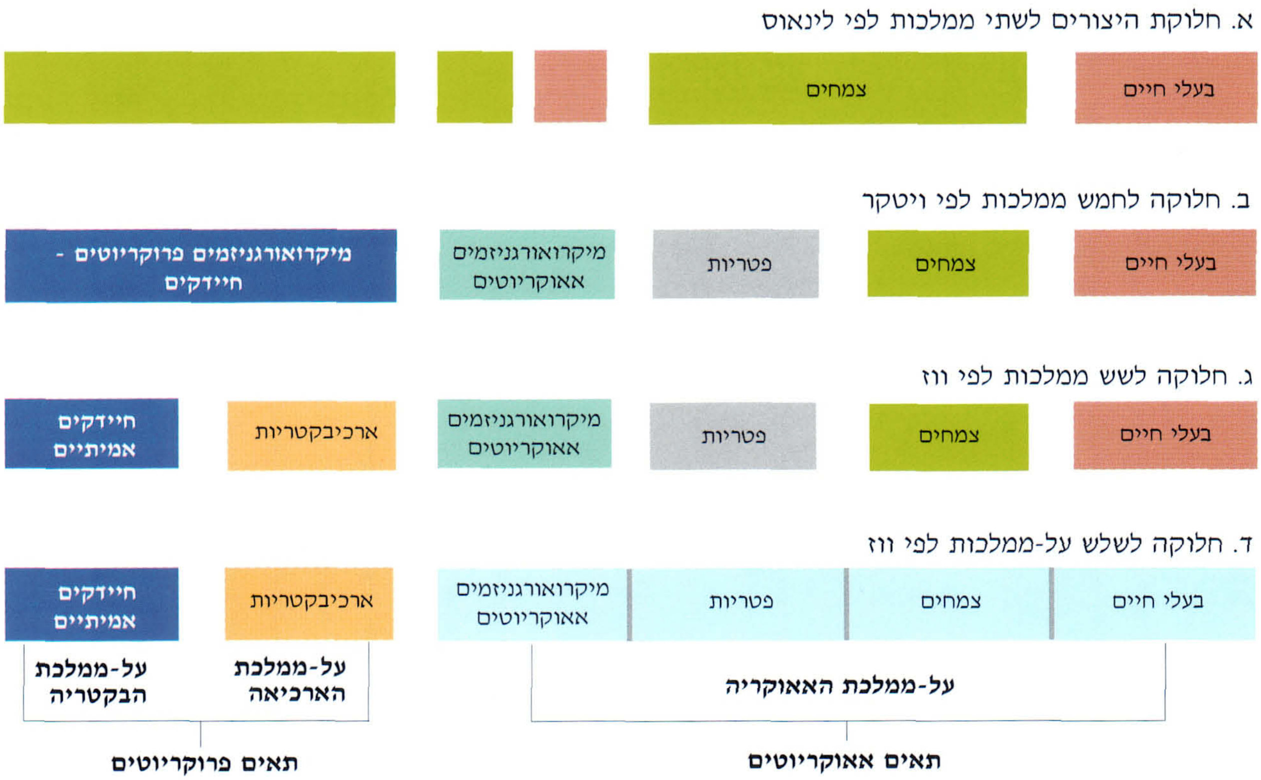
שורה ג' באיור א.6 מדגימה את חלוקת היצורים החיים לשש ממלכות אלו:

1. חיידקים אמיתיים
2. חיידקים קדומים
3. פרוטיסטה (מיקרואורגניזמים אאוקריוטיים)
4. פטריות
5. צמחים
6. בעלי חיים

שורה ד' מדגימה את המיון החדש ביותר, לפי שלוש על-ממלכות: בקטריה, ארכיאה ואאוקריה.

החוקרים העוסקים כיום במיון משתמשים בשיטות מיון שהיו נהוגות בעבר לצד שימוש בשיטות החדשות. הכול מסכימים שחשוב לשמור על קריטריונים אחידים. החשובים שבהם הם אלו:

1. מבנה התא — אאוקריוטי או פרוקריוטי.
2. אופי חילוף החומרים — מקור הפחמן והאנרגיה.
3. מבנה מולקולרי — הרכב חומצות הגרעין, הרכב הקרום, ועוד.



איור א.6: סיכום הגישות השונות למיון של יצורים חיים, שהתפתחו במשך השנים

פרק ב

המגוון של תכונות החיידקים האמיתיים - הבקטריה

ב.1. פתיחה

בחלקו הראשון של הפרק הקודם למדנו שהשוואה של מגוון תכונות (מאקרוסקופיות, מיקרוסקופיות, תהליכי חילוף חומרים והרכב מולקולות) מהווה בסיס למיון ולבדיקת יחסי קרבה אבולוציוניים בין יצורים שונים. בפרק זה נסקור חלק מתכונותיהם של החיידקים האמיתיים ואת האמצעים הטכנולוגיים המשמשים למיונם וזיהוים. חשוב לדעת שאת כל התכונות המאפשרות מיון של החיידקים מזהים במעבדה לאחר שמבודדים אותם ומגדלים אותם בתרבית "טהורה" (ראו חלק 2: גידול חיידקים).

ב.2. מיון תכונות החיידקים האמיתיים - הבקטריה

תכונות מבנה — אלו הן תכונות הנראות לעין, נצפות בדרך כלל באמצעות מיקרוסקופ האור ו/או מיקרוסקופ אלקטרונים, כגון: צורת התא היחיד, אופן ההתארגנות של תאים, יכולת תנועה, אופן התנועה, תוספות מבנה ותכונות המושבה.

תכונות ביוכימיות ופיזיולוגיות — אלו הן התכונות הנובעות מן המבנה וההרכב הכימי של התא החי, כגון: מבנה דופן תא החיידק, התאמה לתנאי גידול, הפקת אנרגיה, קליטת חומרי מזון ממקורות שונים, היכולת לגרום לתגובה חיסונית ייחודית, הדבקה על ידי נגיפים מסוימים (ראו חלק 5: נגיפים).

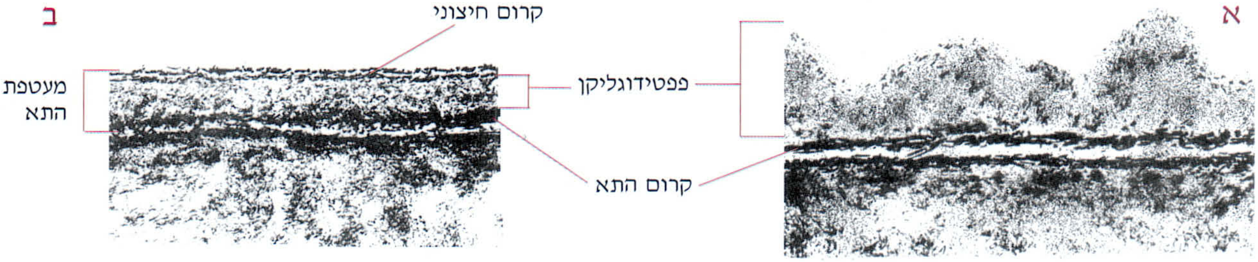
תכונות מולקולריות — אלו הן תכונות החומר הגנטי של התאים, בעיקר הרכב ורצף חומצות הגרעין שלהם.

ב.1.2. תכונות מבנה

דופן החיידקים

לקבוצת החיידקים האמיתיים יש דופן בעל הרכב ייחודי. שלא כמו דופן התא הצמחי הבנוי מרב-הסוכר תאית (צלולוז), דופן תא החיידק בנוי בעיקר מרב-סוכר שונה (אשר יש בו גם חומצות אמיניות) הנקרא פפטידוגליקן (peptidoglycan), והוא המעניק לדופן את קשיחותו וחוזקו המכני.

דופן החיידקים הוא מבנה חיוני לקיומו של תא החיידק, הוא קובע את צורת החיידק ומגן עליו מפני שינויים סביבתיים שונים. ללא דופן חשוף החיידק להשפעות חיצוניות ובעיקר לשינויים אוסמוטיים, וסיכויו להתקיים מועטים.



איור ב.1: מבנה דופן חיידק — חתך רוחב

א. מבנה סכמטי של דופן חיידק גראם חיובי, שיש לו שכבה עבה של פפטידוגליקן.

ב. מבנה סכמטי של דופן חיידק גראם שלילי, שבו נראה הקרום החיצוני ושכבת הפפטידוגליקן, שהיא דקה יותר מזו של דופן גראם חיובי, המהווים ביחד את "מעטפת התא".

צורת התא היחיד וגודלו

במחצית השנייה של המאה ה-19 הבחין הבוטנאי פ. כהן (F. I. Cohn), באמצעות מיקרוסקופ האור, שהחיידקים נחלקים לשלוש קבוצות עיקריות על פי צורת התא היחיד וגודלו. כמו כן התברר שסוגי חיידקים שונים בעלי צורה דומה, מופיעים לעתים בצורות התארגנות שונות.

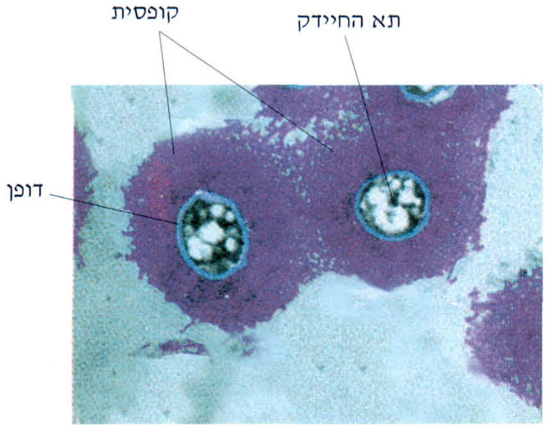
טבלה ב.1: מיון החיידקים על פי צורת התא היחיד גודלו ואופן התארגנות התאים

צורת התא היחיד וגודלו	אופן התארגנות התאים	צורת התאים וארגונם
נקד (קוקי Coccus) תא כדורי, קוטרו הממוצע כ-1 מיקרומטר.	זוג — (Diplococci). שרשרת — (Streptococci) צבר — (אשכול Staphylococci).	
מתג — (Bacillus) תא גלילי מאורך, אורכו עד 3 מיקרומטר.	זוג שרשרת	
סליל — (Spirilum) אורכו יכול להגיע ל-8-10 מיקרומטר.	תמיד כבודדים	

תוספות מבנה

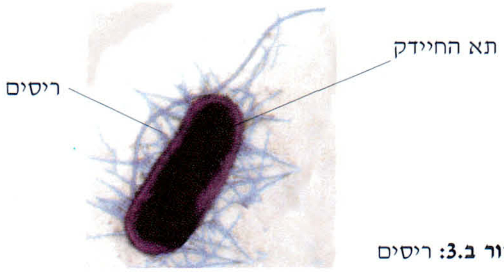
יש חיידקים שיש להם תוספות מבנה אופייניות, להלן כמה דוגמאות:

קופסית (Capsule) — מעטה ירירי מוגדר היטב העשוי רב-סוכר. הקופסית עוטפת חיידקים ממינים מסוימים. קופסיות מגינות לפעמים על חיידקים מפני בליעתם על ידי "תאים בלענים" (פאגוציטים) המהווים חלק ממנגנון ההגנה של הגוף. בגלל תכונה זו יכולים חיידקים, כדוגמת חיידקי הפנמוקוקים הגורמים לדלקת ריאות, להתרבות בגוף ולגרום למחלה (ראו חלק 6). קופסיות ניתן לראות במיקרוסקופ האור לאחר שהן נצבעות בצביעה מיוחדת.



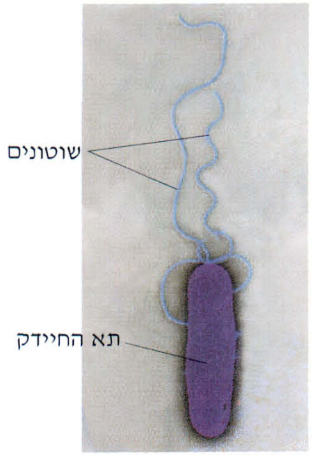
איור ב.2: חיידקים בעלי קופסית

ריסים (שעריות Pili) — תוספות זעירות המכסות, בדרך כלל, את כל שטח הפנים של תא החיידק, מעין ריסים או שערות זעירות. תוספת זו קשורה לפעמים ליכולתם של חיידקים להיצמד לתאים בגוף וכך לגרום מחלות, כמו החיידק הגורם למחלת הזיבה. ריסים ניתנים לאבחנה באמצעות מיקרוסקופ האלקטרונים (איור ב.3).



איור ב.3: ריסים

שוטונים (Flagella) — תוספת הנראית כשוט דק וארוך היוצא מתא החיידק ומורכב מחלבון מיוחד — פלגלין (Flagellin). לסוגי חיידקים שונים יש שוטון אחד או יותר, לדוגמה: יש חיידקים שיש להם מספר שוטונים המשמשים לתנועה. כיום מבינים טוב למדי את אופן פעולתם של השוטונים ואת תפקידם בתנועת התאים. בשוטונים ניתן להבחין באמצעות מיקרוסקופ האור לאחר צביעה מיוחדת (איור ב.4).



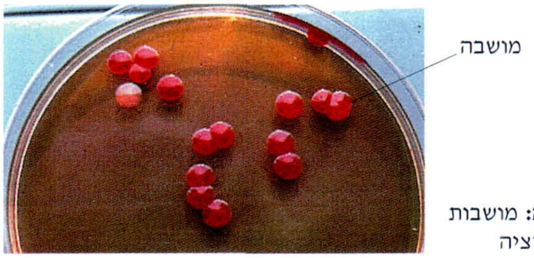
איור ב.4: שוטונים

תכונות המושבה

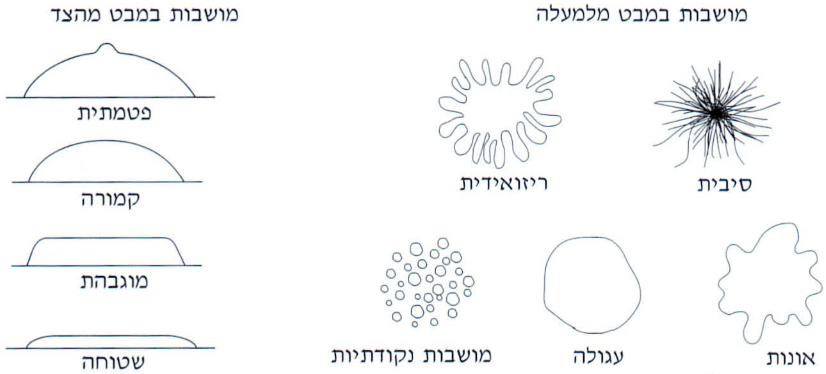
מושבה — היא צבר חיידקים או מיקרואורגניזמים אחרים, כלומר הרבה מאוד תאים הסמוכים זה לזה שהתפתחו מתא בודד או ממספר תאים קטן.

מושבות מתפתחות רק על מצע גידול מוצק כגון אגר*, שעליו החיידקים אינם יכולים לנוע. הם מתחלקים ומתרבים במקום שבו הם נמצאים. במצע מזון נוזלי יתפזרו תאי החיידקים ולא ייצרו מושבות או ייצרו מעין מרבד על שטח הפנים של הנוזל. מכיוון שכל מושבה מורכבת מתאים רבים, ניתן להבחין בה בעין כצבר בולט על פני מצע מזון מוצק. קוטרה הממוצע של מושבה כ-1-5 מ״מ.

למושבות של סוגי חיידקים שונים תכונות חיצוניות אופייניות, כגון: גודל, צבע, מרקם (מבריק או עמום), צורת פני השטח וצורת שפת המושבה. התכונות החיצוניות של המושבה אופייניות לכל סוג חיידקים הגדלים בתנאי גידול מסוימים, ונעזרים בהם בזיהוי ובמיון חיידקים (איורים ב.5א ו-ב.5ב).



איור ב.5א: מושבות חיידקי סרציה



איור ב.5ב: דוגמאות של מושבות חיידקים

* אגר — מרכיב עיקרי ברוב מצעי הגידול המוצקים עליהם מגדלים חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים (ראו גם: חלק 2 גידול חיידקים).

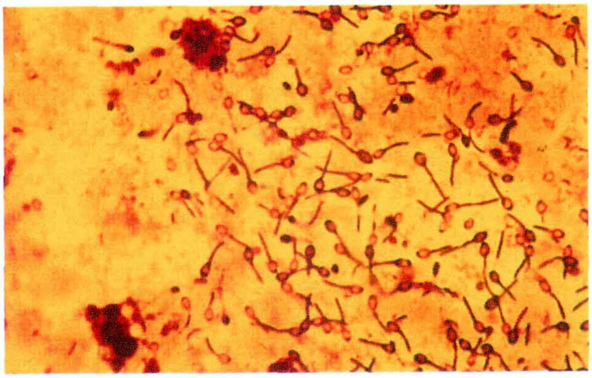
ב.2.2. תכונות ביוכימיות ופיזיולוגיות הקשורות למבנה תא החיידק

יצירת נבגים

החוקר והרופא הגרמני רוברט קוך (ראו גם במבוא) היה הראשון שהבחין כי חיידקי מחלת הגחלת – אנתרקס (Bacillus anthracis) יוצרים נבגים – אנדוספורות (endospores). כאשר התבונן בחיידקי הגחלת באמצעות מיקרוסקופ האור ראה קוך, שסביב חלק מתאי החיידקים נוצרת מעטפת עבה המשנה את צורתם. במצב זה תא החיידק נקרא נבג (אנדוספורה). תהליך זה מתרחש כאשר תנאי החיים אינם נוחים להתרבותו של החיידק, כמו בתנאי יובש קיצוניים, טמפרטורות גבוהות וכדומה. כאשר תנאי החיים חוזרים להיות נוחים להתפתחות החיידק, המעטפת הנוקשה מתפרקת ותא החיידק "משתחרר", ומתחיל להתרבות.

בצורת הנבג נמצא תא החיידק במצב "תרדמה" שבו כמעט ולא קיימת פעילות של חילוף חומרים בתא, זאת עקב ירידה גדולה בכמות המים בתא ושינויים אחרים המתחוללים בו. במצב של נבג יכול החיידק לשרוד תקופות ממושכות, אפילו עשרות שנים, בלי להתרבות. נבגים עמידים מאוד בטמפרטורות קיצוניות. רוב החיידקים החיים באופן טבעי בתנאי טמפרטורה ממוצעים 25°C-40°C, נהרסים בטמפרטורות שבין 60°C-70°C. על תכונה זו מבוסס תהליך הפיסטור (ראו בפרק ד), לעומת זאת נבגים נהרסים רק בהרתחה ממושכת כמו בתנאים שבהם משתמשים בתהליך העיקור*. נבגים עמידים גם לחומרי חיטוי, לקרינה ולתנאים קיצוניים אחרים שרוב החיידקים רגישים להם.

רק מספר קטן של סוגי חיידקים יכולים ליצור נבגים. ביניהם מצויים חיידקים הגורמים למחלות קשות כמו החיידקים מקבוצת הקלוסטרידיום (Clostridium) הגורמים למחלת הטטנוס, מחלת הבוטוליזם ועוד. לנבגים צורה אופיינית (ראו איור ב.6) שנעזרים בה בזיהוי ומיון חיידקים.



איור ב.6: צורות הנבגים האופייניות של החיידק קלוסטרידיום (מעין מחבטי טניס).

פעילות

1. מה ההבדל בין נבג (אנדוספורה) של תא חיידק לבין נבג של פטריית העובש? (ראו גם הרחבה ב.7).
2. נבג של חיידק הוא אחת מצורות התרדמה המצויות בטבע. הביאו דוגמאות נוספות למצבי תרדמה בצמחים, בבעלי חיים ובמיקרואורגניזמים. השוו את מצב התרדמה בדוגמאות השונות שהבאתם (ראו גם בספר: "פרקים באקולוגיה" מאת רות אמיר, בהוצאת המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, 1995).

תגובה לצביעה

אחת התכונות הבולטות של חיידקים היא תגובתם לחומרי צבע שונים. הצביעה מבליטה מרכיבים מסוימים בתא ומאפשרת להבחין טוב יותר בתאי החיידקים, בצורתם, באופן התארגנותם ועוד.

התגובה לצביעה תלויה בהרכב הדופן של החיידקים, והיא משמשת כאחד האמצעים החשובים והפשוטים לזיהוי ולמיון חיידקים.

אחת משיטות הצביעה הידועות ביותר המשמשות לזיהוי תכונות החיידק נקראת "גראם" על שם הרופא הדני גראם (Gram). הוא פיתח את שיטת הצביעה ב-1884 כאשר ניסה להבחין בהסתכלות במיקרוסקופ

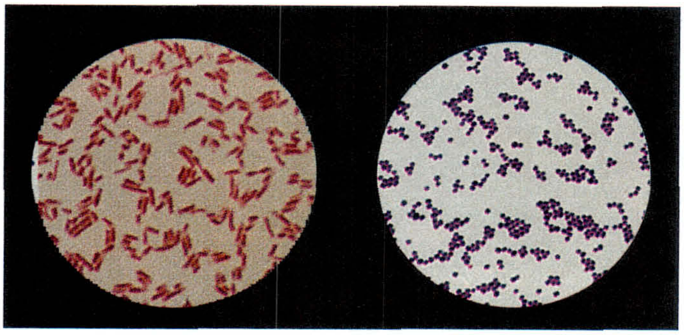
* עיקור (סטריליזציה) – תהליך שבו נהרסים כל החיידקים לרבות הנבגים (ראו גם: חלק 2 גידול חיידקים).

האור בין רקמות של חולה לבין חיידקים גורמי מחלות שחדרו לגופו. שיטת הצביעה* של גראם מאפשרת להבחין בין שתי קבוצות חיידקים שלכל אחת תכונות משותפות:

א. **חיידקים הנצבעים בשיטת גראם – חיידקים גראם חיוביים ("גראם+")**, לדוגמה: חיידקים מקבוצת הקלוסטרידיום.

ב. **חיידקים שאינם נצבעים בשיטת גראם – חיידקים גראם שליליים ("גראם-")**, לדוגמה: החיידק א. קולי (E. coli).

בבדיקות כימיות ובהסתכלות במיקרוסקופ האלקטרונים נמצא שהצביעה השונה של שתי קבוצות החיידקים נובעת מהבדלים במבנה הדופן של תאי החיידקים, למשל: דפנות התאים של חיידקי "גראם+", עבים יותר מדפנות חיידקי "גראם-" (קיימים עוד הבדלים במבנה הדופן, אך לא נדון בהם כאן). הבדלים אלו גורמים לכך שחיידקים נצבעים או לא נצבעים בצביעת גראם. מתברר כי מבנה הדופן מתבטא בתכונות נוספות של החיידקים, כמו רגישות לחומרים שונים.
למשל חיידקים גראם חיוביים רגישים לחומרי חיטוי ולאנזימים מיוחדים יותר מאשר חיידקים גראם שליליים. גם הרגישות לחומרים אנטיביוטיים** שונה בין שתי הקבוצות, לדוגמה: הפניצילין הוא חומר אנטיביוטי הפועל בעיקר נגד חיידקים "גראם+". צביעת גראם משמשת כיום כאחת השיטות החשובות להבחנה בין סוגי חיידקים בכל מעבדה מיקרוביולוגית***.



איור ב.7: חיידקים שנצבעו בצביעת גראם. חיידקים "גראם-" צבועים באדום, וחיידקים "גראם+" צבועים סגול (צולם במיקרוסקופ האור)

ב.3.2. תכונות ביוכימיות ופיזיולוגיות הקשורות לפעילות חיידקים

בסעיף זה נטפל בתכונות הקשורות בתהליכים אלו: התאמה לתנאי סביבה, הפקת אנרגיה, קליטת חומרי מזון ממקורות שונים והיכולת לגרום לתגובה חיסונית ייחודית.

כדי שיצורים חיים יוכלו להתקיים הם זקוקים:
— לתנאי סביבה מתאימים.
— למקורות אנרגיה ומזון זמינים.

התאמה לתנאי סביבה

יצורים חיים מאופיינים ביכולתם לשמור על סביבה פנימית יציבה בו בזמן שהם מקיימים יחסי גומלין דינמיים עם הסביבה החיצונית שממנה הם משיגים את האנרגיה ואת החומרים החיוניים לקיומם.
ייחודם של החיידקים הוא יכולתם להתקיים בתחום נרחב מאוד של תנאים, ועל פי תנאים אלו ממיינים אותם. בין התנאים: תחום טמפרטורות מתאים, לחץ אוסמוטי, תנאי חומציות, אור או חושך, ריכוז חמצן וגזים אחרים וכדומה. בטבלה ב.2 מוצגים כדוגמה מספר תנאי סביבה ותחום הקיום של יצורים שונים.

---

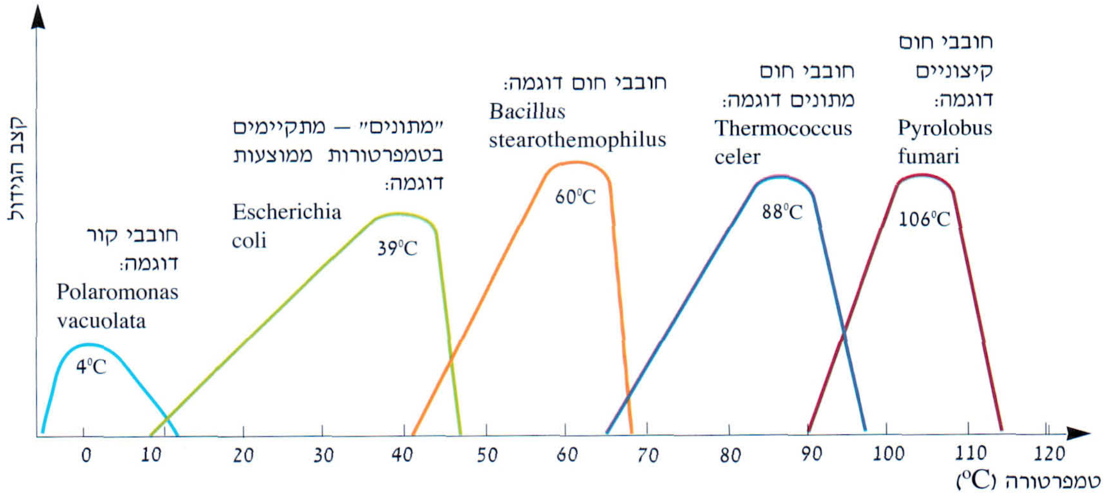
* צביעת גראם נערכת במספר שלבים. תחילה צובעים בצבע אחד (אדום), אחר כך בצבע נוסף (סגול) ואז שוטפים את הצבע. בחיידקי גראם + נקלט הצבע הסגול והחיידקים נראים סגולים, ואילו בחיידקים גראם — לא נקלט הצבע הסגול והם נראים אדומים.

** חומרים אנטיביוטיים — חומרים הנוצרים על ידי יצורים חיים, ופועלים נגד יצורים אחרים (ראו חלק 6).

*** עוד על צביעת חיידקים ניתן לקרוא בספר "פרקים במיקרוביולוגיה — מעבדות". א. גולדין וח. ברנהולץ, המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, 1990.

טבלה ב.2: "סביבת החיים" של יצורים שונים

תנאי גידול	תחום	יצורים המתקיימים בתנאים אלו
טמפרטורה (במעלות צלזיוס)	חמה מאוד 100°-50°C	חיידקים "אוהבי חום"
	בינונית 45°-25°C	רוב היצורים, כולל חיידקים רבים
	קרה 0°-10°C	חיידקים "אוהבי קור"
לחץ אוסמוטי (נמדד בריכוז מלח NaCl)	4-0%	רוב היצורים החיים על פני היבשה, רוב החיידקים
	מי-ים 5-0.2%	יצורים החיים בים, כולל חיידקים שונים
	תמיסת מלח רוויה 36-5%	חיידקים ואצות חד-תאיות "חובבי מלח" שקיומם תלוי בריכוז מלח גבוהים (רובם חיידקים קדומים).
דרגת חומציות	בסיסית pH 9-7	חיידקים מיוחדים
	ניטרלית pH 7-6.5	רוב היצורים כולל חיידקים רבים
	חומצית pH 7-2	חיידקים "אוהבי חומצה".



איור ב.8: קצב הגידול של חיידקים שונים בטווחי הטמפרטורה בהן הם מתקיימים.

ב.3. הרחבה: תזונה והפקת אנרגיה

בסעיף זה נעסוק בקצרה ביכולתם של התאים לנצל אנרגיה וחומרים כדי לבצע תגובות כימיות המאפשרות בניית מבנים ייחודיים מהחומרים שנקלטו מהסביבה. כלל התגובות הכימיות המלוות את מעברי החומרים והאנרגיה נקראים **חילוף חומרים – מטבוליזם**. השם הלועזי נגזר מהמילה היוונית metabole שמשמעותה שינוי או מעבר. בחילוף החומרים התאי מתחוללות תגובות כימיות שבאמצעותן מועברים אנרגיה וחומרים מהסביבה אל תוך התאים תוך שינויים המאפשרים לתא לנצל אותם לקיומו.

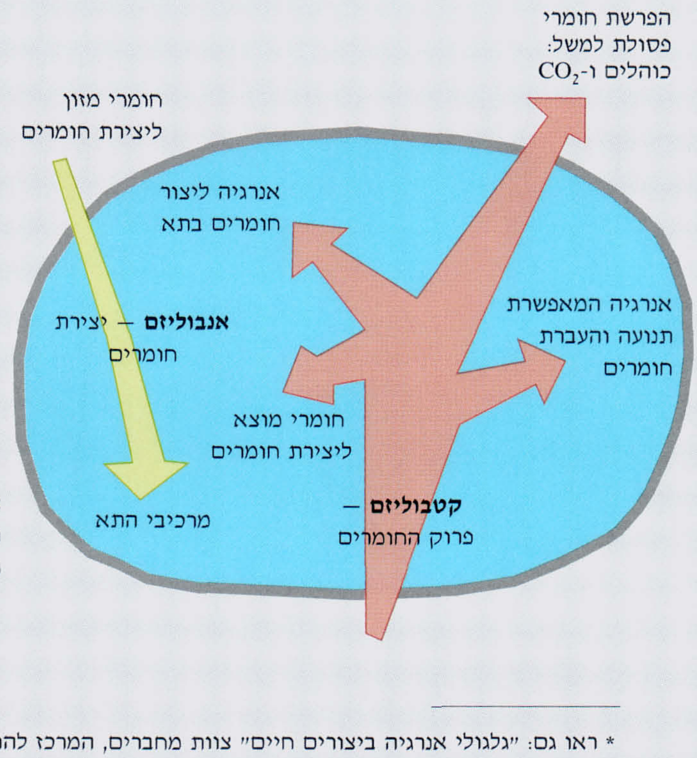
התהליכים שבאמצעותם נבנים ומאורגנים חומרי התא מחומרים שנקלטו מהסביבה נקרא **אנאבוליזם** או **ביוסינתזה**. האנאבוליזם כולל את **תהליכי הבנייה** המתרחשים בתאים בהם נבנים חומרים מורכבים מחומרים פשוטים.

לקיום תהליכי החיים יש צורך באנרגיה זמינה לשימוש התאים. **תהליכי הפירוק** של חומרים מורכבים לחומרים פשוטים בתאים נקראים **קטבוליזם**. בתהליכים אלו החומרים המשמשים כמקורות אנרגיה מפורקים למרכיביהם תוך שחרור האנרגיה שהייתה אצורה בהם והמרתה לאנרגיה זמינה לתא, אנרגיה האצורה במולקולות ATP. יצירתן של מולקולות "מגלגלות אנרגיה" דוגמת ATP (אדנוזין תלת-זרחתי), והשימוש בהן הוא הבסיס לכל מעברי האנרגיה בתא ולחילוף החומרים המתרחש בו. ללא אנרגיה לא תיתכן אף אחת מפעולות החיים. כל היצורים הידועים לנו מתמירים אנרגיה חיצונית לצורת אנרגיה שנאצרת במולקולות מתווכות. מולקולות אלו מספקות את האנרגיה לתהליכים השונים המבוצעים בתאים: גידול, הכפלה וביצוע תהליכי חיים נוספים כמו העברת חומרים ותנועה*.

ייחודם של החיידקים הוא ביכולתם לנצל מקורות אנרגיה מגוונים ולקלוט חומרי מזון ממקורות שונים, אורגניים או אנאורגניים, כדי לייצר את חומרי היסוד שלהם (חלבונים, פחמימות, שומנים, חומצות גרעין, מרכיבי דופן וחומרים אחרים).

בטבלה ב.3 מוצגים חלק מן החומרים והיסודות החיוניים לקיום, למה הם דרושים ומאלו מקורות יכולים חיידקים ויצורים אחרים לקבלם. לא פירטנו בטבלה את הצורך בחומרים חיוניים נוספים כמו: יוני סידן (Ca^{++}), אשלגן (K^{+}), מגנזיום (Mg^{++}), ורבים אחרים המצויים בדרך כלל בתמיסות המימיות שמהם ניזונים החיידקים והם חיוניים לפעילות התקינה של כל היצורים.

שימו לב: גם החמצן הוא בין היסודות החיוניים ליצירת חומרים, בנוסף להיותו קולט מימנים בנשימה אווירנית (ראו בהמשך).



איור ב.9: המטבוליזם (חילוף חומרים ומעברי אנרגיה) בתא והדגמת הקשר בין התהליכים הקטבוליים (פרוק חומרים) לבין התהליכים האנבוליים (יצירת חומרים).

* ראו גם: "גלגולי אנרגיה ביצורים חיים" צוות מחברים, המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, 1999.

טבלה ב.3: חומרים ויסודות החיוניים לקיום יצורים חיים

החומר	דרוש להרכבת חומרים	מקורות זמינים	דוגמאות ליצורים המנצלים מקורות אלו
מים (H_2O)	מרכיבים 70%-90% מגופם של היצורים החיים. ממיסים חומרי מזון, מאפשרים העברתם בתא ומהווים חלק ממבנה של מולקולות אחרות.	מים חופשיים, מים במזונות שונים, מים הנוצרים בתהליכי חילוף חומרים	כל היצורים
פחמן (C)	מרכיב השלד של כל החומרים האורגניים כגון: סוכרים, שומנים, חלבונים	CO_2 פחמן דו-חמצני מקובע בתהליך הפוטוסינתזה	צמחים וחיידקים פוטוסינתטיים
		פחמן בתרכובות אורגניות	רוב היצורים: כל בעלי החיים ורוב החיידקים
חנקן (N)	מרכיב חיוני בכל החלבונים ובחומצות גרעין	N_2 חנקן אטמוספרי	רק חיידקים כחוליות וחיידקים מקבעי חנקן
		תרכובות אנאורגניות דוגמת NO_3; NO_2; NH_3	צמחים וחיידקים מסוימים
		תרכובות אורגניות דוגמת חומצות אמיניות וחלבונים	רוב היצורים ורוב החיידקים
זרחן (P)	מרכיב חיוני של חומצות גרעין (RNA, DNA), אדנוזין — תלת זרחתי (ATP), פוספוליפידים (מרכיבי הקרום) וחלבונים מסוימים	תרכובות אנאורגניות תרכובות אורגניות	כל היצורים
גופרית (S)	אחד המרכיבים בחומצות אמיניות כמו: מתיונין וציסטאין	תרכובות אורגניות ואנאורגניות	כל היצורים
ברזל (Fe)	חיוני לפעולת התא, מרכיב באנזימים מסוימים ובחלבונים כמו המוגלובין	תרכובות אנאורגניות ואורגניות	כל היצורים

ב.4. דרכים להפקת אנרגיה בתאי חיידקים*

חמצן מהווה כ-20% מן האטמוספירה, רוב היצורים החיים זקוקים לחמצן מכיוון שהחמצן הוא אחד המרכיבים החיוניים ברוב התרכובות האורגניות. רוב היצורים החיים מקבלים אותו מתרכובות אורגניות מוכנות.

* ראו גם: "גלגולי אנרגיה ביצורים חיים" צוות מחברים, המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, 1999.

הפקת האנרגיה בחלק מתאי היצורים השונים נעשית בנוכחות חמצן או בלעדיו (ראו להלן מעניין לדעת!).

מעניין לדעת!

הפקת אנרגיה מתרכובות אורגניות בתהליכים אווירניים (אירוביים) ובתהליכים אל־אווירניים (אנארוביים)

תהליכים אווירניים – הפקת אנרגיה בנוכחות חמצן

נשימה אווירנית היא תהליך מטבולי שבמהלכו חל פירוק וחמצון של תרכובות אורגניות **בנוכחות חמצן, החמצן הוא קולט המימנים** (האלקטרונים).
התוצרים הסופיים בנשימה אווירנית הם פחמן דו-חמצני, מים, ATP ואנרגיית חום.
זהו מסלול הנשימה הנפוץ ביותר כיום על פני כדור הארץ ומתרחש ברוב התאים האאוקריוטים ובתאים פרוקריוטים רבים.

תהליכים אל-אווירניים – הפקת אנרגיה ללא חמצן

א. נשימה אל-אווירנית היא תהליך מטבולי שבמהלכו חל פירוק וחמצון של תרכובות אורגניות **ללא נוכחות חמצן**, **קולטי האלקטרונים** בתהליך הם **חומרים אנאורגניים**. נשימה אל-אווירנית אופיינית לחיידקים שונים המתקיימים בגומחות אקולוגיות שבהן אין חמצן. במהלך נשימה אל-אווירנית נוצרות פחות מולקולות של ATP מאשר במהלך הנשימה האווירנית, וכן נפלטת אנרגיית חום.

ב. תסיסה – תהליך מטבולי אל-אווירני שבמהלכו חל פירוק וחמצון של תרכובות אורגניות **ללא נוכחות חמצן**, **קולטי המימנים** (האלקטרונים) בתהליך הם **חומרים אורגניים** (שלא כמו נשימה אל-אווירנית).
במהלך כל תהליך תסיסה ביצורים השונים נוצר מעט ATP ונפלטת אנרגיית חום, כמו כן לכל תהליך תסיסה יש תוצר סופי האופייני לו, כמו: חומצת חלב, כוהל אתילי (אתנול) ופחמן דו-חמצני.
חלק מהתוצרים מנוצלים בתעשייה.

לפי הצורך בחמצן מחלקים את החיידקים ויצורים אחרים לשלוש קבוצות עיקריות המוצגות בטבלה ב.4.

טבלה ב.4: מיון היצורים החיים לפי הצורך שלהם בחמצן

הקבוצה	צורך בחמצן	יצורים השייכים לקבוצה
אווירניים (אירוביים)	מתקיימים רק בנוכחות חמצן אטמוספירי (O_2).	רוב היצורים החיים בימינו לרבות חיידקים
אל-אווירניים (אנארוביים) פקולטטיבים (של ברירה)	מתקיימים גם בנוכחות חמצן וגם בלעדיו, משתמשים בחמצן כשהוא זמין	שמרים, חיידקים דוגמת א. קולי
אל-אווירניים (אנארוביים): **1. אל-אוירניים סובלי אוויר**	מתקיימים ללא חמצן אינם זקוקים לחמצן, אך יכולים להתקיים בנוכחותו.	חיידקים מקבוצת הסטרפטוקוקים וחיידקי חומצת החלב
2. אל-אווירניים מוחלטים (אנארובים אובליגטורים)	חמצן מרעיל אותם ומשבש את המערכות האנזימטיות שלהם ואינו מאפשר להם להתקיים.	חיידקים מקבוצת הקלוסטרידיום וחיידקי המיתן

ב.5. מיון היצורים החיים לפי מקורות הפחמן ומקורות האנרגיה שבעזרתם הם בונים את גופם

כיום נהוג למיין חיידקים ויצורים אחרים לפי שני קריטריונים לפחות: לפי **מקור הפחמן** ולפי מקור **האנרגיה שהם צורכים** (ראו טבלה ב.5).

ממיינים את היצורים החיים על פי מקור הפחמן שממנו הם בונים את גופם לשתי קבוצות: יצורים אוטוטרופים ויצורים הטרוטרופים.

א. יצורים אוטוטרופים (אוטו=עצמי; טרופי=ניזון, אוטוטרופי=ניזון באופן עצמאי).

יצורים אלו מייצרים את רוב חומרי גופם מחומרים אנאורגניים באמצעות מקור אנרגיה. מקור הפחמן שלהם הוא פחמן דו-חמצני (CO_2). היצורים האוטוטרופיים העיקריים הם צמחים וכן אצות וחיידקים מסוימים כמו הכחוליות. קבוצת היצורים האוטוטרופיים נחלקת לשתי תת-קבוצות על פי מקור האנרגיה לפעילותם:

– **יצורים פוטואוטוטרופיים** (פוטו = אור, ביוונית): יצורים אשר מנצלים אור כמקור אנרגיה להרכבת תרכובות אורגניות מ-CO_2 ומים. אנרגיית האור מנוצלת בתהליך הפוטוסינתזה המתבצע באברונים ייחודיים – הכלורופלסטים, המצויים בתאי צמחים ירוקים וגם במיקרואורגניזמים מסוימים. קליטת אנרגיית האור נעשית על ידי כלורופיל שנמצא בכלורופלסטים או על ידי פיגמנט אחר והיא מותמרת לאנרגיה כימית בתרכובות אורגניות.

– **יצורים כימואוטוטרופיים**: יצורים המנצלים תרכובות אנאורגניות כמקור אנרגיה להרכבת תרכובות אורגניות מ-CO_2. יש חיידקים המסוגלים, בדומה לצמחים, לייצר תרכובות אורגניות מ-CO_2 אך שלא כמו בצמחים חסרים בהם הפיגמנטים המיוחדים לקליטת אור. מקור האנרגיה של חיידקים אלו הן תרכובות אנאורגניות כגון: אמוניה, מיתן ומימן גופרתי. חימצון תרכובות אלו מספק את האנרגיה ואת המימן הדרוש להרכבת תרכובות אורגניות מפחמן דו-חמצני.

ב. יצורים הטרוטרופים (הטרו-=שונה; טרופי=ניזון, הטרוטרופי=ניזון באופן שונה):

יצורים הֶטֶרוֹטרוֹפִיים מנצלים חומרים אורגניים מוכנים, כמקור לאנרגיה ולחומרי בניין לבניית התרכובות האורגניות שלהם. הפחמימות המכילות פחמן, מימן וחמצן (למשל: סוכרוז, עמילן ותאית) מהוות מקור עיקרי לאנרגיה ולחומרי בניין ליצורים הניזונים מבעלי חיים, מצמחים מאצות ומחיידקים במישרין או בעקיפין. קבוצת היצורים ההטרוטרופיים נחלקת לשתי תת-קבוצות על פי מקור האנרגיה לפעילותם:

– **יצורים כימוהטרוטרופיים**: יצורים המנצלים חומרים אורגניים להרכבת התרכובות האורגניות וכמקור להפקת אנרגיה.

– **יצורים פוטוהטרוטרופיים**: יצורים המנצלים חומרים אורגניים להרכבת תרכובות אורגניות שלהם ואת האור כמקור האנרגיה לפעילותם.

מעניין לדעת!

המפרקים (ספרופיטים)

נהוג למיין את היצורים השייכים לקבוצת ההטרוטרופיים לצרכנים ולמפרקים. יש צרכנים הניזונים מחומר אורגני חי ואחרים – מחומר אורגני לא-חי (מת). אצל כל הצרכנים המזון מוכנס לתוך הגוף ועובר בתוכו את תהליכי העיכול – פירוק אנזימטי למולקולות קטנות המשמשות לבניין ולהפקת אנרגיה.

המפרקים מהווים קבוצה מיוחדת משאר ההטרוטרופיים. גם הם צורכים תרכובות אורגניות מוכנות, אך הם שונים בכך שמתקיימים בהם תהליכים ביוכימיים הייחודיים להם. המפרקים – החיידקים והפטריות – **מפרישים אנזימים לסביבתם**, ואלה מסייעים לפירוק התרכובות האורגניות. מקצת תוצרי הפירוק-מולקולות אורגניות קטנות ומסיסות נספגות אל תוך גופם של המפרקים (בדומה לתוצרי העיכול) ומשמשות להם כמקור אנרגיה וכמקור לתרכובות פחמן. תוצרי פירוק אחרים, למשל חומרים אנאורגנים (מינרלים), נשארים בסביבה ומנוצלים על ידי אורגניזמים החיים בקרקע או על ידי הצמחים הקולטים אותם דרך השורשים. בדרך זאת ממחזרים המפרקים חומרים רבים וממלאים תפקיד חשוב במחזורי החומרים (ראו גם מחזורי חומרים בחלק 4: אקולוגיה מיקרוביאלית).

פעילות

1. לפניכם טבלה ב.5 המשווה תהליכים שונים בהם מופקת אנרגיה זמינה לפעילות התאים, השלימו את הפרטים החסרים בה.

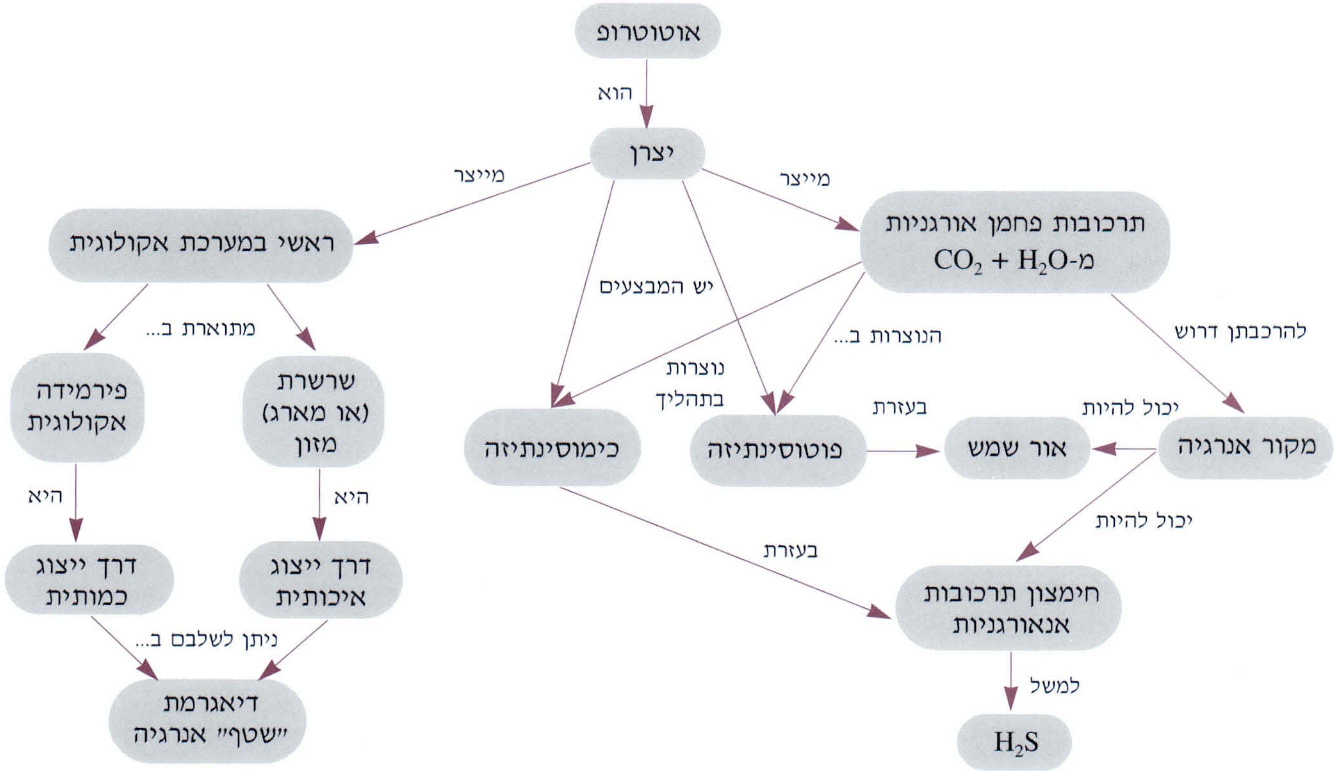
טבלה ב.5: מקור הפחמן ומקור האנרגיה לפעיליות היצורים החיים כבסיס למיון

שם הקבוצה	מקור פחמן	מקור אנרגיה	חיידקים השייכים לקבוצה	אורגניזמים אחרים המשתמשים באותם מקורות
פוטו - אוטוטרופי	CO_2	אור	חיידקים פוטוסינתטיים	
כימו - אוטוטרופי	CO_2	כימי	חיידקים המחזרים גופרית ואחרים	
פוטו - הטרוטרופי	אורגני	אור	חיידקים סגולים מיוחדים (לא גופריתיים)	
כימו - הטרוטרופ	אורגני	כימי		כל בעלי החיים, פטריות

2. לפניכם מפת מושגים המעובדת על פי מפה מהחוברת "פוטוסינתזה — לתלמיד" מאת רות אמיר (הוצאת המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, 1993).

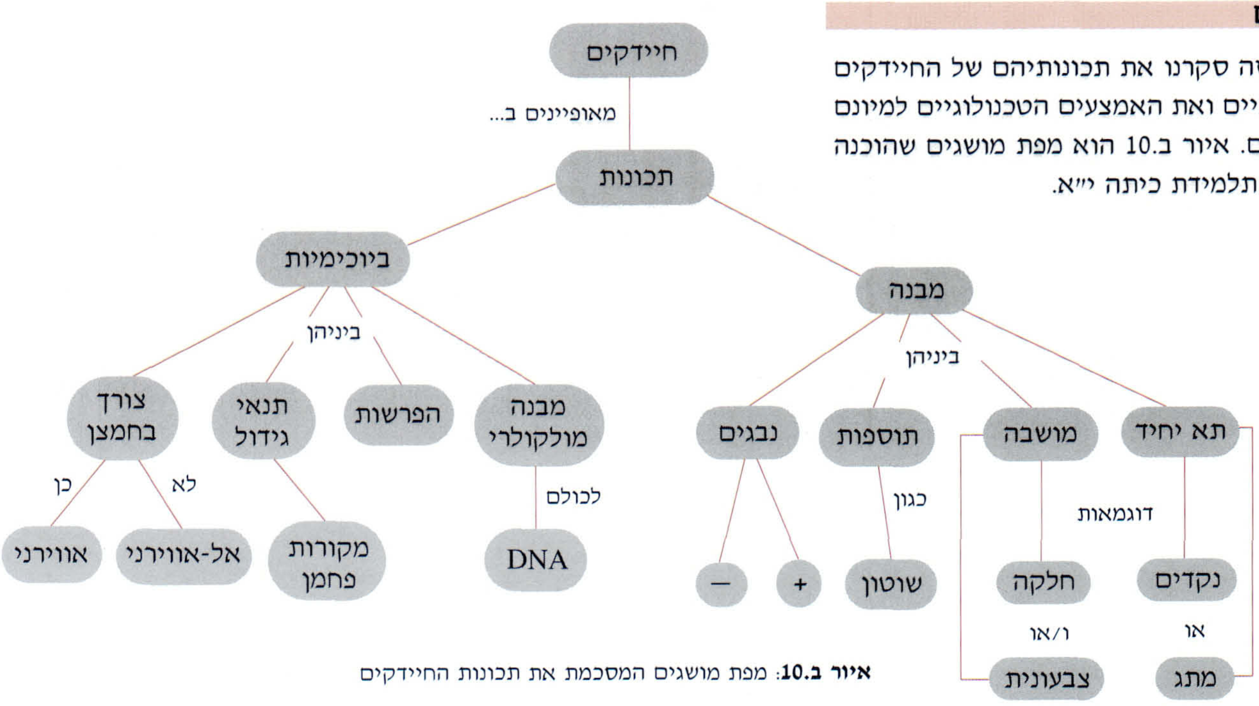
א. הכינו בעזרת המפה סיכום קצר מהו אוטוטרופ. ניתן להוסיף מושגים ודוגמאות.

ב. הכינו מפה דומה לגבי המושג הטרוטרופ.



סיכום

בחלק זה סקרנו את תכונותיהם של החיידקים האמיתיים ואת האמצעים הטכנולוגיים למיונם וזיהויים. איור ב.10 הוא מפת מושגים שהוכנה על ידי תלמידת כיתה י״א.



איור ב.10: מפת מושגים המסכמת את תכונות החיידקים

ב.6. הרחבה: שיטת זיהוי אימונולוגית של חיידקים

אחת מהתכונות הנובעות מהמבנה ומההרכב הכימי של החיידקים היא היכולת לגרום לתגובה חיסונית ייחודית, בעיקר אצל יונקים. אחת מהתגובות הייחודיות של מערכת החיסון היא יצירת נוגדנים (חלבונים מיוחדים) בתגובה לחדירת חומרים זרים – אנטיגנים, למשל חומרים שמהם בנויים תאי חיידקים. כאשר הם חודרים לגופם של יונקים (למשל לאדם) הם מעוררים יצירת נוגדנים (ראו גם חלק 7: מערכות הגנה). על תכונה ייחודית זאת מבוססת שיטת זיהוי נוספת של מיקרואורגניזמים.

מעניין לדעת!

ההתאמה הייחודית בין נוגדן לאנטיגן מאפשרת זיהוי אנטיגן לא ידוע בעזרת נוגדן ידוע.

ניתן לבדוק במעבדה אם מתרחשת תגובה בין הנוגדנים (הנמצאים בנוזל הדם-הסרום) לבין אנטיגנים. הבדיקה נעשית על ידי ערבוב סרום, שיש בו נוגדנים מסוימים עם האנטיגן הנבדק. היווצרות משקע בסרום מעידה על כך שקיימים נוגדנים נגד האנטיגן הנבדק והם נקשרו זה לזה. תכונה זו משמשת לזיהוי חיידקים, נגיפים ואנטיגנים אחרים. בעזרת ערכות בדיקה ייחודיות ניתן לקבל כיום תשובה מהירה ומהימנה לשאלה האם בסרום הנבדק קיימים נוגדנים ייחודים לגורם שאותו רוצים לזהות. פותחו שיטות המאפשרות להבחין בקלות ובוודאות בקיומה של התגובה המתרחשת בין הנוגדן לאנטיגן. לחלק משיטות אלו פותחו ערכות בדיקה המקילות על תהליך הזיהוי, למשל: שיטות שבהן צובעים את הנוגדן בצבע זוהר כדי לסמנו. כאשר נקשר הנוגדן לאנטיגן, הוא זוהר וניתן לזהותו.

ב.7. הרחבה: מיקרואורגניזמים חד־תאיים אאוקריוטיים

קיים מגוון רב ביותר של מיקרואורגניזמים כפי שכבר ציינו (פרק א), חלקם הגדול הם יצורים פרוקריוטים (חיידקים) ורבים הם אאוקריוטים. המיקרואורגניזמים האאוקריוטים (הפרוטיסטה) מסווגים כיום לעל-ממלכת האאוקריה והם כוללים שלוש קבוצות עיקריות: **חד־תאיים** (פרוטוזואה), **אצות ופטריות**.

מעניין לדעת!

עולם היצורים החיים מויין באופן מסורתי עד למאה ה-19 לשתי ממלכות:

1. **בעלי חיים** 2. **צמחים**

חלוקה זאת הייתה מספקת עד שהתברר שיש יצורים רבים, בעיקר מיקרואורגניזמים, שלא ניתן למיינם בדרך זאת. מצב זה הביא את אחד מתלמידיו של דרווין, המדען הֶקל (Haeckel), להציע ב-1866, דרך הגיונית למיון שונה. הוא קבע ממלכה נוספת שלישית **ממלכת הפרוטיסטה** (Protista), שפירושה ראשוני או קדום). לפי הצעתו שהתקבלה נכללים בפרוטיסטה כל האורגניזמים שאינם "מסתדרים" בממלכות המסורתיות של צמחים ובעלי חיים. על פי הגישה המקובלת היום כלולים בממלכת הפרוטיסטה המיקרואורגניזמים האאוקריוטים. (מאוחר יותר הוגדרה ממלכה נוספת — ממלכת המונרה, שבה נכללים החיידקים (ראו גם איור א.6: סיכום הגישות השונות למיון היצורים החיים)

נסקור בקצרה את התכונות העיקריות של המיקרואורגניזמים הנכללים בממלכת האאוקריה:

חד-תאיים = פרוטוזואה (Protozoa)

חד-תאיים — יצורים שגופם הוא תא אחד בלבד (שמם מעיד על כך) הם חסרי דופן ורובם חסרי צבע.

תזונה — הם ניזונים מבליעת מיקרואורגניזמים אחרים וחלקיקים אורגניים.

מקומות מחיה — רבים מהם חיים באופן עצמאי במים מתוקים או מלוחים ואף בקרקע, יש החיים בגופם של יצורים אחרים.

רבייה — לרוב נעשית על ידי התחלקות התא בדרך של רבייה אל-מינית, יש מינים שקיימת בהם גם רבייה מינית, למשל אצל הפלסמודיום גורם המלריה (ראו חלק 6).

יצירת נבגים — נבגים הם תאים ברי קיימא. נבגים נוצרים במינים מסוימים של חד-תאיים בתנאים קשים, למשל ביובש. תאי החד-תאיים מתעטפים בדופן נוקשה, והם נמצאים במצב תרדמה הנמשך כל עוד התנאים החיצוניים קשים.

תנועה — רוב החד-תאיים הם בעלי כושר תנועה. ומבחינים בכמה דרכי תנועה. מיונם של החד-תאיים מתבסס, בין השאר, על אופן התנועה שלהם:

— תנועה אמבואידאלית, אופיינית לאמבות. תנועה זו מתאפשרת באמצעות זרימת מתמדת של הציטופלסמה, מן התא נשלחות מעין זרועות שבהן זורמת הפלסמה וכך עובר היצור ממקום למקום.

— תנועת ריסים, אופיינית לריסניות, למשל סנדלית.

— תנועה באמצעות שוטון - אופיינית לשוטוניות, למשל הטפיל טריפנוזומה והעינן הירוק — אאוגלנה שהוא חד-תא המכיל כלורופיל בנוכחות אור, ולכן מסווג לפעמים כאצה.

גרימת מחלות — בין החד-תאיים החיים בגופם של יצורים אחרים יש גם גורמי מחלות לבעלי חיים ולאדם, למשל: אמבות טפיליות מעיים מסוגים מסוימים, שוטוניות, כמו הטריפנוזומה (איור ב.11) המתקיים בדם ובמערכת העצבים וגורם למחלת השינה, או הפלסמודיום — טפיל המתקיים בתאי דם אדומים וגורם למחלת המלריה.

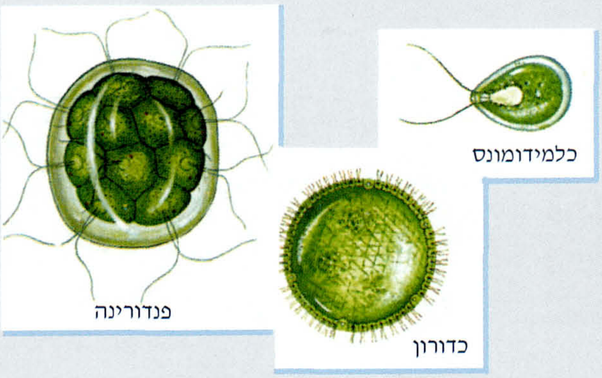
איור ב.11: דוגמאות של פרוטוזואה

אצות (Algae)

האצות הן קבוצה גדולה ומגוונת של יצורים המכילים כלורופיל המצוי בכלורופלסטים, והם מבצעים פוטוסינתיזה. בנוסף לכלורופיל אצות שונות מכילות צבענים (פיגמנטים) אחרים. הן נחלקות לחטיבות על פי הפיגמנטים שלהן: אצות ירוקיות, אדומיות ואחרות. לתאי האצות דופן שהרכבו דומה לזה של דפנות צמחים. אצות מתקיימות בעיקר בבתי גידול מימיים או בקרקע. אצות גדלות גם על גבי קרקע לחה, על גזעי עצים, על שלג וקרח, וכן במים שמליחותם גבוהה, כמו ברכות מלח בסביבת ים המלח ואף על גבי שכבות של מלח.

אצות רבות הן חד-תאיות וגודלן מיקרוסקופי, אך יש גם רבות שהן רב תאיות בגדלים שונים וחלקן מגיעות לגודל של עשרות מטרים. התאים באצות הרב תאיות מאורגנים בצורות שונות כגון שרשרת חוטית, או בצורות רב תאיות אחרות דמויות עלים או צנורות. לחלק מן האצות כושר תנועה, בעיקר לחד תאיות שביניהן.

דוגמאות לאצות המיקרוסקופיות השייכות לאצות הירוקיות ראו באיור ב.12.



איור ב.12: דוגמאות לאצות מיקרוסקופיות

בגלל זהות בהרכב הכימי של הפיגמנטים הפוטוסינתטיים, בחומרי התשמורת ובדופן התא רואים בחטיבת האצות הירוקיות את קבוצת המוצא לכל צמחי היבשה: הטחבים, השרכים וצמחי הזרע.

לפי צורת גידולן מחלקים את האצות לשתי יחידות גדולות: אצות הפלנקטון* (Plankton) ואצות הבנתוס** (Benthos).

הפלנקטון ("נודד" ביוונית) כולל בעיקר אצות חד-תאיות זעירות הצפות במים, ורק לאחדות מהן תנועה עצמית בעזרת שוטונים. אצות הפלנקטון נמצאות בכמויות אדירות בים הפתוח, בקרבת החוף ובכל מקווה מים מתוקים. הפיטופלנקטון (פלנקטון צמחי) מהווה מקור מזון העיקרי לכל מארג המזון של היצורים שבמים, אם בצורה ישירה ואם בצורה עקיפה. הגורמים האקולוגיים העיקריים הקובעים את הרכבן של חברת האצות הם: טמפרטורת המים, עומק המים והרכב קרני האור החודרות לעומק מסוים, זרמי המים, תנועת הגלים, מליחות המים ומידת הזיהום.

אצות רבות מתקיימות באופן עצמאי, אך יש אצות רבות המקיימות יחסי סימביוזה — שותפות עם יצורים אחרים (ראו גם חלק 3). בדרך כלל האצות מספקות לשותפים חומרים אורגניים ולעתים גם חמצן, והן מקבלות "בתמורה" פסולת חנקנית, פחמן דו חמצני, הגנה מפני אוכלי אצות ומקום גידול מועדף באזור מואר. דוגמאות לסימביוזה (מטיפוס הדדיות): בעלי חיים המכילים אצות סימביונטיות שייכים לסוגים שונים של חסרי חוליות (ספוגים, אלמוגים, רכיכות, תולעים, פרוטוזואה ועוד). תאי האצה מועברים לעתים מדור לדור דרך תאי הרבייה של בעלי החיים שאיתן הם מקיימות את השותפות. בולטות במיוחד השותפות בים בין אצות לבין אלמוגים בוני השוניות באזורים טרופיים (אלמוג מכיל עד 30,000 תאי אצה במ"מ מעוקב של רקמה), והשותפות ביבשה בין אצות לבין פטריות היוצרות ביחד חזזיות. האצה מספקת לפטרייה חומרים אורגניים, והפטרייה מספקת לאצה הגנה מפני התייבשות, קרינת יתר וטמפרטורות קיצוניות. שותפות זו מאפשרת לחזזיות לגדול בסביבה ששום צמח אחר אינו יכול להתקיים בה. האצות הסימביונטיות הן לרוב אצות חד-תאיות.

ז ד ב ר ז

* פלנקטון — מכלול המיקרואורגניזמים במים, כולל מרכיב צמחי: פיטופלנקטון — אצות; זואופלקטון — בעלי חיים זעירים, וכן שלבים צעירים מיקרוסקופיים של בעלי חיים גדולים יותר.

** אצות הבנתוס הן אצות קבועות מקום, וכלולות בהן בעיקר אצות מקרוסקופיות, יש אצות רב-תאיות שאורכן של הגדולות ביניהן יכול להגיע לעשרות מטרים והן אינן נכללות בתחום המיקרוביולוגיה.

מעניין לדעת!

הכחוליות (Cyanobacteria) אינן אצות אלא חיידקים

יש סוג של אורגניזם שהוגדר בעבר כאצות כחוליות (Cyano), אך כיום הוא מוגדר כחיידקים הקרויים ציאנובקטריות=כחוליות. צבע הכחוליות הוא ירוק כחלחל הן מאורגנות כחד-תאיות, כמושבות או כחוטים.

מיון הכחוליות מהווה דוגמה לשינוי בתפיסת המיון בעקבות תצפיות במיקרוסקופ האלקטרונים.

עד לשנים האחרונות מויינו הכחוליות כאצות, מכיוון שבדיקות בעין בלתי מזוינת או במיקרוסקופ האור לא אפשרו את האבחנה בכך שתאי הכחוליות הם פרוקריוטים, כלומר: חסרי גרעין מוגדר או אברונים אחרים בדומה לתאי חיידקים, ולא כמו של תאי אצות מוכרות אחרות שהן אאוקריוטיות (כפי שתואר לעיל). בדרך כלל נמצא החומר התורשתי בכחוליות במרכז התא, ואילו הקרומים המכילים את הפיגמנטים הפוטוסינתטיים נמצאים בהיקף התא ואינם מרוכזים באברונים – בכלורופלסטים.

הכחוליות הן קבוצה עתיקה מאוד מבחינה אבולוציונית, נמצאו מאובנים שלהן אשר מעריכים כי הם שייכים לתקופת הפרקמבריום וגילם עולה על 3 מיליארד שנים. משערים שהם המיקרואורגניזמים הפוטוסינתטיים הראשונים יוצרי חמצן חופשי על פני כדור הארץ. מקובלת ההשערה שפעילותם בעידנים הקדומים תרמה לעיצובה של האטמוספירה של זמננו המכילה חמצן.

כחוליות נפוצות במים מתוקים, בים, במי מלחות, במים מזוהמים, במעיינות חמים ובקרקע. הן יכולות לגדול גם בתנאים אקולוגיים קשים במיוחד – על גבי אבנים, בתוך סלעים ומתחת לאבנים, באזורי מדבר חמים מאוד או קרים מאוד, במעיינות חמים שטמפרטורת המים שלהם עד 74^0C וכן בסימביוזה עם יצורים אחרים.

איור ב.13: דוגמאות לכחוליות (ציאנובקטריות)

למרות שתאי הכחוליות הם פרוקריוטים, ומקובל כיום על רוב החוקרים שהן חיידקים, הרי שבכמה תכונות הן דומות יותר לאצות מאשר לחיידקים. למשל: בתי גידול רבים המשותפים לכחוליות ולאצות מחטיבות אחרות. הרכב הכלורופיל שהוא מסוג a, והוא הפיגמנט הפוטוסינתטי המשותף לכל האצות, אך לא קיים בחיידקים אחרים המבצעים פוטוסינתזה. בפוטוסינתזה של הכחוליות משתחרר חמצן, ואילו בחיידקים מבצעי הפוטוסינתזה לא משתחרר חמצן. עקב תכונות אלו יש עדיין חוקרים הכוללים אותן כחטיבה בין חטיבות האצות.

דוגמה לכחוליות: הסוג מיקרוציסטיס (Microcystis) המאורגן במושבות גדולות, רב-צורתיות המורכבות מתאים עגולים. המושבה צפה בזכות בועות גז שבתוך תאיה, היא מתרבה לפעמים באגמים או בבריכות דגים עד יצירת תופעה של "פריחת מים". קיימים זנים המפרישים מהתאים חומרים רעילים, המסוכנים לדגים, לבקר ואף לאדם.

פטריות (Fungi)

הפטריות נחלקות לפי כמה דרכי מיון, אנו נתייחס לשלוש קבוצות: שמרים (yeasts) שהם בדרך כלל חד-תאיים, עובשים (molds) ופטריות כובע (mushrooms) שהם יצורים רב-תאיים (איור ב.14).

לכל הפטריות התכונות האופייניות הבאות: אין להן כלורופיל, הן הטרוטרופיות, לתאיהן דופן המכיל אצל רובן כיטין (רב-סוכר שאינו מצוי בדפנות של תאי צמחים), הן חסרות תנועה.

העובשים בנויים מסבך קורים מסועף.

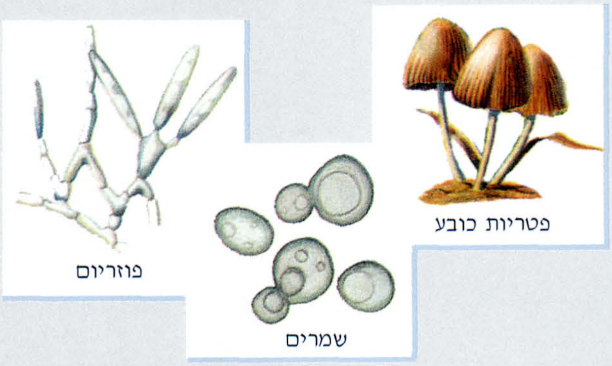
בפטריות הכובע שאינן נכללות במיקרואורגניזמים, סבך הקורים יוצר גוף בעל ממדים ניכרים הכולל את ה"רגל" וה"כובע" (לכן אינן נכללות במיקרואורגניזמים). הכובע מהווה את גוף הרבייה של פטריות אלו (בכובע נוצרים נבגים, ראו להלן). יש גם שמרים שבתנאים מסויימים מפתחים קורים, כמו השמר הפתוגני (גורם המחלות) קנדידה.

רבייה – פטריות מתרבות בדרך אל-מינית וגם בדרך של רבייה מינית (שבה לא נדון כאן). העובשים ופטריות הכובע מתרבים בין השאר גם באמצעות נבגים – תאים הנוצרים ברבייה אל-מינית, שלהם יש בדרך כלל דופן נוקשה. הנבגים מאפשרים את הפצת הפטריות למרחקים גדולים וכן הישרדות בתנאים קשים.

השמרים מתרבים בחלוקת תא וכן בהנצה.

מפרקים – מוכרות פטריות ספרופיטיות (מפרקות). לפטריות הספרופיטיות תפקיד חשוב במחזור החומרים בטבע: הן מצליחות להתפתח על חומרים אורגניים אשר רק הן, וכן חיידקים ובעלי חיים ספורים יכולים לפרקם, כמו בולי-עץ, נייר, עצמות ועוד. היכולת לפרק חומרים אלה נובעת מכך שהפטריות מפרישות אנזימים המפרקים תרכובות מורכבות לתרכובות פשוטות. את התרכובות הפשוטות סופגת הפטרייה ומשתמשת בהן בתהליך הנשימה התאית להפקת אנרגיה ולבניית גופה.

יחסי גומלין – סימביוזה יש פטריות החיות חיי שיתוף עם יצורים אחרים. בין הפטריות המקיימות יחסי סימביוזה מבחינים בכאלו המקיימות יחסי הדדיות – דוגמה לשותפות כזו היא החזזית שבה השותפים הם אצה ופטרייה. יחסי טפילות – למשל השמר הפתוגני לאדם קנדידה (candida albicans) ופטריות הגורמות למחלות בצמחים כמו קמחון וחילדון (ראו גם חלק 3). ישנן מיני פטריות המועילות לאדם כמו השמרים המשמשים להתפחת בצק ולייצור יין, יש מיני עובשים המפרישים חומרים אנטיביוטיים, כמו פניצילין המיוצר על ידי העובש פניצילום, ויש כמה מינים של פטריות הטובות לאכילה, ואף מגדלים אותן במיוחד לשם כך.



איור ב.14: דוגמאות לפטריות

בטבלה ב.6 מסוכמים המאפיינים העיקריים של המיקרואורגניזמים האאוקריוטים שנסקרו בהרחבה זו.

טבלה ב.6: מאפיינים עיקריים של מיקרואורגניזמים אאוקריוטיים

הקבוצה	הזנה	מבנה	מרכיבי דופן אופיינים	מאפיינים פנוטיפיים המשמשים למיון
פרוטוזואה חד־תאיים	הטרוטרופית - השגת מזון על ידי ספיגה או עיכול	חד תאיים	אין דופן	צורת התא, תנועה
אצות	אוטוטרופית - פוטוסינטתיים	חד תאיים, מושבות, חוטים	תאית, צורן, סידן	מבנה התא, פיגמנטים פוטוסינטתיים, חומרי תשמורת, מרכיבי דופן התא
פטריות	הטרוטרופית - השגת מזון על ידי ספיגה	חד תאיים (שמרים) רב תאיים (קורים)	כיטין	מבנה התא צורת התרבות - יצירת נבגים (אל-מינית) ומינית

2

גידול ובקרה של אוכלוסיות מיקרואורגניזמים

חלק 2 - תוכן העניינים

פרק ג: גידול חיידקים 53

ג.1. מהו גידול? 53

ג.2. כיצד מתחלקים מיקרואורגניזמים? 53

ג.3. הרחבה: רקומבינציה 55

ג.3.1. טרנספורמציה 55

ג.3.2. טרנסדוקציה 57

ג.3.3. קוניוגציה 57

ג.4. הגורמים המשפיעים על קצב גידול אוכלוסיית חיידקים בטבע 58

ג.5. גידול מכוון של חיידקים 58

ג.5.1. לשם מה מגדלים חיידקים 58

ג.5.2. אופן גידול חיידקים 59

ג.5.3. שיטות לספירת חיידקים 59

ג.5.4. גידול מבוקר של חיידקים בתנאי מעבדה 60

ג.5.5. תיאור גידול של אוכלוסיית חיידקים "עקום גידול" — "עקום גידול לוגריתמי" 61

ג.5.6. שלבים במהלך הגידול של אוכלוסיית חיידקים 62

ג.5.7. ויסות שלבי הגידול של אוכלוסיית חיידקים 63

ג.5.8. הרחבה: כמוסטט ודרך פעולתו 64

ג.6. סיכום 64

פרק ד: מניעת התפתחות מיקרואורגניזמים 66

ד.1. שימור מזון 66

ד.1.1. שינויים בטמפרטורה 66

ד.1.2. הרחקת מים מתאי מיקרואורגניזמים 67

ד.1.3. שינוי pH 68

ד.1.4. אמצעים נוספים לשימור מזון 68

ד.2. סיכום — שימור מזון 68

פרק ג

גידול חיידקים

ג.1. מהו גידול?

גידול הוא מושג נרחב ביותר, שמשתמשים בו בהקשרים שונים, למשל: גידול חקלאי, גידול סרטני, גידול ילדים וכדומה. המשותף לכולם הוא היותם תהליך המבטא עלייה בגודל. נגדיר מושג זה כאן בהקשר לגידול של יצורים:

גידול של יצורים חיים הוא תוספת של החומרים המרכיבים את היצורים החיים: פחמימות, שומנים, חלבונים, חומצות גרעין, מים ומינרלים. תוספת החומרים חיונית לקיום ומאפשרת מעבר לשלב של חלוקת התאים.

טבלה ג.1 משווה בין גידול של יצורים חד-תאיים ליצורים רב-תאיים.

טבלה ג.1: כיצד מתבטא הגידול ביצורים שונים?

יצורים חד-תאיים	יצורים רב-תאיים
א. תוספת חומרי יסוד לגדילת התאים.	א. תוספת חומרי יסוד לגדילת התאים.
ב. חלוקת כל תא לשניים. בעקבות החלוקה יגדל מספר התאים, כלומר תתרחש **הגדלת האוכלוסייה***.	ב. 1. חלוקת כל תא לשניים - מיטוזה המביאה להוספת תאים, ליצור השלם. **ביצורים צעירים** נוצרים יותר תאים חדשים מאשר תאים שמתים. התוספת בתאים חדשים מביאה לגדילת היצור. **ביצורים בוגרים** התאים החדשים שנוצרים מחליפים תאים שהזדקנו ומתו, וגדילת היצור נפסקת. 2. **הגדלת האוכלוסייה** מתבטאת בהגדלת מספר הפרטים (בדרך כלל ברבייה מינית).

ג.2. כיצד מתחלקים מיקרואורגניזמים?

חלוקת כל תא לשניים מוגדרת כרבייה אל-מינית (אל-זוויגית) והיא מתרחשת ביצורים חד-תאיים כאשר מיצור אחד נוצרים יצורים חדשים, שמטענם הגנטי זהה לזה של האורגניזם המקורי — ההורה. דרך רבייה זו היא הנפוצה ביותר ברוב היצורים החד-תאיים, כגון אמבות, סנדליות וחיידקים. ביצורים אאוקריוטים חלוקת התא מתרחשת בדרך של מיטוזה שבעקבותיה מתחלקת הציטופלסמה לתאי בת, ואילו חלוקת תאי חיידקים שהם פרוקריוטים מתרחשת בתהליך השתנצות (Fission).

* אוכלוסייה — קבוצת פרטים המשתייכים לאותו מין (Species), החיים באותו מקום ובאותו זמן.

בתהליך ההשתנצות, חלוקת תא החיידק, מבחינים בכמה שלבים (איור ג.1):

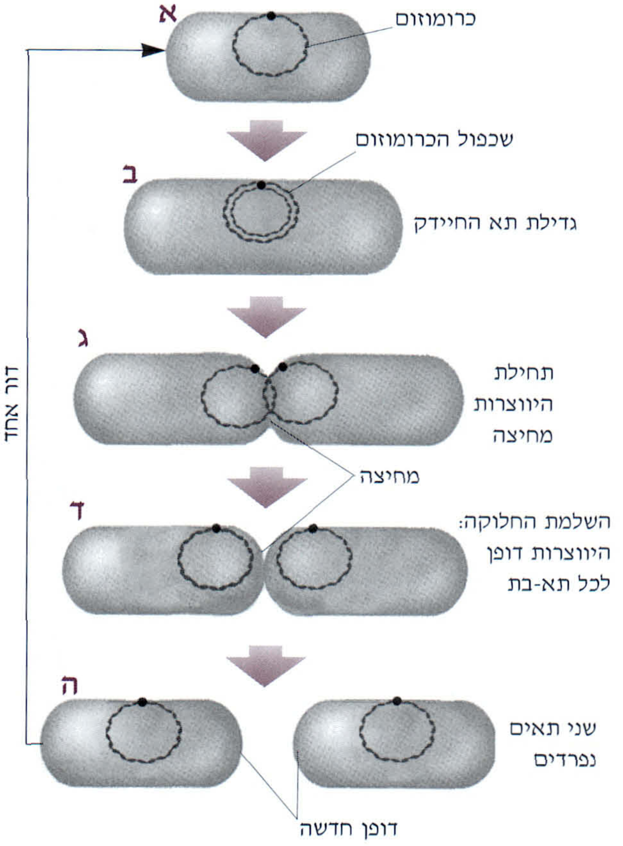
א. חיידק לפני חלוקה, בעל כרומוזום מעגלי יחיד.

ב. התא גדל כמעט פי שניים כתוצאה מניצול חומרי מזון בסביבה להרכבת חומרים ולבנייה של התא. – תחילת תהליך הכפלת הכרומוזום המעגלי (שימו לב שהכרומוזום קשור בנקודה אחת לקרום התא שלו. לקרום יש, כנראה, תפקיד בהכפלה המדויקת של הכרומוזום לשניים).

ג. השלמת הכפלת הכרומוזום והתקשרות כל אחד מהעותקים לנקודה חדשה בקרום.

ד. יצירת מחיצה בין שני תאי-בת תוך גידול נוסף בנפח התא ובדופן (ראו גם איור ג.1.ב).

ה. ההשתנצות הושלמה:
מתא אחד נוצרו שני תאים בעלי מטען גנטי זהה.



איור ג.1.א: שלבים בחלוקת תא חיידק – השתנצות

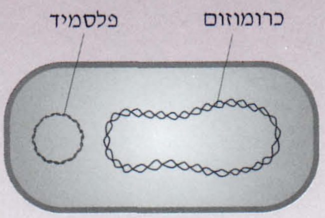
איור ג.1.ב: חלוקת תא חיידק (שלב ד באיור ג.1)
צולם במיקרוסקופ האלקטרונים

לאחר שתא החיידק מתחלק, כל תא חדש מתפקד כיחידה עצמאית. תאי החיידקים מתקיימים בדרך כלל כתאים בודדים, או שהם נשארים צמודים ויוצרים זוגות, שרשרות וכדומה (ראו חלק 1). גם כשהתאים נשארים צמודים, פועל כל תא כיחידת חיים עצמאית.

חשוב לדעת!

פלסמיד — מן המחקר בחיידקים ידוע שיש חיידקים שבציטופלסמה שלהם יש קטעי DNA מעגליים עצמאיים. קטעי DNA אלו מכונים **פלסמידים** (plasmids) (ראו איור ג.2). הפלסמידים קטנים בהרבה מן הכרומוזום (כ-0.1%-5% מגודל הכרומוזום), אינם קשורים אליו ויכולים להכפיל עצמם באופן עצמאי, לפעמים גם כאשר תא החיידק אינו מתחלק. הם יכולים לעבור מתא לתא בלי קשר לחלוקת התאים. פלסמידים יכולים לעבור מתא חיידק אחד לאחר (ראו איור ג.3 ואיור ג.4.א) גם אם אינם שייכים לאותו סוג. פלסמידים נושאים תכונות שונות שאינן הכרחיות לגידול תאי החיידקים. דוגמאות לתכונות המקודדות על ידי ה-DNA של פלסמידים: הפרשת אנזימים, הפרשת רעלים, תכונה המאפשרת קוניוגציה (ראו בהמשך), תכונות המקנות עמידות נגד חומרים רעילים, חומרים אנטיביוטיים ועוד.

בפלסמידים עושים שימוש רב בטכנולוגיות של הנדסה גנטית (ראו חלק 4: ביוטכנולוגיה).



איור ג.2: פלסמיד בתא חיידק

ג.3. הרחבה: רקומבינציה - Recombination

ביצורים אאוקריוטים נוצרים צירופים תורשתיים חדשים — רקומבינציה, כתוצאה מרבייה מינית (רבייה זוויגית). צירוף התכונות התורשתיות בצאצא שונה מאשר בכל אחד מההורים — הצאצא נושא צירוף תורשתי חדש. גם ביצורים פרוקריוטים, שבהם לא מתרחשת רבייה מינית, נוצרים צירופים תורשתיים חדשים. ידועים כיום שלושה מנגנונים עיקריים להיווצרות צרופים כאלה:

ג.3.1. טרנספורמציה

(Transformation, Trans=מעבר; form=צורה).

תהליך זה נצפה לראשונה על ידי החוקר גריפית (Griffith) ב-1928 בחיידקים מן הסוג פנימוקוקוס (Pneumococus), בחיידק זה מוכרים שני זנים:

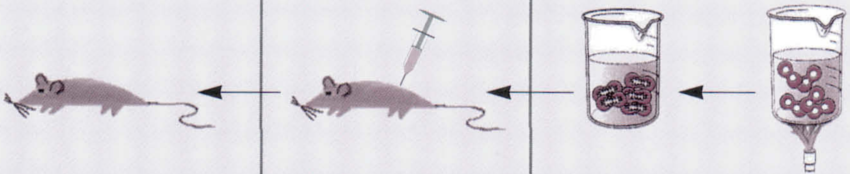
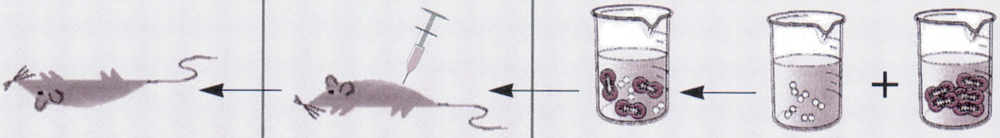
א. זן "מתון" שאינו גורם למחלה (לא אלים). התאים שלו אינם עטופים בקופסית, והמושבות שהוא יוצר מחוספסות ועמומות. זן זה נקרא "מחוספס" "R" (Rough).

ב. זן "אלים" הגורם למחלת דלקת הריאות. התאים של זן זה עטופים בקופסית (ראו עמ' 35). המושבות שהוא יוצר מבריקות וחלקות. זן זה נקרא "חלק" "S" (Smooth), וכאשר מדביקים בו עכברים הוא גורם לדלקת ריאות המסתיימת בדרך כלל במוות.

גריפית ערך ניסויים שבהם הזריק חיידקים אלו לעכברים. בטבלה ג.2 מסוכמים הניסויים שביצע החוקר והתוצאות שנתקבלו.

ה
ר
ח
ב
ה

טבלה ג.2: סיכום ניסויין של גריפית (1928) - טרנספורמציה

ניסוי	תנאי הניסוי		תוצאות הניסוי
	מצב החיידקים שהוזרקו לעכברים	הזרקה לעכברים	לאחר 48 שעות
1	חיידקי R חיים		עכבר חי
2	חיידקי S חיים		עכבר מת
3	המתת חיידקי S בחימום ← חיידקי S מומתים		עכבר חי
4	חיידקי S מומתים + חיידקי R חיים ← חיידקי R חיים וחיידקי S מומתים		עכבר מת

תוצאות ניסויים 1, 2 ו-3 היו צפויות, אך תוצאות ניסוי 4 היו בלתי צפויות וקשה היה להסבירן. לעכברים בניסוי 4 הוזרקה תערובת של **חיידקים חיים בלתי אלימים** (זן "R") ו**חיידקים מתים אלימים** (זן "S" מומת). הזרקת תערובת זו גרמה למות העכברים. כאשר בודדו החיידקים מהעכברים המתים, נמצא שהחיידקים המבודדים השתייכו לזן האלים ("S"). במילים אחרות – נראה היה כי **החיידקים הפכו מזן R לזן S**. גריפית שיער שיש מעבר של חומר תורשתי הנושא את התכונות ליצירת הקופסית מזן S המומת לזן R, וחומר זה מקנה לו את תכונות האלימות. רק בשנת 1944 נתברר שהחומר התורשתי העובר מזן לזן הוא DNA והתהליך נקרא **טרנספורמציה**.

בשנים שלאחר מכן נמצאו עוד טרנספורמציות בחיידקים. התברר שקליטת DNA מתאים אחרים מתרחשת רק כאשר החיידקים מצויים בשלב גידול מסוים. תהליך הקליטה עצמו עדיין אינו ברור לגמרי.

ג.2.3. טרנסדוקציה

(Trans, Transduction=מעבר; duct=צינור).

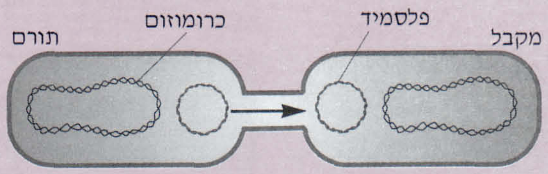
ב-1952 תואר עוד מנגנון שבאמצעותו נוצרים צירופים תורשתיים חדשים בחיידקים. בתהליך זה מועבר DNA מחיידק לחיידק באמצעות בקטריופאג' (נגיף התוקף חיידקים). במהלך התרבותו קולט לפעמים הנגיף גם קטעים של DNA מתא החיידק בנוסף (או במקום) ה-DNA שלו. קטעים אלה הוא יכול להעביר לתא חיידק אחר. שם מוטמע קטע DNA כזה בכרומוזום החיידק ומקנה לו תכונות חדשות (ראו פירוט בפרק יג).

איור ג.3: טרנסדוקציה — העברת DNA באמצעות מתווך

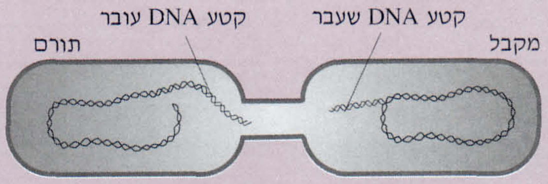
ג.3.3. קוניוגציה

(Conjugation; to conjugat = להזדווג, להתחבר) העברת DNA על ידי מגע ישיר בין תאים (איורים ג.4.א ו-ג.4.ב).

תהליך הקוניוגציה תואר לראשונה ב-1946 על-ידי החוקר יהושע לדברג (Lederberg) ועמיתיו.

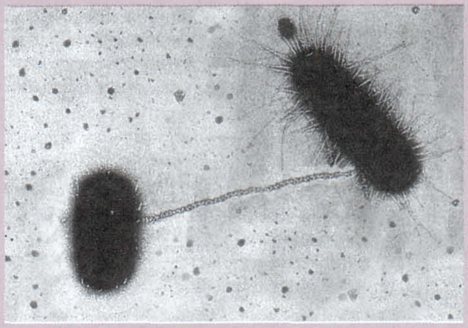


א. הצמדות חיידקים באמצעות צינור ציטופלסמטי והעברת פלסמיד מהתורם למקבל



ב. הצמדות החיידקים באמצעות צינור ציטופלסמטי והעברת קטע מהכרומוזום של התורם למקבל

איור ג.4: דרכים אפשריות של קוניוגציה



איור ג.5: צילום חיידקים בתהליך קוניוגציה

קוניוגציה מכונה לפעמים "רבייה זוויגית", משום שהיא מתקיימת רק על ידי מגע ישיר בין שני תאים. בתהליך משתתפים שני סוגי תאים (ראו איור ג.4):

תא "תורם" (מכונה F^+) ותא "מקבל" (מכונה F^-).

תכונת ה"תורם" היא תכונה גנטית הממוקמת על פלסמיד. היא מקנה ל"תורם" תוספת מבנית המאפשרת היצמדות אל התא המקבל (איור ג.4.א).
לאחר ההיצמדות חלה התקרבות בין התאים ואז יכול לעבור חומר תורשתי מהתורם אל המקבל.
החומר התורשתי המועבר הוא לעתים קרובות פלסמיד (איור ג.4.א). לפעמים קטעים מכרומוזום החיידק התורם עוברים אל המקבל (איור ג.4.ב). לעתים רחוקות עובר הכרומוזום כולו. החיידק המקבל רוכש בדרך זו את תכונות התורם שהועברו אליו.

ג.4. הגורמים המשפיעים על קצב גידול אוכלוסיית חיידקים בטבע

עד כה דנו בגידול ובהתרבות של החיידק הבודד. בדרך כלל אין עוסקים בחיידקים בודדים, מכיוון שהם זעירים ביותר, אלא באוכלוסיות חיידקים. גידול אוכלוסיית חיידקים הוא תוצאה של התרבות תאי החיידקים.
חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים מתחלקים בקצב מהיר יחסית לעומת קצב ההתחלקות של תאים ביצורים רב-תאיים. קצב ההתרבות הוא אופייני למין (Species), ובין חיידקים ממינים שונים ניתן למצוא הבדלים בקצב הגידול, לדוגמה: חיידקים הגורמים למחלת השחפת מתחלקים בערך כל 15 שעות, ולעומתם החיידק E. coli מתחלק בתנאים מיטביים כל 20 דקות! יש חיידקים המתחלקים אפילו מהר יותר.
קצב ההתרבות מושפע מגורמי סביבה שונים:
גורמים א-ביוטים — טמפרטורה מתאימה, pH, זמינות של מזון מתאים ותנאים נוספים המתקיימים בסביבה.
גורמים ביוטים — בטבע מתקיימים יחסי גומלין בין אוכלוסיות של יצורים שונים המתבטאים בתחרות על מיקום ומקורות מזון, בקיומם של אויבים טבעיים וכדומה (ראו חלק 3). לגורמים אלו השפעה על קצב ההתרבות ועל גודל האוכלוסיות.

ג.5. גידול מכוון של חיידקים

במהלך השנים למדו המדענים, איך ניתן לקיים בקרה על גידול אוכלוסיות החיידקים בסביבת האדם. פותחו אמצעים שונים המאפשרים לגדל בתנאים מלאכותיים סוגי חיידקים מסוימים, וכן לעכב ואף למנוע את התפתחותם של חיידקים, על פי הצורך.

הסעיפים הבאים מפרטים את האמצעים המאפשרים לגדל במכוון חיידקים או לעכב את התפתחותם.
כדי לחקור ולבדוק חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים יש צורך לבודד אותם, לגדלם ולקבוע את מספרם. בפרק ד' נעסוק גם במצבים שבהם יש צורך **למנוע התפתחות חיידקים**, ונרחיב בדוגמה על שימור מזון.

ג.5.1. לשם מה מגדלים חיידקים

חיידקים מגדלים כדי להשתמש בהם ובתוצריהם וכדי לזהות אותם (כאשר מספרם קטן אי אפשר לזהות אותם). להלן כמה דוגמאות:
זיהוי גורמי מחלה — האם נלקח ממך פעם "משטח גרון" כאשר חלית? האם שמעת על בדיקות שתן או צואה? בדיקה של דגימות לקביעת סוגי חיידקים נעשית מדי יום במעבדות של מרפאות ובתי חולים, כדי שאפשר יהיה לזהות גורמי מחלות. מספר החיידקים בדגימות הבדיקה הוא בדרך כלל קטן מכדי שאפשר יהיה לזהות בהן את החיידקים גורמי המחלה, לכן יש לגדל את החיידקים, כך שהגידול במספרם יאפשר זיהוי ובדיקה. (כיום בחלק מן הבדיקות ניתן להשתמש בשיטות מהירות לזיהוי גורמי המחלה גם במספר חיידקים קטן).
קביעת איכות המים ואיכות המזון — במעבדות מסוימות עוסקים באופן שגרתי בבדיקת דגימות מים לקביעת איכותם על ידי זיהוי סוגי החיידקים שבהם וכמותם. על סמך בדיקות אלו ניתן לקבוע לאילו שימושים מתאים מקור מים מסוים, למשל: לשתייה, לתעשייה, לחקלאות וכדומה. באופן דומה בדיקות נערכות גם בסוגי מזון שונים כדי לקבוע את כמות החיידקים הנמצאים בהם (ראו בהמשך).
שימוש בתעשייה — בתעשיות המזון, בתעשיות הכימיות ובתעשיית התרופות מגדלים חיידקים

ומיקרואורגניזמים אחרים המייצרים חומרים שונים (ראו חלק 4: ביוטכנולוגיה).

שימוש במחקר – במעבדות מגדלים חיידקים למטרות מחקר בתחומים אלה: רפואה, גנטיקה, אקולוגיה, תעשייה וכן בתחומים רבים אחרים.

ג.2.5. אופן גידול חיידקים

כדי לגדל חיידקים יש צורך:

– לבודד כל סוג של חיידק ולגדלו בנפרד מסוגים אחרים.

– לספק לחיידקים תנאי מחיה: חומרי מזון, טמפרטורה, טווח pH מתאים וכדומה.

בימיו של קוך החלו לגדל גידול מבוקר של חיידקים. קוך ועמיתיו פיתחו שיטות שונות לגידול חיידקים. בשלבי המחקר הראשונים נהגו לגדל חיידקים במצעים נוזליים שהוכנו מחומרי מזון שהיו מצויים בבית, למשל מרק עוף, חלב וכדומה. החיסרון של מצע נוזלי הוא שהחיידקים מעורבבים, ולא ניתן לבודד סוג מסוים של חיידקים, כדי לחקור אותו. מהפכה משמעותית בבידוד של חיידקים וגידולם בתרביות טהורות* חלה עם תחילת השימוש במצע מזון מוצק שבו החיידק אינו יכול לנוע, אך יכול להתרבות. על גבי המצע הוא מתחלק פעמים רבות עד ליצירת מושבה (ראו גם חלק 1). **כל מושבה מורכבת מסוג אחד של חיידקים, מכיוון שתחילתה בחיידק בודד.**

כיצד משתמשים במצעי גידול?

במצע המזון המוצק שפותח על ידי קוך ועמיתיו משתמשים גם כיום. הם גילו שתכונותיו של חומר הקרוי אגר-אגר (בקיצור אגר) מתאים ביותר לגידול חיידקים. האגר הוא רב-סוכר המופק מאצות שתכונותיו הן אלו: ניתן להמיסו במים חמים, ובעת הקירור הוא נקרש בדומה לג'לטין המופק מבעלי חיים שבו השתמשו תחילה. יתרונו של האגר הוא שקיימים מעט מאוד חיידקים המפרקים אותו, לעומת הג'לטין שאותו מפרקים חיידקים רבים.

ניתן להמיס יחד עם האגר חומרים שונים המשמשים כמזון לחיידקים, וכך ניתן להשתמש במצעים המועשרים בחומרים שונים לגידול החיידקים הרצויים.

באמצעות לולאה בקטריולוגית סטרילית (איור ג.6) ניתן להעביר מושבת חיידקים שמתפתחת במצע אחד למצע אחר, נוזלי או מוצק. במצע נוזלי ניתן להרבות את החיידקים שנלקחו מן המושבה וכך לקבל תרבית טהורה.

איור ג.6: כלים המשמשים לעבודה במעבדה מיקרוביולוגית

ג.3.5. שיטות לספירת חיידקים

במקרים רבים בהם מגדלים חיידקים חשוב לדעת את מספרם. יש כמה שיטות המשמשות לאמוד את מספרם של החיידקים. להלן שלוש מהן:

– **ספירה ישירה באמצעות מיקרוסקופ** – ספירה זו נעשית על ידי התבוננות בחיידקים המונחים על משטח זכוכית שבו מסומנים תאי ספירה, שבאמצעותם ניתן לחשב את מספר החיידקים. שיטה זו נהוגה גם בספירת תאי-דם.

– **ספירת חיידקים חיים** – כאשר זורעים חיידקים על מצע מזון מוצק, נוצרת מושבה מכל חיידק בודד. במצע נוזלי יש בדרך כלל מיליוני חיידקים, לכן משתמשים

* תרביות טהורות – תרביות המכילות סוג אחד של חיידקים.

בשיטה של מיהול שבה מדללים את תרחיף החיידקים במצע באופן מבוקר וידוע. זורעים דגימה מהתרחיף על מצע מוצק, ומכל חיידק מתפתחת על המצע מושבה של חיידקים הנראית בעין. באמצעות ספירת המושבות וחישוב המיהול ניתן לדעת את מספר החיידקים בדוגמה המקורית. שיטה זו טובה לקביעת מספר חיידקים חיים, אך היא איטית יחסית, כיוון שיש לחכות עד לצמיחת המושבות.

– **אומדן באמצעות בדיקות עכירות** – בשיטה זו מגדלים את החיידקים במצע מזון נוזלי. מתחילים את הגידול עם כמות קטנה של חיידקים, בשלב זה המצע צלול. עם התרבות החיידקים במצע גדלה עכירות הנוזל, מאחר שהחיידקים מונעים מעבר אור בנוזל. מידת העכירות נמדדת באמצעות מכשירים אופטיים, ולפיה ניתן לאמוד את מספר החיידקים.

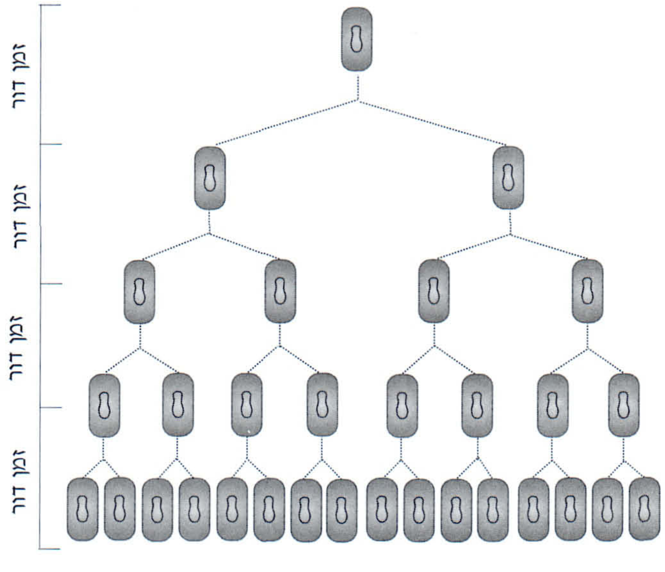
שיטה זו יעילה ומהירה, אך חסרונה העיקרי הוא שבשיטת ספירה זו נספרים **כל החיידקים הנמצאים במצע**, הן החיידקים החיים והן המתים (לאחר זמן חלק מהחיידקים המתים מתפרקים והעכירות שוב יורדת). נוסף לכך, שיטה זו יעילה רק כאשר מספר החיידקים מגיע ל-10^7 במ"ל (עשרה מיליון חיידקים במ"ל!) מתחת למספר זה העכירות אינה ניכרת.

ג.4.5. גידול מבוקר של חיידקים בתנאי מעבדה

כאשר מגדלים חיידקים בתנאי מעבדה, אפשר להחליט איזה סוג חיידק לגדל. אפשר לבודד סוג מסוים של חיידקים ולספק להם תנאי גידול רצויים ומבוקרים. ניתן גם לשנות את התנאים בהתאם לצרכים השונים. בתנאי מעבדה נעשה גידול החיידקים, בדרך כלל, במערכת סגורה, שבה תנאי הגידול נקבעו בתחילת הגידול (על גידול במערכת פתוחה ראו בהמשך – כמוסטט). השינויים שחלים במערכת נגרמים על ידי חיידקים המנצלים את מקורות המזון, מפרישים חומרים וכדומה. מעקב אחר קצב הגידול של החיידקים מספק מידע חיוני על גידול החיידקים, למשל: מהם התנאים הנחוצים להתרבות המיטבי (אופטימלית) שלהם, באיזה קצב הם יתרבו בתנאים שונים ובאיזה שלב של הגידול נמצאים החיידקים הנבדקים.

לדוגמה: אחד מסוגי החיידקים שמרבים להשתמש בו במחקר הוא החיידק E. coli אשר בתנאי גידול מתאימים זמן הדור שלו הוא 20 דקות, כלומר אחת ל-20 דקות בממוצע מתחלק כל חיידק באוכלוסיה לשניים ומספר החיידקים מוכפל. לפיכך אפשר לבטא את מספר תאי החיידקים בכל דור כחזקות של המספר 2. תא אחד בדור הראשון יירשם כ-2^0, שני תאים בדור השני ירשמו כ-2^1 וכן הלאה, כמתואר בטבלה 1. גידול כזה במספר הפרטים באוכלוסייה מכונה "גידול מעריכי" (אקספוננציאלי), או גידול בטור הנדסי גיאומטרי, או גידול לוגריתמי.

זמן דור – פרק הזמן הדרוש לחיידק אחד כדי להתחלק לשניים, או פרק הזמן הממוצע הדרוש לאוכלוסיית חיידקים להכפיל את מספר הפרטים שלה.



איור.7: התרבות של חיידקים במשך ארבעה דורות

בטבלה ג.3 ניתן לראות את הגידול במספר החיידקים שמקורם בחיידק אחד במשך 10 דורות, כאשר זמן הדור הוא 20 דקות.

טבלה ג.3: התרבות תא החיידק במשך 10 דורות

מספר הדור	זמן בדקות	מס' החיידקים	מספר החיידקים מבוטא בחזקות של 2
0	0	1	2^0
1	20	2	2^1
2	40	4	2^2
3	60	8	2^3
4	80	16	2^4
5	100	32	2^5
6	120	64	2^6
7	140	128	2^7
8	160	256	2^8
9	180	512	2^9
10	200	1024	2^{10}

פעילות

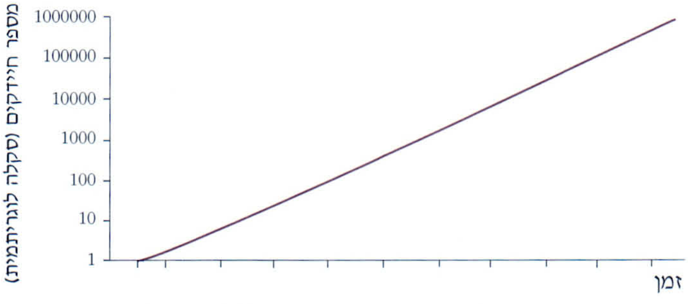
1. בהמשך לחישובים המוצגים בטבלה ג.3, המשיכו לחשב את משך הזמן שידרש, ומספר החיידקים שיתפתחו עד ל-20 דורות (לשם הפשטות הניחו שבדור העשירי יש 1000 חיידקים).
2. אם זמן הדור הוא שעה, כמה זמן יעבור עד שמתא אחד יתקבלו כ-1000 תאים?
3. אם זמן הדור 8 שעות, כמה זמן יעבור עד לקבלת 1000 תאים מתא אחד?
4. השוו את הזמן שהתקבל בשאלה 2 (לעיל) לזמן שיעבור עד לקבלת 1000 תאים, כאשר זמן הדור 20 דקות בלבד כמתואר בטבלה. מה משמעות ההבדל?
5. בדקו בעזרת הטבלה כמה דורות יעברו עד שמספר החיידקים יהיה מיליון, כאשר זמן הדור הוא 20 דקות, והחישוב מתחיל מתא אחד בלבד.
6. בנו בעזרת הטבלה ג.3 עקום שבו ציר ה-X הוא הזמן וציר ה-Y מספר החיידקים.

בנו את העקום על גליון נייר מילימטרי **גדול** או באמצעות גיליון אלקטרוני. הוסיפו בעקום שלושה דורות נוספים של חיידקים (מעבר למתואר בטבלה). האם ניתן לסרטט את העקום בגיליון? בוודאי מצאתם, שהגורם המגביל בעקום זה הוא ציר ה-Y, וכדי לתאר מיליון חיידקים יתארך ציר ה-Y במידה מרובה ביותר, כלומר לא ניתן להציג בדרך זו את קצב הגידול של דורות רבים.

ג.5.5. תיאור גידול של אוכלוסיית חיידקים "עקום גידול" - "עקום גידול לוגריתמי"

נהוג לתאר את מהלך הגידול של אוכלוסיית חיידקים בעקום הנקרא עקום גידול. כדי להתגבר על הבעיה הטכנית בסרטוט עקומי גידול (כפי שהתנסתם בפעילות שלעיל) כאשר מספר הפרטים באוכלוסייה הוא גדול, נהוג להשתמש בקנה מידה **לוגריתמי** לציר ה-Y. כלומר, כל רווח יתאר מספר חיידקים גדול **פי 10** מהמספר המתואר ברווח הקודם.

לדוגמה: אם מתחילים בתיאור העקום בחיידק אחד, הרווח הבא יתאר 10 חיידקים (10^1),
הרווח שלאחריו — 100 ($10\times10=10^2=100$) חיידקים,
הרווח הבא — 1000 ($100\times10=10^3=1000$) חיידקים וכן הלאה. בדרך זו ניתן לסרטט עקום המייצג דורות רבים כמתואר באיור ג.8.



איור ג.8: עקום גידול של חיידקים (ציר Y לוגריתמי)

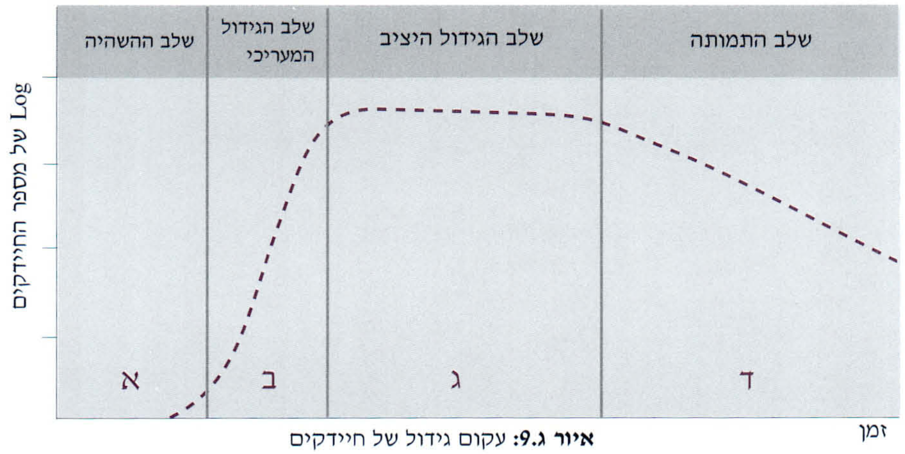
פעילות

1. האם אפשר לתאר בעקום גידול לוגריתמי כיצד יימשך הגידול של אוכלוסיית החיידקים עד מיליון (10^6) חיידקים?
2. הסבירו את היתרון בצורת ההצגה הלוגריתמית של עקום הגידול.
3. האם יתקבל עקום דומה גם בגדילה של יצורים אחרים, למשל צמחים? נמקו.

ג.6.5. שלבים במהלך הגידול של אוכלוסיית חיידקים

גידול של אוכלוסיות חיידקים יכול לכאורה להימשך ללא גבול. כתוצאה מכך הייתה אוכלוסיית החיידקים גדלה ללא גבול וממלאת את העולם. אם זמן הדור של אוכלוסיית חיידקים הוא 20 דקות, וגידולה היה נמשך 24 שעות רצופות באותו קצב, הרי שאחרי 24 שעות הייתה מתקבלת מסת חיידקים שמשקלה כ- 2000 טון! אולם במציאות אין הדבר קורה, מכיוון שבטבע יש מגבלות של מזון ומים, יש אויבים טבעיים ותנאים מגבילים אחרים. בתנאי מעבדה נהוג לגדל חיידקים בכמויות גדולות במצעי מזון נוזליים. גם בתנאים אלו יש גורמים המגבילים את גידולה של אוכלוסיית חיידקים, כגון התמעטות חומרי המזון, הצטברות פסולת ושינויים ברמת החומציות, בריכוז החמצן וכדומה (ראו חלק 4: פרק ביוטכנולוגיה).

באיור ג.9 מוצג "עקום גידול" המתאר גידול אופייני של חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים בתנאי מעבדה מבוקרים. גם בעקום זה ציר ה-Y מתואר בקנה מידה לוגריתמי (ראו סעיף ג.5.5). בכל עקום כזה ניתן להבחין בארבעה שלבים עיקריים המבטאים את התהליכים המתרחשים באוכלוסייה. ההבדלים בין האוכלוסיות שונות יתבטאו במשך הזמן של כל שלב, והם מושפעים מזן החיידקים, מהרכב מצע הגידול ומתנאי גידול אחרים.



איור ג.9: עקום גידול של חיידקים

ארבעת השלבים בגידול אוכלוסיית חיידקים:

א. שלב ההשהיה (lag phase)

כאשר מעבירים חיידקים למצע גידול טרי, הם עוברים תקופת הסתגלות הקרויה שלב ההשהיה. בשלב זה החיידקים נערכים לניצול מקורות המחיה החדשים ויוצרים תוצרים חיונים לגידול, כמו חלבונים מסוימים וחומצות גרעין. שלב זה נמשך עד שהחיידקים מגיעים למצב שבו הם יכולים להתחלק (ראו התחלקות תא חיידק בתחילת הפרק). שלב ההשהיה נמשך בדרך כלל זמן קצר יחסית. שלב זה מתואר ב"עקום הגידול" כקו עולה במתינות, ובו מספר החיידקים עדיין קטן (איור ג.9.א).

ב. שלב הגידול המעריכי (הלוגריתמי – log phase)

בשלב זה החיידקים מתחלקים בקצב קבוע, בכל דור

מוכפל מספרים, כלומר מספרים עולה בקצב של טור מעריכי – לוגריתמי. בשלב הגידול המעריכי, העכירות של מצע הגידול גדלה באופן בולט. שלב זה מתואר ב"עקום הגידול" כקו אלכסוני העולה בתלילות (איור ג.9.ב). שלב זה נמשך כל עוד תנאי הגידול מתאימים, בדרך כלל עד שצפיפות החיידקים מגיעה לכמיליארד (10^9) חיידקים למיליליטר (סמ"ק) מצע.

ג. שלב הגידול היציב (stationary phase)

כאשר גדלה צפיפות החיידקים, חלה הרעה בתנאי הגידול המתבטאת בכך שחלק מהחומרים במצע הגידול הופכים לגורם מגביל*, בעיקר מזון וחמצן. בנוסף לכך מצטברים במצע תוצרים מזיקים ועלול לחול שינוי ב-pH ועוד. בעקבות השינויים מואטת התרבות החיידקים והם מתחילים למות. בשלב זה מתקיים איזון בין תמותת החיידקים לבין התרבותם, כלומר מספר החיידקים החיים נשאר קבוע פחות או יותר. שלב זה מתואר ב"עקום הגידול" כקו אופקי ישר (איור ג.9.ג).

ד. שלב התמותה (death phase)

ככל שפוחת המזון במצע הגידול ועולה כמות חומרי הפסולת הרעילים, הולך ומשתנה האיזון שהתקיים בין מספר החיידקים המתרבים ובין מספר המתים, ומספר החיידקים המתרבים הולך ופוחת. במילים אחרות, כאשר חלה הרעה בתנאי הגידול, **יורד מספר החיידקים החיים**. שיעור התמותה נשאר קבוע למשך זמן מה ולבסוף ייוותרו מעט חיידקים חיים בתרבית. חלקם ימותו לאחר זמן וחלקם ימשיכו לחיות בלי להתרבות. אם יוסיפו בשלב זה מצע טרי, הם ישובו להתרבות. שלב זה מתואר ב"עקום הגידול" כקו אלכסוני יורד (איור ג.9.ד).

פעילות

עיינו באיור ג.9 המתאר עקום גידול אופייני לחיידקים. עקום הגידול חולק ל-4 חלקים המסומנים באותיות א-ד. כל חלק מייצג את אחד משלבי הגידול. שימו לב כי בציר ה-Y קנה המידה הוא לוגריתמי (בדומה לאיור ג.8).

1. השוו את משך הזמן של שלב ההשהיה לזה של השלבים הבאים אחריו.
2. איך ייראה שלב הגידול היציב בעקום המבטא את **עכירות** התרבית, (שבו לא ניתן להבחין בין חיידקים חיים לבין חיידקים מתים)? האם גם עקום כזה יהיה ישר לגמרי? נמקו.
3. ערכו טבלה המתארת את קצב התחלקות התאים בכל אחד משלבי הגידול.
   השתמשו במושגים כגון: קצב גידול מהיר, קצב גידול איטי וכדומה.

ג.7.5. ויסות שלבי הגידול של אוכלוסיית חיידקים

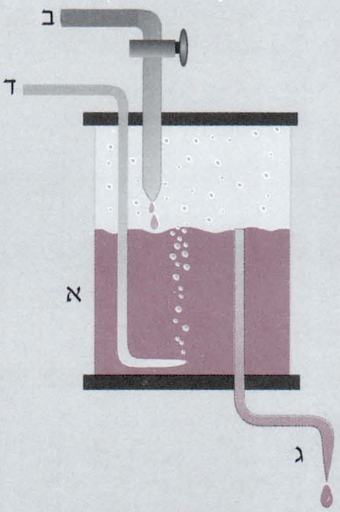
חיידקים קל, נוח וזול לגדל, ולכן ניתן לנצלם למטרות שונות למשל: לייצור אנטיביוטיקה, אנזימים שונים, ויטמינים, וחומרים אחרים (ראו בחלק 4).

בתעשייה הביוטכנולוגית מעוניינים בדרך כלל, לקבל כמויות גדולות של חיידקים בעלי חיוניות גבוהה או את התוצרים שלהם. ניתן להשיג זאת על ידי יצירת **מערכת פתוחה**, שבה נשמרים במשך זמן ארוך תנאים המותאמים לגידולו של חיידק מסוים. התנאים נשמרים למשל באמצעות הוספת כמות מבוקרת של מצע מזון טרי, שבו יישמרו pH מתאים, כמות חמצן מספקת (לחיידקים אווירניים) וכדומה. כמו כן נמנעת הצטברות חומרים המפריעים לגידול החיידקים על ידי הרחקתם באופן מבוקר.

גידול בתנאים אלו נעשה על ידי שימוש במתקנים מיוחדים. אחד מהם הוא הכמוסטט (Chemostat), מתקן המשמש לגידול רציף של חיידקים, תוך שמירה על תנאים יציבים (איור ג.10). את החומרים המבוקשים ניתן להפיק על ידי הפרדתם מן המצע בו גדלים החיידקים.

* גורם מגביל – גורם כלשהו המשפיע על קצב של תהליך. כל עוד הוא אינו מצוי בשיעורו האופטימאלי הוא מגביל את קצב התהליך.

ג.8.5. הרחבה: הכמוסטט ודרך פעולתו



איור ג.10: תרשים של כמוסטט

הכמוסטט הוא מערכת פתוחה לגידול חיידקים. באיור ג.10 מוצג תרשים של כמוסטט הכולל: מכל לגידול חיידקים (א), שמצדו האחד יש צינור (ב) להוספה מבוקרת של מצע טרי, ומצדו השני (ג) צינור להוצאת עודפי מצע ולאיסוף התוצרים. כמו כן יש צינור (ד) המאפשר חילוף גזים עם האוויר החיצוני. החיידקים גדלים תוך כדי ערבוב מתמיד, המקנה תנאים אחידים לכל האוכלוסייה. כאשר נכנסת לכלי כמות מסוימת של מצע טרי, היא גורמת לכך שכמות זהה של מצע תצא. בדרך זו המצע מוחלף כל הזמן ונשמרים תנאים קבועים.

פעילות

השווה בין הגידול של חיידקים בכמוסטט לעומת גידולם במערכת סגורה, כפי שתוארה בסעיף ג.6.5.

ג.6. סיכום

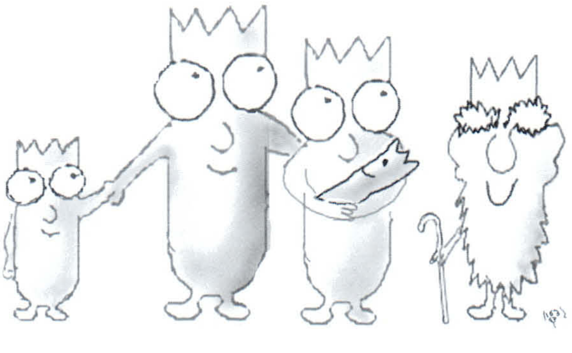
– גידול חיידקים מתרחש בעקבות קליטת חומרים והתחלקות כל תא חיידק לשניים.

– לגורמי סביבה, למשל: כמות המזון והטמפרטורה, יש השפעה על קצב הגידול וההתרבות של אוכלוסיית חיידקים.

– האדם יכול לבקר את קצב ריבוי אוכלוסיות החיידקים בסביבתו ולגדל חיידקים למטרות מחקר ותעשייה.

– לגידול אוכלוסיית חיידקים באופן מבוקר יש מהלך גידול אופייני, שניתן לתאר אותו בעקום גידול. הגידול מתבטא בשלבים הבאים: שלב ההשהיה, שלב גידול מעריכי, שלב גידול יציב ושלב תמותה.

– בגידול מבוקר ניתן לשלוט בתנאי הגידול, כך שאחד משלבי הגידול יהיה ממושך. למשל בגידול תעשייתי של חיידקים ניתן להאריך את משך השלב של הגידול המעריכי וכך תתקבל כמות גדולה של החיידקים הרצויים או של תוצריהם.



פעילות

בחרו אחת מן הפעילויות הבאות:

1. השלימו את הטבלה הבאה, על פי הפרטים שצוינו בפרק.

	פרוקריוטים	**אאוקריוטים**		
	חד-תאיים — חיידקים	חד-תאיים	רב-תאיים	
			צעיר	בוגר
איך משפיעה תוספת חומרים				
מהי דרך חלוקת תא				
למה גורמת תוספת תאים				

2. הכינו "מפת מושגים" המקשרת בין המושגים שנלמדו בפרק. היעזרו ברשימת המושגים הבאה והוסיפו מושגים חשובים לפי הבנתכם: יצורים חד-תאיים, יצורים רב-תאיים, צעיר, מבוגר, הזדקנות, מוות, אוכלוסייה, התרבות תאים, גידול, החלפת תאים, תוספת במרכיבי יסוד, רבייה אל-מינית.

פרק ד

מניעת התפתחות מיקרואורגניזמים

עד כאן נדון גידול החיידקים לצורך ייצור חומרים בדרך נוחה, זולה ומבוקרת. אולם בחיי היומיום בבתי חולים, בתעשייה ובכל בית, אנו מכירים בעיקר מצבים שבהם יש צורך **במניעת** התפתחות של חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים (ראו גם בחלק 6). מניעת התפתחות החיידקים מבוססת על אותם עקרונות כמו גידולם, והם מיושמים בתחומים שונים. נדגים יישום עקרונות אלו בשמירה על איכות המזון ומניעת התרבות מיקרואורגניזמים בו.

ד.1. שימור מזון

טיפול מבוקר והגייני בהכנת מזון, באריזתו, באכסונו ובשיווקו מונע את זיהומו וקלקולו על ידי חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים. להלן נתאר כמה מן השיטות המשמשות להפחתת סכנות הזיהום, **המבוססות על יצירת תנאים שאינם נוחים להתרבות חיידקים**. כלומר שינוי תנאי הגידול כך שהתרבותם של חיידקים תעוכב או שהם יומתו, לדוגמה: שינויים בטמפרטורה, בכמות המים, וב-pH.

דרכים ליצירת תנאי סביבה הפוגעים בחיידקים:

ד.1.1. שינויים בטמפרטורה

א. חימום — לואי פסטר היה הראשון, שהראה כי ניתן לקטול מיקרואורגניזמים באמצעות חימום. (ראו גם מבוא) הוא הראה כי כאשר מחממים יין עד לטמפרטורות מסוימות ניתן למנוע את החמצתו בלי לפגוע באיכות היין. תהליך החימום נקרא **פיסטור** על שמו של פסטר.

פיסטור — תהליך לשימור מזונות רבים, בעיקר תוצרת חלב. בעבר היו מחממים בתהליך זה את המזון, או חומר אחר, לטמפרטורה של 65^0C-60^0C למשך כ-30 דקות. כיום מקצרים את משך הפיסטור, למשל: כאשר מפסטרים חלב מחממים אותו עד לטמפרטורה של 70^0C למשך 15 שניות בלבד. יתרונו של הפיסטור הוא שבעקבות התהליך טעמו של המזון כמעט ואינו משתנה, אך חסרונו הוא שניתן להחזיק את המזון במשך זמן מוגבל, משום שנבגים (אנדוספורות) וחלק מהחיידקים אינם נהרסים בתהליך, והם עלולים להתרבות במשך הזמן. כדי לעכב את התרבותם יש לשמור מוצרים מפוסטרים בקירור (ראו בהמשך).

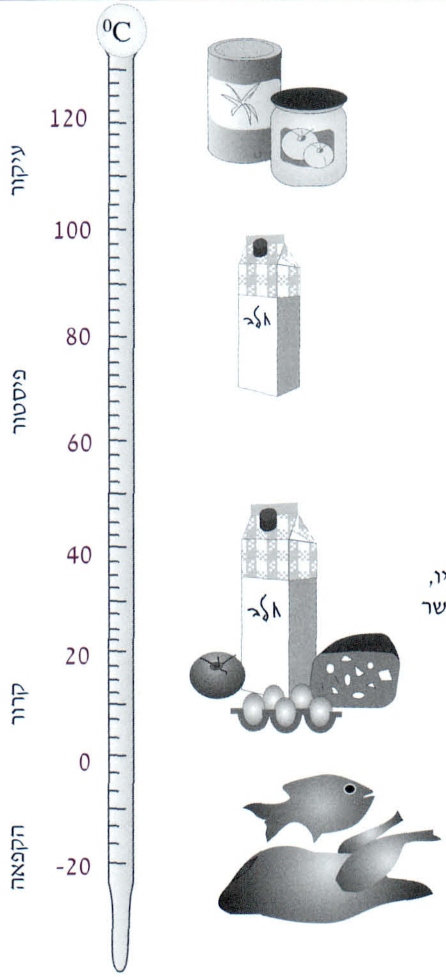
עיקור (סטריליזציה) — השמדת כל צורות החיים. העיקור נעשה, בדרך כלל, באמצעות חימום בטמפרטורה של 100^0C במשך כשעה. דרך אחרת לעיקור היא על ידי חימום בתנאי לחץ של 1.5 אטמוספירות. בלחץ כזה טמפרטורות הרתיחה של המים היא ב-120^0C, וניתן לקצר את משך החימום לכ-20 דקות במקום שעה. בתנאים אלו נהרסים כל החיידקים לרבות הנבגים. תהליך העיקור משמש לשימור מזון, לחיטוי מכשירים וחומרים בבתי חולים, במעבדות רפואיות ובמעבדות מיקרוביולוגיות. חסרונו של העיקור — חלק ממרכיבי המזון נהרסים, וכתוצאה מכך גם טעמו עלול להשתנות. יתרונו — אין צורך לשמור בקירור מוצרי מזון מעוקרים, כמו שימורי ירקות ופירות, כל זמן שלא פותחים את האריזה.

שימו לב!

לעתים עיקור המזון אינו שלם, ועשויים להישאר בקופסאות השימורים חיידקי בוטולינום (Clostridium botulinum), אשר מסוגלים להתרבות דווקא בתנאים האנארובים השוררים בהן. החיידקים מפרישים **רעל מסוכן ביותר**, ולכן יש להיזהר מאוד מאכילת שימורים אלו. החיידקים פולטים CO_2 הגורם להתנפחות הקופסה, וכך ניתן לזהות את נוכחותם. משום כך יש לבדוק לפני פתיחת הקופסה אם היא התנפחה או אם נפלט גז בעת הפתיחה, **ולא לאכול מזון מקופסת שימורים נפוחה!!**

ב. קירור — שמירת מזון בקור ובהקפאה גם היא יעילה מאוד למניעת התפתחות מיקרואורגניזמים.

טבלה ד.1: קשר בין פעילות חיידקים לטיפול במזון בטמפרטורות שונות



טיפול במזון	טווח	**פעילות חיידקים** בטמפרטורות שונות	**בטיחות השימוש** במזון המטופל
שימור מזון	עיקור	רוב החיידקים מתים בחימום של 30 דקות לפחות או בלחץ גבוה. גם נבגים נכחדים.	בטוח לזמן ממושך
פיסטור חלב	פיסטור	רוב החיידקים מתים, נבגים אינם נפגעים	בטוח רק לזמן מוגבל
		התרבות מהירה של מרבית החיידקים	מסוכן
קרור חלב ומוצריו, ירקות, ביצים ובשר	קרור	התרבות איטית של מרבית חיידקים	בטוח לזמן מוגבל
בשר ודגים הקפאה	הקפאה	רוב החיידקים חיים, אך אינם מתרבים	בטוח לזמן ממושך

בטמפרטורות נמוכות מואטים מאוד התהליכים האנזימטיים של רוב האורגניזמים, רובם אינם מתרבים וחלקם אף נהרסים.

ג. שילוב – לעיתים משלבים טיפולים שונים בהכנת המזון, לדוגמה: בהכנת מזונות להקפאה עמוקה מחממים בתחילה את המזון לזמן קצר מאוד כדי להיפטר מהחיידקים "אוהבי קור" שהם רגישים בדרך כלל גם לחימום קצר. אחר כך מעבירים את המזון להקפאה עמוקה של -20^0C עד -40^0C שבה ניתן לשמר את רוב המזונות למשך חודשים ארוכים.

ד.2.1. הרחקת מים מתאי מיקרואורגניזמים

כדי שהחיידקים יוכלו לגדול ולהתרבות, מצע הגידול שלהם צריך להכיל 15% מים לפחות. לכן ניתן למנוע התרבות חיידקים באמצעות הרחקת מים מהחיידקים או על ידי ייבוש המזון. על פי עקרון זה ניתן לשמר מזונות על ידי **שינוי הרכב המומסים וריכוזם**. זאת משיגים על ידי קיום תנאי סביבה, שבהם הרכב המומסים וריכוזם מחוץ לתאי החיידקים יהיה גבוה מריכוז המומסים בתוך תא החיידק, וכתוצאה מכך ייצאו מים מן התא בתהליך האוסמוזה. במצב זה תאי

החיידקים מתכווצים ונמנעת התפתחותם והתרבותם, ואין צורך לשמור על המזונות בקירור.

שינוי הריכוז יכול להיעשות בדרכים שונות:

העלאת ריכוז המומסים בסביבה — דוגמאות: הכנת ריבה היא דרך לשימור הפירות בתמיסת סוכר מרוכזת, המלחה של דגים או בשר היא דרך לשמר אותם.

ייבוש — מייבשים מזון באמצעות חום ואוויר יבש, וכך מגדילים את ריכוז המומסים של המזון ביחס לכמות המים בהם. כיום משתמשים בתעשיות המזון בשיטות מהירות מאוד, וכך הפגיעה באיכות המזון מועטה. בדרך זו מכינים למשל אבקות מרק ופירות מיובשים.

בטבלה ד.2 מובאות דוגמאות של כמויות מים (מבוטאות באחוזים) הנמצאות במזונות טריים לעומת אחוזי המים באותם מזונות כשהם יבשים.

טבלה ד.2: אחוזי המים במזונות טריים ויבשים

המזון	טרי או מבושל	מיובש
תמרים	טרי 55%	20%-17%
חלב	טרי 88%	3%-2% (אבקה)
חימצה (חומוס)	מבושל 70%	11%

ד.3.1. שינוי pH

למיקרואורגניזמים מסוימים דרושים תנאי pH בתחום מוגדר (ראו חלק 1). שינויי דרגת ה-pH לבסיסי יותר או חומצי יותר על ידי הוספת חומצות או בסיסים מעכב את גידולם של יצורים מסוימים. לדוגמה: בתהליך ההחמצה של מזונות, כמו יוגורט או מלפפונים חמוצים, משתנה אופיו של המזון וחל שינוי בהרכב אוכלוסיית המיקרואורגניזמים. השינוי בתנאי המחיה — שינוי ב-pH מפריע למיקרואורגניזמים מסוימים להתפתח, והתרבותם נפסקת, ואילו לאחרים תנאים אלו דווקא נוחים והם מתרבים. מיקרואורגניזמים המתרבים בתהליך ההחמצה אינם גורמים לריקבון, אינם מזיקים לאדם האוכל את המזון, והם אף מעניקים למזונות את טעמם המיוחד. כאשר מגיע המזון לשלב שבו הוא מוכן לאכילה, ניתן להפסיק את התהליכים הביולוגיים באמצעות שיטות שימור אחרות כמו חימום או קירור.

ד.4.1. אמצעים נוספים לשימור מזון

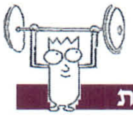
חומרים משמרים — חומרים כימיים שונים, כמו מלחים, חומצות חלשות ועוד, מעכבים את הגידול של מיקרואורגניזמים שונים או גורמים למותם, וניתן להשתמש בהם לשימור מזונות, בתנאי שאינם מזיקים לאדם.

קרינה — במקרים מיוחדים משתמשים בקרינה הגורמת להרס חומצות הגרעין של החיידקים, כתוצאה מכך הם אינם יכולים להתרבות ורובם נהרסים.

סינון — ניתן לסנן חומרים שונים בעזרת מסננים (פילטרים) עדינים ביותר אשר מונעים מעבר של מיקרואורגניזמים. שיטה זו מתאימה כאשר שיטות אחרות עלולות לגרום לפגיעה באיכות המזון.

ד.2. סיכום - שימור מזון

בתהליכי שימור המזון אנו מעוניינים מצד אחד לשמור שהמזון לא יתקלקל במשך זמן ארוך, ומצד אחר לשמר או לשפר את טעמו, ניחוחו, צבעו, צורתו ומרקמו. לשם כך נוהגים לעתים קרובות לשלב כמה שיטות שימור. לדוגמה: בהכנת מזון משומר בקופסאות נעשה השימור תוך שילוב חום, הוספת מלח וחומרים משמרים אחרים.



פעילות

1. השוו בין הגורמים המשפיעים על גידול חיידקים לבין האמצעים המנוצלים לשימור מזון, לדוגמה: בגידול חיידקים מספקים טמפרטורה אופטימלית לגידול החיידק שמעוניינים בו.
   כיצד משתמשים בגורם הטמפרטורה בדרכי השימור השונות? פרטו גם לגבי גורמים נוספים.
2. השוו בין שיטות השימור השונות של מזון, התייחסו לחסרונות וליתרונות של השיטות השונות.
3. מדוע ניתן לשמר מזונות בתמיסות מלח או סוכר מרוכזות?
4. מדוע מטביעים על אריזות מוצרי מזון תאריך אחרון לשיווק או לשימוש (מועד תפוגה)?

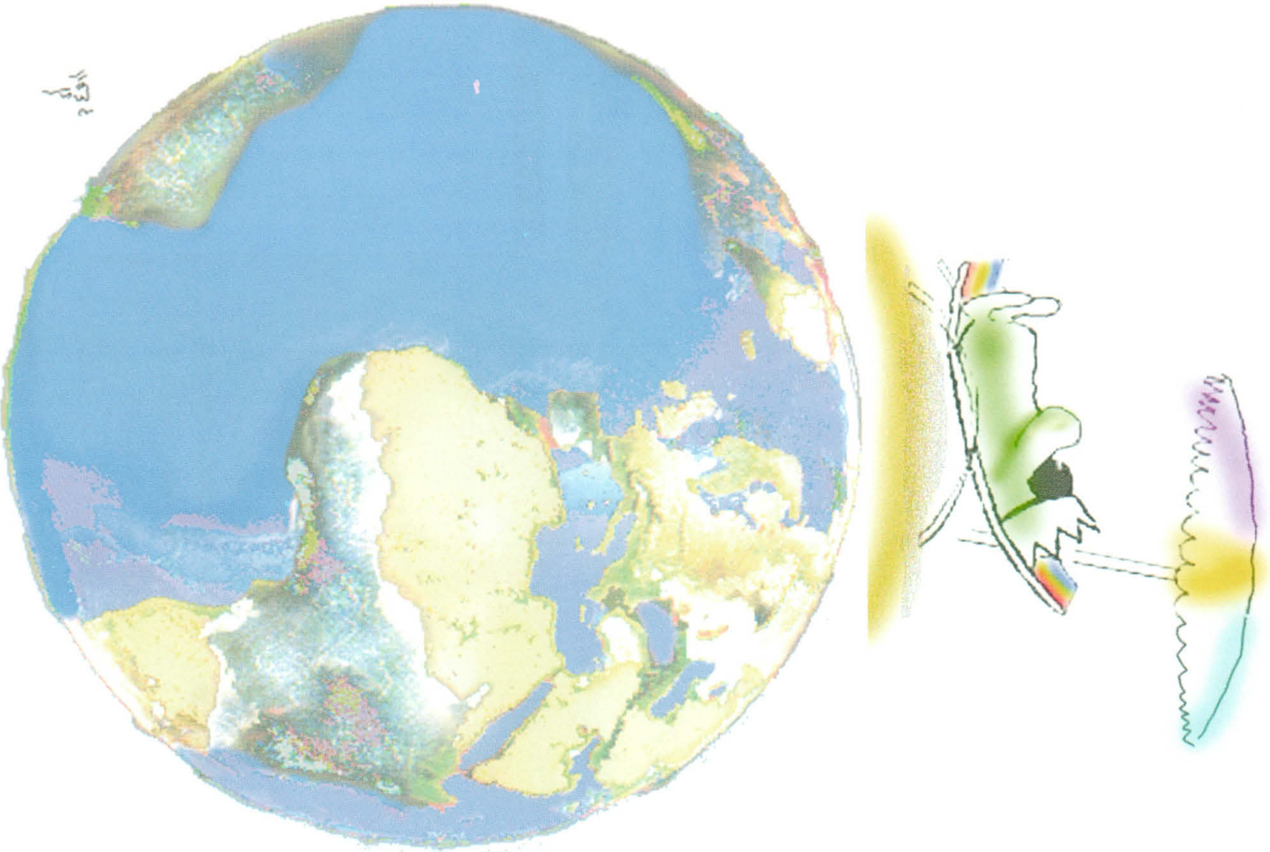
5. אספו תוויות מאריזות של מזונות שונים ובדקו:

א. כיצד שימרו כל מזון. האם שילבו בתהליך השימור יותר משיטה אחת? פרטו.

ב. בדקו באיזה חומרי שימור השתמשו.

ג. האם סומן מועד התפוגה? האם לא עבר זמן התפוגה של המזון כאשר אתם מתכננים לאכול אותו?

3 מקומם של מיקרואורגניזמים במערכת האקולוגית



חלק 3 - תוכן העניינים

פרק ה: מבוא לאקולוגיה מיקרוביאלית 73

ה.1. היכן ניתן למצוא מיקרואורגניזמים? 73

ה.2. אקולוגיה מיקרוביאלית — היבטים היסטוריים 73

פרק ו: חשיבותם של המיקרואורגניזמים במיחזור החומרים בטבע 75

ו.1. פתיחה 75

ו.2. דוגמאות למעורבות החיידקים במחזורי החומרים בטבע 76

ו.2.1. מחזור החנקן 76

ו.2.2. מחזור הפחמן 78

ו.2.3. מחזור הגפרית 79

פרק ז: יחסי גומלין בין מיקרואורגניזמים לבין הסביבה 80

ז.1. פתיחה 80

ז.2. יחסי גומלין המתקיימים בתוך אוכלוסיות של אותם מיקרואורגניזמים 80

ז.3. יחסי גומלין בין אוכלוסיות של מיקרואורגניזמים ממינים שונים 81

ז.4. יחסי הגומלין בין מיקרואורגניזמים לבין יצורים אחרים 81

ז.4.1. טריפה 81

ז.4.2. סימביוזה — חיי שיתוף 82

ז.5. חיי שיתוף בין מיקרואורגניזמים לבין גוף האדם 83

פרק ח: היבטים יישומיים של אקולוגיה מיקרוביאלית 85

ח.1. פתיחה 85

ח.2. קיבוע חנקן לשיפור איכות היבולים והקטנת הפגיעה בסביבה 85

ח.3. ניקוי הסביבה — "ריפוי" בעזרת מיקרואורגניזמים 86

ח.4. הדברה ביולוגית 87

ח.5. כרייה באמצעים ביולוגיים 87

סיכום חלק 3: מקומם של מיקרואורגניזמים במערכת האקולוגית 88

פרק ה

מבוא לאקולוגיה מיקרוביאלית

אקולוגיה* מיקרוביאלית הוא ענף במדע העוסק במקומם של מיקרואורגניזמים במערכת האקולוגית ומשלב ידע מתחומי המיקרוביולוגיה והאקולוגיה. המדענים בתחום זה חוקרים את יחסי הגומלין בין מיקרואורגניזמים לבין סביבתם הביוטית והאביוטית.

ה.1. היכן ניתן למצוא מיקרואורגניזמים?

מיקרואורגניזמים חיים בטבע במים, ביבשה ובתוך יצורים אחרים.
ידוע כיום שמיקרואורגניזמים הם חלק חיוני ובלתי נפרד בכל בית גידול. הם מושפעים מסביבתם האביוטית, משפיעים עליה ומשפיעים הדדית אלה על אלה. ברוב המקרים לא ניתן למצוא סביבה שיש בה יצורים חיים ואין בה מיקרואורגניזמים, לעומת זאת ניתן למצוא סביבות חיים שמיקרואורגניזמים הם היצורים היחידים החיים בהן.
בין היצורים החיים מהווים המיקרואורגניזמים מרכיב חשוב הן מבחינה כמותית והן עקב יכולתם להתקיים בגומחות אקולוגיות מגוונות, גם כאלו שיצורים אחרים אינם יכולים להתקיים בהן. חיידקים חיים באזורים שבהם קיימים תנאי קיום ממוצעים ובהם חיים רוב היצורים החיים (טמפרטורה בין $25^{0}C$ ל-$40^{0}C$, pH ניטרלי וכו'), אך גם באזורים על פני כדור הארץ שבהם שוררים תנאים קיצוניים מבחינת טמפרטורות, תנאי pH ומליחות כמו: מעיינות רותחים, ימות מלוחות כמו ים המלח, קרחונים ועוד. עד לפני כמה שנים לא שיערו שחיים יכולים להתקיים באזורים אלו.
במחקרים מדעיים נמצא, שהשפעתם של המיקרואורגניזמים על הסביבה רבה. לממצאי מחקרים אלו יש חשיבות יישומית רבה כי הולכת וגדלה המודעות בחברה לאיכות הסביבה על פני כדור הארץ.

מבט היסטורי

ה.2. אקולוגיה מיקרוביאלית - היבטים היסטוריים

ון לוונהוק (Leeuwenhoek) היה הראשון שדיווח ב-1676 על תצפיות במיקרואורגניזמים ותיאר אותם בסביבתם הטבעית – שלולית גשם. הוא גם היה הראשון אשר תיאר ניסוי שבו בחן את השפעת השינויים בסביבה (הוספת גרגרי פלפל שחור) על חיידקים במי גשם.
מאז שנתגלו המיקרואורגניזמים ועד שהחלו לחקור אותם ולהכיר את תכונותיהם עברו כ-200 שנים. החוקרים הבולטים בתחום זה במאה ה-19 היו לואי פסטר (L. Pasteur) 1895-1822 ורוברט קוך 1910-1843 (R. Koch) (ראו גם במבוא). ההתעניינות במערכת יחסי הגומלין שבין המיקרואורגניזמים ובין האדם המהווים מערכת אקולוגית בפני עצמה, גדלה ככל שהתבררו ההשלכות המעשיות של יחסי גומלין אלו על בריאות האדם. המחקר בתחום זה התקדם הודות להתפתחויות בשיטות עבודה מתאימות לגידולם של המיקרואורגניזמים (ראו גם חלק 2: גידול חיידקים). שיטות המעבדה שפותחו סייעו לחוקרים שהתעניינו בהבנת מקומם וחשיבותם של מיקרואורגניזמים

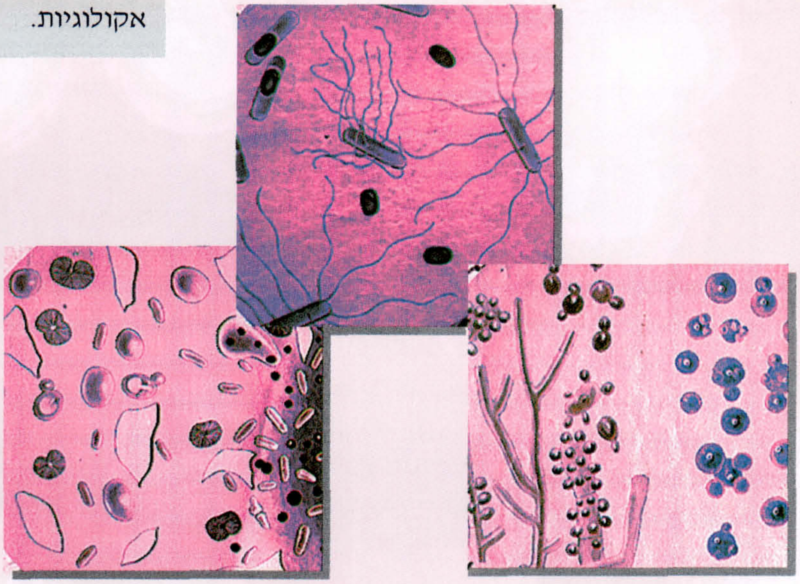
* ראו: "פרקים באקולוגיה" רות אמיר, המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, 1995.

במערכות האקולוגיות השונות. בין המדענים הבולטים שתרמו להבנת יחסי הגומלין שבין מיקרואורגניזמים לבין סביבתם היו המיקרוביולוג הרוסי סרגיי וינוגרדסקי 1953-1856 (S.Winogradsky) והחוקר ההולנדי מרטינוס ביירניק 1931-1851 (M. Beijerinick). חוקרים אלו בחנו, כל אחד בארצו, את התכונות הביוכימיות והפיזיולוגיות של חיידקים ואת מעורבותם בתהליכים המתרחשים בקרקע ובצמחים. הם היו הראשונים שהבינו את חיוניותם הרבה של מיקרואורגניזמים במיחזור חומרים בטבע. כל אחד מהם תרם מידע לגבי חיוניותם של החיידקים בתהליכים השונים המהווים שלבים במחזור החנקן בטבע (ראו גם: מבוא). ההבנה של המטבוליזם של החיידקים וחשיבותם במחזורי החנקן, הפחמן והגפרית איפשרה להבין גם את השפעתם הישירה על פוריות הקרקע.

מעניין לדעת!

המעבדה בשירות החוקר

ביירניק פיתח שיטה חשובה הקרויה "טכניקה של תרביות העשרה". שיטה זאת מאפשרת לבודד מיקרואורגניזמים ממין אחד על ידי הרכבת מצע גידול יחודי שעליו יכולים להתפתח רק מיקרואורגניזמים מקבוצה מסוימת ולא אחרים.
ביירניק היה הראשון שהצליח לבודד ב-1888 בעזרת שיטה זאת חיידקים המקבעים (הקושרים) חנקן המתקיימים באופן חופשי בקרקע על ידי בידודם מדגימה של קרקע על מצע שחסר בו חנקן. לאחר מכן בודד גם חיידקים מקבעי חנקן החיים בשורשי קטניות.
טכניקות מעבדה כאלו מאפשרות ללמוד על יחסי הגומלין בין אורגניזמים לבין הסביבה ועל תפקידיהם של המיקרואורגניזמים במערכות אקולוגיות.



איור ה.1: ציורים של ביירניק המבוססים על תצפיותיו במיקרואורגניזמים מהקרקע.

תלמידיהם של וינוגרדסקי וביירניק המשיכו את עבודתם. עם הפריחה בכל ענפי המדע בסוף המאה ה-19 התקדמה גם הבנת חשיבותם ומקומם של המיקרואורגניזמים במערכות האקולוגיות בטבע.
בסעיף הבא נציג את הידע שקיים כיום לגבי חשיבותם של המיקרואורגניזמים במחזור הפחמן, החנקן והגפרית.

פרק ז חשיבותם של המיקרואורגניזמים במיחזור החומרים בטבע

ז.1. פתיחה

כל האורגניזמים זקוקים לחומרי מזון שאותם הם קולטים מהסביבה. מחומרים אלו נבנה גופם ומופקת מהם אנרגיה.

שאלות למחשבה

– מה לדעתכם היה קורה, אילו לא ניתן היה להשתמש מחדש בחומרים שנוצלו על ידי יצורים חיים לגידול ולהתרבות?

– מה היה קורה אילו הפסולת הנוצרת עקב פעילותם של היצורים החיים (כגון הפרשות, שיירי מזון, שרידי בעלי חיים וצמחים) הייתה מצטברת והחומרים משיירים אלו לא היו זמינים לשימוש חוזר?

– איך היו נוצרים יצורים חדשים אילו החומרים על פני כדור הארץ היו מתכלים?

כל היצורים החיים הם חלק ממחזורי החומרים והעברת אנרגיה החלים במערכת האקולוגית שבה הם נמצאים (איור ז.1).

חשוב לשים לב להבדל בין מעברי האנרגיה לבין מעברי החומרים במערכת האקולוגית.

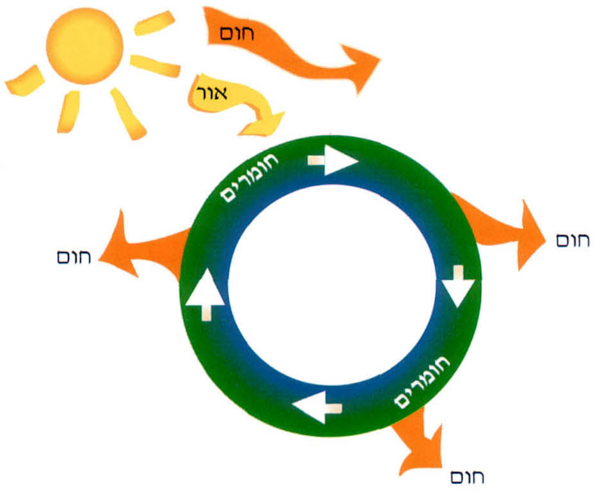
כדור הארץ והאטמוספירה המקיפה אותו מהווים **מערכת סגורה מבחינת החומרים**, מאחר שכמות החומרים היא קבועה (סופית). אין מקור חיצוני שממנו מקבל כדור הארץ חומרים (פרט למטאוריטים הנכנסים לאטמוספירה וחלליות ולוויינים העוזבים אותה שתרומתם וחשיבותם לכמות החומרים היא זניחה). החומרים על פני כדור הארץ ממוחזרים כל הזמן וללא המיחזור הם ילכו ויתמעטו.

לעומת זאת **לגבי האנרגיה כדור הארץ הוא מערכת**

פתוחה. מקור האנרגיה הראשוני לכל התהליכים המתרחשים על פני כדור הארץ הוא השמש. אנרגיית אור מהשמש מותמרת באמצעות תהליך הפוטוסינתזה לאנרגיה כימית הניתנת לניצול על ידי היצורים החיים. האנרגיה עוברת מצורה אחת לאחרת (גלגולי אנרגיה) תוך איבוד חלק ממנה כאנרגיית חום הנפלטת לחלל, ולכן קיום החיים מותנה באספקה שוטפת של אנרגיה מהשמש.

מיקרואורגניזמים שונים הם המאפשרים את מיחזור החומרים על פני כדור הארץ וכן את העברת (גלגול) האנרגיה במערכת האקולוגית.

יש תרכובות אורגניות מלאכותיות כגון חומרי פלסטיק שלא לכולן יש מפרקים בטבע (ראו גם סעיף יא.3).



איור ז.1: העברת האנרגיה ומיחזור חומרים על פני כדור הארץ

אילו לא היו מיקרואורגניזמים פעילים במיחזור חומרים היו לכך שתי תוצאות עיקריות:

מצד אחד – אם לא היו מתרחשים תהליכי פירוק ייחודיים של תרכובות אורגניות הנעשים רק על ידי

חיידקים ופטריות המפרישים אנזימים לסביבה, היו מצטברים על פני כדור הארץ חומרי ההפרשות של יצורים חיים וגופם של יצורים שמתו. התוצאה היתה שהחומרים האורגניים שהרכיבו את היצורים לא היו מנוצלים שנית, והשרידים היו מצטברים ותופסים מקום רב על פני כדור הארץ. הודות לפעילותם של המיקרואורגניזמים מפורקים החומרים האורגניים לחומרים אנאורגניים הניתנים לניצול חוזר, הפחמן של התרכובות האורגניות משתחרר בדרך כלל כפחמן דו-חמצני.

מצד אחר – היווצרותן של תרכובות אורגניות בטבע תלויה בפעילותם של אורגניזמים חיים, וביניהם מיקרואורגניזמים, המשתתפים בהרכבת תרכובות אורגניות מחומרים אנאורגניים. ללא פעילותם לא היו נוצרות תרכובות אלו.

ו.2. דוגמאות למעורבות החיידקים במחזורי החומרים בטבע

כפי שציינו, כמות החומרים על פני כדור הארץ מוגבלת. ללא מיחזור של היסודות החיוניים לחיים הם היו "יוצאים מן המחזור", והחיים על פני כדור הארץ לא היו יכולים להימשך. חיידקים מעורבים במיחזור של רוב החומרים בטבע ביניהם היסודות: פחמן, חנקן, זרחן, מגנזיום, סידן, ברזל, גפרית, ומתכות כבדות כמו כספית וארסן.

בסעיף זה בחרנו לתאר שלוש דוגמאות בולטות: מחזור החנקן, מחזור הפחמן ומחזור הגפרית.

ו.1.2. מחזור החנקן

חנקן (N) הוא יסוד חיוני לחיים. החנקן הוא אחד מהמרכיבים של תרכובות אורגניות כמו חלבונים, חומצות הגרעין ועוד. תרכובות אלו הן מרכיב חיוני בתאי כל היצורים החיים.

חנקן מולקולרי (N_2) מהווה 79% מהגזים באטמוספירה אולם לא אנו, בני האדם, ולא מרבית בעלי החיים והצמחים יכולים להשתמש בחנקן בצורתו הגזית החופשית לבניית תרכובות אורגניות. מסתבר שמבין כל היצורים החיים רק מספר קטן של חיידקים קדומים ואמיתיים (ביניהם חיידקים מקבוצת הכחוליות – Cyanobacteria) מסוגלים לקבע – לקשור חנקן אטמוספרי (N_2) לתרכובת אמוניה (NH_3) שאותה יכולים יצורים חיים אחרים לנצל. חיידקים אלו נקראים בשם "מקבעי חנקן" ולהם תפקיד חשוב ביותר במיחזור החנקן בטבע. **האפשרות למחזר חנקן בטבע תלוייה ביכולתם הייחודית של חיידקים אלו לקבע אותו** המתאפשרת באמצעות אנזים ייחודי. מבין החיידקים מקבעי חנקן יש כאלו החיים חופשיים בקרקע ויש החיים בשיתוף עם צמחים או על שורשיהם. בין אלו החיים בתוך שורשי הצמחים ניתן למצוא את חיידקי הריזוביום (Rhizobium) החיים בטבע בתוך פקעיות מיוחדות המכונות "פקעיות חנקן" בשורשי צמחים ממשפחת הקטניות.

השלבים העיקריים במחזור החנקן הם אלו (איור ו.2.):

– חיידקים מקבעים את החנקן האטמוספרי (N_2) על ידי חיזורו לאמוניה (NH_3) (איור ו.2-1).

– האמוניה הופכת במים ליון אמוניום (NH_4^+).

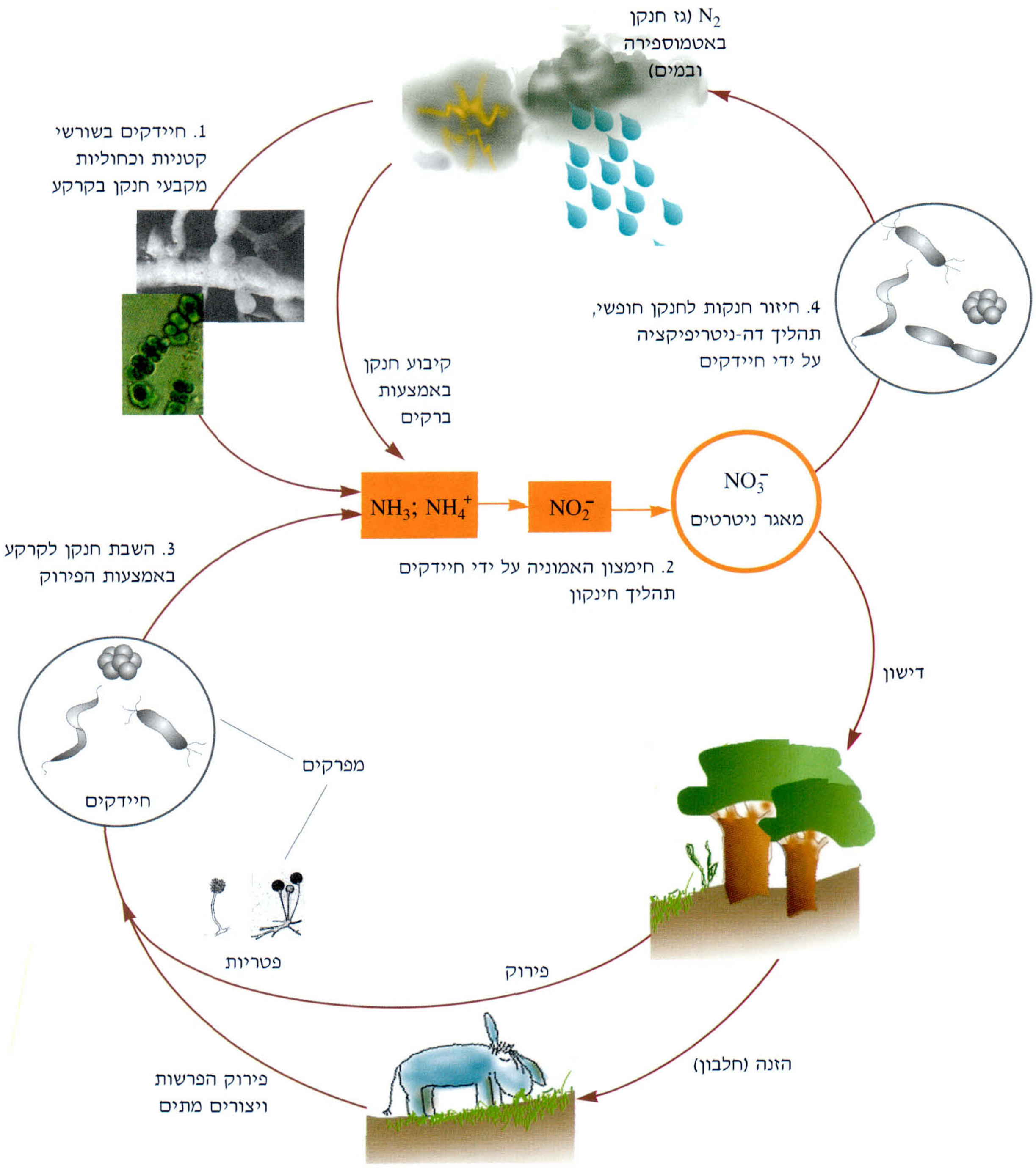
– קבוצות חיידקים אחרות מחמצנות את האמוניום לחנקות, זהו תהליך החינקון – ניטריפיקציה (איור ו.2-2). צמחים יכולים לקלוט מן הקרקע תרכובות אמוניום וחנקות ולנצלן לבניית חומצות אמיניות, חלבונים, חומצות גרעין ועוד.

– בעלי החיים מקבלים את החנקן מהתרכובות האורגניות שיוצרו על ידי הצמחים.

– הפרשות בעלי החיים (שגם בהן יש תרכובות המכילות חנקן) ופירוק יצורים שמתו בעיקר על ידי חיידקים ופטריות תורמים להשבת החנקן לקרקע (איור ו.2-3).

– בתהליכי חיזור של החנקות (דניטריפיקציה) לחנקן גזי חופשי (N_2) מתאפשרת השבתו למחזור החנקן. תהליך זה נעשה אך ורק על ידי חיידקים (איור ו.2-4).

1. לחיידקים יש תפקיד מרכזי במחזור החנקן בטבע. היעזרו באיור ו.2 וציינו מהו התפקיד ובמה ייחודו בעולם החי?



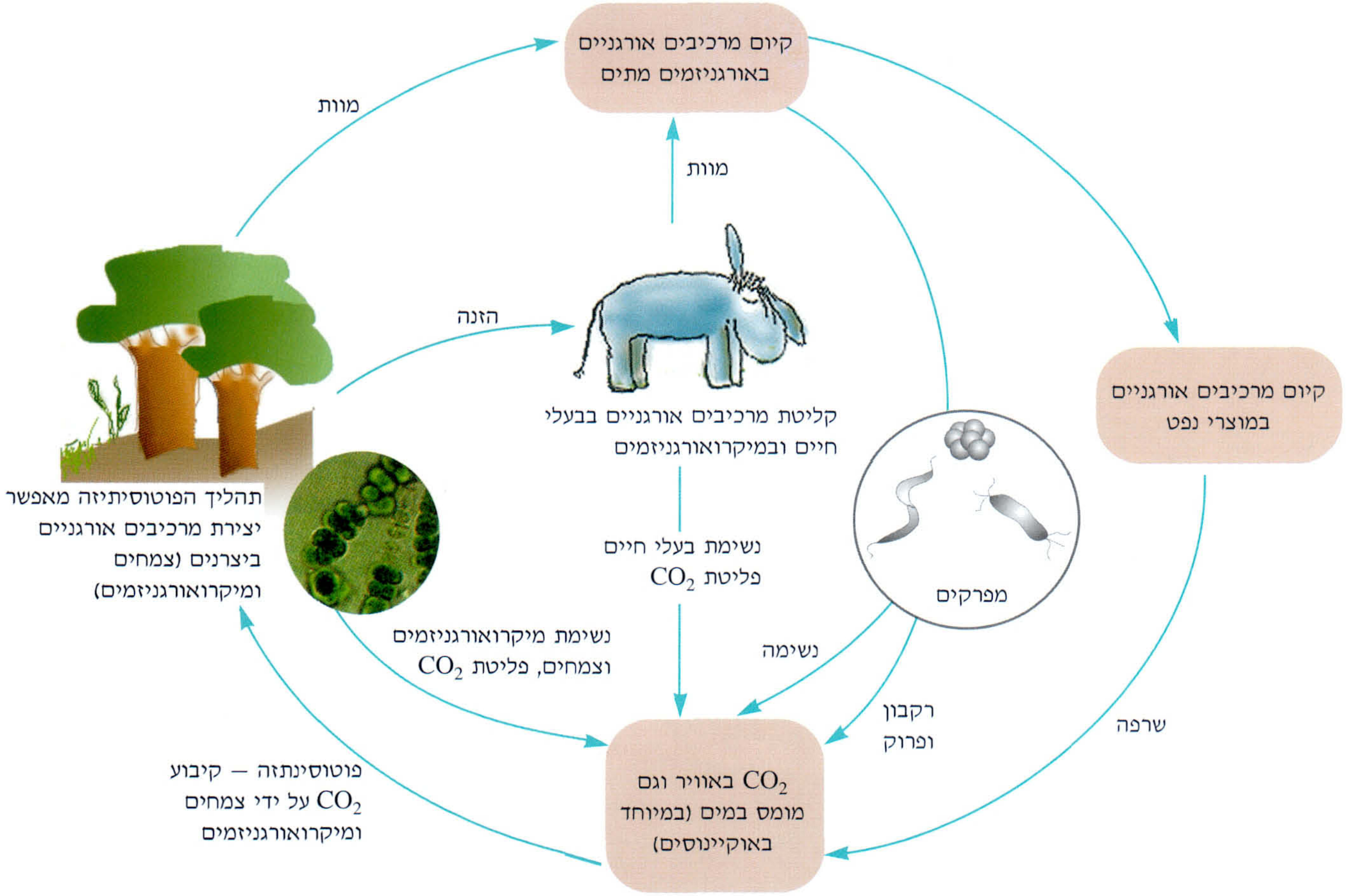
איור 2.1: מחזור החנקן בטבע

ז.2.2. מחזור הפחמן

פחמן (C) הוא המרכיב הבסיסי של כל התרכובות האורגניות, הוא היוצר מעין "שלד" שאליו קשורים חומרים נוספים (כמו מימן, חמצן, חנקן וכד'). פחמן הוא המרכיב העיקרי של חומרים כגון: סוכרים, חלבונים, שומנים, חומצות גרעין ועוד. באטמוספירה קשור הפחמן לחמצן בצורת פחמן דו-חמצני (CO_2) שהיא תרכובת אנאורגנית. התהליך העיקרי שבו נקשר פחמן אנאורגני לתרכובות פחמן אורגני הוא תהליך הפוטוסינתזה המתבצע על ידי יצורים המכילים כלורופיל. חלק מהפחמן משתחרר לאטמוספירה כפחמן דו-חמצני בתהליכי נשימה, תסיסה, שרפה ופירוק של הפרשות בעלי חיים וגופות של בעלי חיים וצמחים שמתו.

תהליכי הפירוק מתבצעים על ידי מיקרואורגניזמים רבים. מחקרים שנעשו בשנים האחרונות מעידים על כך שחלק גדול ממקורות הדלק על פני כדור הארץ הוא תוצר קדום מאוד של שרידי מיקרואורגניזמים ויצורים חיים שבעקבות תהליכים שונים, שהתרחשו לפני שנים רבות, הפכו לאחר מותם לפחם, לנפט ולגזים המשמשים כיום את האדם. השימוש הנרחב בשרפה של דלק נוזלי ופחם בתחבורה ובתעשייה גורם לעלייה בריכוז הפחמן הדו-חמצני באטמוספירה.

אחד מתהליכי הפירוק החשובים של תרכובות פחמן הוא תהליך פירוק תאִית (צֶלולוזה) על ידי מיקרואורגניזמים. תאית היא אחד המרכיבים העיקריים של דפנות תאי הצמחים והיא ממרכיבי המזון הבסיסיים של אוכלי עשב (ראו סעיף ז.4).



איור ז.3: מחזור הפחמן בטבע

פעילות

1. מהו התהליך העיקרי שבו נקשר פחמן אנאורגני (CO_2) לתרכובות פחמן אורגני? מנו את המשתתפים העיקריים בתהליך שציינתם (היעזרו גם במידע בפרק ב׳: המגוון של תכונות החיידקים האמיתיים).
2. אילו תהליכים הם התורמים העיקריים לשחרור פחמן אנאורגני (CO_2) לאטמוספירה?
3. שערו, מה היה קורה, אילו לא היו קיימים יצורים היכולים לפרק את התאית, שהיא המרכיב העיקרי בדפנות תאי צמחים?

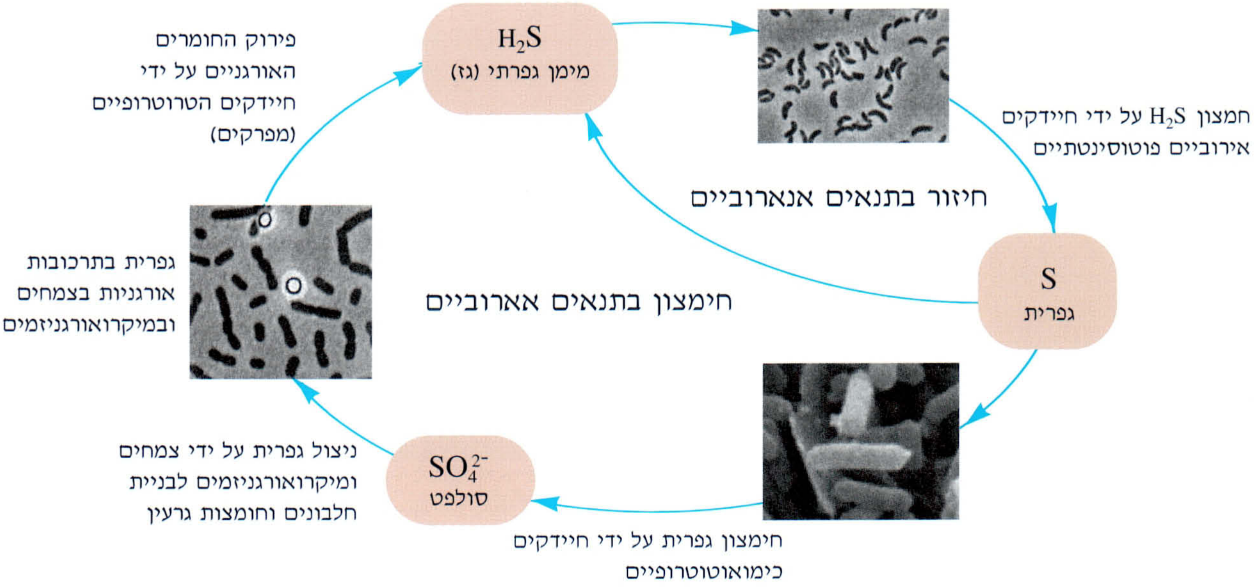
3.2.1 מחזור הגפרית

הגפרית (S) היא יסוד חיוני בגוף החי, מאחר שהיא מהווה מרכיב במולקולות חלבון רבות. ללא פעילותם של המיקרואורגניזמים במחזור הגפרית לא הייתה הגפרית הופכת זמינה לשאר היצורים הזקוקים לה.

גפרית קיימת בכמה צורות בטבע: בתרכובות אורגניות – בקרקע בעיקר, ובתרכובות אנאורגניות – בקרקע, במים ובאוויר. באוויר יש תחמוצת גפרית שמקורה גם בהתפרצויות הרי געש ובשרפת דלקים.

הצמחים מקבלים את הגפרית שהם זקוקים לה לבניית חלבונים בצורת יון SO_4^{2-} המתקבל מפעילות של חיידקים בקרקע (המחמצנים את המימן הגפרית – H_2S). בדומה לפעילותם במחזורי החנקן והפחמן, פעילותם של מיקרואורגניזמים מביאה מצד אחד לקיבוע גפרית בחלבונים ומצד אחר לפירוק תרכובות אורגניות תוך שחרור הגפרית בצורת מימן גפרתי.

מימן גפרתי הוא חומר רעיל שלא ניתן לניצול על ידי צמחים, אלא רק לאחר חימצונו על ידי חיידקים פוטוסינתטיים סגוליים וירוקים בקרקע ליסוד גפרית, ולאחר מכן נמשך חימצונו על ידי קבוצת חיידקים כימואוטוטרופיים ליון SO_4^{2-}.



איור 4.1: מחזור הגפרית בטבע

שאלה למחשבה

נוכחותן בסביבה של תרכובות כימיות המיוצרות על ידי האדם בתעשייה (למשל החומרים הפלסטיים למיניהם) היא תופעה שהולכת ומתפשטת. מה, לדעתכם, יכולות להיות ההשפעות של נוכחות חומרים פלסטיים על הסביבה?

פרק ז

יחסי גומלין בין מיקרואורגניזמים לבין הסביבה

ז.1. פתיחה

כל יצור, גדול כקטן, פשוט או מורכב, בא במגע עם סביבתו החיה והדוממת. הוא משפיע על סביבתו ומושפע ממנה. מיקרואורגניזמים אינם יוצאים מכלל זה.

קיימים סוגים שונים של יחסי גומלין בין המרכיבים הביוטיים של הסביבה, כלומר בין היצורים השונים המתקיימים בה לבין עצמם. במערכת אקולוגית מתקיים שיווי משקל דינמי בין האורגניזמים השונים ובינם לבין סביבתם. יחסי הגומלין בין היצורים השונים מתבטאים באופנים שונים. בטבע אין יצור החי בבדידות מוחלטת בלי שהוא מקיים יחסי גומלין כלשהם עם יצורים אחרים.

ביחסים שבין מיקרואורגניזמים ממינים שונים (פרטים או אוכלוסיות) האפשרויות מגוונות ביותר. עקרונית הדברים דומים בכל אוכלוסייה שהיא, ממיקרואורגניזמים ועד ליצורים הגדולים ביותר בטבע. נהוג למיין את יחסי הגומלין לשלושה סוגים עיקריים: חיי שיתוף מסוגים שונים – סימביוזה (Symbiosis) תחרות וטריפה.

ז.2. יחסי גומלין המתקיימים בתוך אוכלוסיות של אותם מיקרואורגניזמים

ידוע כיום שיחסי גומלין יכולים להתקיים גם בתוך אוכלוסייה מסוימת, כלומר בין פרטים מאותו מין של מיקרואורגניזמים. האופי ועוצמת היחסים תלויים במידה רבה בצפיפות הפרטים באוכלוסייה ובזמינות מקורות המזון. יחסי הגומלין מאפשרים להסביר את התופעות והתהליכים המתרחשים בתוך האוכלוסייה.

כאשר אוכלוסייה גדלה, גדלה גם ה**תחרות** בין הפרטים. חומרים המנוצלים על ידי פרט אחד אינם עומדים לרשותם של הפרטים השכנים לו. כאשר נחיצותו של חומר זה גדלה וכמותו קטנה הוא מהווה גורם המגביל את התפתחות האוכלוסייה. במקרה זה שיעור גידול האוכלוסייה יורד וצפיפותה עולה.

כאשר האוכלוסייה איננה צפופה יכולים להתקיים בין הפרטים יחסי גומלין המכונים **יחסי שיתוף**. כתוצאה משיתוף הפעולה בין הפרטים מתאפשרת עלייה בשיעור הגידול והצפיפות של האוכלוסייה.

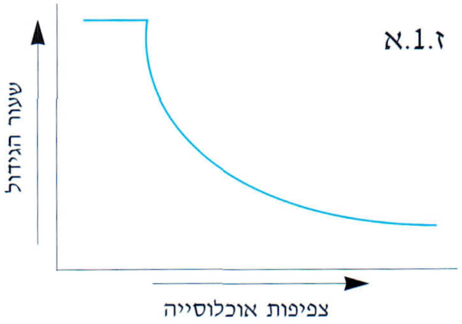
דוגמא של שיתוף בתוך אוכלוסייה של חיידקים מאותו מין היא יצירת מושבה (אפילו בין חיידקים הניחנים בכושר תנועה, כשכל פרט יכול היה לנוע בנפרד ולהתפזר על פני המצע).

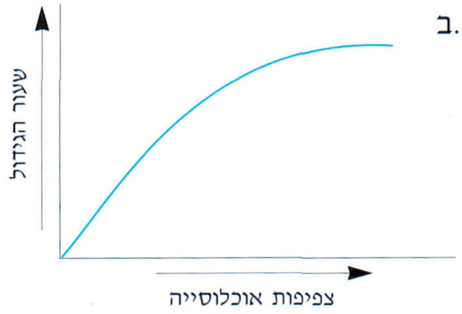
על שטח פנים מימי ניתן להבחין בתנאים מסוימים במעין "מרבדים" של חיידקים. ייתכן שבטבע שיתוף כזה בין הפרטים באוכלוסייה מסייע בפירוק חומרים פולימריים, כגון תאית, ליגנין או חלבונים. הפרשה של אנזימים על ידי כל הפרטים באתר מאפשרת לנצל את חומרי הפירוק, כגון סוכרים וחומצות אמיניות, ביעילות רבה יותר.

מעניין לדעת!

דוגמה ליחסי גומלין באוכלוסייה של חיידקים מאותו מין

קבוצת המיקסובקטריה (myxobacteria) היא קבוצה של חיידקים "גראם שליליים" החיים בקרקע. לקבוצה זו יש מחזור חיים ייחודי: החיידקים ניזונים מחומצות אמיניות המהוות עבורם מקור בלעדי של פחמן, חנקן ואנרגיה. כאשר מקורות המזון בסביבתם מידלדלים, עוברים החיידקים תהליך התפתחותי של התקבצות ויצירת "גופי פרי". בתוך "גופי הפרי" עובר חלק מן החיידקים תהליך התמיינות לנבגים. הנבגים רדומים ועמידים בפני השפעות סביבה מזיקות. כך הם עוברים את "הזמנים הקשים", עד שמתקיימים תנאים מתאימים ל"נביטה".





איור ז.1 (א ו-ב): יחסי גומלין בין אוכלוסיות של מיקרואורגניזמים

פעילות

1. עיינו באיורים ז.1.א ו-ז.1.ב, אלו יחסי גומלין בתוך אוכלוסייה של מיקרואורגניזמים מתאר כל עקום? נמקו!

ז.3. יחסי גומלין בין אוכלוסיות של מיקרואורגניזמים ממינים שונים

יש יחסי גומלין שבהם התפתחות אוכלוסייה ממין אחד **מעודדת ומאפשרת התפתחות אוכלוסיות ממינים אחרים**, למשל אכלוס סלעים. מיקרואורגניזמים מאוכלוסייה א' מתיישבים על סלע. אוכלוסייה א' היא בעלת יכולת להמס יסודות מינרליים. יסודות אלו מאפשרים גם את התפתחותם של מיקרואורגניזמים מאוכלוסיות ב' ו-ג' שלא יכלו להתפתח ללא זמינותם של מינרלים אלו. הפעולה המשולבת של שלוש האוכלוסיות יוצרת תנאים פיזיקליים וכימיים המאפשרים התפתחות אוכלוסיות אחרות.

יש מצבים שבהם התפתחות אוכלוסייה מסוג אחד **מעכבת את התפתחותה של אוכלוסייה ממין אחר**, למשל במהלך תהליך החמצת מזונות. בתהליך זה חיידקי חומצת החלב מפרישים עם התפתחותם חומצה המונעת גידול והתפתחות של חיידקים אחרים שהתקיימו באותה סביבה קודם לכן (ראו חלק 2: גידול חיידקים).

ז.4. יחסי גומלין בין מיקרואורגניזמים לבין יצורים אחרים

ז.4.1. טריפה

טריפה היא תופעה שבה אורגניזם אחד, הטורף, בולע ומעכל אורגניזם אחר — הנטרף. אנו נוהגים לדמיין את הטורפים כבעלי חיים גדולים. מתברר שאפילו יצורים חד-תאיים יכולים להיות טורפים. האמבה, למשל, היא חד-תא הניזון מחיידקים, ממינים אחרים של חד-תאיים ומחלקיקי חומרים אורגניים.

איור ז.2: יחסי גומלין מסוג טריפה בין חד-תא (פרוטוזואה) לבין חיידק

ז.2.4. סימביוזה - חיי שיתוף

חיי שיתוף הם יחסי גומלין שבהם מתקיים קשר הדוק בין השותפים לתקופות זמן ארוכות, לפעמים לכל מהלך חייהם. סוגי הסימביוזה השונים שניתן למצוא בטבע בכלל, ובקרב חיידקים בפרט, הם מגוונים ביותר. נוהגים למיין אותם על פי מידת שיתוף הפעולה בין המשתתפים, הנזק הנגרם למשתתפים או התועלת שמפיקים השותפים מן הקשר.

להלן נעסוק בסימביוזה מהסוגים האלו: מוטואליזם, קומנסליזם וטפילות.

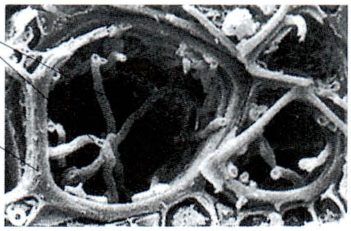
א. מוטואליזם (Mutualism) – (סימביוזה מסוג הדדיות) חיי שיתוף המועילים לשני השותפים. שני היצורים מתקיימים יחד ביחסי גומלין ושניהם מפיקים תועלת מן השותפות, ולפעמים אף תלויים לקיומם זה בזה. דוגמה ליחסי גומלין כאלו הם היחסים בין חיידקים לבין יצורים הניזונים מצמחים. התאית, רב סוכר המרכיב את הדפנות של תאים צמחיים, אינה ניתנת לפירוק על ידי רוב בעלי החיים. היא מופרשת על ידם בסוף תהליך העיכול החוצה. במערכת העיכול של חלק מבעלי החיים הניזונים מצמחים (כמו: פרות, עזים, צבאים, ארנבות וטרמיטים) שאינם מייצרים בגופם אנזים מפרק תאית (צלולאז) מתקיימים מיקרואורגניזמים, בעיקר חיידקים, מפרקי תאית. החיידקים והחד-תאיים מפרקים את התאית ליחידות הגלוקוז שמהן היא מורכבת, ומאפשרים לבעלי החיים הניזונים מהצמחים ניצול יעיל יותר של האנרגיה והחומרים האורגניים. גם החיידקים עצמם, אשר נעכלים במערכת העיכול של בעלי החיים מהווים מקור לחלבונים לבעלי החיים שבגופם הם חיים.

מעניין לדעת!

התאוריה האנדוסימביוטית

כבר במחצית הראשונה של המאה העשרים עלה הרעיון שתאי היצורים החיים כיום הם תוצאה של מוטואליזם, שנוצר בעקבות תהליך התפתחותי שהתרחש לפי המשוער בין יצורים קדומים, לדוגמה: המיטוכונדריה והכלורופלסטים הם אברונים המזוהים כשרידי תאים שקיימו שיתוף פעולה עם תאים אחרים.

כיום מקובלת תאוריה זאת על מרבית המדענים.

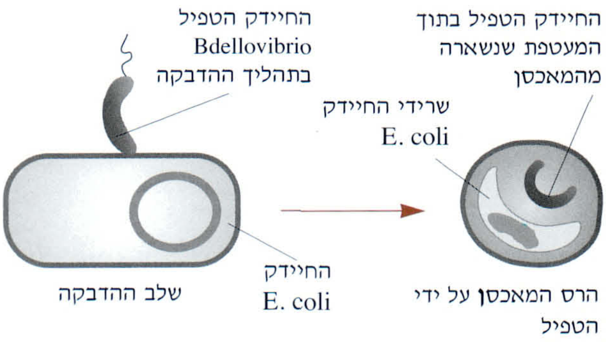


איור ז.3: קורי פטריה בשורשי צמח – דוגמה ליחסי גומלין מסוג מוטואליזם

ב. קומנסליזם (Commensalism) – חיי שיתוף המועילים ליותר משותף אחד, לדוגמה: ניצול חמצן בעקבות פעילות של חיידקים אל-אווירניים פקולטטיביים (יכולים להתקיים בנוכחות חמצן או בלעדיו) כמו החיידק E. coli. חיידק הקולי, שהוא השותף "האדיש" ביחסים, מנצל את החמצן במעי האדם. בפעילות זאת הוא יוצר סביבה המתאימה להתבססות אוכלוסייה של חיידקים אל-אווירניים מוחלטים (שאינם יכולים להתקיים בנוכחות חמצן) מסוג Bacteroides, המפיקים תועלת מיחסי הגומלין עם חיידק ה-E. coli.

ג. טפילות (Parasitism) – חיים משותפים שבהם צד אחד תלוי לקיומו בשני, ואילו הצד השני אינו זקוק לשותפות ואף ניזוק ממנה. יחסי טפילות יכולים להיות הגורמים למחלות שונות. הם מאופיינים בתקופה של קשר ממושך ובכך שגודלו של הטפיל קטן מהמאכסן. חלק מהמיקרואורגניזמים הם טפילים (פרזיטים) מוחלטים אשר לא יתקיימו ללא המאכסן. לדוגמה: ישנם חיידקים זעירים שהם טפילים בתוך תאים של חיידקים אחרים, למשל חיידק מסוג Bdellovibrio מסוגל לפלוש ולהתרבות בתוך תאי חיידק E. coli.

דוגמה נוספת ליחסי טפילות הם היחסים בין הנגיפים למאכסניהם (על יחסים אלו ראו בחלק 5: נגיפים).

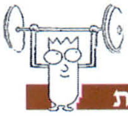


איור ז.4: דוגמה ליחסי גומלין מסוג טפילות, חיידק מסוג Bdellovibrio חודר לתוך חיידק E. coli ומעכל את תוכו.
האיור מעובד לפי איור מהספר Microbial Biology מאת Rosenberg and Cohen (1983).

ז.5. חיי שיתוף בין מיקרואורגניזמים לבין גוף האדם

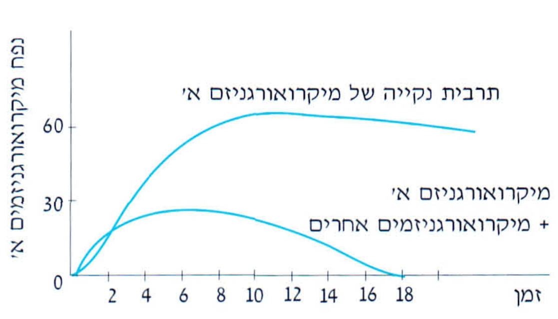
גוף האדם, כמו גם גופם של יצורים אחרים, מספק למיקרואורגניזמים תנאי גידול מגוונים ולמעשה מתקיימים בו מבחר של סביבות חיים. מספר התאים הזרים השוכנים בגופנו גדול פי 10 ממספר התאים של גוף האדם עצמו (10^{13} תאים בגוף האדם ו-10^{14} תאי מיקרואורגניזמים). התנאים השונים בכל אזור בגוף מהווים גורם בררני, כלומר רק יצורים בעלי התאמה לאותם תנאים יכולים להתפתח בו. בנוסף, בעצם קיומם מספקים המיקרואורגניזמים המתקיימים בגוף הגנה מפני פלישת יצורים אחרים. האוכלוסייה הטבעית המכונה מיקרוביוטה (או פלורה), מתחרה עם מיקרואורגניזמים אחרים על אמצעי המחיה בבית הגידול ומפחיתה את האפשרות להתפתחות של מיקרואורגניזמים מזיקים. במערכת העיכול של האדם מתקיימים חיידקים מסוימים המייצרים ויטמין K וכן חיידקים אחרים המייצרים ויטמינים מקבוצת B (ראו גם עמ' 136).

יחסי הגומלין בין האוכלוסייה המיקרוביאלית הטבעית (המכונה מיקרוביוטה או פלורה) לבין גוף האדם עלולים להתערער מסיבות שונות. במקרים מעין אלו יצורים פתוגנים (גורמי מחלות) מצליחים לחדור לגוף ולהתגבר על המיקרוביוטה הטבעית הקיימת בו (ראו גם חלק 6: מחלות, מניעתן וריפוין).

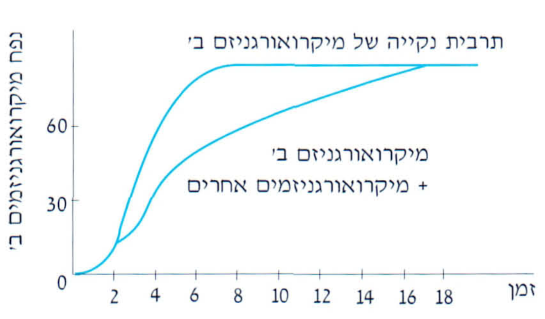


פעילות

1. בעקומים שלפניכם (איורים ז.5.א ו-ב) מתוארים יחסי גומלין בין שתי אוכלוסיות של מיקרואורגניזמים. אלו יחסים מתוארים בכל איור? נמקו.



איור ז.5.א



איור ז.5.ב

בטבלה שלהלן מוצגים סוגים של יחסי הגומלין המתקימים בין אורגניזמים. נהוג לציין אותם בסימנים אלו:

0 אין השפעה; + השפעה חיובית; - השפעה שלילית; יש לציין שהיחסים המתקיימים בין יצורים שונים שאותם אנו מכנים כחיוביים (+) או שליליים (-) הם **מושגים יחסיים** (יש תמיד שני צדדים למטבע של רווח או הפסד). כמו כן קיימת למעשה הדרגתיות בסוגי היחסים, מעין רצף במידת התלות בין היצורים השונים, ולא תמיד קל לקבוע מהו בדיוק טיב היחסים בין היצורים השונים.

2. השלימו את הטבלה על ידי הוספת הסימנים המתאימים.

3. הביאו שלוש דוגמאות נוספות לסוגים השונים של יחסי הגומלין שנדונו בפרק והוצגו בטבלה. פרטו לגבי כל דוגמה את היתרונות והחסרונות לכל שותף.

יחסי הגומלין בין אורגניזמים	אוכלוסייה א	אוכלוסייה ב
קומנסליזם - חיי שיתוף שבהם מין אחד מפיק תועלת והשני אינו ניזוק.	0 או +	
סינרגיזם - חיי שיתוף המביאים תועלת לשני המינים, אבל אינם הכרחיים לקיומם.		
מוטואליזם - חיי שיתוף המביאים תועלת לשני המינים וחיוניים לקיומם.		
אמנסליזם (אנטגוניזם) יחסי שיתוף שבהם מין אחד נפגע, והשני לפעמים מפיק תועלת.		
טפילות - יחסי תלות של היצור הטפיל בפונדקאי שעל גופו או בתוכו הוא חי.		
תחרות - יחסי גומלין שבהם שימוש במשאב גורם להקטנת זמינותו לפרטים אחרים מאותו מין או לפרטים ממין א.		
טריפה - יחסי גומלין שבהם מין אחד אוכל את המין האחר.		

פרק ח

היבטים יישומיים של אקולוגיה מיקרוביאלית

ח.1. פתיחה

לפעילותו המגוונת של האדם בתחומי החיים השונים יש השפעה על מחזורי החומרים בטבע ועל איכות הסביבה. בפעילותו משבש האדם לעתים את האיזון האקולוגי וגורם לזיהום הסביבה (ראו גם חלק 4).

ניתן להשתמש בתכונותיהם של מיקרואורגניזמים כדי לפתור בעיות זיהום הסביבה וכדי למחזר חומרי פסולת. יכולתם הטבעית של מיקרואורגניזמים לפרק חומרים אורגניים (כמו נפט) ולשנות תרכובות אנאורגניות (כמו מתכות) מנוצלת כיום בתחומים שונים, למשל: טיהור מים, הפקת מתכת מעופרות, שינוי חומרים כימיים בעלי תכונות בלתי רצויות (כמו קוטלי עשבים) לחומרים מזיקים פחות (כמו פחמן דו-חמצני ומים), פירוק של חומרי נפץ, חומרים רדיואקטיביים ומזהמים סביבתיים נוספים.

המדענים ממשיכים לחקור מיקרואורגניזמים בעלי תכונות מתאימות לשם ניצולם להפקת אנרגיה. לדוגמה, נבחנת האפשרות לניצול עץ ופסולת עץ כדי ליצור תחליפי דלק ולהפיכת פחם לדלק נוזלי ולדלק גזי.

ח.2. קיבוע חנקן לשיפור איכות היבולים והקטנת הפגיעה בסביבה

כבר בתקופות קדומות ידעו החקלאים שניתן להעשיר קרקע חקלאית בתרכובות חנקן זמינות לצמחים על ידי גידול קטניות וזריעה של יבולים במחזור זרעים, למשל: אחרי יבול של דגנים היו נוהגים לזרוע קטניות.

איור ח.1: "פקעיות חנקן" פקעיות בשורשי קטניות המכילות חיידקים מקבעי חנקן.

איור ח.2: תמונה של תורמוס, צמח ממשפחת הקטניות (צולם על ידי ד"ר נטע עורבי).

כיום ניתן להעשיר את הקרקע גם על ידי הוספת דשנים חנקניים המיוצרים בבתי חרושת. ייצור הדשנים מהווה למעשה תהליך של קיבוע חנקן באופן מלאכותי על ידי ייצור תעשייתי. לאחרונה התברר שלתוספת זאת לקרקע יש השלכות שליליות על המערכת האקולוגית. עודפי החנקות נשטפים במי ההשקיה ומזהמים את מי התהום ומאגרי מים אחרים.

כדי להגדיל את כמות היבולים תוך צמצום השימוש בדשנים מחפשים החוקרים בשנים האחרונות שיטות חדשות לשפר את שיעור קיבוע החנקן האטמוספרי. באחת השיטות המבוססת על הנדסה גנטית נעשה נסיון להגדיל את מספר העותקים של הגנים האחראים לקיבוע החנקן בכל תא של חיידק מקבע חנקן (ראו גם חלק 4). הנסיונות בתנאי חממה מבוקרים הביאו לקבלת יבול גדול יותר של הצמחים החיים בשיתוף עם החיידקים המהונדסים. הניסויים שנערכו בתנאי שדה לגידולם של חיידקים אלו עדיין לא הצליחו, מאחר שכדי להצליח בטיפול מסוג זה בתנאי שדה, צריך זן חיידק הריזוביום המהונדס להתחרות עם הזנים קושרי חנקן המצויים באופן חופשי בקרקע.

ח.3. ניקוי הסביבה - "ריפוי" בעזרת מיקרואורגניזמים (Bioremediation)

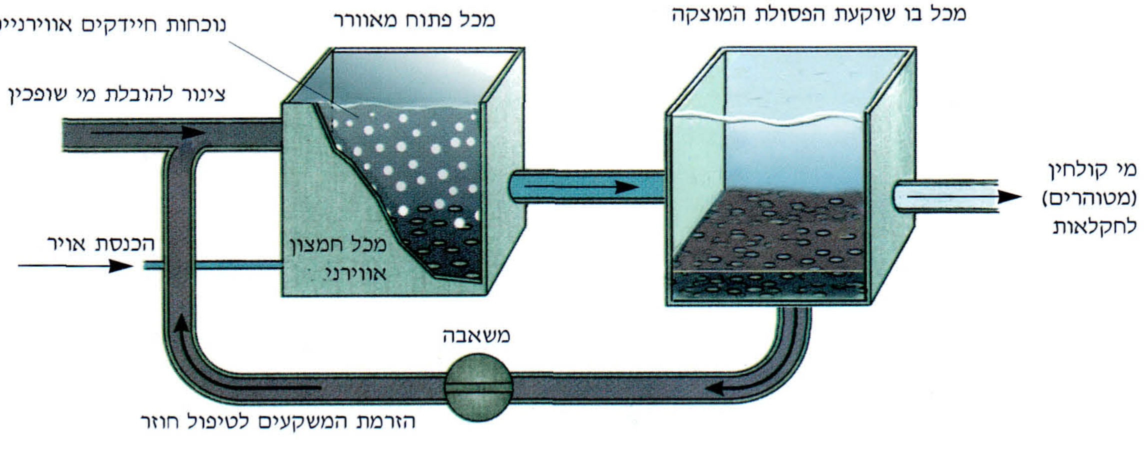
טיב המים שבהם אנו משתמשים והצטברות האשפה המוצקה הם תחומים הנוגעים ישירות לכל אחד מאתנו. הטיפול בריכוזי הפסולת המוצקה והמימית וגורלם של המים לאחר השימוש הם נושא מטריד הזוכה לתשומת לב מרובה. כיום מטהרים מי ביוב ומטפלים באתרי פסולת מוצקה באמצעות עידוד תהליכי הפירוק הטבעיים שמבצעים מיקרואורגניזמים הפעילים באתרי הפסולת המוצקה והנוזלית.

מיקרואורגניזמים אלו מתקיימים באופן טבעי מפירוק הפרשות, גוויות ופסולת אורגנית לסוגיה. בעקבות פעילות האדם מכילה האשפה חומרים מזיקים שאת פירוקם משתדלים לזרז באמצעות "שליחים ביולוגיים" — כלומר מיקרואורגניזמים או תוצריהם.

יש כיום שתי שיטות טיפול עיקריות לפירוק האשפה:

א. שינוי תנאי הסביבה באתר הפסולת המאפשרים לאוכלוסיית המיקרואורגניזמים הקיימת, או לאוכלוסייה שהוכנסה על ידי האדם במכוון לאתר, להתרבות ולפרק את החומרים הרעילים.

ב. באתרי הפסולת נמצאים כיום חומרים רעילים שאוכלוסיית המפרקים הטבעית איננה מסוגלת לפרק. נעשים ניסיונות להעביר גנים לאוכלוסיית המפרקים הטבעית (בשיטות של הנדסה גנטית) ממיקרואורגניזמים אחרים שכן מסוגלים לפרק חומרים רעילים.



איור ח.3: תהליך הטיפול בשפכים במתקן לטיהור שפכים המתבצע בעזרת פעולתם של חיידקים אירוביים — אווירניים.

מעניין לדעת!

במקום אנטיביוטיקה - אכול חיידק לבריאות

במדינות רבות בעולם קיימים היום חוקים המגבילים את השימוש בחומרים אנטיביוטיים בחקלאות. החוקרים מנסים לאתר זני בר של חיידקים, המייצרים אנטיביוטיקה, אשר מהווים באופן טבעי חלק מאוכלוסיית המיקרוביוטה של בעלי החיים. הוספתם של מיקרואורגניזמים אלו למזון תקטין את הצורך לתת אנטיביוטיקה לבעלי החיים במשק האדם (בעיקר לעופות ולחזירים). חיידקים אלו מכונים פרוביוטיים, והשימוש בהם הולך ומתרחב גם כתוספים לתזונת האדם.

ח.4. הדברה ביולוגית

בשנים האחרונות הורחבו שיטות ההדברה הביולוגית. בשיטות אלו משתמשים בטורף או בטפיל של האורגניזם המזיק, וכך משמידים אותו. לדוגמה: זנים של החיידק בצילוס תורינגנסיס (פיתוח ישראלי!) משמידים ביעילות חרקים כמו זחלי יתושים ופרפרים. נמצאו גם מיני פטריות אשר הפוגעות בפטריות המזיקות לגידולים חקלאיים, כמו פטרייה הגורמת למחלת קימחון. פיתוח זנים של חיידקים היעילים בלוחמה נגד מזיקים בחקלאות ונגד חרקים אחרים עשוי למנוע או להפחית את השימוש ברעלים מסוכנים וגם להקטין את הוצאות החקלאים על הדברת המזיקים.

ח.5. כרייה באמצעים ביולוגיים

רוב מרבצי המתכות האיכותיים בעולם כגון: נחושת, זהב ואורניום נדלדלו זה מכבר, אך הצורך במחצבים הולך וגדל, לכן גדולה חשיבותן של שיטות לניצול מתכות מעפרות שאחוז המתכת בהן הוא נמוך, באמצעות שיטות ידידותיות לסביבה.

למיקרואורגניזמים יכול להיות תפקיד חשוב בהפקת מחצבים שלא ניתן היה לנצלם קודם לכן בגלל סיבות טכניות או כלכליות.

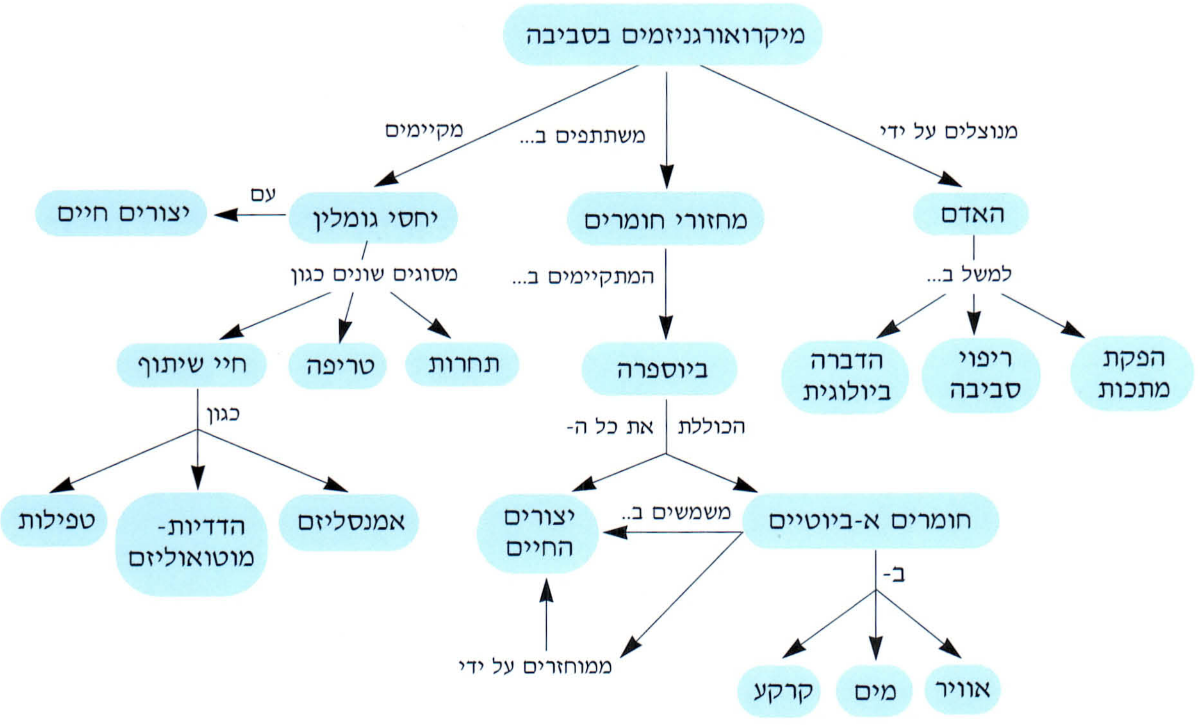
ישנם חיידקים היכולים לקלוט מתכות ולאגור אותן בתאים, מתאים אלו אפשר להפיק את המתכת הנקייה בקלות יחסית. השיטה של ניצול מיקרואורגניזמים להפקת מתכות הנמצאות בעפרות בעלות איכות גרועה נקראת ביו-כרייה = **bioleaching**. בשנת 1958 החלו ליישם בהצלחה שיטה זאת להפקת נחושת בעזרת החיידק תיובצילוס פראוקסידנס (Thiobacillus feroxidans), זן אחר של חיידק זה משמש להפקת זהב בדרום אפריקה, באוסטרליה ובברזיל (משנת 1986).

סיכום - חלק 3

מקומם של מיקרואורגניזמים במערכת האקולוגית

בחלק 3 עסקנו ביחסי הגומלין בין מיקרואורגניזמים לבין יצורים אחרים בבתי גידול שונים ובהשפעתם של יחסי הגומלין על האוכלוסיות השונות ובכלל ועל אוכלוסיית האדם בפרט. כמו כן דנו בחשיבותם הרבה של מיקרואורגניזמים המאפשרים את השימוש החוזר של חומרים שונים במיחזור החומרים בטבע.

מפת המושגים להלן המסכמת את הנושאים העיקריים שבהם דנו בפרק זה.



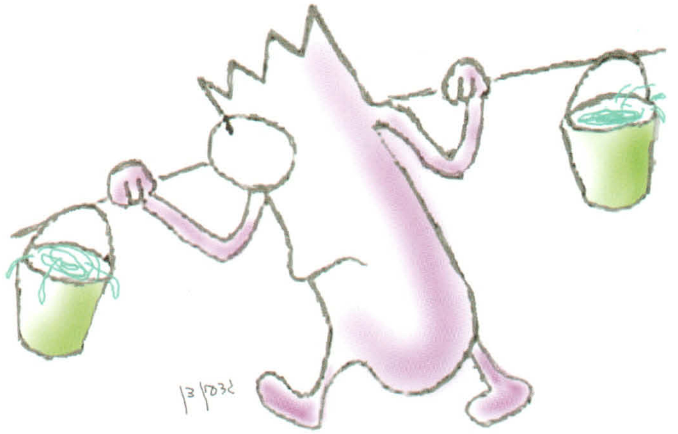
איור ח.4: מפת מושגים המסכמת את הנושאים העיקריים שבהם דנו בפרק זה

פעילות

1. סכמו את נושא המיקרואורגניזמים בסביבה, במשפטים המתבססים על מפת המושגים ועל הפרק. לדוגמה: מיקרואורגניזמים מנוצלים על ידי האדם, למשל להפקת מתכות, ריפוי הסביבה, הדברה ביולוגית ודישון.
2. מה היתרון בשימוש במיקרואורגניזמים, לעומת דרכים אחרות להשגת אותן מטרות? פרטו בכמה דוגמאות.
3. הציעו שימושים נוספים אפשריים לניצול מיקרואורגניזמים. פרטו כיצד ניתן לבחון את האפשרות והכדאיות של ההצעות.

4

מיקרואורגניזמים בשירות האדם – ביוטכנולוגיה



חלק 4 - תוכן העניינים

פרק ט: היבטים כלכליים וטכנולוגיים של השימוש במיקרואורגניזמים 91

ט.1. פתיחה 91

ט.2. מהם השיקולים בבחירת מיקרואורגניזמים לייצור תעשייתי? 92

פרק י: ציוני דרך בהתפתחות השימוש במיקרואורגניזמים 94

י.1. ביוטכנולוגיה בעת העתיקה 94

י.2. פסטר — אבי הביוטכנולוגיה 94

י.3. מיקרואורגניזמים בתעשיית המזון 95

י.4. ייצור תעשייתי של חומרים ביוכימיקליים 96

י.5. סיפור גילוייה וייצורה של תרופה — כאשר גאונות ומקריות חוברות יחדיו 97

י.5.1. גילוי הפניצילין 97

י.5.2. מהמעבדה לייצור תעשייתי של אנטיביוטיקה 98

פרק יא: השבחת זנים של מיקרואורגנימים לתעשייה 99

יא.1. פתיחה 99

יא.2. מוטציות ותהליך ההשבחה 99

יא.3. השבחה של מיקרואורגניזמים באמצעות הנדסה גנטית 99

יא.4. ייצור הורמונים של בני אדם באמצעות חיידקים 100

יא.5. מבט מסכם 102

יא.6. הרחבה: התערבות גנטית — אליה וקוץ בה 103

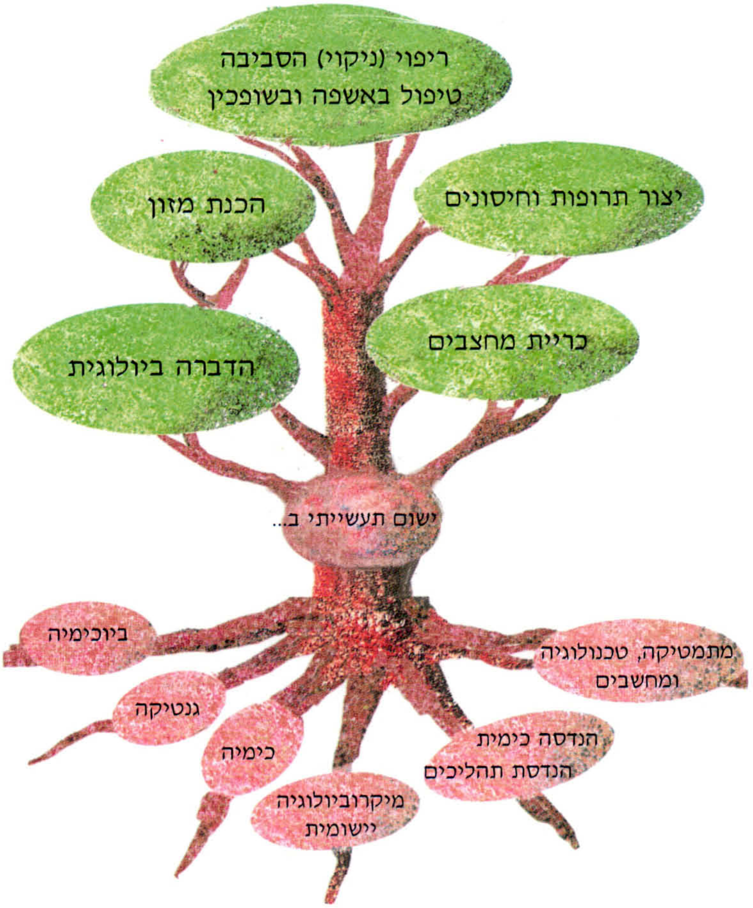
פרק ט

היבטים כלכליים וטכנולוגיים של השימוש במיקרואורגניזמים

ט.1. פתיחה

כבר לפני אלפי שנים שימשו מיקרואורגניזמים ותוצריהם לצורכי האדם, בעיקר להכנת מזונות שונים. גם כיום משמשים מיקרואורגניזמים בהפקת מזונות וביישומים נוספים כמו: ייצור תרופות וחיסונים, טיפול באשפה ובמי שופכין, כריית מחצבים ועוד. השימוש במיקרואורגניזמים למטרות אלו נעשה בדרך ידידותית לסביבה כך שהפגיעה בסביבה היא מזערית (ראו חלק 3). ביוטכנולוגיה מיקרוביאלית היא אחד מענפי הביוטכנולוגיה* (Biotechnology) המתבססת על ידע ושיתוף פעולה בין מדענים העוסקים במחקר ובפיתוח מוצרים בענפים כמו: ביוכימיה, מיקרוביולוגיה, גנטיקה ואימונולוגיה ובין אנשי התעשייה, הכלכלה והשיווק המייצרים ומשווקים את המוצרים שפותחו (ראו איור ט.1).

ביוטכנולוגיה מיקרוביאלית – התחום העוסק ביישום תהליכים ביולוגיים המתבצעים על ידי מיקרואורגניזמים לצורכי האדם.



איור ט.1: "העץ הביוטכנולוגי", דימוי הביוטכנולוגיה לעץ ששורשיו במדעים וענפיו ביישומים שונים

מיקרואורגניזמים או תוצריהם משמשים בתעשיות המייצרות מוצרים מגוונים שערכם נמדד במיליארדי דולרים כל שנה. לפיכך, יש המגדירים את הביוטכנולוגיה כפעילות המאפשרת להרוויח כסף בעזרת הידע הביולוגי – "Making money with biology". בדומה לתחומי ייצור אחרים, ההצלחה בתעשיית הביוטכנולוגיה תלויה בבחירה ובאיתור של מוצרים שיש להם דרישה כלכלית או ביקוש בשוק.

דוגמאות לפעילויות מחקר ופיתוח במכוני מחקר ובתעשייה:

– מאתרים מיקרואורגניזמים שלא היו מוכרים קודם ובודקים את יכולתם ליצור חומרים חדשים המתאימים לשימוש האדם.

– משתמשים במיקרואורגניזמים ידועים להפקת תרופות, חלבונים או חומרים חדשים אחרים.

– משביחים** זנים של מיקרואורגניזמים המשמשים בתעשייה, בשיטות של ברירה וגם בשיטות של הנדסה גנטית (למשל על ידי החדרת גנים בטכניקות של רקומבינציה, ראו גם בפרק ג').

* ביוטכנולוגיה – השימוש המודרני של מערכות ביולוגיות לצרכים כלכליים.

** השבחה (ברירה מלאכותית) – התערבות של האדם המאפשרת לטפח זנים בעלי תכונות רצויות.

– מכינים ומגדלים חיידקים מהונדסים המסוגלים לייצר חלבונים רקומבינַנטיים* (ראו דוגמה בפרק יא'), וכן מאתרים את תנאי הגידול המיטביים.

הפיתוח כולל שלבים אלו:

– בתחילה עורכים ניסויים במעבדה, למשל לאיתור מיקרואורגניזם מתאים שבאמצעותו ניתן לייצר חומר מבוקש.

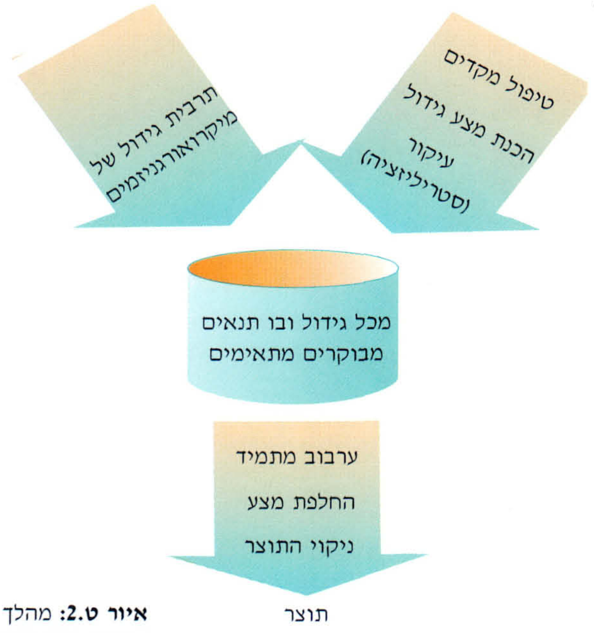
– עם השלמת תהליך הפיתוח נבדקת במעבדה אפשרות הייצור של החומר המבוקש בכמויות קטנות.

– כאשר הייצור בכמויות קטנות מצליח, עוברים לייצור המוצר בכמויות תעשיתיות במספר שלבים:

– תכנון הייצור והתנאים שבהם יתבצע התהליך, בחירת חומר גלם זול ככל האפשר והגדרת הסביבה המבוקרת המתאימה במכל שבו יתבצע התהליך.

– תכנון דרכים לאיסוף התוצר וריכוזו (ראו איור ט.2.)

– פיתוח בדיקות איכות המלוות את תהליך הייצור ומבטיחות את איכות התוצר.



איור ט.2. מהלך סכמטי של תהליך תעשייתי שבו נעזרים במיקרואורגניזמים לקבלת תוצרים.

ט.2. מהם השיקולים בבחירת מיקרואורגניזמים לייצור תעשייתי?

מדענים ותעשיינים העוסקים בייצור תוצרים ביוטכנולוגיים בתעשייה מודעים לכך שההצלחה המסחרית של תוצר מותנית בסופו של דבר במחירו הסופי, שאמור להתחרות במחירים של מוצרים חלופיים אפשריים.

לכן גם כיום, כאשר ניתן לייצר חומרים בשיטות תעשייתיות כימיות, שהן בדרך כלל הזולות יותר, הן מועדפות על פני השיטות הביולוגיות ובעיקר המיקרוביולוגיות.

התנאים והנסיבות שבהם מעדיפים את השימוש במיקרואורגניזמים על פני הייצור הכימי:

א. כאשר יש צורך לייצר חלבונים אשר לא ניתן לייצרם בדרכים אחרות, כגון אינסולין רקומבינַנטי אנושי, המעורב בוויסות רמת הגלוקוז בגוף (איור יא.1).

ב. כשיטה חלופית ליצירת חלבונים במקום להפיקם מבני אדם או בבעלי חיים. בדרך זו מייצרים למשל תכשירים של הורמון גדילה (ההורמון המזרז גדילה של תאי עצם והתחלקות של תאי הגוף) המוזרק לאנשים הסובלים ממחסור בו. היתרון בייצור החומרים באמצעות מיקרואורגניזמים הוא שבדרך זו סכנת הזיהום בנגיפים או פריונים קטנה מן הסכנה הקיימת כאשר מקור החומרים הוא בבני אדם או יונקים אחרים (ראו סעיף יא.4).

ג. כאשר עלות הייצור בשיטות הכימיות גבוהה יותר מאשר בשיטות הביולוגיות, למשל:

– נדרשת השקעת אנרגיה (דלק, חשמל) רבה לביצוע התהליך בשיטות כימיות.

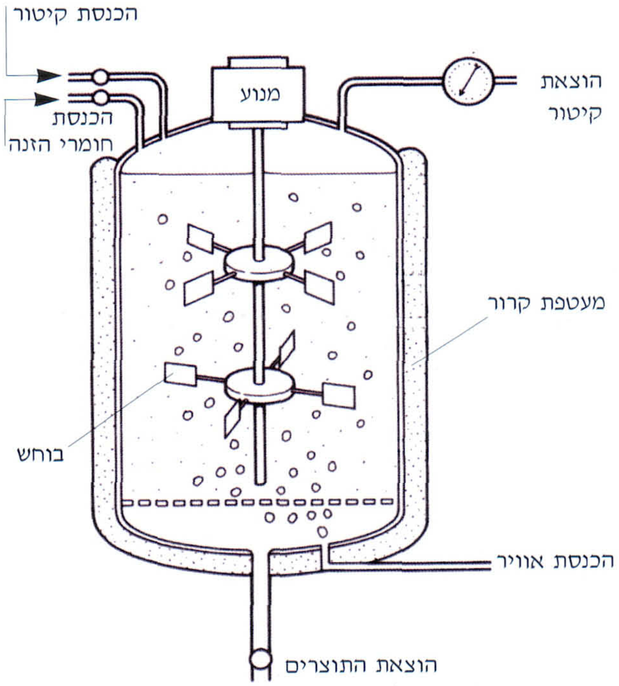
* **חלבון רקומבינַנטי** – הוא חלבון שנוצר על פי קידוד של DNA רקומבינַנטי. כל חלבון נוצר ביצור חי על פי המידע הגנטי המקודד ב-DNA. **DNA רקומבינַנטי** הוא DNA שנוצר מצרוף של תכונות של אורגניזמים באופן טבעי או מלאכותי כלומר שהרצף של חומצות הגרעין שלו נקבע על ידי האדם באופן מלאכותי במעבדה מגנים שהופקו מאורגניזמים שונים (ראו גם סעיף יא.3).

– יש צורך בשימוש בחומרי גלם יקרים, למשל בממיסים יקרים, בשעה שתהליך ביולוגי מתרחש בסביבה המימית של התא.
– יש צורך בהפרדת התוצרים המבוקשים מחומרי הלוואי באמצעות תהליכים יקרים.
– מולקולת התוצר המבוקשת מסובכת מדי לייצור כימי.

ד. התהליכים הכימיים גורמים לזיהומים סביבתיים שאסורים על פי החוק, כמו זיהום הנגרם בגלל הוספת זרזים (קטליזטורים) אנאורגניים שעלולים להזיק לסביבה, בעוד שבתהליכים ביולוגיים האנזימים מבצעים את התהליך ואין צורך בתוספת זרזים.

המיקרואורגניזמים שנבחרים לתהליך ביוטכנולוגי תעשייתי עונים על אחת או יותר מהדרישות הבאות:
– תנאי גידול פשוטים וזולים עקב היכולת לנצל מגוון גדול של חומרי גלם כמקור להפקת אנרגיה ולייצור החומרים השונים.
– קצב מהיר של חילוף חומרים וייצורם ויכולת התרבות מהירה.
– צמצום מספר תוצרי הביניים בתהליך קבלת החומר המבוקש.

חלק מהמוצרים הביוטכנולוגיים מתקבלים כיום באמצעות גידול של מיקרואורגניזמים במכלים ענקיים הנקראים גם מכלי תסיסה (פרמנטורים) והם מגיעים לגודל של 200,000 ליטרים. כדי לקיים בהם את תהליך הייצור נדרשת אספקה רציפה של קיטור, אוויר, חומרי הזנה וכדומה. השימוש במכלים אלו מאפשר בקרה על תנאי הגידול ואיסוף התוצרים. איור ט.3 מתאר חתך אורך במכל תעשייתי מסוג זה שבו ניתן לגדל מיקרואורגניזמים.



איור ט.3: חתך אורך במכל המשמש לגידול מיקרואורגניזמים בתעשייה

העיקרון שלפיו נעשה הגידול במכל תעשייתי, כמו זה המתואר באיור ט.3, דומה לעיקרון הגידול של מיקרואורגניזמים במעבדה (ראו גם חלק 2: גידול חיידקים).

1. מדוע חשוב לחטא את המכל לפני תחילת התהליך?
2. מהי החשיבות של שמירת התנאים הקבועים במכל?
3. כיצד אפשר לשמור על גידול החיידקים במכל בשלב הגידול המעריכי (לוגריתמי)?

פרק י

ציוני דרך בהתפתחות השימוש במיקרואורגניזמים

י.1. ביוטכנולוגיה בעת העתיקה

כבר בתקופות קדומות שימשו מיקרואורגניזמים לייצור מזון ולשימורו. שימושים אלו נעשו זמן רב לפני שידעו בני האדם על עצם קיומם של מיקרואורגניזמים ובלי שהבינו את התהליכים או את הגורמים להם.

אנו מוצאים עדויות משנת 6000 לפנה"ס בקירוב להכנת בירה באשור, ועדויות משנת 4000 לפנה"ס בקירוב להתפחת בצק ולהכנת לחם במצרים הקדומה. יוונים והודים ידעו לשמר בתקופות קדומות חלב על ידי החמצתו והשתמשו בחלב ובמוצריו כמנחה לאלים. על הכנת יין מפרי הגפן אנו קוראים בספר בראשית:

"..ויחל נח איש האדמה ויטע כרם וישת מן היין וישכר..."

(בראשית ט' פסוקים כ'-כ"א).

בתהליך עיבוד העורות (המכונה בירוס), השתמשו בחיידקים הניזונים באופן טבעי משיירי בשר ובדרך זו התקבל עור נקי ומוכן לעיבוד. באופן דומה השתמשו בחיידקים לעיבוד הסיבים של צמח הפשתה בתהליך הכנת בדים.

מיקרואורגניזמים שימשו גם כמזון בתקופות קדומות, האצה ספירולינה (Spirullina) למשל, שימשה כמקור לחלבון לאצטקים במקסיקו כבר בתקופה הקדם-קולומביאנית, לפני יותר מ-500 שנה. מיקרואורגניזמים שמשו גם ברפואה, למשל ריפוי פצעים בעזרת עובש.

הידע בתקופות הקדומות היה מבוסס על ניסיון חיים שהועבר מדור לדור. התקדמות רבה במחקר המיקרוביולוגי החלה במחצית השנייה של המאה ה-19, כמאתים שנה אחרי שאַנטוֹני ון לֶוונהוֹק דיווח על תצפיותיו במיקרואורגניזמים.

י.2. פסטר - אבי הביוטכנולוגיה

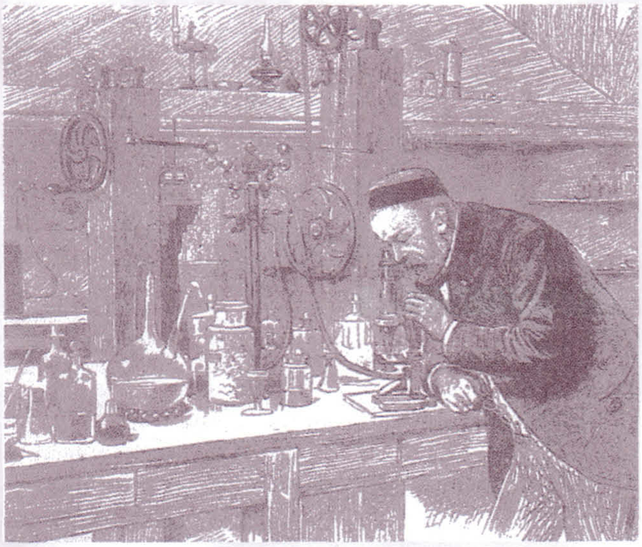
מחקריהם של מדענים שונים במחצית השנייה של המאה ה-19, ובעיקר מחקריו של המדען הצרפתי לואי פסטר (ראו מבוא), המכונה גם "אבי הביוטכנולוגיה", תרמו להבנת תהליכי החיים המתקיימים במיקרואורגניזמים. עד לתקופתו של פסטר היה השימוש במיקרואורגניזמים פרי נסיון חיים ואינטואיציה, ואילו משעה שהכירו והבינו את תכונותיהם למדו החוקרים לכוון את גידולם ולשלוט טוב יותר בתהליכי קבלת התוצרים. הידע שהתגלה בשנים אלו מיושם בתעשייה הביוטכנולוגית עד עצם היום הזה.

מבט היסטורי

הבנת תהליך התסיסה במבט היסטורי

פסטר גילה במחקריו שתהליכי תסיסה מבוצעים על ידי מיקרואורגניזמים. עד לתגליותיו נחשבו תהליכי תסיסה לתהליכים כימיים שאינם מתקיימים ביצורים חיים, אלא במעבדה בלבד. העניין שגילה פסטר בתהליך התסיסה גבר בעקבות פניותיהם של חקלאי צרפת שחיפשו פתרון לבעיה שהתעוררה. הם התכוונו להפיק כוהל בתהליך תסיסה מצמח סלק-הסוכר, אך במקום הכוהל התקבלה חומצת חלב. פסטר מצא שבמקום השמרים המצויים בדרך כלל במכלי התסיסה במהלך תסיסה כוהלית, נמצאו חיידקים, ונשימת החיידקים האל-אווירנית היא שגרמה ליצירת חומצת חלב במקום כוהל. פסטר הוכיח, כי תהליך התסיסה הוא תהליך ביולוגי של הפקת אנרגיה שאותו מבצעים שמרים ומיקרואורגניזמים אחרים בתנאים אל-אווירנים, ולכל תהליך תסיסה יש תוצר סופי האופייני לו.

ב-1872 סיכם פסטר את מסקנותיו לגבי התהליך והגדיר את התסיסה כך: **"התסיסה – אלה הם חיים ללא חמצן" או "נשימה בהיעדר אוויר".** כיום משתמשים במונח "תסיסה" לקבוצת תהליכים שבמהלכם מתרחשת הפקת אנרגיה בתאים ללא נוכחות חמצן. מרבית האנרגיה האצורה בחומרי הגלם המשתתפים בתהליך התסיסה אינה מנוצלת להפקת אנרגיה בתאי המיקרואורגניזמים, ולכן ניתן לנצל רבים מתוצרי התסיסה העשירים באנרגיה זמינה בתעשיות השונות (ראו גם חלק 1: פרק ב).



איור י.1: לואי פסטר במעבדתו

י.3. מיקרואורגניזמים בתעשיית המזון

באפיית הלחם והעוגות ובהכנת היין משתמשים בשמרים המבצעים תסיסה כוהלית (ראו נוסחה להלן). החמצת ירקות והכנת גבינות ומוצרי חלב אחרים נעשות על ידי חיידקים המבצעים תהליכי תסיסה הנקראים תסיסה לקטית. ייצורם התעשייתי של מוצרי מזון אלו מהווה כיום את הבסיס לתעשיות מזון בעלות חשיבות כלכלית גדולה. להלן נתייחס בפירוט לתעשיית היין.

יין מענבים – תוצר תסיסה עתיק יומין

אחד מתוצרי התסיסה הנפוצים ביותר שהאדם נהנה מהם הוא היין. ניתן להכין סוגים רבים של יין מפירות שונים, הנפוץ (בעולם המערבי) הוא זה המופק מענבים בתהליך של תסיסה כוהלית.

האורגניזמים המעורבים בתהליך ייצור היין הם שמרים – סוג של פטריות חד-תאיות, המצויים באופן טבעי על קליפות הפירות. השמרים מתרבים במהירות בטמפרטורות של $45\text{-}35^0C$, הפקת האנרגיה לפעילותם מתרחשת תוך פירוק סוכר הגלוקוז בתנאים אל-אווירניים שבמכל התסיסה, לכוהל אתילי (אתנול) ולפחמן דו-חמצני.

זו הנוסחה המתארת את התהליך:

גלוקוז → כוהל אתילי + פחמן דו-חמצני

$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2CH_3CH_2OH + 2CO_2 + 2ATP$$

היין המתקבל באמצעות השמרים שעל קליפת הענבים כפי שהם, ללא טיפול נוסף, איכותו מספקת לצריכה ביתית. כדי לשלוט בתהליך הייצור התעשייתי של היין משמידים כיום את אוכלוסיית המיקרואורגניזמים הטבעית על ידי הוספת גופרית דו-חמצנית (SO_2) או על ידי פיסטור. במקומם מכניסים למיץ הענבים מזרע (Starter) לתחילת הגידול. מזרע הוא מנה ראשונית של זן ידוע של שמרים בתרבית טהורה. תהליך התסיסה מתבצע במכלי תסיסה מתאימים ובתהליך מבוקר עד לקבלת התוצר הסופי.

חומץ בן יין נוצר כאשר היין נשאר חשוף לאוויר ומתפתחים בו חיידקים מהסוג אצטובקטר ההופכים את הכוהל האתילי לחומצת חומץ. החיידקים יוצרים עליו קרום הנקרא "אם החומץ". בסופו של דבר יכול תהליך זה להפוך את היין למעדן המפאר את הסלטים של אניני הטעם.

זו הנוסחה המתארת את התהליך:

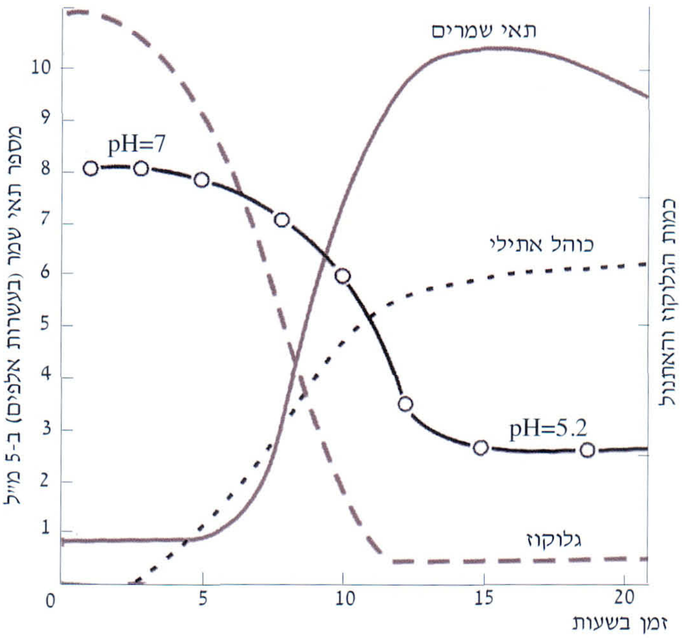
כוהל אתילי + חמצן → חומצת חומץ + מים

$$CH_3CH_2OH + O_2 \longrightarrow CH_3COOH + H_2O$$

כאשר רוצים לקבל יין ומקבלים במקומו חומץ כמובן שאין זה רצוי.

פעילות

במהלך הכנת יין במכל תסיסה במעבדה ניתן לעקוב אחר השינויים במספר תאי השמרים, בכמות האלכוהול, בכמות הפחמן הדו-חמצני, בחומציות התמיסה ובכמות הסוכר — גלוקוז.



איור י.2: השינויים המתרחשים במיכל תסיסה במהלך הכנת יין במעבדה

עיינו באיור י.2 והשיבו על השאלות הבאות:

1. תארו את השינויים בעקום והסבירו אותם.
2. העריכו את מספר תאי השמרים ב-5 מ״ל בתחילת התהליך (עם הוספת המזרע) ובסוף תהליך התסיסה.
3. ציינו שתי סיבות אפשריות לסיום השלב של הגידול המעריכי של השמרים (ראו חלק 2).
4. מה ניתן לעשות במהלך השעה ה-15 כדי לחדש את הגידול המעריכי? (רמז: התייחסו לתשובתכם לשאלה 3).

י.4. ייצור תעשייתי של חומרים ביוכימיקליים

בד בבד עם הגידול בידע התקדמה גם יכולתם של המדענים לשלוט בגידול מיקרואורגניזמים ובתוצריהם. שליטה זאת פתחה מגוון של אפשרויות חדשות לשימוש במערכות ביולוגיות המבוססות על מיקרואורגניזמים בתחומי תעשייה אחרים בנוסף לתעשיית המזון, ביניהם ייצור חומרים כימיים הנוצרים בחילוף החומרים של אורגניזמים, כמו: אצטון ואנטיביוטיקה.

ייצור חומר גלם לתעשיית חומרי הנפץ

תהליך ויצמן — זהו התהליך שבו נעשה לראשונה שימוש מכוון במיקרואורגניזמים לייצור חומר שאינו מזון — אצטון. ייצור תעשייתי של חומר ביוכימיקלי כזה, האצטון, יושם לראשונה על ידי חיים ויצמן 1857-1952 (Chaim Weizmann), מדען שחקר ופעל באנגליה וכעבור שנים היה נשיאה הראשון של מדינתנו.

$$\begin{array}{c} O \\ \| \\ CH_3 - C - CH_3 \end{array}$$

הנוסחה של אצטון

איור י.3: חיים ויצמן במעבדתו

האצטון יוצר מעצים בגרמניה, במחצית הראשונה של המאה ה-20. עד מלחמת העולם הראשונה הוא יובא לאנגליה מגרמניה. במהלך מלחמת העולם הראשונה (שבה נלחמה אנגליה נגד גרמניה) נפסקה אספקת האצטון לאנגליה.

האנגלים נזקקו לכמויות גדולות של אצטון* בתעשייה הצבאית לייצור אבקת שרפה מיוחדת. אבקה זו כאשר היא נשרפת נפלטת כמות קטנה של עשן, דבר המקשה על זיהוי מקורות הירי.

התהליך שוויצמן גילה היה התהליך התעשייתי הראשון שבו השתמשו בתרביות של חיידקים מזן מסוים של קלוסטרידיום (Clostridium) לייצור חומר שאינו מזון. בתהליך התסיסה התקבל אצטון בכמויות תעשייתיות מחומר הגלם עמילן תירס. הייצור התקיים במפעלים שבהם יש מתקנים תעשייתיים שאפשרו גידול מיקרואורגניזמים בתנאים מבוקרים, כלומר, ניתן היה לנקות את המתקנים, לעקר אותם (סטריליזציה), לווסת בהם את הטמפרטורה ולהכניס ולהוציא מהם חומרים. במהלך מחקריו גילה ויצמן זני חיידקים נוספים בעלי חשיבות תעשייתית, ביניהם חיידקים המייצרים בוטנול – חומר הגלם לתעשיית הגומי הסינתטי.

מעניין לדעת!

תהליך ויצמן והקשר להקמת מדינת ישראל

יש הסוברים שפעולתו המדעית המוצלחת של ויצמן באנגליה סייעה להקמת מדינת ישראל.

ב-3 בנובמבר 1917 פורסמה על ידי הממשלה הבריטית הצהרת בלפור, שהייתה הצעד המדיני הראשון שבו הובעה הכרה רשמית בציונות. מה היו השיקולים של הממשלה הבריטית בהצהרה זאת? על פי עדויות מאותה תקופה שאלו ראש ממשלת בריטניה לורד לויד ג'ורג' ושר החוץ שלו ארתור ג'יימס בלפור, את ויצמן האם יש משהו שאנגליה יכולה לעשות עבורו כאות הוקרה על עזרתו למדינה. ויצמן ענה שאין דבר שאותו הוא רוצה לעצמו, אבל היה רוצה לעשות משהו עבור בני עמו.

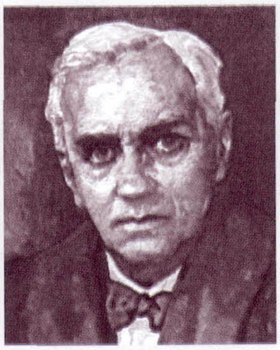
זה היה כנראה אחד הכוחות המניעים להצהרת בלפור המפורסמת להקמת בית לאומי ליהודים בארץ ישראל.

מבט היסטורי

י.5. סיפור גילוייה וייצורה של תרופה - כאשר גאונות ומקריות חוברות יחדיו

י.1.5. גילוי הפניצילין

אלכסנדר פלמינג (Sir Alexsander Fleming) 1881-1955 היה רופא וחוקר אנגלי שחיפש תרופות נגד חיידקים. במהלך **בדיקות מקריות** של נוזלי גופו, נזלת ודמעות, גילה בנוזלים אלו את האנזים ליזוזים הממיס דפנות של חיידקים. תגלית זאת וכישוריו כחוקר הביאו אותו לזיהוי תופעה בעלת חשיבות עצומה והיא זאת: בטבע יש אורגניזמים המייצרים חומרים טבעיים אשר מעכבים או מונעים גידול חיידקים.



אלכסנדר פלמינג

ב-1928 הבחין פלמינג שמושבות חיידקים שגדלו על גבי צלחת אגר הומסו בנוכחות פטריית עובש. הפטרייה פניצילום נוטטום (Penicillum notatum) שהתפתחה על הצלחת **במקרה**, ללא כוונת החוקר, גרמה להרס של מושבות החיידקים, הרס שניכר באזור השקוף בצלחת.

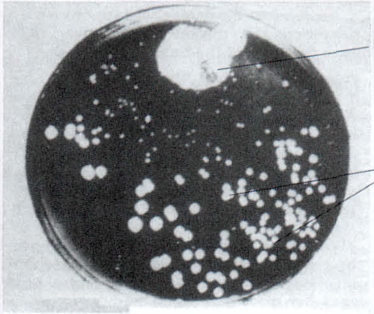
* האצטון משמש כדי להמיס את המרכיבים של חומר הנפץ קורדיט, חומר נפץ המתפוצץ ללא עשן.

י.2.5. מהמעבדה לייצור תעשייתי של אנטיביוטיקה

בשנת 1939, כעשר שנים לאחר הגילוי של פלמינג איתרו שני החוקרים ארנסט חן והווארד פלורי (Howard W. Florey & Ernst B. Chain) בספרייה את הפרסום של פלמינג אודות הפניצילין. ארנסט חן היה מדען יהודי, פליט מגרמניה הנאצית שהיגר לאנגליה ועבד במעבדתו של הווארד פלורי. בעקבות מלחמת העולם השנייה היגרו שניהם מאנגליה לארצות הברית. הם החליטו לבדוק בשיתוף פעולה עם פלמינג האם ניתן ליישם את גילוי הפניצילין בריפוי חולים. החוקרים הצליחו להפיק פניצילין יציב מזן אחר של פטריית העובש: פניצילום כריזוגנום (Penicillum chrysogenum), שאותרה על גבי מלון בשוק. הם הפיקו פניצילין בכמות שאיפשרה להם להוכיח בניסוי בבעלי חיים (עכברים), ואחר כך באדם, כי ניתן להשתמש בפניצילין כתרופה המשמידה מיני חיידקים מזיקים.

ב-1941 התחילו להשתמש בפניצילין לצורכי רפואה, ולקראת סוף מלחמת העולם השנייה כבר שימש הפניצילין להצלת חיי אדם. בשנת 1949 ייצרו מפעלי התרופות בארצות הברית כמויות פניצלין שענו על דרישות השוק. פלמינג, חן ופלורי זכו במשותף בפרס נובל לרפואה בשנת 1945, ופלמינג אף זכה לתואר אצולה ממלך אנגליה.

מאז תגליתו של פלמינג אותרו סוגי אנטיביוטיקה רבים נוספים. כיום מיוצרים חומרים אנטיביוטיים שונים וביניהם גם נגזרות של הפניצילין, בשילוב של אמצעים ביולוגיים ואמצעים כימיים (ראו גם חלק 6).



איור י.4: תמונת עובש הפניצילום על צלחת הפטרי במעבדתו של החוקר פלמינג

פלמינג היה הראשון שהבין את הפוטנציאל הרפואי הטמון בתופעה, **כשהתברר שפטריית הפניצילום מייצרת חומר שפוגע בחיידקים, אך אינו פוגע בתאי גוף האדם.** תגלית מפורסמת זאת של אלכסנדר פלמינג פתחה את עידן האנטיביוטיקה (אנטי — נגד, ביוטי — חיים).

חומרים אנטיביוטיים הם חומרים הנוצרים על ידי אורגניזמים חיים ופועלים נגד אורגניזמים אחרים.

פלמינג נתן לחומר הפעיל שבנוזל את השם פניצילין, על שם הפטרייה המייצרת אותו. הוא לא הצליח לבודדו ולהפיק כמויות מספיקות שיאפשרו ריפוי בעזרתו, מאחר שהחומר המקורי המיוצר על ידי הפטרייה מזן הפניצילום נוטטום אינו יציב, ולכן לא ניתן היה להשתמש בו כתרופה.

פרק יא

השבחת זנים של מיקרואורגנימים לתעשייה

יא.1. פתיחה

בדומה לתחומים אחרים שבהם מחפשים זנים משופרים, כמו זני צמחים ובעלי חיים בחקלאות, המאפשרים קבלת תוצרים בכמות ובאיכות רצויים, גם בתחום המיקרוביולוגיה נעשית עבודת טיפוח וברירה.
עד שנות ה-50 של המאה העשרים האפשרות היחידה לקבל מיקרואורגניזמים בעלי תכונות רצויות הייתה איתור על ידי ברירה של מינים וזנים רצויים הקיימים בטבע. הברירה נעשתה באמצעות שיטות לבידוד המיקרואורגניזמים, גידולם ובדיקת תכונותיהם.

יא.2. מוטציות ותהליך ההשבחה

בשנות ה-50 פותחה דרך נוספת לטיפוח מיקרואורגניזמים — הגברה של שיעור המוטציות הטבעי הקיים (מוטציה — שינויים ברצף הבסיסים של החומר התורשתי) באמצעות מוטגנים*. היכולת להגביר את שיעור המוטציות באופן מכוון מגדילה את הסיכויים הקיימים בטבע לקבלת שינויים גנטיים. יכולת זאת להגדיל את הסיכויים לקבלת תכונות רצויות שימשה כלי נוסף למטפח, בפיתוח זנים תעשייתיים של מיקרואורגניזמים. השפעת המוטגנים היא אקראית ולא ניתן לכוון מראש קבלת מוטציות רצויות. לכן שיטה זו כרוכה בעבודה רבה של השראת המוטציות, ובעקבותיה בדיקה האם התקבל אורגניזם בעל תכונה רצויה מבין כלל האורגניזמים שטופלו במוטגנים. תהליך זה נמשך עד לאיתור האורגניזם המבוקש.

מעניין לדעת!

הגברת הייצור של פניצילין בתעשייה

אחת הדוגמאות ליישום שיטת ההגברה של המוטציות בתעשייה היו המשך פיתוח הזן של פטריית העובש פניצילום כריזוגנום, הזן שממנו מפיקים פניצילין. אחרי מלחמת העולם השנייה המשיכו חוקרים לחפש דרכים לפתח זן תעשייתי יעיל יותר של הפטרייה. בתהליך של השראת שרשרת של מוטציות רציפות באמצעות קרני X, קרינת UV ומוטגניים כימיים, פיתחו החוקרים מהזן המקורי של הפטרייה זן חדש שבעזרתו ניתן לקבל כיום תמיסות עשירות בפניצילין פי 10,000 (10^4) ויותר משניתן היה לקבל מהזן פניציליום נוטטום, הפטרייה שהתגלתה על ידי פלמינג.

יא.3. השבחה של מיקרואורגניזמים באמצעות הנדסה גנטית

"**הנדסה גנטית**" היא תחום שבו משנים באופן מלאכותי את ההרכב התורשתי של תאים חיים.
הודות לטכנולוגיות המשמשות בהנדסה הגנטית יכולים החוקרים להעביר חומר תורשתי בין יצורים שאינם מאותו המין, למשל: לשלב או להחדיר גנים ממקור אאוקריוטי לתאים פרוקריוטים וליצור DNA רקומביננטי (ראו גם עמ' 92).

* מוטגן — גורם המגביר את שיעור המוטציות, למשל קרינה או חומר כימי.

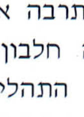
DNA רקומבינאנטי הוא DNA המכיל קטעים של חומר תורשתי ממקורות שונים (בדרך כלל מיצורים שונים).

השימוש בטכניקות אלו הביא לפריצת דרך גם בתעשייה הביוטכנולוגית המאופיינת כיום בפיתוח זנים חדשים של מיקרואורגניזמים המייצרים חומרים שאינם מיוצרים על ידם בטבע.

מה הם העקרונות העומדים בבסיס הטכנולוגיות החדישות בהנדסה הגנטית, שבעזרתם ניתן לקבל אורגניזם המכיל גן הנושא תכונה הרצויה לנו?

עקרונות ההנדסה הגנטית

הטכנולוגיות החדשות מאפשרות לחוקר להעביר DNA המקודד לתכונה הנבחרת, מתא של אורגניזם ממין (species) אחד לתא של אורגניזם ממין אחר, למשל - מאדם לחיידק. ה-DNA הנוצר במקרה זה הוא ה-DNA הרקומבינאנטי. כאשר החיידק מתרבה, ה-DNA הרקומבינאנטי מתרבה אף הוא, והמידע שבו מתורגם לחלבון המכונה חלבון רקומבינאנטי. אחידות הקוד הגנטי ואחידות התהליכים בתאים הם המאפשרים להיעזר בטכנולוגיות החדישות של ההנדסה הגנטית.



מעניין לדעת!

האחידות מתבטאת במאפיינים הבאים:

— כל היצורים החיים בנויים מתאים שיש דמיון רב במבנה שלהם.

— התהליכים המתבצעים בתאים השונים מתרחשים ברובם באמצעות אנזימים שלרובם פעילות דומה.

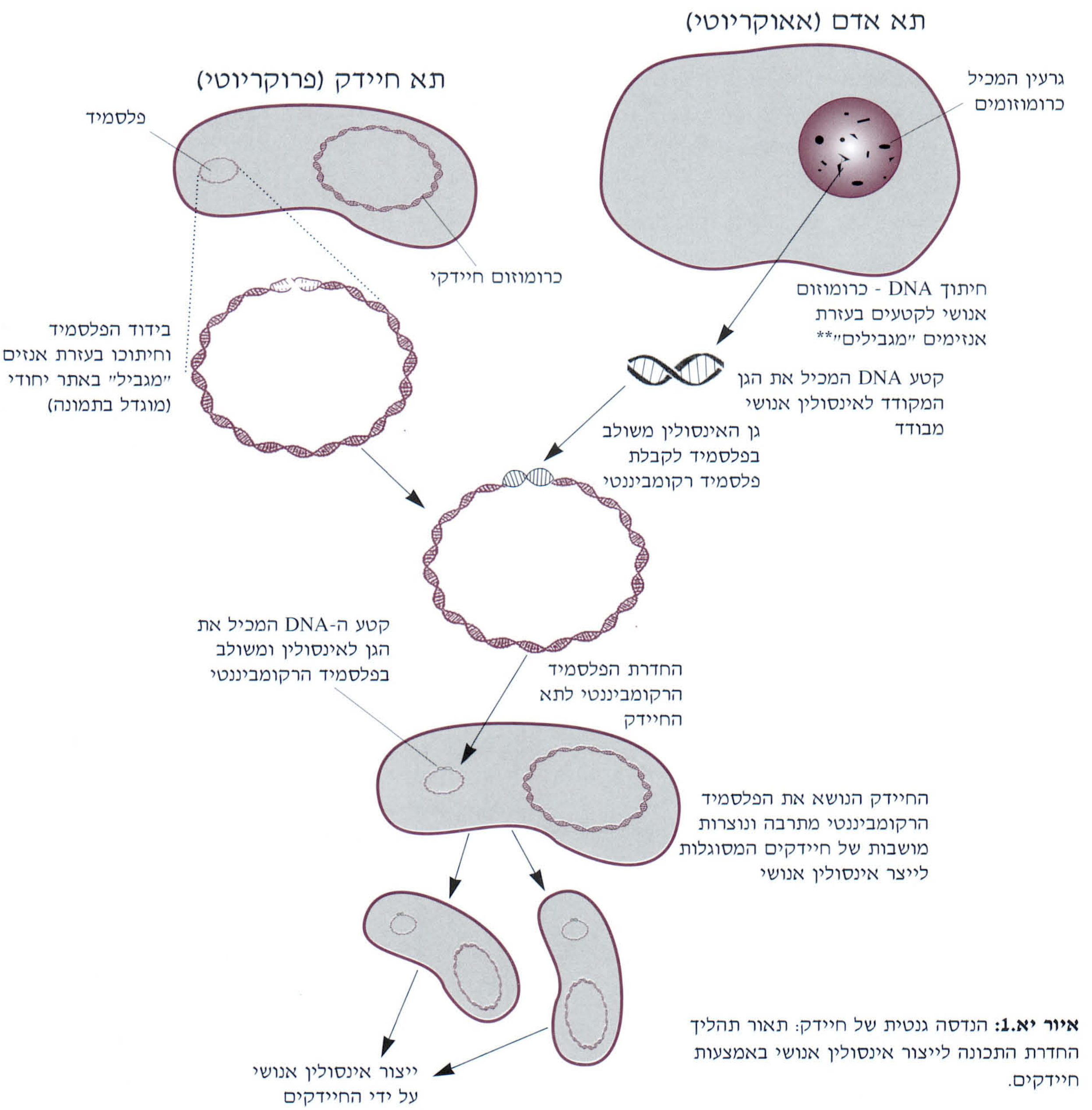
— ה-DNA הוא החומר המכיל את המידע התורשתי ביצורים חיים. הוא בנוי כשרשרת ארוכה המורכבת מצירופים של ארבעה בסיסים חנקניים (נוקלאוטידים). בכל היצורים החיים רצף הבסיסים יוצר שפה המכונה גם בשם הקוד הגנטי (הצופן הגנטי), קוד זה הוא "שפה אוניברסלית".
תעתוק ה-DNA (הגנים) ל-RNA ותרגומו לחלבון הוא אותו תהליך בכל היצורים החיים.

שיטות ההנדסה הגנטית מתבססות על החדרת גן זר לתוך פלסמיד או לכרומוזום של אורגניזם מסוים, כדי לקבל את החלבון שהגן הזר אחראי ליצורו. ראוי לציין שעצם השתלת גן זר לא מהווה ערובה לכך שהוא יקנה לאורגניזם "המהונדס" תכונה חדשה. לשם כך עליו להתבטא בסביבתו התאית החדשה. ביטוי גנטי של רצף ה-DNA מתרחש, כאשר הגן גורם לייצור החלבון המסוים שלו הוא אחראי, או כאשר הוא משפיע על ביטוי גנים אחרים. משהושתל הגן הזר לכרומוזום באורגניזמים חד-תאיים, מהווה הגן חלק אינטגרלי ממכלול הגנים, ומכאן ואילך הוא יעבור בתורשה מהתא לתאי הבת, מהורה לצאצאיו.

יא.4. ייצור הזרמונים של בני אדם באמצעות חיידקים

אחד השימושים החשובים בתחום ההנדסה הגנטית, שזכה גם להצלחה כלכלית, הוא ייצור הורמונים של בני אדם באמצעות חיידקים. פריצת הדרך בשימוש בטכנולוגיה חדשנית זאת התרחשה ב-1979 בניסוי שבו שולב הגן האנושי להורמון הגדילה (ההורמון המזרז גדילה של תאי עצם והתחלקות של תאי הגוף) בתאים של החיידק E. coli. תהליך זה הביא לייצור ההורמון על ידי החיידק. עד לפריצת דרך זו השתמשו בהורמון גדילה שיוצר מבלוטות יותרת המוח של פרות וחזירים. שימוש כזה כרוך בסכנה של הדבקות בפריונים, שהם חלקיקי חלבון מדבקים הגורמים למחלות של מערכת העצבים, למשל למחלת "הפרה המשוגעת" (על פריונים ראו בחלק 5 נגיפים). ייצור ההורמון בשיטות של הנדסה גנטית פתר את סכנת ההדבקה במחלה, וגם מאפשר את ייצורו מהר ובכמויות גדולות.

בשנת 1982 החל ייצור בכמויות מסחריות של הורמון אחר – אינסולין* (ראו איור יא.1). הגן האנושי האחראי לייצור האינסולין הוחדר גם הוא אל חיידקים מסוג E. coli. בעקבות זאת מייצרים כיום ייצור תעשייתי של הורמון זה ומספקים אותו לחולי סוכרת הזקוקים לו. לאינסולין המיוצר בדרך זאת יש יתרון מכיוון שהוא איננו גורם לתגובה חיסונית נגדו בגוף האדם המקבל אותו (ראו חלק 7: מערכות הגנה).



איור יא.1: הנדסה גנטית של חיידק: תאור תהליך החדרת התכונה לייצור אינסולין אנושי באמצעות חיידקים.

* אינסולין – הורמון המשתתף בוויסות רמת הגלוקוז בגוף.
** אנזימים מגבילים – אנזימים הקוטעים DNA דו גדילי באתרים יחודיים.

מעניין לדעת!

יצור תעשייתי באמצעות תאים אאוקריוטים

בנוסף לתאי חיידקים ניתן להשתמש כיום בייצור תעשייתי, גם בתאים אאוקריוטים כמו תאי שמרים, תאי יונקים ותאי צמחים עילאיים כדי לייצר חלבונים "זרים" בכמויות תעשייתיות. השמרים הם פטריות חד-תאיות אאוקריוטיות, גידולם זול ומהיר יותר בהשוואה לתהליך גידולם של תאים אאוקריוטים אחרים.

למשל, תרכיב החיסון שפותח נגד הנגיף הגורם למחלת הצהבת מטיפוס B (Hepatitis B = HBV) הוא תרכיב החיסון הראשון שהיה מבוסס על DNA רקומבינטי, והוא אושר לשימוש בארצות הברית ב-1986. תרכיב זה מבוסס על ייצור החלבון הנמצא על שטח פני הנגיף והוא מהווה אנטיגן (חומר שנוכחותו גורמת להיווצרות נוגדנים ייחודים) ומרכיב חשוב של המעטפת שלו (ראו גם חלק 5: נגיפים וחלק 7: מערכות הגנה). ייצור תרכיב חיסון זה נעשה כיום באמצעות תאי שמרים או תאי אוגר סיני.

יא.5. מבט מסכם

הערכת הכלכלנים היא שבעקבות שילובן של שיטות חדשניות בשיפור זנים קיימים ובייצור זנים חדשים ערכו של השוק העולמי לכל יישומי הביוטכנולוגיה בשנת 2000 היה כ-2.5 מיליארד דולר. התעשייה הביוטכנולוגית תייצר באמצעות מיקרואורגניזמים אלפי מוצרים חדשים לשימושים רבים ומגוונים, התוצרים שמפיקים באמצעות מיקרואורגניזמים בתעשייה כיום הם אלו:

1. **חומרים המיוצרים באופן טבעי על ידי מיקרואורגניזמים**. בטבע מיוצרים חומרים אלו על ידי זני בר ובדרך כלל בכמויות קטנות. כדי להגדיל את תפוקת החומרים בתעשייה מנצלים זנים שהושבחו (כמו על ידי השראת מוטציות מכוונות או על ידי הגדלת מספר הגנים האחראים על ייצור החומר המבוקש). על חומרים אלו נמנים:
   — חומרים חיוניים לגידול מיקרואורגניזמים, כמו: חומצות אמיניות, נוקלאוטידים, אנזימים, ויטמינים וחומצות אורגניות.
   — חומרים שמיקרואורגניזמים מייצרים, אבל הם אינם חיוניים להתפתחותם או שהם חיוניים רק בתנאים מסוימים, כמו אנטיביוטיקה.
2. **חומרים רקומבינֶנטיים** שהתכונה המבוקשת כדי לייצרם אינה מצויה במיקרואורגניזמים באופן טבעי, אלא הוחדרה אליהם בשיטות רקומבינציה מגנים של יצור אחר. דוגמאות לכך הן אינטרפרון (חומר המיוצר בגוף ומעורב בפעילות מערכת החיסון, ראו חלק 7), הורמון הגדילה ואינסולין. חומרים אלו מיוצרים על ידי החיידקים בעקבות שילוב גן "זר" של תא אאוקריוטי בגנום שלהם.
3. **התאים המיקרוביאליים** עצמם, למשל תאים המשמשים כמקור למזון עשיר בחלבון.

חשוב להדגיש שגם כיום, על אף שעומדות לרשות החוקרים טכנולוגיות המאפשרות לעצב את תכונות המיקרואורגניזמים על פי דרישות השוק, עדיין נמשך החיפוש אחר זנים חדשים בטבע. החוקרים ממשיכים לחפש זנים בעלי תכונות ייחודיות אשר ניתן יהיה להפיק מהם חומרים שהאדם זקוק להם (למשל חומרים אנטיביוטיים ותרופות חדשות).

פעילות

1. ייצור הורמונים של בני אדם באמצעות חיידקים מבוסס על האחידות הקיימת בעולם החי. הסבירו!
2. בעבר חיפשו בטבע זן של פטריות כדי לייצר כמויות תעשייתיות של התרופה האנטיביוטית פניצילין. האם גישה מסוג זה הייתה מאפשרת למצוא זן של E. coli המייצר אינסולין? נמקו!
3. יש הטוענים שבידי האדם מצויים כיום אמצעים שבעזרתם הוא יכול לזרז את קצב האבולוציה ואף לשנות את מהלכה. חוו דעתכם על טענה זאת.

יא.6. הרחבה: התערבות גנטית - אליה וקוץ בה

יצורים חיים עוברים שינויים תורשתיים באופן טבעי, השינויים נובעים ממוטציות ומשינויים במיקומם של רצפי DNA בכרומוזומים. שינויים אלה, המתרחשים באופן אקראי, הם הבסיס לטיפוח גנטי ולהשבחת הזנים השונים. טכניקות אלה היו נהוגות כבר בעת העתיקה, כאשר החל האדם לביית את מיני הבר.

כיום ניתן באמצעות טכניקות של הנדסה הגנטית לבצע את הפעילויות הבאות:

- לשנות תכונות של אורגניזמים, כך שיהיו בהם מספר עותקים של גן לייצור חומר מבוקש ובכך להגביר את הפקתו.
- להרכיב פלסמידים בעלי הרכב גנטי ייחודי ולהעבירם מזן חיידקים אחד למשנהו.
- לייצר אורגניזמים **טרנסגניים*** (Transgenic), כלומר לייצר יצורים המכילים גנים זרים המבוטאים בהם, גם כשהגנים הם מיצורים שאינם שייכים לאותה ממלכה. ניתן, למשל, להעביר גנים שמקורם בחיידקים בעלי תאים פרוקריוטיים ולשלב אותם בגנום של יצורים כמו צמחים בעלי תאים אאוקריוטיים.

היכולת לשנות את הרכב ה-DNA של אורגניזמים ולגרום ליצירת צירופי גנים חדשים שלא קיימים בטבע מעוררת שאלות מוסריות כבדות משקל, למשל:

- עד כמה מותר לאדם להתערב בתהליכי הטבע ולשנות את המבנה התורשתי של אורגניזמים שונים?
- האם אין סכנה, למשל, בהעברת גנים מאורגניזמים ממין אחד לאורגניזמים ממין שונה לחלוטין?
- כיצד ניתן להבטיח שהאורגניזמים המהונדסים והמוצרים המופקים באמצעותם, כמו מוצרי מזון, אכן בטוחים לשימוש האדם?
- האם האורגניזמים המהונדסים עלולים לשנות לרעה את האיזון הטבעי של המערכת האקולוגית שאליה הם הוכנסו?

המדענים העוסקים בתחום זה מודעים לסיכונים האפשריים, ולכן הם היו אלו שקראו לפקח על הניסויים בהנדסה גנטית ועל יישומיהם באמצעות הנחיות ותקנות קפדניות.

סיכום בנימה של אופטימיות זהירה

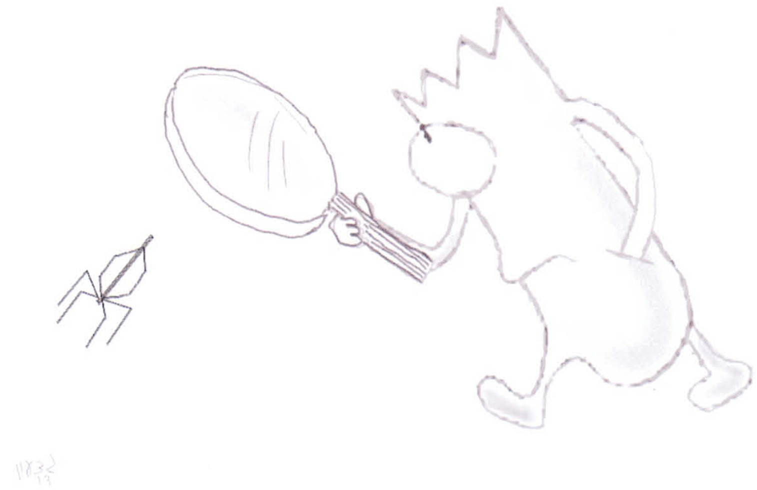
מאז שנות ה-70 משתמשים לצרכים שונים בחיידקים ובמיקרואורגניזמים אחרים שהשתנו באופן טבעי או שהושרו בהם מוטציות אקראיות. למרות זאת כאשר החלו החוקרים לבצע את הניסויים הראשונים בהנדסה גנטית הובעה דאגה הולכת וגוברת בדבר הסיכונים האפשריים של טיפולים אלו והשימוש בתוצריהם. הממצאים הקיימים כיום מצביעים על כך שהיצורים המהונדסים אינם שורדים זמן רב בסביבה לאחר השימוש, לפיכך יש יסוד סביר להניח ששחרורם של יצורים מהונדסים לסביבה אינו מסוכן בסופו של דבר. ככל שחולף הזמן ונאספים נתונים חדשים, מתברר שהסיכונים הם אכן קטנים מאוד, אך יחד עם זאת חשוב לתת את הדעת לכך שלשחרור של אורגניזמים מהונדסים לסביבה יכולות להיות השפעות שליליות שעדיין לא ניתן לצפות אותן.

הרחבה

* יצורים טרנסגניים — יצורים המכילים גנים של מין אחר בתוך הגנום שלהם. תהליך ההעברה יכול להתרחש באופן טבעי על ידי העברת פלסמידים או כתוצאה מהתערבות גנטית מכוונת של האדם.

5

נגיפים



חלק 5 - תוכן העניינים

פרק יב: מבוא לעולם הנגיפים 107

יב.1. פתיחה 107
יב.2. ציוני דרך בגילוי נגיפים 108
יב.3. נגיפים כגורמי מחלות ביצורים שונים 110

פרק יג: נגיפים - היבט ביולוגי 111

יג.1. תכונותיהם של נגיפים 111
יג.1.1. גודל, צורה ומבנה של נגיפים 111
יג.2.1. התרבות של נגיפים 113
יג.2. הרחבה: דגם להתרבות נגיפים — בקטריופאגיים 113
יג.1.2. היצמדות הבקטריופאגי וחדירת החומר התורשתי לחיידק המאכסן 113
יג.2.2. הדבקה בנגיפים: המסלול הליטי 113
יג.3.2. הדבקה בנגיפים: המצב הליזוגני 115
יג.3. שלבי הדבקה והתרבות של נגיפים בתאי בעלי חיים ובתאי צמחים 116
יג.1.3. חדירת נגיפים לתאים 116
יג.2.3. שכפול החומר התורשתי וסינתזה של חלבונים 118
יג.3.3. הרכבת הנגיף השלם 118
יג.4.3. שחרור נגיפים 118
יג.4. נגיפים ותאים 120
יג.1.4. הרחבה: חלקיקים קטנים מנגיפים — גורמי מחלות 121
יג.5. הפצת נגיפים 121
יג.6. זיהוי נגיפים 122
יג.7. גידול נגיפים במעבדה 123
יג.8. סיכום 123

פרק יד: מניעה של מחלות נגיפיות וריפוין 124

יד.1. מניעת מחלות נגיפיות וריפוין בבעלי חיים ובאדם 124
יד.2. מניעת מחלות נגיפיות בצמחים 124
יד.3. סיכום 126
יד.4. הרחבה: מחלת האיידס 126
יד.1.4. מהי מחלת האיידס 126
יד.2.4. נגיף ה-HIV — מבנה והתרבות 128
יד.3.4. סימני המחלה ואבחון נוכחות הנגיף 129
יד.4.4. דרכי התמודדות עם המחלה, או: לא כדאי למות בגלל בורות! 130
יד.5.4. סיכום 131

פרק יב מבוא לעולם הנגיפים

יב.1. פתיחה

פרק זה עוסק **בנגיפים = וירוסים** (בלועזית) הידועים כגורמי מחלות באדם, בבעלי חיים ובצמחים, ונדונים גילוים ותכונותיהם הייחודיות.

הנגיפים הם חלקיקים זעירים* שאינם תאים, אך הם חודרים לתאים, מתרבים בהם וגורמים לעתים למחלות.
הנגיפים כוללים מולקולה אחת של חומצת גרעין: DNA או RNA, ומעטפת חלבונית מגינה (קופסית), יש נגיפים העטופים גם במעטפת שומנית. הנגיפים הם טפילים מוחלטים, אין להם חילוף חומרים (מטבוליזם) עצמאי והם מתרבים רק לאחר חדירה לתא מסוג מסוים. להתרבותם הם תלויים באופן מוחלט במטבוליזם של התא המאכסן, המכוון על ידי הגנום של הנגיף. חלקי הנגיף נוצרים בתא ומורכבים לכלל נגיפים שלמים בתוכו, ואלו יכולים להדביק תאים אחרים.

המושג הלועזי "**וירוס**" פירושו בלטינית רעל, והמושג העברי "**נגיף**" — נגזר מלשון מגפה.

עולם הרפואה מציין את שנת 1977 כמועד היעלמותה של מחלת האבעבועות השחורות מהעולם. בשנה זו חלה עלי מאו-מאלין, טבח ממדינת סומליה שבמזרח אפריקה, במחלת האבעבועות השחורות. מאז לא נודע לרשויות הבריאות בעולם על חולים נוספים, ולכן מאו-מאלין נחשב לחולה האחרון בעולם במחלה זו.
מחלת האבעבועות השחורות נחשבה במשך מאות שנים לאחת המחלות הקשות והמסוכנות ביותר לבני האדם.
דוגמה להשפעתה של מחלה על ההיסטוריה של האדם היא חורבן תרבות האצטקים במרכז אמריקה בזמן כיבושה על ידי ספרד לפני כ-500 שנה. כנראה שאחת הסיבות שהחישו את חורבן העם האצטקי במכסיקו היא שהחיילים הספרדים הביאו אתם למכסיקו את הנגיף הגורם למחלת האבעבועות השחורות. מאחר שאוכלוסיית האצטקים לא נחשפה לנגיף זה קודם לבואם של הספרדים, הם היו רגישים, וכתוצאה מכך התפשטה במכסיקו מגפה של מחלת האבעבועות השחורות. משערים שמתוך אוכלוסייה שמנתה לפני פרוץ המגפה כשלושה וחצי מיליון אנשים, כמחצית הלכה לעולמה. למנהיגי האצטקים לא נותרה ברירה אלא להיכנע לספרדים. בנוסף לכך ידוע שלפני כ-300 שנה, במהלך המאה ה-17, גרמו מגפות של מחלת האבעבועות באנגליה בלבד למותם של כשליש מכלל התינוקות שנולדו שם (ראו חלק 7: מערכות הגנה).
דוגמה נוספת להשפעתן של מחלות הנגרמות על ידי נגיפים על ההיסטוריה של האדם היא מחלת השפעת. הופעתו המתועדת הראשונה של נגיף השפעת באירופה הייתה בשנים 1556-1560. בשנים אלו נפטרו משפעת כ-20% מאוכלוסיית אירופה. לאחר מלחמת העולם הראשונה, בשנים 1918-1919, שוב גרם נגיף השפעת למגפה שבמהלכה מתו כ-20 מיליון איש. אחד ההסברים המקובלים לתמותה הרבה מהשפעת הוא עלייה ברגישותם של הפרטים באוכלוסייה להידבקות במחלות בשל תזונה לקויה שנגרמה בעקבות המחסור החמור במזון.
כיום ידוע שהנגיפים הם הגורמים למחלות אלו ולמחלות רבות נוספות, כגון אדמת, שפעת, חזרת, שיתוק ילדים ואיידס.

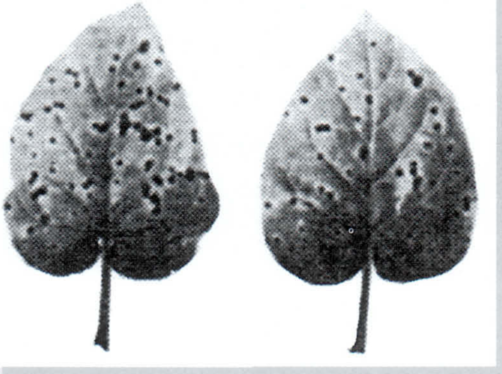
* גודלם של נגיפים הוא מעשרות עד מאות ננומטר, ננומטר = 10^{-9} מטר.

יב.2. ציוני דרך בגילוי הנגיפים - גילוין של "נוזל חי מדביק"

במחצית השנייה של המאה ה-19 חלה התקדמות עצומה במדע המיקרוביולוגיה. בתקופה זו התברר שחיידקים הם הגורמים למחלות מסוימות. רוברט קוך, למשל, הראה שהגורם למחלת השחפת הוא החיידק Mycobacterium tuberculosis מקבוצת המיקובקטריות. קוך אף הציע מהלך ניסוי, שנוסח כעקרונות של קוך (Koch's postulates) לביסוס הקשר בין מחלה לבין הגורם לה (ראו חלק 6).

באותה תקופה פיתחו החוקרים מגוון של שיטות מחקר המותאמות לעבודה עם מיקרואורגניזמים, בעקבות מחקרים אלו סברו חוקרים רבים שהנה נמצאו הגורמים למחלות ושרובן נגרמות על ידי חיידקים.

אחד מן החוקרים היה הרוסי **איבנובסקי** (Iwanowski Dimitri) שניסה ב-1892 לברר מהו הגורם למחלת המוזאיקה של עלי הטבק. מחלה זו פוגעת בצמחי טבק, גורמת לירידה ביבול הטבק ובאיכותו. על עליהם של הצמחים הנגועים מופיעים כתמים בצורת מוזאיקה — פסיפס (ראו איור יב.1).



איור יב.1: כתמים על עלי טבק, שנגרמו על ידי נגיף מוזאיקת הטבק

איבנובסקי שיער שגורם המחלה הוא חיידק. כדי לאשש את השערתו, הוא ערך ניסויים לבידוד חיידקים ולזיהויים בשיטות שהיו מקובלות בימיו. אחת השיטות הייתה העברת נוזלים, ששיערו שהם מכילים חיידקים, דרך מסננות עשויות חרסינה בעלות נקבים זעירים ביותר שחיידקים אינם יכולים לעבור דרכם. החיידקים נשארים על פני המסננת והתסנין נקי מחיידקים ונחשב סטרילי.

איבנובסקי נקט גם הוא בדרך זו. הוא ריסק עלי טבק נגועים במחלה בתוך נוזל, סינן את הרסק הנוזלי, וניסה להדביק צמחים בריאים בנוזל זה לאחר סינונו (תסנין). הוא סבר שבצמחים הבריאים המחלה לא תופיע מאחר שגורם המחלה אמור היה להישאר על פני המסננת. במאמר שפרסם איבנובסקי ב-1892 הוא דיווח על מהלך הניסוי וציין **שבניגוד לציפיותיו**, התסנין גרם למחלה בצמחים בריאים שהודבקו בו.

איבנובסקי העלה שלוש השערות להסבר התוצאה שקיבל:

1. ייתכן שיש פגם במסננת, ועל כן חיידקים בכל זאת עברו דרכה אל התסנין.
2. ייתכן שהחיידקים הפרישו רעל אשר עבר דרך המסננת, ורעל זה הוא שגרם למחלה.
3. ייתכן שיש חיידקים זעירים, שלא היו ידועים עד אז, והם עברו דרך המסננת וגרמו למחלה.

איבנובסקי לא ערך ניסויים נוספים לאישוש השערותיו, ובזמנו לא נפתרה השאלה בדבר הגורם למחלת המוזאיקה של הטבק.

באופן בלתי תלוי ובערך באותו הזמן, ב-1898, הפיק גם הבוטנאי ההולנדי **ביירינק** רסק מצמח טבק נגוע. הוא סינן את הרסק וניסה לבדוק את יכולת ההדבקה של התסנין בדרכים שהיו מקובלות לאפיון חיידקים. ביירניק מצא כי:

— חימום התסנין גרם לאיבוד כושרו להדביק צמחים בריאים. השפעת החימום דמתה להשפעת טיפולים כאלה על חיידקים, ולכן לא סתרו את השערתו של ביירניק שגם הגורם למחלת המוזאיקה של הטבק הוא חיידק.

עם זאת, בדיקות נוספות שערך ביירניק העלו ממצאים נוספים, לא צפויים:

— כאשר התבונן בתסנין מבעד למיקרוסקופ האור לא ראה דבר.

— כאשר הניח טיפת תסנין על מצע מזון מוצק

סטרילי המשמש לגידול חיידקים (באופן שבו "זורעים" חיידקים על מצע גידול), הוא ציפה לקבל מושבות חיידקים, אך דבר לא גדל.

– כאשר החדיר טיפת תסנין לעלי טבק בריאים על ידי שפשוף קל (הפוצע קלות את רקמת העלה), הופיעה מחלת המוזאיקה של הטבק בעלים הבריאים. מעקב אחר גידולם של העלים, גילה שמחלת העלים התפשטה גם לאזורים בצמח שלא באו במגע עם התסנין. מכאן הסיק ביירניק שמדובר בגורם שמתרבה.

בעקבות ממצאיו חשב ביירניק שגילה עיקרון הדבקה חדש שבטבעו הוא נוזלי, מעין **"נוזל חי מדביק"** (בלטינית – contagium vivum fluidum). זו הייתה פריצת דרך מחשבתית, שכן ביירניק הבין כי הגורם למחלה נמצא בתסנין ולא נשאר במסננת.

בדו"ח שפרסם ב-1898 קרא ביירניק לנוזל זה "וירוס" שפירושו ביוונית רעל. הוא טען, שהוירוס – הנגיף יתרבה רק אם יימצא בפלסמה של תא הצמח, כלומר הוא אינו יכול להתרבות מחוץ לצמח.

טענה זו היא חשובה ביותר, מכיוון שגם על פי הידוע כיום, **כל הנגיפים הם טפילים מוחלטים ואינם יכולים להתרבות אלא בתוך תא של יצור חי.**

יש לציין, שאף על פי שביירניק לא ראה את הווירוסים ולא ידע בוודאות על קיומם המוחשי, הוא סבר, שבמחזור התרבותו, עובר הגורם המדביק ממצב שבו הוא מצוי מחוץ לתאי המאכסן בלי להתרבות למצב שבו הוא מתרבה בתוך תאי המאכסן. ממצאיו ומסקנותיו של ביירניק אודות צורת ההדבקה ואבחנתו שנגיפים מתרבים רק בתאים חיים תקפים גם היום.

לסיכום

בעקבות כל ממצאיו של ביירניק ניתן היה לומר שהתגלה גורם בעל תכונות אלו:

1. ניתן להפיקו מצמח הטבק על ידי הכנת רסק מרקמות, סינון הרסק ואיסוף התסנין.
2. תכונותיו, כפי שהן מתגלות בתסנין, מקצתן שונות ומקצתן דומות לאלו של חיידקים.
3. הוא אינו מתרבה כאשר הוא מחוץ לתאים חיים ומתרבה רק בעקבות חדירתו לתאים אלו.
4. הוא מחולל מחלות.

עד שנת 1900 התקבלו בשיטת הסינון "נוזלים חיים מדביקים" ("וירוסים" לפי ביירניק) מאורגניזמים נוספים. ב-1901 התגלה "הנוזל המדביק" הראשון הפוגע בבני אדם, הנגיף הגורם למחלת הקדחת הצהובה. כמו כן התגלה באותה התקופה גם הגורם למחלת הפה והטלפיים הפוגעת בעיקר בבקר.

ב-1931 פותחה מסננת בעלת נקבים הקטנים מאלו שהיו נהוגים עד אז. כשהעבירו נוזל, שהופק מצמחי טבק נגועים במחלת מוזאיקה של הטבק דרך מסננות אלו, התסנין **לא** גרם להופעת מחלה בצמחים בריאים, ומכאן הוסק שבנוזל המקורי נמצאים חלקיקים זעירים אשר אינם עוברים דרך הנקבים של המסננות החדשות.

גיבוש חלקיקים מוצקים מהנוזל המדביק

פריצת דרך נוספת במחקר הנגיפים אירעה ב-1935 כאשר הצליח החוקר האמריקני סטנליי (Stanley) לגבש חומר מוצק – גביש* מתוך תסנין חסר חיידקים שהופק מעלי טבק נגועים במחלת המוזאיקה של הטבק. כאשר החדירו את הגבישים לצמחים בריאים, הם חלו במחלה. באותה שנה (1935), **עם פיתוח מיקרוסקופ האלקטרונים** המאפשר לראות עצמים זעירים, הצליחו לראות שהגבישים של סטנליי מורכבים מחלקיקים זעירים שצורתם כצורת מקלות (ראו איור יב.2). חלקיקים אלו, וחלקיקים אחרים שהצליחו לראות ברבות השנים, מכונים היום וירוסים על פי השם שטבע ביירניק ב-1898. שם זה הושאר מסיבות היסטוריות, אף על פי שהיום ידוע שלא מדובר ברעל.

* גביש – צורה גיאומטרית תלת ממדית של חומר מוצק. גיבוש הוא תהליך של יצירת גבישים מתמיסות רוויות במומס, למשל במלח. המומס הוא החומר שאותו רוצים לגבש. דרך זו מקובלת לגיבוש חלבונים, ובה נקט סטנליי .

יב.3. נגיפים כגורמי מחלות ביצורים שונים

כל הנגיפים המוכרים הם טפילים מוחלטים, והם יכולים להימצא בתאיהם של כל היצורים החיים שאנו מכירים, החל מחיידקים וכלה ביונקים, ולעתים הם גורמים לנזק המתבטא במחלות (ראו חלקים 6, 7). סוגים שונים של נגיפים מסוגלים להתקיים בסוגים אופייניים של תאים, כך למשל נגיפי צמחים אינם מתקיימים בתאי יונקים וכדומה. מחוץ לתאים הנגיפים הם חלקיקים שאינם מתרבים, התרבות הנגיפים חלה רק בתאיהם של יצורים חיים תוך ניצול המערכות של תאים אלו.

להלן רשימה של כמה מחלות נפוצות הנגרמות על ידי נגיפים:

באדם: אדמת, שפעת, שיתוק ילדים, אבעבועות רוח, איידס.

בעופות: מחלת Newcastle disease.

בבהמות: מחלת הפה והטלפיים.

בכל היונקים לרבות האדם: כלבת.

בצמחים: בעצי הדר — מחלות הטריסטזה, במשפחת הסולניים (שהטבק נמנה עליה) — מחלת המוזאיקה.

בתאי חיידקים: נגיפים המדביקים באופן ייחודי תאי חיידקים נקראים **בקטריופאג'ים** (בקטריה=חיידק, פאגי=לזלול, לבלוע) או בקיצור פאגיים, חלקם גורמים לתאי חיידקים להתפרק (ראו בהמשך).

איור יב.2: נגיף מוזאיקת הטבק כפי שהוא נראה במיקרוסקופ אלקטרונים (הגדלה פי 72,500)

פרק יג
נגיפים - היבט ביולוגי

יג.1. תכונותיהם של נגיפים

את הגבישים של סטנליי וכן נגיפים שנתגלו בתסניניים ניסו להרבות על מצעי מזון בדומה לאופן שבו מגדלים חיידקים, אך ללא הצלחה. עד היום הצליחו להרבות נגיפים רק בתאים חיים: בבעלי חיים, בביצים מופרות ובתרביות רקמה. במהלך השנים נחקרו ההרכב, המבנה, אופן ההתרבות ותכונות אחרות של הנגיפים. להלן נעסוק בתכונות העיקריות של נגיפים שנתגלו במהלך השנים.

יג.1.1. גודל, צורה ומבנה של הנגיפים

עם התקדמות המחקר התברר שיש מגוון רחב של נגיפים בעלי תכונות שונות:

צורה — יש נגיפים מאורכים, אליפטיים, עגולים, בעלי צלעות רבות וצורות אחרות.

גודל — מוכרים נגיפים זעירים שגודלם כ-30 ננומטר כמו הנגיף הגורם למחלת הפה והטלפיים, ואילו אחרים הם גדולים יותר, למשל: נגיף השפעת שגודלו 80-120 ננומטר, ונגיף ההרפס שגודלו 150-200 ננומטר.

באיור יג.1. מוצגים נגיפים בעלי צורות וגדלים שונים. שימו לב שהנגיפים מיוצגים בסדרי גודל יחסיים המדגימים הן את הגדלים השונים של הנגיפים וכן את יחסי הגודל בינם לבין תא אאוקריוטי ותא פרוקריוטי (חיידק).

מבנה — לכל הנגיפים שנבדקו יש מבנה דומה הכולל שני אזורים: פנימי וחיצוני (איור יג.2.).

האזור הפנימי – מכיל חומר התורשתי (חומצת גרעין) **מסוג אחד** בלבד. יש נגיפים שחומצת הגרעין שלהם היא DNA, ויש אחרים שחומצת הגרעין שלהם היא RNA. באזור הפנימי יש גם חלבונים אחדים הקשורים לחומר התורשתי של הנגיף. אצל חלק מהנגיפים יש בין החלבונים גם אנזימים, אחד או יותר, למשל בנגיף הגורם לאיידס.

האזור החיצוני – ברוב הנגיפים האזור החיצוני מורכב מחלבונים וקרוי **קופסית**.

הקופסית עוטפת את חומצת הגרעין ומקנה לנגיף צורה ותכונות מיוחדות האופייניות לנגיף.

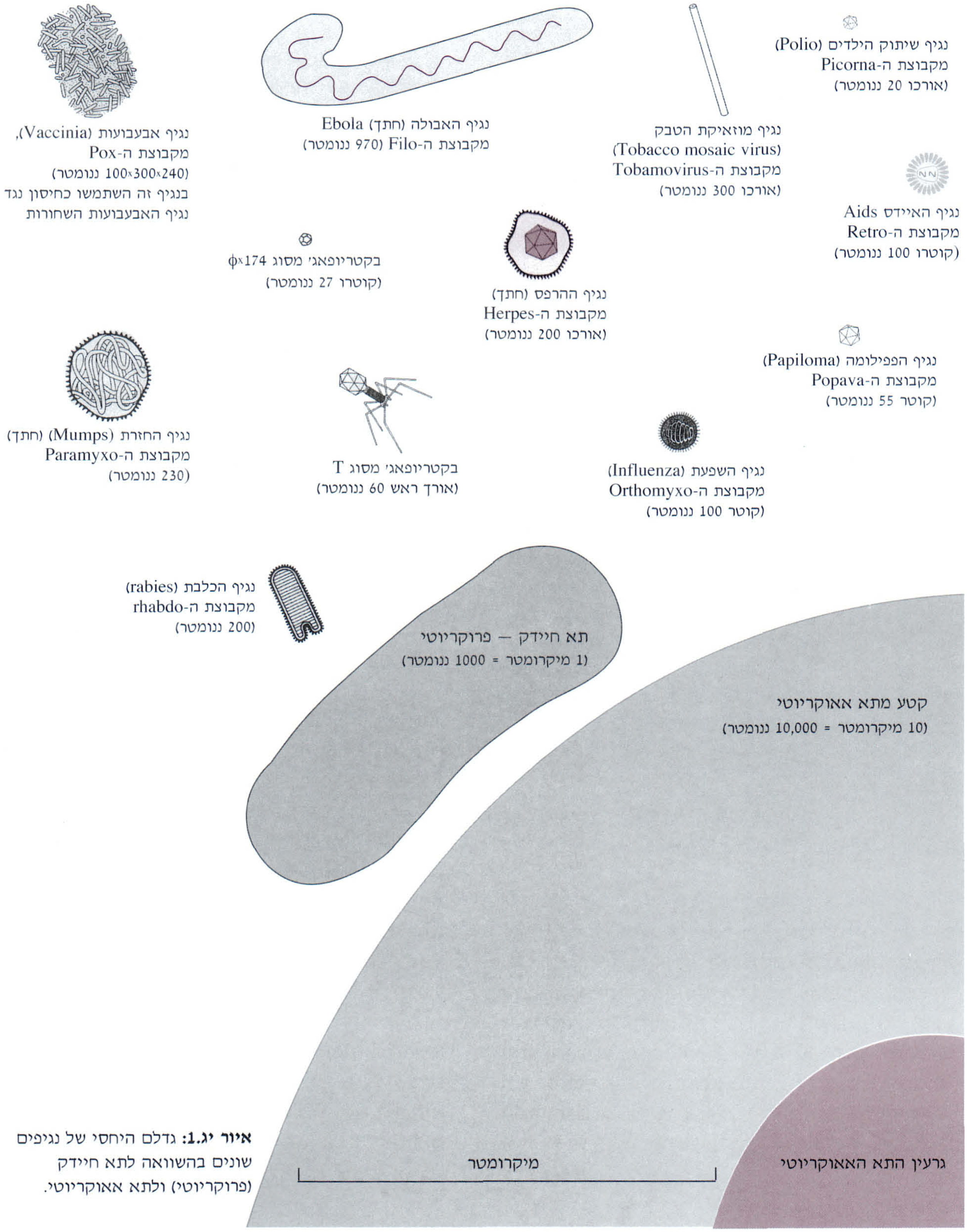
מעניין לדעת!

הקופסית החלבונית של כל נגיף ייחודית לו. יש נגיפים שהקופסית שלהם בנויה ממולקולות של סוג אחד של חלבון, ויש נגיפים שהקופסית שלהם בנויה מחלבונים שונים. דוגמאות:

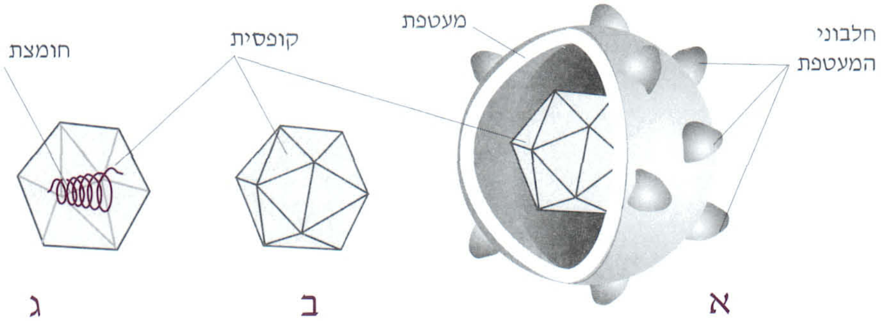
נגיף מוזאיקת הטבק עטוף בכ-2200 מולקולות זהות של אותו חלבון. הבקטריופאג׳ Q עטוף בכ-180 מולקולות זהות של חלבון מסוים ועוד מולקולה יחידה של חלבון אחר.

בקופסית של אדנווירוסים (adenovirus) הגורמים למחלות גרון נפוצות, יש 4 סוגי חלבון שונים.

לחלק מהנגיפים התוקפים בעלי חיים יש גם **מעטפת** העוטפת את הקופסית. **המעטפת** מכילה שומנים, גליקופרוטאינים (חלבונים שאליהם קשורים סוכרים) וחלבונים. מקורם של השומנים וחלק מהגליקופרוטאינים הוא באזורים מיוחדים של קרום תא המאכסן. החלבונים במעטפת, בדומה לשאר חלבוני הנגיף, נוצרים על פי המידע (הקוד) הגנטי של הנגיף. (נגיפים בעלי קופסית אך חסרי מעטפת קרויים ״נגיפים עירומים״).



איור יג.1: גדלם היחסי של נגיפים שונים בהשוואה לתא חיידק (פרוקריוטי) ולתא אאוקריוטי.



איור יג.2: תרשים של מבנה נגיפים
א. חתך במעטפת הנגיף
ב. קופסית הנגיף, מראה מבחוץ
ג. חתך בקופסית הנגיף

יג.2.1. התרבות של נגיפים

כאמור, נגיפים מתרבים רק בתאים חיים. בעקבות חדירת הנגיף השלם (או חומצת הגרעין שלו) לתא המאכסן, חלה הפעלה של מנגנונים שונים בתא:

1. המנגנון ליצירת חלבונים וחומצות הגרעין מופעל על פי החומר התורשתי של הנגיף.
2. מנגנוני הפקת האנרגיה של התא "משתעבדים" לתהליך יצירת מרכיבי הנגיף.

כך נוצרים נגיפים חדשים באמצעות אנזימי התא.

מצד אחד התפתחותה של הביולוגיה המולקולרית סייעה להכיר את שלבי ההתרבות של נגיפים רבים ואת המנגנונים המולקולריים שלהם, ומצד אחר הכרת המנגנונים המולקולריים של הנגיפים תרמה תרומה רבה להתפתחותה של הביולוגיה המולקולרית. באשר לנגיפים המתרבים בתאי צמחים, תהליכי הריבוי עדיין אינם ברורים לגמרי.

הרחבה

יג.2. הרחבה: דגם להתרבות נגיפים – בקטריופאגים

בקטריופאגים הם נגיפים המתרבים בתוך חיידקים. בהמשך הסעיף כאשר יוזכר נגיף או פאג׳ הכוונה לבקטריופאג׳. עקבו במהלך הקריאה, אחר השלבים המתוארים באיור יג.3 ובאיור יג.4. המושגים יוסברו בסעיפים הבאים.

יג.1.2. היצמדות הבקטריופאג׳ וחדירת החומר התורשתי שלו לתא החיידק המאכסן

הדבקת חיידקים בנגיפים מתאפשרת, רק כאשר חל צימוד בין קולטנים (רצפטורים) המצויים על שטח פני החיידק המאכסן לבין חלבונים ייחודיים באזור החיצוני של הנגיף. הצימוד הוא ייחודי ומתרחש רק בין בקטריופאגים ממינים מסוימים לבין חיידקים ממינים מסוימים (איור יג.3-1).

לאחר היצמדות הפאג׳ לחיידק מוחדר החומר התורשתי – חומצת הגרעין – לתוך התא (איור יג.3-2).

קיימים שני טיפוסים עיקריים של נגיפים:

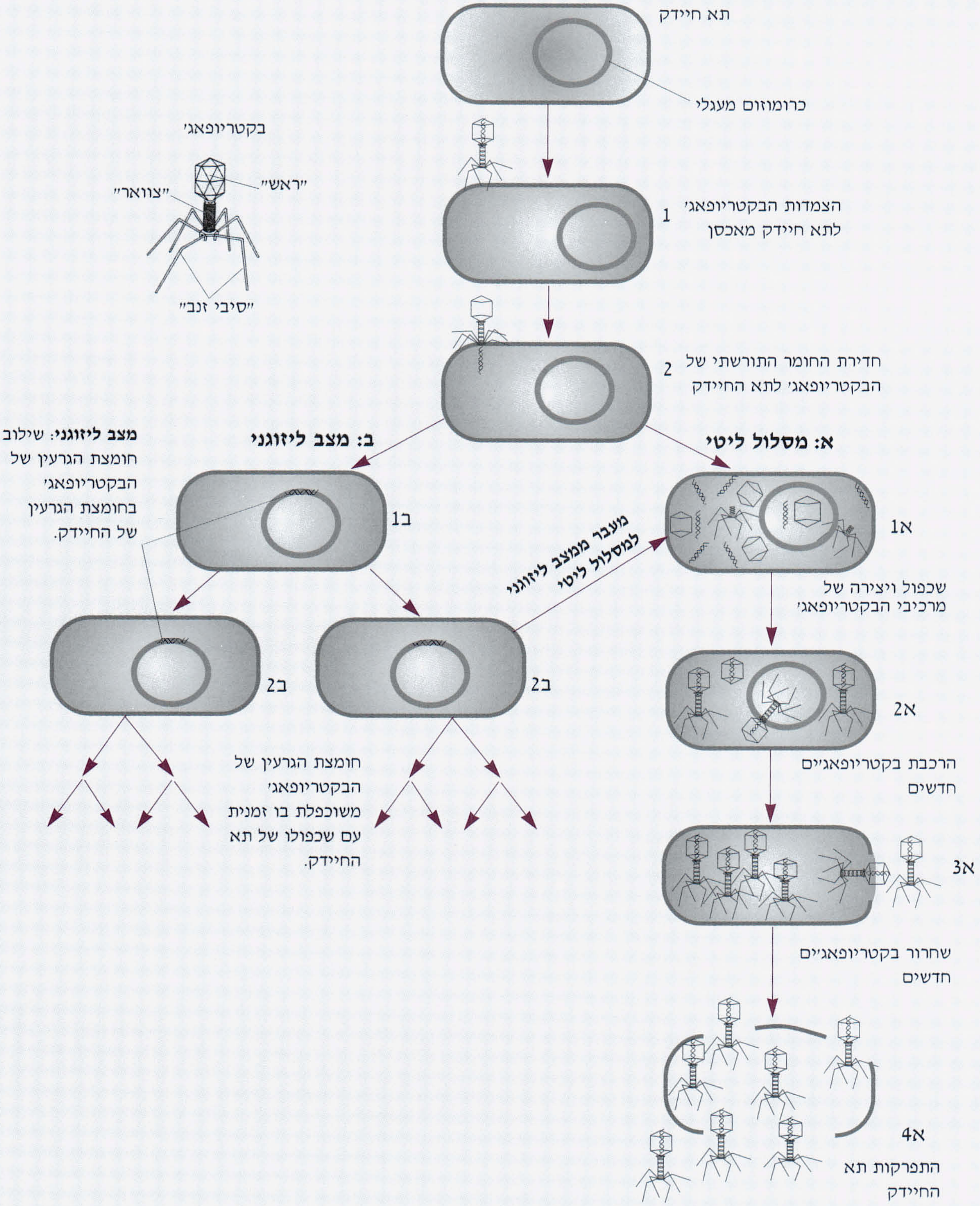
א. נגיפים **"אלימים"**, שבהם בעקבות כל הדבקה נגרם הרס של החיידק – מתקיים בהם מסלול ליטי*.
ב. נגיפים **"מתונים"**, שבהם עלול להתקיים המסלול הליטי, אך לעתים מתקיים מחזור ליזוגני** שבו **לא** חלה המסה של החיידק.

יג.2.2. הדבקה בנגיפים: המסלול הליטי

לאחר חדירת החומר התורשתי של הפאג׳ לתא החיידק המאכסן (איור יג.3-2) מתחיל תהליך "שעבוד" מנגנוני התא לצורכי הפאג׳ (מסלול א באיור יג.3). תא החיידק מייצר חומרים הדרושים להתרבות הפאג׳ באותה דרך שבה נוצרים חומצות הגרעין וחלבוני החיידק, אך לפי המידע התורשתי הייחודי של הפאג׳.

---

* ליטי – מלשון ליזיס (lysis) – התפרקות או המסה.
** ליזוגני – מצב שבו החומר התורשתי של הנגיף משולב בחומר התורשתי של החיידק.



איור יג.3: תרשים המתאר התרבות בקטריופאגים בחיידקים בעקבות הדבקה.

חומצת הגרעין של הפאג׳ משוכפלת, נוצרים עותקים רבים שלה ובעקבות זאת נוצרים גם חלבוני הקופסית (איור יג.3-א1). חומצות הגרעין של בקטריופאגיים וחלבוני הקופסית מצטרפים יחד וחלה התארגנות של בקטריופאגיים שלמים חדשים (איור יג.3-א2).

הבקטריופאגיים החדשים גורמים להמסת דופן החיידק ומשתחררים החוצה, והם מסוגלים להדביק תאי חיידקים נוספים (איור יג.3-א3, ואיור יג.3-א4).

יג.3.2. הדבקה בנגיפים: המצב הליזוגני

בבקטריופאגיים מתונים עשוי להתרחש בתא המודבק תהליך שונה מהתהליך הליטי, המכונה **המצב הליזוגני** (מסלול ב׳ באיור יג.3).

בעקבות חדירת החומר התורשתי של הפאג׳ לתא החיידק משתלבת חומצת הגרעין, ה-DNA של הבקטריופאג׳, ב-DNA של תא החיידק (איור יג.3-ב1). שילוב זה מכונה **מצב ליזוגני**. כתוצאה מכך בזמן שכפול החומר התורשתי של החיידק משוכפל גם החומר התורשתי של הפאג׳ (איור יג.3-ב2), אך הוא אינו פעיל. במצב זה לא נוצרים בקטריופאגיים, אך המידע ליצירתם נשמר בכרומוזומים של הדורות הבאים של תאי החיידק המאכסן. פעילויות החיידק ממשיכות להתקיים, והוא ממשיך להתרבות. מעתה, כל הצאצאים של החיידק המודבק בפאג׳ נמצאים במצב ליזוגני. התרבות זו יכולה להמשך לאורך דורות רבים.

מעבר ממצב ליזוגני למסלול ליטי יכול להתרחש בהשפעת גורמים סביבתיים שונים, כמו חשיפת החיידק לקרינת אור אולטרה סגול, הגנים של הפאג׳ מתחילים לפעול, ומתחיל מסלול ליטי. הפאג׳ מתחיל להתרבות, הפאגיים החדשים ממיסים את דופן התא ומשתחררים ממנו.

מעניין לדעת!

לאחר השתלבות הגנים של בקטריופאג׳ מתון במערכת הגנטית של החיידק רובם מושתקים. גן אחד אינו מושתק והוא מתבטא ביצירת חלבון דכאן (רפרסור). חלבון זה אינו מאפשר את התבטאות הגנים הנגיפיים. במצב זה הגנים של הנגיף אינם פעילים ומהווים חלק מכרומוזום החיידק. כאשר פעילותו של החלבון הדכאן מעוכבת, נפסק דיכוי פעילות החומר התורשתי של הנגיף וכך הוא מתחיל לפעול במסלול הליטי.

פעילות

1. השוו בין התהליכים המתרחשים במסלול הליטי של הדבקת החיידק בפאג׳, לבין התהליכים במצב הליזוגני.

א ב ג

איור יג.4: שלושה תצלומים (במיקרוסקופ אלקטרונים) המראים שלבים שונים בהתרבות בקטריופאגיים
א. פאגיים נצמדים ב״זנבותיהם״ לתא חיידק (הגדלה פי 20,000)
ב. חתך בתא חיידק מאכסן המכיל פאגיים בתוכו (הגופים הכהים דמויי המשושה)
ג. פאגיים בהמוניהם הפורצים את קרום תא החיידק המאכסן

יג.3. שלבי הדבקה והתרבות של נגיפים בתאי בעלי חיים ובתאי צמחים

שלבי התרבות של נגיפי בעלי חיים ונגיפי צמחים דומים באופן כללי לשלבי התרבותם של בקטריופאגיים בתאי חיידקים (איור ג.5). המקור להבדלים הוא:

– תכונותיהם המיוחדות של נגיפים מסוגים שונים

– טבעם של התאים המאכסנים: תאים **פרוקריוטים** נתקפים על ידי **בקטריופאג'ים**, ותאים **אאוקריוטים** של צמחים ובעלי חיים נתקפים על ידי **נגיפים**.

יג.1.3. חדירת נגיפים לתאים

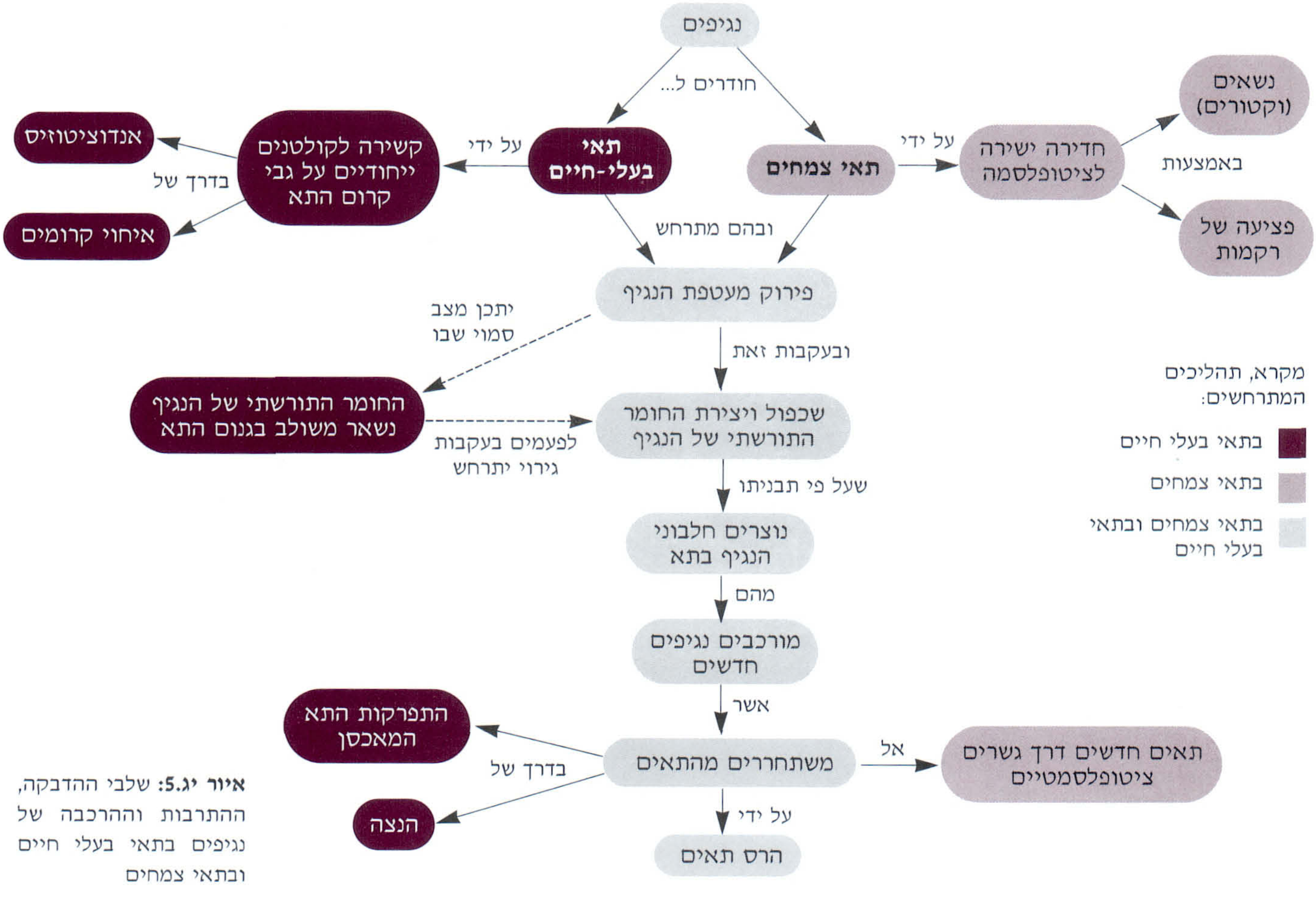
ההבדלים הבולטים הנובעים מתכונות אלו הם **אופן חדירת הנגיפים** לתאים המאכסנים:

בקטריופאגיים, כאמור, מזריקים את חומצת הגרעין שלהם לתא החיידק.

החדירה לתאי צמחים ולתאי בעלי חיים מתרחשת בדרכים שונות:

חדירת נגיפים לתאי צמחים — נגיפי צמחים חודרים לתא הצמח לרוב בשלמותם ובדרך כלל על ידי נשאים (וקטורים) מסוגים שונים, בעיקר חרקים ופטריות. אלה נושאים את הנגיף בלי להיות מושפעים ממנו בעצמם. הנשאים גורמים לפציעת תאי הצמח, למשל על ידי החדרת חדק מציצה של כנימות, וכך מתאפשרת חדירת הנגיפים לרקמת הצמח והדבקתו.

חדירת נגיפים לתאי בעלי חיים — נגיפים נקשרים תחילה ל**קולטן ייחודי** המצוי בקרום התא, ואז הם יכולים לחדור לתא. הנגיפים חודרים לתאי בעלי חיים תמיד עם הקופסית. נגיפים בעלי מעטפת חודרים בשלמותם, ולפעמים המעטפת מתאחה עם קרום התא (ראו להלן "מעניין לדעת" וגם איור יג.7).



איור יג.5: שלבי ההדבקה, ההתרבות וההרכבה של נגיפים בתאי בעלי חיים ובתאי צמחים

מעניין לדעת!

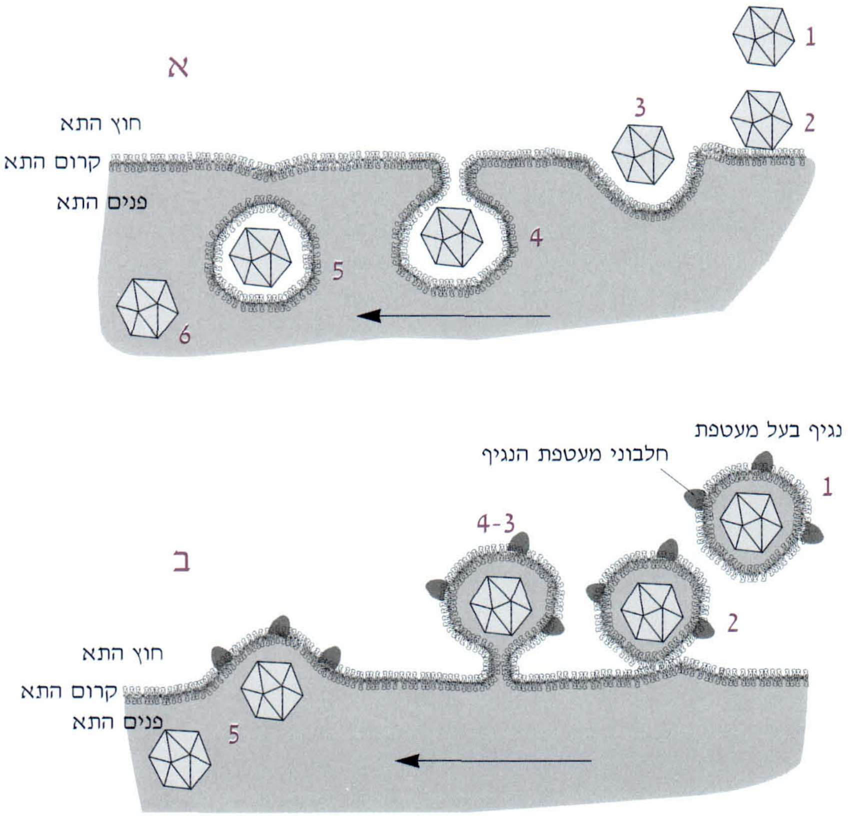
אופני חדירה שונים של נגיפים התוקפים בעלי חיים:

א. אנדוציטוזיס – לפי הידוע כיום נגיפים רבים חודרים בתהליך **אנדוציטוזיס** (endocytosis – פנימי=endo, תא=cyto). זהו תהליך של החדרת חלקיקים שונים, כולל נגיפים, לתאי בעלי חיים. אחרי **קשירת הנגיף לקולטן ייחודי** על גבי קרום התא נעטף הנגיף כולו בקרום התא המאכסן וכך הוא מוחדר פנימה תוך יצירת בועית (אנדוזום) שממנה משתחרר החומר התורשתי של הנגיף אל התא. תהליך זה מאפיין חדירה של נגיפים חסרי מעטפת ושל חלק מהנגיפים בעלי מעטפת.

נגיף הפוליו הוא דוגמה לנגיפים חסרי מעטפת ("עירומים") החודרים בתהליך האנדוציטוזיס (איור יג.6-א).

נגיף השפעת הוא דוגמה לנגיפים בעלי מעטפת החודרים לתא באנדוציטוזיס.

ב. איחוי קרומים – חלק מהנגיפים בעלי מעטפת, לדוגמה הנגיף הגורם לאיידס (HIV), מוחדרים לתא באמצעות איחוי של מעטפת הנגיף עם קרום התא, פרוק הקופסית ושחרור החומר התורשתי לציטופלסמה של התא (איור יג.6-ב).



איור יג.6: צורות שונות של החדרת נגיף לתאי בעלי חיים:
א. החדרת נגיף ערום בתהליך של אנדוציטוזיס
1. נגיף חופשי מחוץ לתא
2. נגיף נצמד לקרום התא
3. תוזילת בליעת הנגיף על ידי התא
4. המשך תהליך בליעת הנגיף על ידי התא
5. הנגיף מצוי בתוך התא
6. קופסית הנגיף מצויה בתוך התא
ב. החדרת נגיף בתהליך של איחוי מעטפת נגיף וקרום התא
1. נגיף חופשי מחוץ לתא
2. נגיף נצמד לקרום התא
3. תחילת האיחוי בין מעטפת הנגיף וקרום התא
4. המשך תהליך האיחוי בין מעטפת הנגיף וקרום התא
5. קופסית הנגיף מצויה בתוך התא

יג.2.3. שכפול החומר התורשתי וסינתזה של חלבונים

לאחר חדירת נגיפים לתאי צמחים או לתאי בעלי חיים מפורקת הקופסית באמצעות אנזימים של התא. כתוצאה מפירוק זה משתחררת חומצת הגרעין של הנגיף לציטופלסמה של התא המאכסן. הכפלת חומצת הגרעין של הנגיפים יכולה להתרחש בציטופלסמה או בגרעין של התא באמצעות אנזימי התא. בעקבות יצירת חומצת הגרעין של הנגיפים מתחילים בדרך כלל להיווצר חלבוני הנגיף, באותו מנגנון שבו נוצרים חלבוני התא, ואז ימשכו השלבים המתוארים בסעיפים הבאים.

מצב סמוי – בנגיפים מסוימים של בעלי חיים, אחרי ההדבקה שבה נוצרים נגיפים חדשים, ופורצת המחלה, עלול החומר הגנטי של הנגיף להשתלב בחומר התורשתי של תאי המאכסן בלי להתבטא. מצב זה יכול להימשך זמן רב (ראו בקטע "מענין לדעת" בהמשך). המצב הסמוי דומה במידה מסוימת למתרחש במסלול הליזוגני בבקטריופאגים (ראו סעיף יג.3.2).

יג.3.3. הרכבת הנגיף השלם

כאשר חלקי הנגיף, החלבונים וחומצות הגרעין מוכנים הם מורכבים יחד (assembly) ליצירת נגיפים שלמים. תהליך ההרכבה הוא מורכב ומעורבים בו אנזימים שונים. נגיפים בעלי מעטפת, התוקפים תאים של בעלי חיים, מתעטפים בקרום התא במהלך שחרור הנגיפים מהתא (ראו בהמשך).

יג.4.3. שחרור נגיפים

שחרור נגיפים בצמחים – נגיפים צמחיים יכולים לעבור מתא לתא בתוך הצמח הרב-תאי דרך גשרים ציטופלסמטיים המחברים תאים סמוכים. אך כל זמן שהתאים נשארים שלמים, הנגיפים נשארים בצמח השלם והם משתחררים ממנו רק בעקבות הרס רקמת הצמח במהלך הזדקנות טבעית או פציעה.

שחרור נגיפים בבעלי חיים – הנגיפים משתחררים מהתאים המאכסנים באחד מהתהליכים האלה:

התא המאכסן מתפרק, לדוגמה: נגיפי מחלת שיתוק ילדים מתרבים בתאי האפיתל של המעי, וגורמים להרס תאים אלו במהלך השתחררותם מהם. הנגיפים עשויים לעתים לעבור ולחדור למערכת העצבים ולהדביק שם תאים נוספים.

הנצה (budding) – שחרור הדרגתי של נגיפים שלמים דרך קרום התא. יש נגיפים שבהם קרום התא עוטף את הנגיפים והם משתחררים בהנצה. במקרים אלו מתקבלים נגיפים העטופים בקטעים של קרום התא, מאזורים מיוחדים של קרום התא ההופך למעטפת הנגיף (ראו גם איור יג.7).

מענין לדעת!

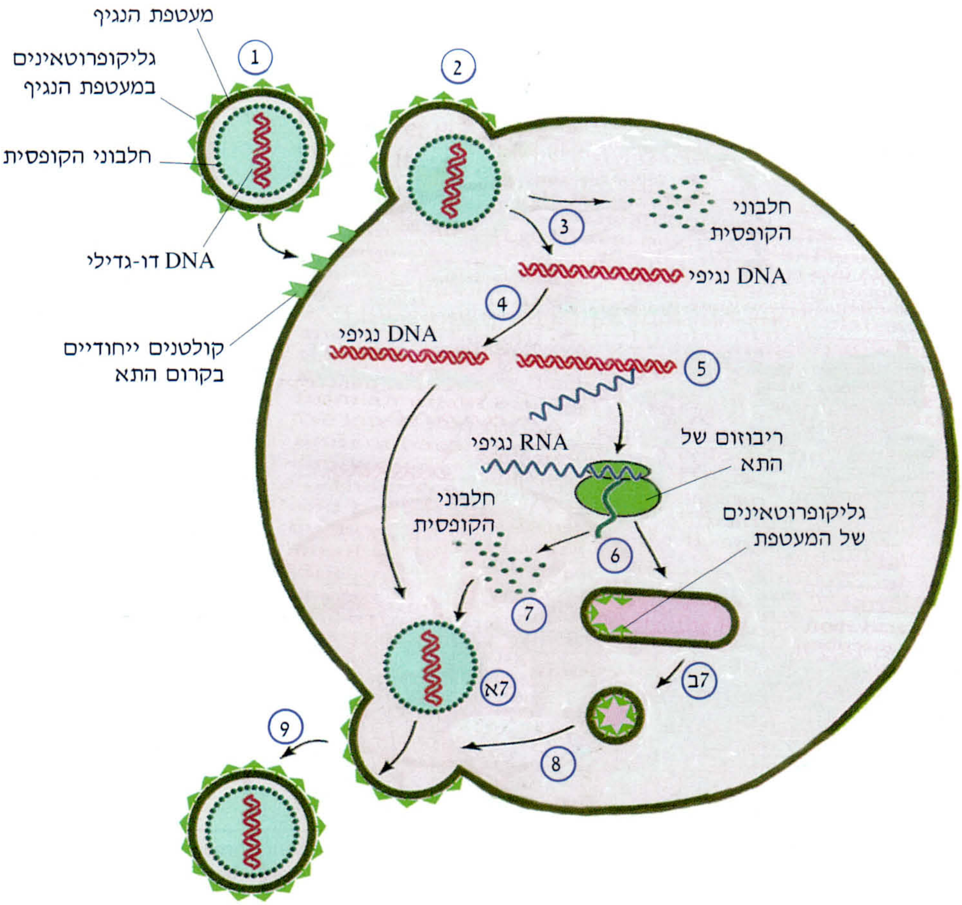
מהלכים בעקבות הדבקה בנגיף

במחלות הנגרמות על ידי נגיפים מוכרים תרחישים שונים בעקבות הדבקה, ביניהם:

דגירה (אינקובציה) – יש מחלות שבהן מזמן החשיפה ועד להופעת סימני המחלה חולפים ימים מספר או כמה שבועות. תקופה זו מוגדרת כתקופת דגירה שבמהלכה הנגיפים מתרבים. למשל במחלת השפעת תקופת הדגירה 2-1 ימים, במחלת האדמת 20-17 יום.

שלב סמוי – החומר התורשתי של הנגיף משולב ב-DNA של תאי הגוף. תופעה זו מתקיימת לדוגמה בנגיף האיידס (HIV) ובנגיפים מקבוצת ההרפס. נגיף ההרפס (herpes simplex), עלול לגרום לפעמים להופעת שלפוחיות על השפתיים. לאחר ההחלמה החומר התורשתי של הנגיף נשאר בתאי הגוף במצב הסמוי. לאחר תקופה מסוימת, חודשים ואף שנים, עלול השלב הסמוי להסתיים. המעבר מן המצב הסמוי למצב של נגיף פעיל עלול להתרחש בעקבות ירידה בפעילות של מערכת החיסון, למשל בעקבות עלייה בטמפרטורת הגוף, חשיפה ממושכת לשמש, שינויים הורמונליים אצל נשים ועוד (על נגיף האיידס ראו בהרחבה יד.4. בפרק יד).

שימו לב: באיור יג.7 שלפניכם מיוצגת קבוצה אחת של נגיפים, מבין קבוצות שונות שבהן מתקיימים שלבים שונים בהתרבותם בהתאם לחומר התורשתי של הנגיף, ועל פי קיומה או אי קיומה של מעטפת שומנית.



שלבים בהתרבות נגיף אנימלי (של בעלי חיים)

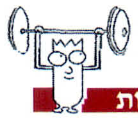
1. נגיף המדביק תא של בעל חיים
2. חדירת הנגיף באנדוציטוזיס
3. פרוק הנגיף
4. שכפול DNA של הנגיף
5. תעתוק DNA נגיפי ל-RNA נגיפי
6. יצירת חלבוני הנגיף
7. הרכבת הנגיף החדש

7א. הרכבת הקופסית החלבונית

7ב. הרכבת המעטפת השומנית

8. התלכדות המעטפת עם קרום התא
9. שחרור הנגיף החדש באמצעות הנצה

איור יג.7: דוגמה למהלך התרבות של נגיף, בעל מעטפת שומנית, הפוגע בתאי בעלי-חיים



פעילות

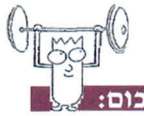
1. השוו בין מסלולי ההתרבות של נגיפי צמחים לבין מסלולי ההתרבות של נגיפים התוקפים בעלי חיים.
התייחסו לשלבים שונים בהתרבות כגון: דרכי החדירה לתאים, שלבי ההתרבות ואופן שחרור הנגיפים מהתאים

יג.4. נגיפים ותאים

מאז גילוים של הנגיפים תלויה ועומדת השאלה: האם הנגיפים הם יצורים חיים? השוואת תכונות הנגיפים לתכונות תאים יכולה לסייע בהבהרת התמונה. לאחר שנדונו תכונותיהם של נגיפים, אופן התרבותם, תפוצתם וכדומה, נבדוק במה הם דומים ובמה הם שונים מתאים. נשווה בטבלה בין תכונותיהם של נגיפים לבין תכונות של תאים פרוקריוטים ושל תאים אאוקריוטים.

טבלה יג.1: השוואה בין נגיפים לתאים פרוקריוטים ואאוקריוטים

מבנה ותכונות	נגיפים	תאים פרוקריוטים	תאים אאוקריוטים
סדר גודל	0.1 מיקרומטר (כ-100 ננומטר)	1 מיקרומטר	10 מיקרומטר
חומצת גרעין	רק סוג אחד: או RNA או DNA	גם DNA וגם RNA	גם DNA וגם RNA
ציטופלסמה	אין	יש	יש
ריבוזומים	אין	יש	יש
קרום	קיים רק בנגיפים מסויימים, ואז מקורו בתא המאכסן וקרוי מעטפת	יש	יש
דופן תא	אין, אך יש קופסית חלבונית	יש בדרך כלל	יש בצמחים ובפטריות
מטבוליזם עצמאי	אין	יש	יש
התרבות	יש (לא עצמאית, רק בתאי מאכסן)	יש	יש



פעילות לסיכום:

1. על פי טבלה יג.1, מהו ההבדל העיקרי בין נגיפים לבין תאים אאוקריוטים ופרוקריוטים? נמקו.
2. השוו בין תופעת הטפילות של נגיפים לבין תופעות אחרות של טפילות*, כמו למשל דבקון הזית על עץ השקד.
3. מאז גילוים של הנגיפים נשאלת השאלה האם הנגיף הוא "יצור חי"? רשמו נקודות התומכות בהנחה שנגיף הוא יצור חי, ונקודות השוללות אותה.
4. יש הסבורים שנגיפים הם "יצורים" קדמונים מאוד. מה לדעתך תומך בכך ומה שולל סברה זו?
5. בעקבות הידוע לכם על מצבי הדבקה סמויה של נגיפים, הסבירו, מדוע חשוב לבדוק תרומות דם?

* ראו גם "פרקים באקולוגיה" (פרק ד) מאת רות אמיר, המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, 1995.

הרחבה

יג.1.4. הרחבה: חלקיקים קטנים מנגיפים - גורמי מחלות

שימוש בשיטות מחקר חדישות הביא בשנים האחרונות לגילוים של גורמי מחלות שהם קטנים ופשוטים במבנם אף מנגיפים:

וירואידים (Viroids)

הווירואידים הם חלקיקים המורכבים מחומצת גרעין בלבד — RNA ללא חומר נוסף. הם נתגלו לראשונה ב-1920 בצפון מזרח ארה"ב כגורמי מחלה בתפוחי אדמה, ואופיינו בסוף שנות ה-60 של המאה העשרים כמולקולות RNA המועברות ומוכפלות בתאי צמחים בלי לקודד לחלבונים. הווירואידים, בדרך כלל, אינם גורמים למחלות בצמחים, והימצאותם אינה פוגעת במהלך התקין של חילוף החומרים בתאי הצמח. במקרים שבהם הם גורמים למחלות, סימני המחלה דומים מאוד לסימנים המופיעים בצמחים בעקבות הדבקה על ידי נגיפים.

פריונים (Prions)

הפריונים הם חלקיקים מדבקים הפוגעים במערכת העצבים המרכזית בבני אדם ובבעלי חיים וגורמים למוות. בשנות ה-90 התפרסמו הפריונים בעקבות התפרצות מחלת ה"**פרה המשוגעת**" בקרב הבקר. כדי למגר את המחלה יש צורך בהשמדת עדרים שלמים.

ממצאי המחקר בהשנים האחרונות מראים שהפריונים שונים מנגיפים בכך שהם אינם מכילים חומצות גרעין, אלא בנויים מחלבונים בלבד, ומכאן שמם "מדביק חלבוני" (prion=proteinacious infectios). לפי המחקרים עד כה נראה שמולקולות חלבון אלו משתכפלות ללא תיווך של חומר תורשתי (DNA ,RNA), בניגוד לכל הידוע בעולם החי. חלבון זה מצוי באופן טבעי בתאים נורמליים ורק כאשר המבנה התלת-ממדי שלו משתנה הוא גורם למחלה. ייתכן שבגלל הדמיון הרב בין מולקולות החלבון התקין לבין מולקולות החלבון הגורמות למחלה אין תגובה של מערכת החיסון נגדו.

לעתים המחלה נובעת מהדבקה בחלבונים הפגומים עקב אכילת בשר נגוע, ולעתים היא נגרמת כתוצאה מפגיעה גנטית (תורשתית) בגנים המקודדים לחלבונים הנורמליים. כתוצאה מהפגיעה יש ייצור של חלבונים פגומים אשר גורמים למחלה. הידועות מבין המחלות מסוג זה בבני אדם הן מחלת הקורו (kuru), שנמצאה בשבטי קניבלים באיי האוקיינוס השקט, ומחלת קרויצפלד-יעקב (Creutzfeldt Jakob), ובכבשים ובמכרסמים — מחלת סקרפי (scrapie).

עד עתה לא ברור לגמרי כיצד נגרמות המחלות אם כי בשנים האחרונות התקדם המחקר בנושא זה התקדמות רבה. בשנת 1997 אף ניתן פרס נובל לחוקר האמריקאי ס. פרוזינר (S. Prusiner) על תרומתו לחקר הפריונים.

יג.5. הפצת נגיפים

נגיפים מופצים ומועברים מיצור ליצור באופן דומה לתפוצת מיקרואורגניזמים. הנגיפים חודרים לגוף האדם בעיקר דרך פתחי הגוף השונים הקשורים קשר ישיר עם הסביבה החיצונית, דוגמת פתחי מערכת הנשימה, מערכת העיכול ומערכות הרבייה (ראו חלק 7: מערכות הגנה). כל זמן שהנגיפים מצויים מחוץ לתאים חיים אין הם יכולים להתרבות, חלקם אף רגיש מאוד לשינויים בסביבה, והם נהרסים כאשר הם נמצאים מחוץ ליצור החי.

חלק מהנגיפים מצויים בסביבת האדם, ועלולים לחדור ממנה לגוף:

— **נגיפים נישאים** — על גבי גרגירי אבק, בטיפות זעירות של מים ועל גבי חלקיקים נוספים הנישאים באוויר. למשל הנגיפים הגורמים למחלת השפעת מועברים באוויר על ידי רסס של טיפות זעירות של ליחה ורוק, בשיעול ובעיטוש.

— **נגיפים מועברים במקורות מים** — במזון או בתוך חומר אורגני אחר. לדוגמה: נגיף הפוליו אשר גורם למחלת שיתוק הילדים, מופרש בצואה של החולים ועלול להגיע למקורות המים.

– **נגיפים אחרים מועברים במגע** בין יצור ליצור, למשל נגיף האיידס העובר במגע ישיר של נוזלי הגוף בין אדם לאדם. הדבקה בנגיפים כאלו תתרחש **רק במגע ישיר בין גוף לגוף** (ראו סעיף יד.4 הרחבה: איידס).

– **נגיפים מועברים על ידי חרקים**, בעיקר יתושים. במקרים אלו החרק מהווה "נשא" של הנגיף, וההדבקה מתרחשת כתוצאה מעקיצת היתוש והחדרת הנגיפים לגוף, למשל נגיף קדחת מערב הנילוס (ראו גם פרק יט).

– **נגיפים המדביקים צמחים** מועברים ומופצים, לעתים קרובות, על ידי חרקים. לעתים העברה זו ייחודית לסוג נגיף מסוים. דוגמאות: כנימת עלה מסויימת מעבירה את מחלת הטריסטזה (Tristeza) בהדרים, הגורמת נזק רב לפרדסנות בארץ ובעולם. כנימת עש הטבק מעבירה את נגיף מחלת צהבון האמיר בעגבנייה, מחלה זו גורמת לבעיות חמורות בחקלאות בארץ ובאגן הים התיכון.

– **העברת נגיפי צמחים על ידי האדם** מתרחשת לעתים תוך כדי תהליך הריבוי. למשל בצמחים שרבייתם נעשית באמצעות ייחורים, פקעות ובצלים, או על ידי הרכבה של עצי פרי. אם לא מקפידים על שימוש בחומר ריבוי נקי מנגיפים, הנגיפים עוברים מצמח המוצא הנגוע לצמחים המתפתחים מהם. נגיפים עלולים לעבור באמצעות האדם גם עקב העברת צמחים מארץ אחת לשנייה ללא פיקוח קפדני.

יג.6. זיהוי נגיפים

תהליך זיהוי הנגיפים השתכלל במהלך השנים מאז התגלו הנגיפים ועד היום. **זיהוי הנגיפים ושיוכם לקבוצות מיון מוגדרות** נעשה כיום בדרך כלל על פי שני הקריטריונים הבאים:

א. **סוג חומצות הגרעין** – RNA או DNA, ומורכבותן האם הן מורכבת מגדיל אחד או משניים.

ב. **רצף הנוקליאוטידים של חומצת הגרעין** – מאפשר מיון מדויק יותר.

אמצעים המשמשים ל**זיהוי נגיפים**:

– **מיקרוסקופ האלקטרונים**: מאפשר להבחין בצורתם ובגודלם האופייני של הנגיפים (ראו איורים יב.2 ו- יג.4).

– **מיקרוסקופ האור**: מאפשר הבחנה בנזקים אופייניים שנגרמים לתאים שהודבקו בנגיפים. למשל במקרה של תא עצב הנגוע בנגיף הכלבת, מוצאים בתא גופיפים אופיניים (inclusion body) המעידים על הדבקה בנגיף (נראה שבהם מתרכזים חלקיקי נגיף).

– **אבחון סוג התאים המודבקים** והמחלה הנגרמת על ידם ליצור השלם.

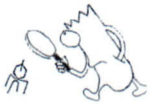
– **בדיקת התגובה החיסונית** מאפשרת זיהוי של נגיפים שלמים או של חלקם החיצוני (הקופסית או המעטפת) המהווים אנטיגנים ומעוררים יצירת נוגדנים ייחודיים בגוף (ראו חלק 7: מערכות הגנה).

ניתן לזהות נוגדנים אלו ועל ידי כך לזהות בעקיפין את הנגיף שגרם להדבקה בעבר או בהווה. בשיטה זו שלבים מספר המבוססים על התגובה הייחודית של מנגנון יצירת נוגדנים, שבו כל נוגדן נוצר רק בתגובה לחדירת אנטיגן מסוים, כך שקיימת התאמה בין השניים. השלבים הם אלו:

1. יצירת נוגדנים בחיות ניסוי באמצעות הזרקת נגיפים ידועים. הנגיפים מהווים אנטיגנים שנגדם נוצרים נוגדנים ייחודיים, המופיעים בדם של חיות הניסוי.
2. איסוף הנסיוב* המכיל נוגדנים אלו.
3. אם הנוגדנים בנסיוב נצמדים לנגיף הנבדק (הבלתי ידוע) שנלקח מן החולה ומתקבלת תגובת הצמתה – שקיעה של התצמיד נוגדנים-אנטיגנים, אזי ניתן להסיק שזהו אותו הנגיף שהוזרק לחיות הניסוי. בדרך זו מזהים את גורם המחלה אצל אדם החולה במחלה נגיפית.

---

* נסיוב (serum) – הנוזל הנשאר מהדם לאחר קרישת הדם.



יג.7. גידול נגיפים במעבדה

מהנלמד עד כה על הנגיפים ברור, שניתן לגדלם רק **בתאים חיים**, ולא על מצע מזון, כפי שמגדלים חיידקים. גידול נגיפים נעשה למטרות שונות: זיהוי הנגיפים, הכנת תרכיבי חיסון נגדם, חקירת ההתרבות והשפעתה על התאים המאכסנים אותם, מחקרים בביולוגיה מולקולרית ועוד.

עד שנות ה-50 של המאה ה-20 נהגו לגדל נגיפים באמצעות הזרקת תרחיף הנגיפים הנבדקים לבעלי חיים תוך מעקב אחר הופעת סימני המחלה האופייניים לנגיף. כבר בשנות ה-30 פותחו שיטות שאפשרו לגדל נגיפים מסוימים בביצים מופרות של תרנגולת. שיטה זו מקובלת עד היום לריבוי ולבידוד של הנגיפים הגורמים לשפעת, ובעיקר להכנת תרכיב חיסון נגדם. בשנים אלו פותחו גם שיטות לגידול תאים של בעלי חיים (תאים אנימליים) בתרביות רקמה*, והיום מגדלים את רוב הנגיפים במעבדה בתרביות כאלו. את הבקטריופאגיים מגדלים בתאי חיידקים.

חפשו בעיתונות קטעי מידע על מחלות נגיפיות ומחלות הנגרמות על ידי פריונים.

1. מיינו את המידע לפי קריטריונים שונים, כגון: סוג גורם המחלה, סוג היצורים הנפגעים, צורת ההתבטאות של המחלה, אופן ההפצה וכדומה.
2. אלו הם גורמי המחלות ה"מתוקשרים" ביותר בעת איסוף המידע? נסו לשער מדוע דווקא מחלות אלו מוזכרות יותר ממחלות אחרות.

יג.8. סיכום

– הנגיפים הם חלקיקים זעירים הכוללים: חומצת גרעין אחת, DNA או RNA ומעטפת חלבונית מגינה (קופסית) יש נגיפים העטופים גם במעטפת שומנית.

– נגיפים יכולים לתקוף את מרבית היצורים החיים. נגיפים שונים מדביקים סוגים שונים של תאים באופן ייחודי ביניהם: צמחים, בעלי חיים, חיידקים ועוד.

– נגיפים רבים מהווים גורמי מחלות לאורגניזמים שאותם הדביקו. מחלות נגיפיות מתבטאות בהרס תאים, בפגיעה בתפקוד תאים ובפגיעה בהומאוסטזיס של האורגניזם.

הנגיפים הם טפילים מוחלטים:

– בנגיפים לא מתקיים חילוף חומרים עצמאי והם תלויים באופן מוחלט במטבוליזם של התא המאכסן.

– התרבותם מתקיימת רק בתוך תאים, כאשר הגנום של הנגיף משעבד את מנגנוני התא ליצירת מרכיבי הנגיף.

– חלקי הנגיף נוצרים בתא ומורכבים בתוכו לנגיפים שלמים. כאשר הנגיפים משתחררים מהתא הם יכולים להדביק תאים אחרים.

– לעתים גנום הנגיף אינו מתבטא מיד אחרי ההדבקה ביצירת מרכיבי הנגיף, אלא נשאר כחלק מהחומר התורשתי של התא. הוא משוכפל יחד עם החומר התורשתי של התא בעת חלוקות התא. מצב זה יכול להשתנות לאחר תקופה קצרה או ממושכת, ואז הגנום של הנגיף מתחיל להתבטא ומתחיל ייצור נגיפים.

---

* תרבית רקמה – תאים שבודדו מייצור חי וגודלו במעבדה בתמיסת מזון מיוחדת לצרכים רפואיים ולמחקר ביולוגי. בצמחים, בניגוד לתאים אנימליים, ניתן לגדל צמחים שלמים מתרביות רקמה, ומשתמשים בתרביות כאמצעי חקלאי לריבוי.

פרק יד

מניעה של מחלות נגיפיות וריפוין

יד.1. מניעת מחלות נגיפיות וריפוין בבעלי חיים ובאדם

ניתן למנוע מחלות נגיפיות בדומה למניעת מחלות מדבקות אחרות.

האמצעים המקובלים למניעת מחלות נגיפיות הם אלו:

שמירה על ניקיון והיגיינה – ושימוש בחומרי חיטוי כגון אקונומיקה וכוהל הממיסים את המעטפת השומנית של נגיפים בעלי מעטפת.

חימום – נגיפים רבים רגישים לחום ונהרסים בתהליכי הפיסטור והעיקור.

חשיפה לאור – יש נגיפים, כמו נגיף האיידס, הנהרסים בחשיפה לאור.

תרכיבי חיסון – שימוש בתרכיבי חיסון הוא אחד מאמצעי המניעה החשובים ביותר למניעת התחלואה. הודות לחיסון רחב היקף של אוכלוסיות שלמות חוסלה למעשה מחלת האבעבועות השחורות בעולם וקטנה ביותר השכיחות של מחלת שיתוק הילדים ומחלות נוספות, בעיקר בארצות המפותחות כמו ארה"ב וארצות אירופה. היום קיימים תרכיבי חיסון נגד מחלות נגיפיות בבני אדם, כגון: תרכיבים נגד אדמת, חזרת, חצבת, שיתוק ילדים, צהבת ולאחרונה גם אבעבועות רוח הניתנים לילדים גם בארץ. יש גם חיסונים נגד נגיפים הגורמים למחלות בבעלי חיים, כגון חיסון נגד כלבת לכלבים וחיסון נגד מחלת הפה והטלפיים בבקר. בארצות מתפתחות, למשל באפריקה ובדרום אסיה, עדיין לא מחוסנות כל האוכלוסיות, ולכן לנוסעים לארצות אלו מומלץ להתחסן נגד מחלות נגיפיות המצויות בהן, כמו קדחת צהובה וצהבת (פירוט בנושא זה ראו בחלק 7: מערכות הגנה).

ריפוי מחלות הנגרמות על ידי נגיפים הפוגעים באדם:
תרופה "אידיאלית" מוגדרת כתרופה הפוגעת אך ורק בגורם המחלה, שהוא במקרה זה נגיף, ולא בתאים המאכסנים אותו או בתאים סמוכים. מאחר שהנגיפים הם טפילים מוחלטים המתרבים רק בתוך תאי המאכסן, קשה למצוא חומרים בררניים אשר יפגעו בנגיף בלבד או בשלבי התרבותו ללא פגיעה בתאים. לפיכך עיקר המאמצים במיגור מחלות נגיפיות מכוונים למניעתן באמצעות תרכיבי חיסון. עם זאת, בשנים האחרונות נערכים מחקרים רבים בתחום פיתוח תרופות שיפעלו נגד נגיפים. כיום יש מספר מצומצם של תרופות המותרות לשימוש נגד נגיפים. מוכרות בעיקר **שתי קבוצות של תרופות כאלו:**

1. **תרופות המיועדות לשימוש מקומי**, כגון טיפות או משחות המיועדות לאזורים בגוף שבהם יש התחדשות מואצת של תאים. פגיעה בחלק מהתאים בעקבות שימוש בתרופות כאלו לא מזיקה לאורגניזם השלם. דוגמה לתרופה הפועלת בדרך זו היא אציקלוויר (Acyclovir), הניתן במקרים של דלקות עיניים הנגרמות על ידי וירוסים מקבוצת ההרפס (ראו להלן).
2. **תרופות המיועדות לשימוש מערכתי** (לכל הגוף), הן נלקחות דרך הפה או מוזרקות. תרופות כאלה עלולות לגרום נזק גם לתאים בריאים, ולכן הן ניתנות רק לחולים שמצבם חמור במיוחד או שמערכת החיסון שלהם אינה תקינה. השיקול המנחה בנתינת התרופה לחולים אלו הוא שבלי טיפול הנזק שנגרם להם על ידי הנגיף עולה על הנזק שנגרם להם בעקבות השימוש בתרופה. דוגמה לתרופה כזאת היא ה-AZT הניתנת לנשאים ולחולים במחלת האיידס (ראו גם בהרחבה יד.4: איידס). אציקלוויר (acyclovir) היא אחת התרופות היעילות ביותר נגד וירוסים מקבוצת ההרפס סימפלקס (Herpes simplex), בעיקר נגיף השלבקת החוגרת (Varicella zoster). תרופה זו חוסמת באופן ייחודי את שכפול ה-DNA הנגיפי.

יד.2. מניעת מחלות נגיפיות בצמחים

כדי למנוע התפשטות מחלות נגיפיות בצמחים יש להשמיד צמחים נגועים, אין לקחת מהם ייחורים, זרעים וכדומה, ויש להימנע ככל האפשר מהעברת

צמחים נגועים ממקום למקום. מחלת הטריסטזה הפוגעת בהדרים הוחדרה לארץ מארצות אחרות באמצעות צמח נגוע במחלה. היום יש חוקים קפדניים שמטרתם לפקח על יצוא ועל יבוא של צמחים ושל מוצרי חקלאות אחרים בין מדינות. כל אלו גורמים להקטנת ההדבקה במחלות נגיפיות של צמחים. אחד האמצעים החשובים ביותר למניעת תחלואה בצמחים הוא פיתוח של זני צמחים עמידים נגד גורם המחלה. זנים אלו אינם נדבקים כלל במחלה, ואם קורה שהם נפגעים הפגיעה היא קטנה. כיום מקובלות כמה דרכים לפיתוח של זני צמחים עמידים:

1. הכלאות מבוקרות בין צמחים הנושאים גנים לעמידות לבין צמחים אשר אינם נושאים גנים אלו, אך יש להם גנים אחרים בעלי חשיבות כלכלית. המטרה היא שצאצאיהם של צמחים אלו יכילו את שתי קבוצות הגנים, כלומר שהם יהיו צמחים עמידים ויכללו גם את הגנים בעלי החשיבות הכלכלית.
2. הנדסה גנטית (ראו לעיל: פיתוח זני צמחים עמידים לנגיפים).

יש לציין, שעדיין לא ניתן לרפא צמחים נגועים.

מעניין לדעת!

מחקר בנגיפים ויישום הידע

גילוי הנגיפים סייע בשנות השישים והשבעים להבנת תהליכים בתחום הביולוגיה המולקולרית, למשל תהליך שכפול החומר התורשתי, ולניישומם בתחומים שונים, כגון הנדסה גנטית, אימונולוגיה, חקלאות ולוחמה ביולוגית. להלן דוגמאות המציגות שימוש בבקטריופאגים ובנגיפים בביוטכנולוגיה, ברפואה ובחקלאות:

החדרת גנים ידועים לתוך חיידקים: הבקטריופאג' הוא קופסית חלבונית ובה חומצת גרעין אשר עשויה להיות מוכפלת בתאי חיידקים יחד עם כרומוזום החיידק (מצב ליזוגני). בשיטות מיוחדות ניתן לשלב בחומצת הגרעין של הבקטריופאג' גן ממקור חיצוני (פרוקריוטי וגם אאוקריוטי), ואז להחדיר אותו לתא חיידק מתאים ולגדל ממנו תרבית חיידקים. החיידקים מתרבים ובתוכם חומצת הגרעין של הבקטריופאגים המכילה את הגנים החיצוניים (מצב ליזוגני). השילוב של גנים ממקורות שונים אינו פוגם ביכולתו של החיידק לשכפלם. כתוצאה מכך ניתן לקבל עותקים רבים של הגן שהוכנס באופן מלאכותי לחומצת הגרעין של הבקטריופאג'. אם הגן מקודד לחלבון מסוים, ניתן לקבל בחיידקים המודבקים ייצור של כמויות גדולות של החלבון המבוקש, ומתוך כך אפשר ללמוד על מבנהו ועל פעילותו של חלבון זה.

החדרת גנים לתאי אדם: כיום יש ניסויים רפואיים הנמצאים בשלבים התחלתיים שבהם מנסים להפעיל נגיפים למטרות ריפוי גנטי. המטרה היא להחדיר לתא באמצעות נגיף גן שהוחדר לגנום של הנגיף בשיטות של הנדסה גנטית. למשל: חולי המופיליה סובלים מפגם תורשתי הפוגע בייצור אחד החלבונים המשתתפים בתהליך קרישת הדם והם עלולים לסבול מדימומים קשים. מחדירים לנגיף גן אנושי תקין המקודד לגורם הקרישה החסר, לאחר מכן מדביקים בנגיף זה את חולה ההמופיליה. בעקבות הטיפול צפוי שבחולה ייווצר החלבון התקין. ניסויים אלו נמצאים בפיתוח ראשוני והם כרוכים בבעיות טכניות רבות (ראו גם חלק 4: מיקרואורגניזמים בשירות האדם).

החדרת גנים לצמחים היא ענף מדעי מפותח יותר, קל יותר לבצע ניסויים בהנדסה גנטית בצמחים מאשר בבעלי חיים. בתהליך זה נוצרים צמחים טרנסגניים, כלומר צמחים שאליהם הוחדרו גנים זרים המשולבים בגנום הטבעי של הצמח והם עוברים בתורשה. מבין מכלול הגנים האלה נמצאים גנים המקנים עמידות נגד נגיפים, או עמידות בפני קרה. תחום זה הוא מן המפותחים בווירולוגיה (תורת הנגיפים) של צמחים.

יישום אחר בחקלאות הוא **הדברה ביולוגית**. נגיפים מסוימים זוהו כגורמי מחלות אצל חרקים. ידע זה משמש להדברת מזיקים בשיטות של הדברה ביולוגית, אשר בניגוד להדברה כימית פוגעת ישירות במזיק בלבד. דוגמה לשימוש בהדברה ביולוגית היא הדברת החיפושית Oryctes הפוגעת בעצי קוקוס ובדקלי שמן בדרום האוקיינוס השקט. הדבקת החיפושיות בנגיף Oryctes rhinocerus גורמת להקטנת אוכלוסייתן ללא פגיעה בסביבה.

פעילות

1. השוו בין אמצעי המניעה והריפוי של מחלות נגיפיות באדם ובבעלי חיים לבין אמצעי המניעה והריפוי של מחלות נגיפיות בצמחים. התייחסו בתשובתכם גם אל האמצעים הבאים: שימוש בחומרי חיטוי ושמירה על היגיינה, פיתוח זנים עמידים, שימוש בתרכיבי חיסון, פיקוח על יבוא ותרופות לטיפול מקומי.
2. מדוע לדעתכם לא ניתן להשתמש בתרופות אנטיביוטיות נגד נגיפים, כפי שמשתמשים נגד חיידקים?
3. השוו את העיקרון של הדברה ביולוגית באמצעות נגיפים לעיקרון ההדברה הביולוגית ביצורים אחרים. האם העיקרון דומה? אלו קשיים יש לשימוש בנגיפים למטרה זו?

יד.3. סיכום

מניעת מחלות נגיפיות בבעלי חיים ובאדם דומה למניעתן של מחלות מדבקות אחרות, האמצעים המקובלים ביותר לשם כך הם:

— שמירה על ניקיון והיגיינה, חיטוי באמצעים שונים כמו חום, חומרי חיטוי כולל מים וסבון ואחרים.

— תרכיבי חיסון עד כה הם האמצעי היעיל ביותר למניעת מחלות נגיפיות באדם ובבעלי חיים. כיום מצויים תרכיבי חיסון נגד מחלות רבות הניתנות החל מגיל צעיר ביותר (ראו גם בהמשך בחלק 7: מערכות הגנה). יש מחלות כמו מחלת האיידס, שעדיין לא הצליחו לפתח נגדן תרכיבי חיסון יעילים.

— עד היום מוכרות רק תרופות מעטות המתאימות לריפוי מחלות נגיפיות באדם ובבעלי חיים, הדרכים למניעת מחלות אלו הן בעיקר מניעת הדבקה, במקרים רבים באמצעות תרכיבי חיסון.

— מניעת מחלות נגיפיות בצמחים מתאפשרת עד כה רק על ידי השמדה של צמחים נגועים והמנעות מהעברת חלקי צמחים כאלה ממקום למקום.

— עד היום לא מוכרות תרופות או תכשירים לריפוי צמחים נגועים בנגיפים.

— כיום יש שימוש בנגיפים מסוימים למטרות יישומיות, כגון: בהנדסה גנטית, בהדברה ביולוגית בחקלאות ועוד.

יד.4. הרחבה: מחלת האיידס

יד.1.4. מהי מחלת האיידס?

המחלה המכונה "תסמונת הכשל החיסוני הנרכש" (AIDS = **A**cquired **I**mmune **D**eficiency **S**yndrome), מתבטאת בכמה וכמה תופעות הנגרמות בעקבות פגיעה קשה במערכת החיסון של האדם, העלולה להסתיים במות החולה לאחר שנים מספר.

נמצא שמחלת האיידס נגרמת על ידי הנגיף הקרוי **H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus = HIV המכונה נגיף האיידס. נגיף זה פוגע בעיקר בתאי לימפוציטים מסוג T בעלי תפקיד חשוב בהגנה על הגוף מפני גורמי מחלות (ראו חלק 7). כאשר הגוף נדבק בנגיף האיידס נחלשת או נמנעת יכולת ההתנגדות שלו, במצב זה הגוף חשוף להידבקות בגורמי מחלות שונים, בעיקר על ידי אורגניזמים אשר מצויים בדרך כלל בגוף או בסביבתו, ואינם גורמים למחלות בדרך כלל, אולם כאשר מערכת החיסון פגועה הם עלולים לגרום מחלות (ראו חלקים 6 ו-7).

מבט היסטורי

קיצור תולדות מחלת האיידס וגילוייה

בשנת 1981 נתגלו בארה"ב כמה אנשים שחלו בדלקת ריאות נדירה. בבדיקתם התברר כי יש לחולים כמה דברים משותפים: כולם היו גברים צעירים, בריאים והומוסקסואלים. לאחר זמן נתגלו אצלם מחלות זיהומיות נוספות: פטריות בפה, מחלות הנגרמות על ידי חיידקים וסוג נדיר של סרטן. כעבור זמן נמצאו במקומות שונים בעולם עוד חולים שהיו להם תופעות דומות. אחת ההשערות הייתה כי חלה פגיעה במערכת החיסון של חולים אלו, ואכן נמצאה בדמם כמות קטנה מהרגיל של תאי T. עובדה זו סיפקה הסבר להידבקות במחלות השונות, אך עדיין לא הובן מה הגורם למיעוט תאי T ומדוע בעיקר גברים אלו חלו. המחלה הוגדרה כ"כשל חיסוני נרכש". לאחר מכן נמצאו עוד קבוצות אוכלוסייה שכללו גם נשים שחלו במחלה, בעיקר מכורים לסמים, חולים המקבלים תרומות דם ותינוקות שנולדו לאימהות חולות.

— בשנת 1983 דיווחו החוקרים מונטנייה (Montagnier) וגאלו (Gallo), כל אחד בנפרד, על זיהוי של נגיף חדש אשר בודד מדם של חולים הסובלים ממחסור בתאי T. החוקרים מצאו כי הנגיף נמצא בדמם של הלוקים ב"כשל חיסוני נרכש".

— בשנת 1984 זוהה בוודאות נגיף ה-HIV כגורם למחלת האיידס.

מחלת האיידס היא מחלה הנמצאת במוקד ההתעניינות הציבורית בשנים האחרונות. ההתעניינות הרבה במחלה והתקציבים לחקירתה הניבו שפע מחקרים אשר תרמו ידע רב להבנת המחלה עצמה וכן תרמו גם לתחומים אחרים, בעיקר ווירולוגיה (תורת הנגיפים), אימונולוגיה (תורת החיסון) וביולוגיה מולקולרית. בחקר מחלת האיידס הושקעו משאבים עצומים, יותר מאשר בכל מחלה אחרת בזמן המודרני, על אף שקיימות מחלות רבות אחרות הגורמות לסבל רב ולמוות. החשש הגדול הקיים מפני האיידס נובע מכמה גורמים, ביניהם: חומרת המחלה, היעדר סימני מחלה ברורים ומוגדרים כאשר נדבקים בה ותקופת נשאות ממושכת עד להופעת סימני המחלה עצמה. בהלה רבה עוררו גם דרכי ההידבקות. כאשר עדיין לא היה ברור כיצד עובר הנגיף ומי עלול להידבק בו, צצו דעות קדומות והסתייגות מאנשים החיים באורח חיים מסוים מחשש להדבקה. **כיום ידוע כי הדבקה בנגיף האיידס עלולה להתרחש רק כאשר הנגיף חודר לדם האדם על ידי מגע ישיר עם הדם או עם נוזלי הגוף (נוזל הזרע, ריריות כמו ריריות הנרתיק וכדומה) של אדם נגוע.**

חשוב לדעת שנגיף ה-HIV רגיש לתנאי הסביבה והוא מסוגל להדביק רק כשהוא נמצא בנוזלי הגוף של האדם.

אפידמיולוגיה*

קיימות כמה השערות על מקורו של נגיף האיידס. כיום מקובל לחשוב שהנגיף הועבר מן הקוף האפריקני הירוק לבני האדם. לפי תאוריה זו מסלול התפשטותו התחיל באוכלוסיות כפריות מרוחקות במרכז אפריקה, משם עבר לאוכלוסיות אפריקאיות עירוניות, שם פגעה המחלה בעיקר באוכלוסיות הטרוסקסואליות. מאפריקה הועברה המחלה לאיים הקריביים, שהיוו מוקד משיכה לתיירים הומוסקסואלים בשנות ה-70 של המאה העשרים, התיירים העבירו את גורם המחלה לארה"ב ולארצות אחרות.

עברו כ-20 שנה מאז שהמחלה התגלתה, ועם זאת אמצעי ההתגוננות שלנו נגדה הם עדיין **התנהגות מונעת בלבד** — מניעת מעבר הנגיף לגוף (ראו בהמשך: מניעה וטיפול).

למרות ההשקעה העצומה במחקר ובפיתוח תרופות נגד מחלת האיידס עדיין **לא הצליחו לפתח תרכיבי חיסון או תרופות שיהיו יעילים דיים למניעת הידבקות או לריפוי מלא.** כיום מוכרות כמה תרופות המאיטות את קצב התפתחות המחלה ומשפרות את איכות חייהם של מקצת החולים, אך המחלה מסתיימת לרוב במוות.

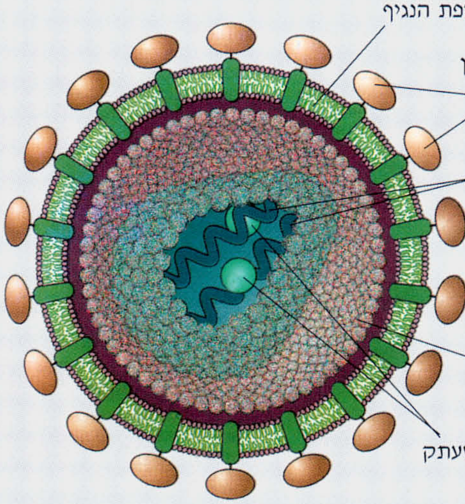
* אפידמיולוגיה — (epidemic=מגפה, logia=תורה) חקר התפשטותן של מחלות, בעיקר מחלות הנפוצות כמגפות.

פעילות

1. השוו את דרך הפצת הנגיף HIV לדרכי הפצה של נגיפים אחרים המתוארות בסעיף יג.5.
2. כיצד משפיעה דרך תפוצת הנגיף על סכנת ההדבקות?

יד.2.4. נגיף ה-HIV מבנה והתרבות

נגיף ה-HIV הינו נגיף אנימלי (נגיף הפוגע בתאי בעלי חיים) מקבוצת הרטרווירוסים (Retrovirus – נגיפים המשוכפלים ב"מהופך").



איור יד.1: תרשים של נגיף HIV

מעניין לדעת!

קבוצת הרטרווירוסים: Retrovirus – נגיפים המשוכפלים ב"מהופך".
זוהי קבוצת נגיפים שהחומר התורשתי שלהם הוא חומצת הגרעין RNA. אל כל אחד מגדילי ה-RNA קשור אנזים הקרוי **"משעתק במהופך"** (Reverse transcriptase). האנזים מאפשר הרכבת DNA על פי התבנית של ה-RNA (בניגוד למה שהיה ידוע עד לגילוי זה, ובשונה ממה שמתרחש בתאים ובנגיפים אחרים שבהם RNA משועתק על פי התבנית של ה-DNA).
על גילוי מנגנון שכפול הרטרווירוסים זכו שלושה מדענים אמריקאים בפרס נובל ב-1975, דוויד בלטימור (D. Baltimore) הווארד מ. טמין (H. M. Temin) והמדען יליד איטליה רנטו דולבקו (R. Dulbecco).

מבנה הנגיף:

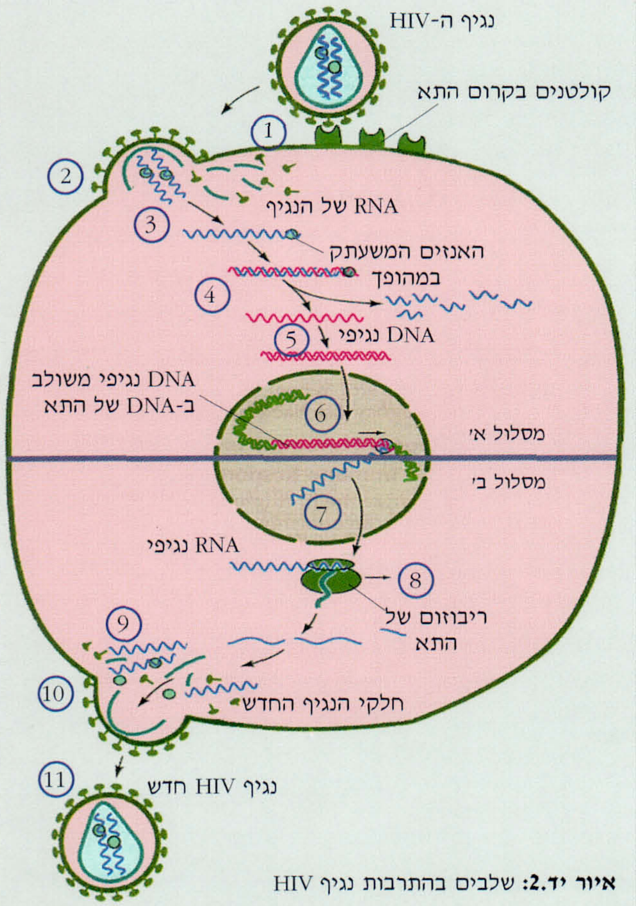
לנגיף צורה כדורית, קוטרו כ-100nm, והוא בעל מעטפת.
במעטפת שקועות מולקולות גליקופרוטאין ייחודיות אשר בולטות כלפי חוץ במעין זיזים. המעטפת מקיפה את קופסית הנגיף ובתוכה החומר התורשתי מסוג RNA.

שלבי חדירת נגיף ה-HIV לתאים והתרבותו

עקבו אחר השלבים באיור יד.2.

1. היצמדות נגיף האיידס, באמצעות מולקולות חלבון ייחודיות שלו, (הגליקופרוטאין gp120) לקולטנים ייחודיים (CD4) המצויים על פני קרומי תאים של מערכת החיסון, בעיקר בלימפוציטים T.
2. התלכדות מעטפת הנגיף עם קרום התא.
3. החדרת מולקולות ה-RNA הנגיפי, יחד עם האנזים ה"משעתק במהופך" הקשור אליהן, לציטופלסמת התא המודבק (אחד הגדילים נהרס).
4. על גדיל ה-RNA, שנשאר בציטופלסמה, משוכפל גדיל משלים של DNA נגיפי. באמצעות האנזים ה"משעתק במהופך". **זהו השלב הייחודי לנגיפי רטרו**, עמם נמנה גם נגיף ה-HIV, והוא שונה מהשכפול ברוב הנגיפים והיצורים הידועים האחרים. גדיל ה-RNA שעליו שוכפל ה-DNA נהרס.
5. על גדיל ה-DNA משועתק גדיל משלים של DNA ומתקבלת מולקולת DNA דו-גדילית.
6. ה-DNA נודד מהציטופלסמה אל גרעין התא ומשתלב עם ה-DNA של התא.

מיהו נשא?
נשא הוא אדם אשר בתאים בגופו, בעיקר בקשרי הלימפה, מצוי קדם נגיף (כמתואר במסלול א'), וגם מספר נמוך של נגיפים שלמים, שאינם מתרבים. חשוב להדגיש שנשא עלול להדביק אנשים אחרים, באותן דרכי הדבקה כמו חולה. חשוב שהנשא יידע שהוא נשא, וינקוט באמצעי הזהירות המתאימים.



איור יד.2: שלבים בהתרבות נגיף HIV

ה-DNA שנוצר לפי תבנית ה-RNA הנגיפי — קרוי **"קדם נגיף"** (פרו-וירוס), זהו קטע ה-DNA שבו מוצפנת המידע הגנטי של הנגיף.

עם היווצרות של "קדם נגיף" יכולים להתרחש תהליכים באחד משני המסלולים הבאים:

מסלול א': נשאות (איור יד.2 מסלול א שלבים 1-6)
הנגיף לא מתרבה מיד, אלא מתקיים כ"קדם נגיף", כלומר: **האינפורמציה הגנטית של הנגיף** המשולבת ב-DNA של התא משוכפלת יחד אתו, אך אינה מתבטאת (לא נוצרים חלבונים וחלקי נגיף אחרים). במצב זה החומר התורשתי של הנגיף יכול להישאר חודשים ואף שנים. בכל עת יכולה להתרחש הפעלת החומר התורשתי המשולב שתביא להתרבות הנגיף (כלומר מעבר למסלול ב' איור יד.2 שלבים 7-11).

מסלול ב': התפרצות המחלה — הנגיף מתרבה בתאים (איור יד.2 שלבים 7-11).

7. ה"**קדם נגיף**" (שנוצר כמתואר בשלבים 1-6 באיור יד.2) משמש כתבנית לשעתוק חומצת הגרעין RNA של הנגיף על ידי האנזים RNA פולימראז של התא.
8. בציטופלסמה של התא נוצרים חלבוני הנגיף, כולל האנזים ה"משעתק במהופך".
9. חלקי הנגיף, חלבונים ו-RNA, מגיעים לקרום התא.
10. חלקי הנגיף מתעטפים בקטעים של הקרום תוך שילוב מולקולות גליקופרוטאין שנוצרו בתא.
11. הנגיפים החדשים שנוצרו משתחררים החוצה בתהליך דמוי הנצה (אקסוציטוזיס) תוך הרס התאים שאותם תקפו, בעיקר תאי ה-T. הנגיפים תוקפים תאי T נוספים הנדבקים ונהרסים, בעקבות זאת יורד מספרם בדם. נפגעת פעילות של תאים נוספים, ויצירת נוגדנים והפעילות החיסונית נחלשת.

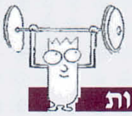
יד.3.4. סימני המחלה ואבחון נוכחות הנגיף

בדומה להדבקה במחלות נגיפיות אחרות, יכולים סימני מחלת האיידס להופיע כשבועיים לאחר ההידבקות. הסימנים הראשונים דומים לסימני מחלות אחרות וקשה לדעת באיזו מחלה האדם לקה. סימני המחלה כוללים חום גבוה, כאבי ראש וגרון, פריחה, שלשולים ועוד. התקף זה של המחלה נמשך כשבועיים, ולפעמים אף נדרש אשפוז. בתום תקופה זו נראה לכאורה שהאדם הבריא, אך בדרך כלל ימצא הנגיף במצב של "קדם נגיף", והאדם הוא "נשא" למרות שאולי אינו יודע זאת. בבדיקת דם ניתן לזהות נוגדנים ולפעמים אף לבודד את הנגיף מהדם. בשלב מאוחר יותר — שבועות, חודשים או שנים — חלות בדרך כלל התפתחויות נוספות.

בעקבות ההדבקה בנגיף והפגיעה בתאי ה-T נחלשת התגובה החיסונית של החולה ומתפתחות מחלות זיהומיות שונות שאינן מושפעות מטיפולים שגרתיים, והן הולכות ומחמירות ככל שמספר תאי ה-T הולך ומתמעט (ראו לעיל). המחלות הזיהומיות הולכות ומחמירות והן אלו שגורמות, בסופו של דבר, למות החולה.

אבחון מחלת האיידס נעשה על סמך כמה סימנים האופייניים למחלה ועל פי בדיקות מעבדה גם יחד. **חשוב לציין שלא ניתן לאבחן את המחלה ללא בדיקות מעבדה!**

מסקנות מבדיקת המעבדה מתבססות על הימצאות נוגדנים לנגיף בדם הנבדק (ראו גם בחלק 7: מערכות הגנה). בעקבות פיתוח שיטות טכנולוגיות מתקדמות ניתן כיום לאבחן ישירות את נוכחות הנגיף על סמך זיהוי החומר התורשתי של הנגיף ("קדם נגיף") בתאי הגוף.



פעילות

1. מדוע אבחון מחלת האיידס חייב לכלול בדיקת מעבדה ולא ניתן להסתמך על סימני מחלה בלבד?
2. מדוע אין להאמין לאדם הטוען שאינו נשא ללא הוכחות של בדיקת מעבדה מעודכנת?

יד.4.4. דרכי ההתמודדות עם המחלה, או: לא כדאי למות בגלל בורות!

עד כה ידוע שנגיף האיידס מועבר מאדם לאדם דרך דם ומרכיביו ובאמצעות נוזל הזרע ונוזל הנרתיק בעת קיום יחסי מין. לפני זיהוי הנגיף היו מקרים של אנשים שנדבקו במחלה על ידי עירוי דם או מוצריו שהכילו את הנגיף, בייחוד חולי המופיליה (דממת) שקיבלו עירויי דם רבים. כיום נבדקות תרומות הדם בקפדנות כדי למנוע שימוש במנות דם המכילות נוגדני איידס, וזאת כדי להקטין את הסיכון להידבקות של אנשים הזקוקים לעירויי דם. צרכני סמים רבים נדבקים במחלה בגלל שימוש במחטי הזרקה מזוהמות. נמצא שרוב הנדבקים במחלה הם אלו שקיימו יחסי מין לא בטוחים ולא מוגנים, וידוע גם על תינוקות שנדבקו במחלה מאימהות נגועות על ידי מעבר נגיפים מבעד לשיליה בזמן ההריון או במהלך הלידה. עד כה בודדו את הנגיף מדגימות של דם, נוזל זרע, נוזל הנרתיק, נוזל המוח, דמעות, רוק וחלב אם. בידוד הנגיף ממקורות אלו עדיין אינו מעיד על האופן שבו הוא מועבר, **ועד כה נמצא שאנשים נדבקו באיידס רק מדם ומוצריו, ונוזלי הזרע והנרתיק.**

הדרך היחידה לא לחלות במחלת האיידס היא להימנע מהידבקות במחלה!!

עד כה לא נמצא חיסון או טיפול יעיל נגד המחלה. אנשים שבדמם לא נמצאו נוגדנים צריכים לנקוט אמצעי זהירות כדי שלא יידבקו, ואלה שנמצאו נוגדנים בדמם צריכים לקבל הדרכה כיצד לא להפיץ את הנגיף, כלומר לא להדביק אחרים במחלה.

כיצד ניתן להימנע מהידבקות

התנהגות זהירה ואחראית במצבים הבאים מקטינה מאוד את סכנת ההדבקה:

— שימוש באמצעי מניעה המונעים מגע בין נוזלי הגוף ונוזלי הזרע (שימוש בקונדום), ובחירת בני זוג שנבדקו, והתברר שאינם נשאים.

— שימוש במזרקים חדשים חד פעמיים או מעוקרים, ושימוש בכפפות חד פעמיות בכל טיפול בגוף האדם, להגנה על המטפל והמטופל.

— עירויי דם חשוב לקבל רק במקום שבו משתמשים במנות דם שנבדקו. סכנה זו קיימת בעיקר במדינות מתפתחות.

לאנשים שבדמם אותרו נגיפים במצב פעיל או שבדמם נמצאו נוגדנים (המעידים על קיומה של הדבקה בשלב כלשהו בחייהם) ממליצים להקפיד על אורח חיים מסודר ותקין, יידוע בן/בת הזוג שלהם והימנעות מתרומת דם.

טיפול תרופתי נגד נגיף ה-HIV

תרופה הגורמת לריפוי מוחלט של המחלה אין עדיין בנמצא! אולם היום משתמשים בכמה תרופות הפועלות על עיכוב שלבים שונים במחזור ההתרבות של הנגיף.

> **מעניין לדעת**
>
> מנגנוני הפעולה של התרופות נגד נגיף האיידס פועלות בדומה למנגנוני הפעולה של תרופות אנטיביוטיות התוקפות אתרים ייחודיים של חיידקים ומונעות את התרבותם. בשלבי פיתוח נמצאות תרופות נוספות.
>
> כיום נמצאות בשימוש שתי קבוצות עיקריות של תרופות, כל אחת מהן פוגעת בשלב אחר במחזור ההתרבות של הנגיף. לחולים ניתן "קוקטייל" המכיל תערובת של שני סוגי התרופות.
>
> בקבוצה אחת יש חומרים המעכבים את פעילות האנזים פרוטאז, הם גורמים לעיכוב יצירת החלבונים הנגיפיים, וכך נמנעת התרבות הנגיף. קבוצת התרופות השנייה מעכבת את פעילות האנזים ה"משכפל במהופך" (שהמפורסמת שביניהן היא התרופה AZT=Azidothymidine).
>
> ב"קוקטייל" התרופות משתמשים כמה שנים, ובינתיים הוא תורם לאיכות חייהם של החולים והארכתם, אם כי **אינו מביא לריפוי מלא מן המחלה**.

בעיות בפיתוח תרכיב חיסון

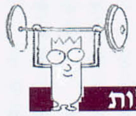
לאחר גילוי גורם מחלת האיידס סברו החוקרים, שניתן יהיה לפתור את בעיית התפשטות המחלה על ידי פיתוח תרכיב חיסון, בדומה לפיתוח תרכיבי חיסון נגד נגיפים אחרים. אף על פי שנעשים מאמצים רבים לפיתוח תרכיב חיסון עדיין נותרו בעיות שלא נפתרו, עקב תכונותיו המיוחדות של הנגיף והאופן שבו מתפתחת המחלה. הבעיות העומדות עדיין בפני החוקרים הן אלו:

— בעלי חיים מעטים מתאימים כחיות ניסוי להבנת המנגנונים של התפתחות המחלה ופיתוח תכשירי חיסון נגדם.

— המחלה מתפתחת לאט מאוד, וכל ניסוי נמשך שנים רבות.

— לנגיף ה-HIV יש תדירות מוטציות גבוהה במיוחד המביאה לריבוי הזנים של הנגיף, לכן גם אם יימצא תרכיב חיסון יעיל נגד זן אחד, קרוב לוודאי שהוא לא יגן מפני זנים אחרים של הנגיף.

— לא ברור עדיין אם חיסון שיעורר יצירת נוגדנים אכן יספק הגנה מפני המחלה, מאחר שנוגדנים המתפתחים באופן טבעי בעקבות הדבקה בנגיף ה-HIV אינם מונעים את התפתחות המחלה (כאשר במחלות אחרות נוגדנים מספקים הגנה, ראו גם חלק 7).



פעילות

1. השוו בין התרופות לטיפול בנשאים ובחולי איידס לבין התרופה האנטיביוטית פניצילין (ראו חלק 6). התייחסו לאתרי הפעולה של התרופות, לשלבים שבהם התרופות השונות פועלות, ולתוצאות הטיפול.
2. מדוע לאחר שנגיף ה-HIV חדר לגוף יש להתמיד בטיפול בתרופה במשך שנים רבות, בשעה שבתרופות כמו הפניצילין בדרך כלל מספיקה תקופה מוגבלת של שימוש בתרופה?

יד 5.4. סיכום

— מחלת האיידס נגרמת על ידי נגיף ה-HIV, הנגיף פוגע בעיקר בתאי מערכת החיסון.

— ההידבקות במחלה נגרמת בעקבות מעבר הנגיף מאדם לאדם בעיקר בדם ובנוזל זרע.

— בעקבות ההידבקות נפגעת פעילות מערכות ההגנה, וגורמי מחלות שונים מתרבים ומביאים בסופו של דבר למות החולה.

— הנגיף יכול להישאר בתאי מערכת החיסון בצורה בלתי פעילה במשך זמן ארוך, אך בדרך כלל במצב זה מצויים בגוף גם נגיפים שלמים. מצב זה מכונה נשאות, וגם נשא עלול להדביק.

— התרופות הקיימות כיום מאפשרות הארכת משך הנשאות ושיפור איכות החיים, אך **אינן מרפאות** את החולים.

הדרך היחידה לא לחלות במחלת האיידס היא לנקוט בדרכי זהירות כדי לא להידבק.

6

מחלות, מניעתן וריפוין

חלק 6 - תוכן העניינים

פרק טו: מיקרואורגניזמים וגוף האדם 135

טו.1. פתיחה 135
טו.2. אוכלוסיות מיקרואורגניזמים המתקיימות בגוף באופן תקין 136
טו.3. מצבי מחלה: מיקרואורגניזמים ומחלות 137
טו.3.1. גורמי מחלות 137
טו.3.2. התנאים להתפתחות מחלה זיהומית 138
טו.3.3. מצב גופו של האדם המאפשר התפתחות מחלות 140
טו.4. עקרונות קוך לזיהוי גורם המחלה 140

פרק טז: מניעת מחלות 142

טז.1. תזונה נכונה 142
טז.2. שמירה על ניקיון והיגיינה 142
טז.3. חיסון מלאכותי 143
טז.4. חיסול מוקדי התפשטות של גורמי מחלות 144
טז.5. מבט מסכם 146

פרק יז: ריפוי מחלות זיהומיות 148

יז.1. ריפוי מחלות זיהומיות באמצעות תרופות 148
יז.2. שיקולים לשימוש בחומרים כתרופות 148
יז.3. גילוי תרופות נגד חיידקים 149
יז.3.1. גילוי תרופות הסולפה 149
יז.3.2. גילוי תרופות אנטיביוטיות 149
יז.4. סוגים שונים של תרופות אנטיביוטיות 150
יז.5. סיכום 152

פרק יח: עמידות מיקרואורגניזמים לתרופות 153

יח.1. אנטיביוטיקה — אליה וקוץ בה? 153
יח.2. כיצד מתבטאות תכונות העמידות של מיקרואורגניזמים? 153
יח.3. הרחבה: כיצד מוקנית העמידות לתאי החיידקים — היבט גנטי 154
יח.4. סיכום 156

פרק יט: מחלות "חדשות" ושובן של מחלות שנעלמו 157

יט.1. שובן של מחלות שנעלמו 157
יט.2. מה הן מחלות "חדשות"? 158
יט.3. סיבות אפשריות להתפרצות מחלות "חדשות" 158
יט.4. סיכום 159

פרק טז

מיקרואורגניזמים וגוף האדם*

טז.1. פתיחה

מחלות הן אחד הגורמים המאיימים על תקינות חיי היום יום שלנו. ידוע גם שבמהלך ההיסטוריה היו למחלות זיהומיות השפעות מרחיקות לכת. בתנ"ך מוזכרות מחלות רבות, כגון: מחלות השחין והדבר שבהן הוכו המצרים במכות מצרים, מחלת הצרעת שבה לקתה מרים, ועוד.

במהלך ההיסטוריה ידוע על מגפות שהכחידו אוכלוסיות שלמות, למשל מגפות הדבר. מחלה זו הנגרמת על ידי החיידק Yersina pestis, גרמה במאה ה-14 למוות של **כרבע** מאוכלוסיית אירופה, וניתן להבין מדוע כונתה המחלה בשם "המוות השחור".
בחרנו בכמה קטעים מתוך הספר "הרפואה והאדם"** הסוקרים אירועים היסטוריים שהושפעו השפעה רבה ממחלות שונות.

מבט היסטורי

"...ייתכן שניטיב להעריך את גדולתם של הישגי הרפואה בימינו, אם נעיין בתפקיד שמילאו המחלות בנקודות המפנה המכריעות בתולדות האדם. את העגבת שמרפאים בימינו בפניצילין, הביאו, כנראה, לאירופה ספינותיו של קולומבוס. תוך שש שנים פשטה המחלה על פני אירופה כולה. תמורתה שלחה אירופה לאמריקה את מחלת האבעבועות השחורות, שסייעה להכנעת האצטקים. משערים שכמחצית מאוכלוסיית האצטקים שמנתה שלושה וחצי מיליון נפש הלכה לעולמה. קורטס, מפקד הצבא הספרדי, חזר ושם קץ לממלכת האצטקים ב-15 באוגוסט 1521, שמונה עשר חודשים לאחר פלישתה של מגפת האבעבועות.

– אפילו גדול המצביאים, נפוליאון, עמד אין אונים מול צבא החיידקים הסמוי מן העין. בתחילת מסעו לרוסיה מנה צבאו חצי מיליון חיילים. אחרי שחצה את הנהר ניימן, ב-24 ביוני 1821, פשטו בצבאו מחלות הטיפוס והדיזנטריה. ב-12 בספטמבר הוא נכנס למוסקבה ותושביה שלחו בה אש. כשהחלה הנסיגה ממוסקבה ב-19 באוקטובר, לא מנה צבאו אלא 80,000 חיילים בעלי כושר קרבי. כשהגיע הצבא הניגף לווילנה שרדו ממנו 20,000.

– במלחמת האזרחים בארה"ב, בשנים 1861-1865, נהרגו בקרבות 44,238 מחיילי צבא הצפון, 49,205 מתו מפצעים ו-186,216 מתו ממחלות.

– ברוסיה בשנים 1917-1921 נרשמו עשרים וחמישה מיליון חולי טיפוס, ושלושה מיליון מתו מהמחלה..."

* שימו לב: בחלק זה של הספר נדונים נושאים רבים המופיעים גם בחלקי הספר האחרים, בעיקר בחלקים 3, 5 ו-7. להעמקת ההבנה ניתן להיעזר בחלקים אלו ובמפתח העניינים.

** הרפואה והאדם מאת ריצ'י קולדר, הוצאת תרגומי מדע לעם, 1969

במהלך מאה השנים האחרונות למד האדם להכיר מיקרואורגניזמים רבים ולהתגונן מפני מחלות מסוימות הנגרמות על ידם, הן על ידי מניעה והן על ידי ריפוי.

מיקרואורגניזמים וגוף האדם – מערכת אקולוגית
חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים נמצאים בכל מקום בסביבתנו, גם על גופנו וגם בתוכו.באופן תקין חיות על גופנו אוכלוסיות מיקרואורגניזמים טבעיות. המיקרואורגניזמים מתקיימים במצב של איזון עם הגוף בלי לגרום לו נזק, ולמעשה הם מהווים מערכת חיונית המגינה על הגוף (ראו בהמשך). במקרים שבהם מופר המצב המאוזן שבין אוכלוסיות המיקרואורגניזמים לבין הגוף עלולה לפרוץ מחלה.

ט.2. אוכלוסיות מיקרואורגניזמים המתקיימות בגוף באופן תקין

תינוק חי ברחם אמו בתנאים סטריליים* אולם כבר במהלך הלידה נדבק התינוק במיקרואורגניזמים שונים ומספר ימים לאחר צאתו לאוויר העולם מתבססות בגופו אוכלוסיות מיקרואורגניזמים, שתלווינה אותו במשך חייו. זוהי ה"מיקרוביוטה**" (microbiota) של הגוף. מספר מיני המיקרואורגניזמים יכול להגיע לכ-400 מינים, ולכל אדם הרכב אוכלוסיית מיקרואורגניזמים ייחודי. בהרכב האוכלוסיות חלים שינויים במהלך החיים על פי מצבו של האדם, תזונתו, סביבתו, אורח חייו וכדומה.

רוב הזמן אנו חיים בדו-קיום עם המיקרואורגניזמים שהם האוכלוסיות הטבעיות בגופנו.

חיידקים מצויים על פני העור, בפתחי הגוף ובמערכות שיש להן קשר עם הסביבה החיצונית. הלב, מערכת הדם ואיברים פנימיים כמו הכבד, הטחול ושלפוחית השתן נשמרים סטריליים בדרך כלל. באזורי גוף שונים יש אוכלוסיות חיידקים מיוחדות, על פי התנאים הקיימים בכל אזור בגוף. למשל חיידקים המתקיימים על פני העור אינם מתקיימים, בדרך כלל, במערכת העיכול בשל התאמתם הייחודית לקיום בתנאים השוררים על פני העור. גורם נוסף המשפיע על מיקום החיידקים בגוף הוא פעילות מערכות ההגנה המונעות את חדירתם של מיקרואורגניזמים לאזורים מסוימים בגוף.

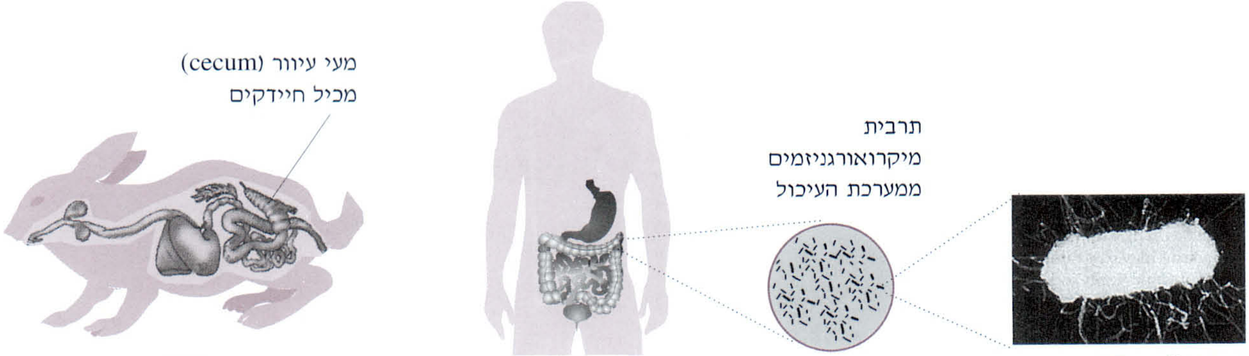
כיצד מתבטאים היחסים שבין אוכלוסיית החיידקים הטבעית ליצורים שבהם החיידקים מתקיימים?
בין מרכיבי המיקרוביוטה הנורמלית יש יחסי גומלין שונים (ראו חלק 3). יחסי הגומלין בין המיקרואורגניזמים המהווים את המיקרוביוטה הטבעית לבין הגוף המאכסן הם, בדרך כלל, סימביוזה מסוג הדדיות. הם מתבטאים כך:
מצד אחד **מיקרואורגניזמים** מצויים בגוף בסביבה שבה מתקיימים תנאי מחיה מתאימים הכוללים: מים, מזון, טמפרטורה מתאימה וכדומה.
מצד אחר **הגוף המאכסן** אינו ניזוק, בדרך כלל, מהמיקרואורגניזמים המצויים בו ואף זקוק להם כאמצעי הגנה מפני מיקרואורגניזמים אחרים.
ניתן להצביע על החיוניות של נוכחות המיקרואורגניזמים בתחומים הבאים:
א. הגנה כללית – מוקנית לגוף כתוצאה מקיום תחרות בין מרכיבי המיקרוביוטה לבין מיקרואורגניזמים זרים, לדוגמה: עקב תחרות על מקורות מזון משותפים מקשים מרכיבי המיקרוביוטה הטבעית על פלישת מיקרואורגניזמים אחרים, שביניהם עלולים להיות גורמי מחלות.

ב. תועלת ישירה – מיקרואורגניזמים וחיידקים מסוימים מועילים ישירות למאכסן שבו הם מצויים, דוגמאות:

– במערכת העיכול של האדם מתקיימים חיידקים מסוימים המייצרים ויטמין K החיוני לקרישת דם, וחיידקים אחרים המייצרים ויטמינים מקבוצת B החיוניים לתפקוד תקין של שרירים, עצבים, כלי דם ועוד.

* סטרילי – מעוקר, ללא יצורים חיים.
** מיקרוביוטה – מכלול המיקרואורגניזמים הנמצאים באופן תקין ברקמות של יצור חי. מושג זה עדיין מכונה בחלק מהספרים בשם "פלורה מיקרוביאלית" (ראו גם בחלק 3 פרק ז).

– במערכת העיכול של יצורים הניזונים מצמחים מתקיימים מיקרואורגניזמים מסוגים רבים המסייעים בפירוק תרכובות אורגניות שונות. מיקרואורגניזמים אלו מאפשרים ניצול יעיל של מרכיבי המזון, הידועים ביותר מביניהם הם חיידקים מפרקי תאית. לאוכלי צמחים רבים אין אנזימים מפרקי תאית, ורק באמצעות האנזימים של חיידקים מסוימים מתאפשר פירוק התאית וניצולה כמקור לאנרגיה ולחומרי בניין, למשל אצל טרמיטים, ארנבות, מעלי גירה ועוד (איור טו.1). אצל חלק ממעלי הגירה משמשים המיקרואורגניזמים עצמם כמקור חלבון. לעלוקות מסוימות אין אנזימים מפרקי חלבונים, ורק נוכחותם של חיידקים מסוימים מאפשרת פירוק כזה.



איור טו.1: מערכות עיכול וחיידקים
שימו לב להבדלים ביחסי הגודל באיור

טו.3. מצבי מחלה: מיקרואורגניזמים ומחלות

בדרך כלל האדם הוא יצור בריא, אך לעתים עלולה לחול מסיבות שונות הפרה בהומיאוסטזיס*.

> מחלה היא כל הפרעה או סטייה מהפעילות התקינה של היצור החי.

טו.3.1. גורמי מחלות

קיימים גורמי מחלות רבים, להלן נמנה כמה מהם:

א. מחלות חסר

– כתוצאה מחסר במזון בכלל או במרכיבי מזון מסוימים בפרט, למשל חלבונים או ויטמינים, עלול להיווצר מצב של תת-תזונה המוגדר כמחלה, לדוגמה: חוסר בוויטמין B עלול לגרום למחלת הברי ברי הפוגעת בתפקוד העצבים.

– חסר באנזימים או בהורמונים הנגרם כתוצאה מפגם תורשתי או פגם אחר. לדוגמה: כתוצאה ממחסור בהורמון אינסולין נגרמות הפרעות בחילוף החומרים של פחמימות, והתוצאה היא מחלת הסוכרת*.

ב. מחלות הנגרמות על ידי גורמים א-ביוטיים

חומרים כימיים שונים פועלים כרעלים: מתכות, למשל כספית, גזים, למשל פחמן חד-חמצני (CO), ציאניד (CN), חומרים קוטלי חרקים או קוטלי עשבים ואחרים. חומרים כאלה עשויים להגיע לגוף החי ממים המזוהמים בשפכים, מאוויר או ממזון מזוהמים ולגרום נזקים חמורים לאדם ולבעלי חיים.

* על הומיאוסטזיס ועל מחלת הסוכרת ראו בספר "תקשורת, ויסות ותיאום" מאת חגית בכר וחנה ברנהולץ, המרכז להוראת המדעים באוניברסיטה העברית בירושלים, תשס"א 2000.

ג. מחלות זיהומיות הנגרמות על ידי גורמים ביוטיים: אורגניזמים חיים או תוצריהם

תולעים טפיליות, חד-תאים, פטריות, חיידקים, נגיפים ועוד הם בין גורמי המחלות הזיהומיות. בהמשך הספר כאשר מדובר במחלות הכוונה היא בעיקר למחלות זיהומיות הנגרמות על ידי חיידקים.

1. הכינו תרשים או מפת מושגים של סוגי המחלות וציינו דוגמאות שלהן. הוסיפו גורמי מחלות שהוזכרו בפרקים אחרים בספר או מידיעתכם.

טו.2.3. התנאים להתפתחות מחלה זיהומית

מתי מתפתחת מחלה הנגרמת על ידי חיידקים? מחלה מתפתחת כאשר מתערערים יחסי הגומלין בין החיידקים לבין האדם. **ערעור יחסי הגומלין** מתרחש כתוצאה מאחד מהאירועים הבאים:

א. האדם נחשף לחיידקים גורמי מחלה.

ב. חיידקים או נגיפים המצויים בגופו של האדם הופכים לגורמי מחלה.

ג. מערכת ההגנה של האדם לא פועלת נגד גורמי המחלה במהירות מספקת.

צירוף של אירועים אלה עשוי לגרום לכלל התופעות המוגדרות כמחלה. נדון בבעיה מורכבת זו מנקודות מבט שונות:

– תכונותיהם של חיידקים גורמי מחלות

– מנגנוני חדירה של מיקרואורגניזמים לגוף והפצת מחלות

– מצב גופו של האדם המאפשר התפתחות מחלה

תכונותיהם של חיידקים גורמי מחלות – חיידקים פתוגניים

כדי שחיידקים מסוימים יגרמו למחלות הם צריכים קודם כל לחדור לגוף.

התכונות של חיידקים גורמי מחלות הן אלו:

> **פלשנות** – תכונה המאפשרת לאורגניזמים להתגבר על מערכות ההגנה של הגוף ולחדור לתוכו.
>
> **פתוגניות** – היכולת (הפוטנציאל) לגרום נזק לגוף של האורגניזם המאכסן.

בחלק מהמקרים לא ידוע בבירור מהן התכונות המקנות לחיידקים יכולת של פלשנות ומה מאפשר להם להיות פתוגנים. בסוגי חיידקים מסוימים ידועים התנאים שבהם הם עלולים לחולל מחלות, ובסוגים אחרים ידועות התכונות המקנות לחיידקים את היכולת לגרום למחלות. נמנה כאן כמה מתכונות אלו:

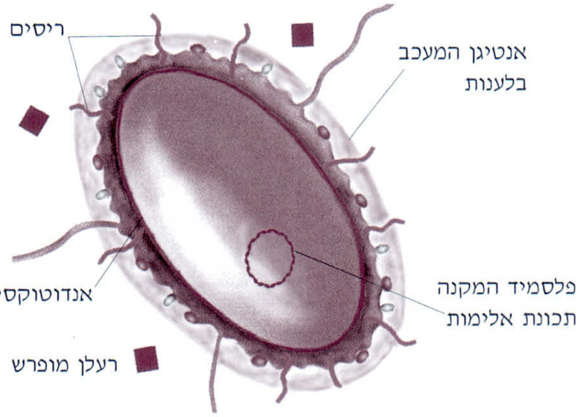
א. יכולת התרבות באזורי גוף מיוחדים – חיידקים מסוימים יהיו פתוגנים, רק אם יחדרו לאזורי גוף מסוימים, למשל: חיידק מסוג סטרפטוקוקוס מצוי בגרון ובדרך כלל אינו גורם שם נזק, אך במעבר לאוזן הפנימית הוא יכול לגרום בה לדלקת.

ב. כמות החיידקים – מספר החיידקים העלולים לגרום נזק שונה בסוגי חיידקים שונים. יש סוגי חיידקים שדי בחדירה של מספר קטן מהם כדי שייגרם נזק, ויש סוגים שרק מאות או אלפי חיידקים יגרמו נזק. לדוגמה: חיידקים מסוג סטפילוקוקים מצויים בגופם של רוב האנשים באופן תקין, אך במקרה של התרבות מהירה שלהם, הם עלולים לגרום דלקות גרון וזיהומים מקומיים.

יש מקרים שבהם התרבות החיידקים היא כה מהירה, שתגובת מערכת החיסון היא קיצונית ומתבטאת בהפרשת כמויות גדולות של חומרים פעילים. תגובה זו עלולה לפגוע באברים חיוניים, למשל ריאות וכליות.

ג. תוספות מבניות – לחיידקים שונים יש תוספות מבנה, למשל ריסים או קופסיות, (איור טו.2) המאפשרות להם להיות פתוגנים. תוספות כאלו מקשות לפעמים על בליעת החיידקים על ידי תאים בלענים, ולכן הם יכולים להתרבות ולגרום נזק. במקרים אחרים התוספות מאפשרות להיצמד לתאי הגוף המאכסן ובדרך זו נגרם הנזק.

ד. חומרים מזיקים — יש חיידקים המייצרים חומרים המזיקים לגוף, כמו אנזימים או רעלים. יש מקרים, למשל במחלות מעיים הנגרמות על ידי החיידק סלמונלה (Salmonella), שבהם החומר הרעיל מהווה חלק ממרכיבי החיידק, ולאחר שהחיידק מת ומתפרק, נפגעות רקמות הגוף מהחומר הרעיל (איור טו.2).



איור טו.2: תרשים של חלק מהמבנים והמרכיבים המקנים תכונות אלימות לחיידק הסלמונלה

מעניין לדעת!

חיידק טורף

בשנים האחרונות נמצא שבגופם של אנשים שחלו במחלה מסוימת התרבו, בנוסף לגורם המחלה, גם חיידקים מקבוצת הסטרפטוקוקים (Streptococcus Pyogenes A) המכונים גם בשם "חיידק טורף". חיידקים אלו אינם גורמים, בדרך כלל, נזק, אך במקרים נדירים קורה שהחיידק מתרבה במהירות וגורם נזק חמור לרקמות הגוף (אפקט ה"טריפה") עקב הפרשת קבוצת חלבונים החלבונים האלו מתפקדים כ"סופראנטיגנים" — Superantigen "אנטיגן*-על" הגורמים להפעלה מוגברת של תאי מערכת החיסון המתבטא בהפרשת ציטוקינים וחומרים אחרים, נגרם נזק לכלי הדם, ומערכות גוף אחרות. מצב זה עלול להביא לפגיעה באיברים חיוניים, הפגיעה מכונה "קריסת מערכות" ובעקבותיה עלול החולה למות.

הפצת מיקרואורגניזמים גורמי מחלות
מיקרואורגניזמים כאלו נפוצים במקומות שונים: בקרקע, במים, באוויר (כשהם נישאים על גבי גרגירי אבק או טיפות מים), במזון, בבעלי חיים שונים ועוד. יש מחלות המועברות על ידי מגע ישיר עם המקור הנגוע בגורמי המחלה, והמיקרואורגניזמים חודרים לגוף בעיקר דרך פתחי הגוף, ובדרך כלל הם יוצאים דרך אותם פתחים ומופצים. מחלות אחרות מועברות על ידי נשאים (וקטורים) כגון: חרקים, יתושים, פשפשים, קרציות ואחרים. אלה עלולים להעביר מחלות שונות מיצור נגוע ליצור בריא על ידי עקיצה, נשיכה או מגע אחר.

להלן כמה דוגמאות:
מחלות דרכי העיכול יכולות להיגרם על ידי חיידקים, וירוסים, חד-תאיים טפילים, תולעים טפיליות ועוד. גורמי המחלה חודרים, בדרך כלל, כאשר בולעים את גורם המחלה דרך מערכת העיכול. הפצת מחלות מעיים נעשית על ידי מגע ישיר או עקיף בין אדם חולה לאדם בריא. לדוגמה: ידיים שלא נרחצו היטב אחרי השימוש בשירותים הינן מקור להפצת מחלות, מכיוון שהן מזהמות את המזון (ראו פירוט בהמשך בפרק טז).
מחלות דרכי הנשימה נגרמות על ידי חיידקים, וירוסים ומיקרואורגניזמים אחרים. הם חודרים לגוף דרך האף והפה, ובדרך כלל מופצים מאדם חולה לאדם בריא הן על ידי מגע ישיר כמו נשיקה, והן בעקיפין על ידי פיזור גורמי המחלה באוויר: עיטוש ושיעול (איור טו.3). שהות בחדר סגור ובלתי מאוורר בנוכחות גורמי המחלה עלולה להגדיל את סכנת ההידבקות. אצל מעשנים גדל הסיכוי להידבק במחלות של דרכי הנשימה.

* אנטיגן — חומר או תא החודר לגוף וגורם להפעלת המערכת החיסונית נגדו (ראו גם חלק 7).

איור טו.3: הפצת מיקרואורגניזמים על ידי שיעול ועיטוש

מחלות בדרכי השתן והרבייה יכולות להיגרם על ידי חיידקים, וירוסים ומיקרואורגניזמים אחרים. הפצתם נעשית, בדרך כלל, באמצעות מגע ישיר או בעקיפין, לדוגמה: שלפוחית השתן והכליות הן סטריליות באופן תקין, אך הן עלולות להזדהם (בעיקר אצל בנות) על ידי חיידקים המהווים חלק מהמיקרוביוטה הטבעית. לדוגמה החיידק E. coli חי באופן טבעי במעיים ושם הוא אינו גורם נזק, אך אם יגיע לשלפוחית השתן יגרום שם לדלקת. מערכת הרבייה עלולה להזדהם במיקרואורגניזמים בעיקר בעקבות מגע מיני בין נשאים של גורם מחלה לבין בני זוג בריאים. בדרך זו מועברים גורמים למחלות בדרכי הרבייה, כמו חיידקי המחלות זיבה ועגבת ונגיפים כמו ההרפס והאיידס.

טו.3.3. מצב גופו של האדם המאפשר התפתחות מחלות

באדם מצויים מיקרואורגניזמים שונים, ובדרך כלל הוא בריא. כאשר מערכות ההגנה של הגוף פועלות ביעילות הן מונעות התפתחות מצב מחלה (ראו גם חלק 7).

מחלה עלולה לפרוץ בעקבות **הפרה של המאזן הטבעי,** בתנאי שיתרחש צירוף מתאים של אירועים; למשל: חשיפה למיקרואורגניזמים פתוגניים, כאשר גופו של האדם מצוי במצב רגיש ופגיע. יש אנשים הפגיעים יותר למחלות בהשוואה לכלל האוכלוסייה, ביניהם אנשים שרגישותם הטבעית להידבקות גבוהה יחסית, הסיבה לכך לא תמיד ידועה. נתקלים בתופעה זו בחיי היום יום, כאשר אחד מבני הבית חולה וכל האחרים אינם נדבקים ממנו. יש מצבים של רגישות זמנית להידבקות במחלה, כגון: ילדים צעירים הנכנסים למעון חדש או חיילים המתגייסים לצבא, וחולים המאושפזים בבתי חולים. יש תקופות של רגישות מוגברת, כגון תינוקות, קשישים וחולים במחלות ממושכות. רגישות שונה להידבקות במחלה עשויה לנבוע גם מתכונות תורשתיות, המתבטאות בפעילות בלתי תקינה של מערכות ההגנה. הטיפול במקרים של רגישות יתר הוא בשמירה על סביבה סטרילית ושימוש בתרופות המדכאות התרבות חיידקים.

טו.4. "עקרונות קוך" לזיהוי גורם המחלה

כיצד בודקים קיום קשר בין גורם מסוים להופעת מחלה מסוימת?

כיום נראה לנו ברור ומובן כי מיקרואורגניזמים הם הגורמים למחלות זיהומיות רבות מאוד, אך בעבר לא היה ידוע מה הם גורמי המחלות.

פעילות

1. כאשר בא חולה לבדיקה אצל רופא, הרופא צריך לזהות מהי המחלה, ולפי הזיהוי להתאים את הטיפול. הציעו לרופא דרכים שלפיהן יוכל לזהות את גורם המחלה.

השיטה המקובלת להוכחת קשר בין המחלה אל גורם מחלה היא באמצעות ה"עקרונות של קוך", הוא רוברט קוך הזכור לנו מתגליות קודמות. על סמך עבודותיו נוסחו ארבעה עקרונות שנקראו על שמו **"עקרונות קוך"** (או הפוסטולנטים של קוך, איור טו.4). עקרונות אלו משמשים עד היום כדרך המקובלת ביותר לאישור החשד שגורם מסוים הוא האחראי לגרימת מחלה מסוימת באדם ובבעלי חיים (ראו פרק יט: "מחלות חדשות"). יש להדגיש שלא מבצעים את כל שלבי הזיהוי אצל כל חולה בכל מחלה, שלבים אלו מבוצעים בעיקר בשלב המחקר, שבו מנסים לאשר את הקשר בין מחלה לגורם שלה.

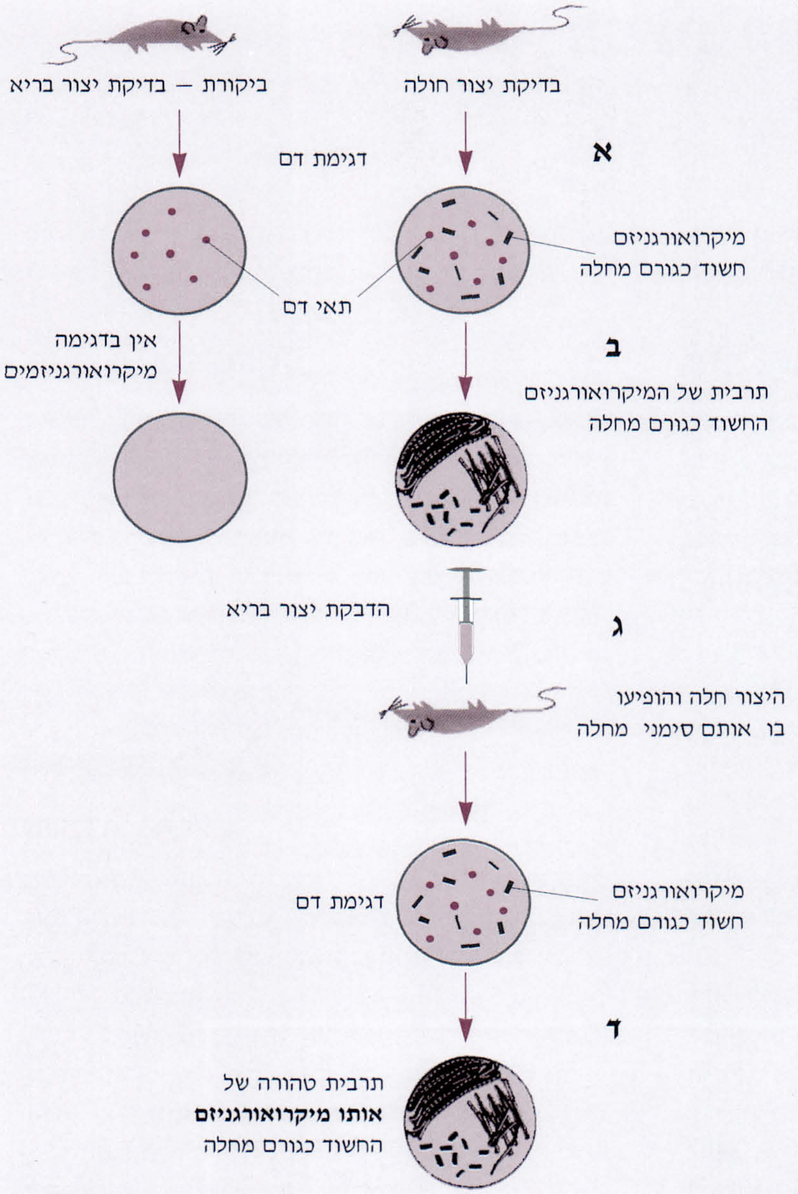
ארבעת העקרונות של קוד:

א. האורגניזם הנחשד כגורם מחלה **יימצא בכל חולה** בזמן המחלה.

ב. יש לבודד את האורגניזם החשוד מן המאכסן ולגדלו מחוץ לגוף המאכסן בתרבית נקייה.

ג. כאשר מזריקים (או מעבירים) את האורגניזם המבודד לבעל חיים בריא (בדרך כלל לחיות מעבדה) תיגרם לו אותה מחלה.

ד. יש לשוב **ולבודד** את האורגניזם מבעל החיים שהודבק באופן מלאכותי, לגדלו בתרבית טהורה ולהוכיח שהוא זהה לאורגניזם שבודד לראשונה.



איור טו.4: בדיקת גורם מחלה על פי עקרונות קוד

ארבעה עקרונות אלה ניתן ליישם לגבי רוב המחלות הזיהומיות הידועות.

פעילות

הניסוח המקורי של העקרון הראשון של קוד (סעיף א) היה כדלקמן:

"האורגניזם הנחשד כגורם מחלה **יימצא בכל חולה** בזמן המחלה, האורגניזם לא יימצא ביצור בריא". כללים אלו נוסחו בימיו של קוד, בראשית הבנת הקשר בין מיקרואורגניזמים למחלות.

1. מה ההבדל בין הנוסח המקורי לנוסח העכשווי?
2. בעקבות לימודך, מדוע לדעתך אין ניסוחו של קוד מתאים במלואו לידוע היום?

פרק טז מניעת מחלות

כיום ידוע כי יש כמה דרכים לצמצום ההידבקות של פרטים ואוכלוסיות במחלות:

טז.1. תזונה נכונה

כאמור למצב הכללי של הגוף יש השלכות ישירות על הסיכוי של גורמי המחלות לחדור ולהתרבות. המזון שאנו אוכלים משפיע, כמובן, על מצב זה. ככל שהמזון מכיל יותר מרכיבים חיוניים, כגון חלבונים וויטמינים, הגוף יוכל לתפקד טוב יותר, ובין השאר גם להתגונן מפני גורמי המחלות. כמו כן יש להקפיד שהמזון עצמו לא יכיל מיקרואורגניזמים שיחדרו עמו לגוף.

טז.2. שמירה על ניקיון והיגיינה*

שמירה קפדנית על ניקיון והיגיינה היא חלק בלתי נפרד מחיינו בבית, במקומות ציבוריים ובמוסדות רפואיים. בחיי היומיום השימוש במים, בסבון ובחומרי חיטוי אחרים מובן מאליו, אך מסתבר, שעד לפני כמאה שנה לא היו מנהגי היגיינה אלו מובנים מאליהם.

מבט היסטורי

מתולדות ההיגיינה

במאה ה-19, עם ההתפתחויות במיקרוביולוגיה, החלו חוקרים שונים, ובעיקר הרופאים שביניהם, לגלות כי ניתן להפחית את סכנת ההידבקות במחלות על ידי שמירה על ניקיון.

להלן מספר ציוני דרך בתולדות ההיגיינה ומניעת המחלות:

1850 – הרופא איגנץ פ. זמלוייס 1865-1818 (I.P. Semmelweis) הבחין במספר תופעות בבית החולים שבו עבד בעיר וינה שבאוסטריה**:

א. שיעור התמותה בקרב נשים יולדות היה גבוה במיוחד. המוות נגרם ממחלה שנקראה "קדחת היולדות", שהגורם לה לא היה ידוע.

ב. רבים מן הרופאים שטיפלו ביולדות הגיעו לחדר היולדות מחדר הפתולוגיה, שם נערכו ניתוחי גוויות. הרופאים לא נהגו לרחוץ ידיים, להחליף בגדים או לנקוט בכל אמצעי חיטוי אחרים. אחוז התמותה של היולדות שטופלו על ידי הרופאים היה גבוה בהשוואה ליולדות שטופלו על ידי מיילדות שלא עסקו בניתוחי מתים.

מסקנתו של זמלוייס הייתה שהרופאים מעבירים את הגורם למחלה ולמוות מן הגוויות ישירות אל היולדות, ולכן הוא חייב את הרופאים לרחוץ את ידיהם בתמיסת כלור לפני הטיפול ביולדות. הרופאים בתחילה התנגדו לכך מאוד, אך בסופו של דבר כתוצאה מנקיטת אמצעי היגיינה פחת מאוד שיעור התמותה של היולדות. כיום ידוע ש"קדחת היולדות" נגרמת על ידי חיידקים.

1867 – המנתח האנגלי יוזף ל. ליסטר 1912-1827 (J.L. Lister) שהכיר את עבודותיו של פסטר הניח, שזיהום בעקבות ניתוח נגרם על ידי חיידקים. ליסטר הראה כי ניתן להפחית משמעותית את שיעורי התמותה והמוות בקרב המנותחים על ידי חיטוי של כלי הניתוח בחומצה. ליסטר הנהיג, בנוסף לחיטוי ידי המנתחים, גם חיטוי של כלי הניתוח, של האזור המיועד לניתוח בגוף החולה ושל התחבושות המיועדות לחבישה.

1884 – רוברט קוך 1910-1843 (R. Koch) נשלח

---

* היגיינה — בעברית גיהות — כללי שמירת הבריאות ומניעת מחלות.

** ראו גם הספר "זעקת האמהות" מאת מ. תומפסון, עידית הוצאת ספרים.

מגרמניה להודו כדי להתחקות אחרי הגורם למחלת הכולירה. זוהי מחלת מעיים קשה, המסתיימת לעתים קרובות במוות. המחלה הגיעה לאירופה מן המזרח הרחוק והפחידה את תושבי אירופה. קוך מצא שהגורם למחלה הוא חיידק, והוא הוכיח את הדבר, באמצעות ארבעת עקרונותיו. קוך נוכח גם לדעת, שהמקור למחלה הוא מי-שתייה מזוהמים, מים עומדים והיגיינה אישית לקויה.

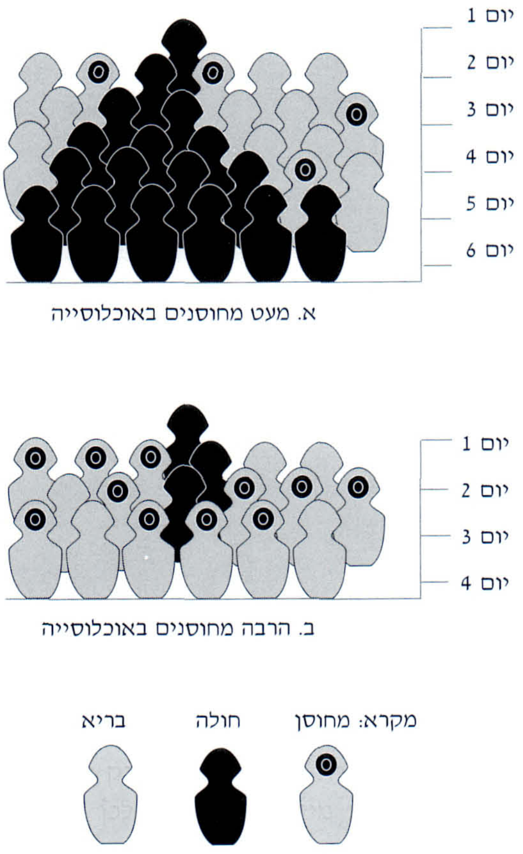
קוך הראה שניתן להפחית במידה רבה את סכנת ההידבקות במחלה הן על ידי שמירה על היגיינה אישית והן על ידי ייבוש מקורות מים וניקוזים, כלומר: **חיסול מוקד ההתפשטות של גורמי המחלה.**

דעתם של חוקרים חלוצים אלו לגבי החשיבות בנקיטת אמצעים כדי לשמור על הניקיון, כלומר שימוש בחומרי חיטוי כגון יוד, כלור, ליזול, חומצות וסבון, התקבלה רק לאחר ויכוחים סוערים ומחלוקות רבות. ההכרה בדבר חשיבות השמירה על הניקיון, חדרה בנוסף לשטח הרפואה גם לתחומים אחרים של חיינו, כגון: פיקוח על מי-השתייה, התקנת מערכות ביוב וטיהור מי-ביוב וכן טיפול מבוקר והיגייני במזון.

טז.3. חיסון מלאכותי

אמצעי נוסף וחשוב ביותר למניעת הידבקות במחלות הוא חיסון מלאכותי, המאפשר לגוף להגיב תגובה מהירה ויעילה נגד גורם מחלה לאחר שהגוף כבר נחשף אליו בעבר. תכונה זו מנוצלת על ידי האדם במתן חיסונים מלאכותיים, אשר מסייעים לגוף להתגונן מפני גורמי מחלה מסוכנים, ובדרך זו נמנעת הידבקות של פרטים ואוכלוסיות שלמות (נושא זה מפורט בהרחבה בחלק 7: מערכות הגנה). איור טז.1 מדגים את השפעת החיסון של אוכלוסיות גדולות. כאשר החיסון ניתן רק לבודדים, הוא לא מונע התפשטות של מחלה באוכלוסייה, אך כאשר מרבית הפרטים (כ-70%) מחוסנים, מתקיים "אפקט העדר", המצמצם את ההידבקות במחלות המועברות מפרט לפרט, גם אצל אותם פרטים שלא חוסנו.

1. השוו בין שני המצבים המתוארים באיור טז.1. התייחסו למספר הנדבקים במחלה בשני המצבים ולמשך תקופת ההידבקות של פרטים נוספים. שימו לב ל**מספר הנדבקים** ול**משך הזמן** שהאוכלוסייה ממשיכה להידבק, כאשר מרבית האוכלוסייה לא מחוסנת (איור טז.1.א), וכאשר מרבית האוכלוסייה מחוסנת (איור טז.1.ב).
2. לפי איור טז.1, האם כדאי לחסן את כל האוכלוסייה? מה יקרה אם רק מחצית האוכלוסייה תחוסן?



איור טז.1: הדגמה של השפעת "אפקט העדר" על היחס בין חולים לבין בריאים באוכלוסייה

טז.4. חיסול מוקדי התפשטות של גורמי מחלות

בעקבות הנאמר לעיל מובן, כי חיסול מוקדים שבהם מתקיימים גורמי מחלות פעילים הוא חיוני למניעת מגיפות. לדוגמה, עם ראשית ההתיישבות החלוצית בארץ בסוף במאה ה-19 ועד למחצית הראשונה של המאה ה-20, הייתה המלריה, קדחת, מחלה נפוצה מאוד שגרמה סבל רב ומוות, בעיקר לחלוצים שהתיישבו באזורי ביצות, כמו אזור חדרה, עמק יזרעאל ועמק החולה. כאשר יובשו הביצות נפגע בית הגידול של יתושי האנופלס בארץ, המפיצים את גורם המחלה. בעקבות זאת נפסקה התחלואה במלריה בארץ, דבר שהקל על התושבים המקומיים ואיפשר את פיתוח ההתיישבות באזורים אלו*. חשוב לציין כי בארצות רבות בעולם, בעיקר באזורים טרופיים, המלריה היא עדיין אחת המחלות הנפוצות והקשות ביותר.

חשוב לדעת!

מלריה (MALARIA)

מחלת המלריה נגרמת על ידי פלסמודיום** החי כטפיל, אשר האדם הוא היונק העיקרי המאכסן אותו. יתוש ממין אנופלס (Anopheles) משמש כנשא (וקטור), המעביר את הטפיל מאדם לאדם. מחזור החיים של הפלסמודיום כולל כמה שלבים, מיניים ואל מיניים, חלקם בגוף האדם וחלקם בנקבת היתוש, כמתואר באיור טז.2.

שלבים במחזור החיים של הפלסמודיום (מספר הסעיפים תואם את המספור באיור טז.2):

1. נקבת היתוש עוקצת אדם נגוע במחלה, ויחד עם דמו עוברים למערכת העיכול שלה תאי רבייה של הפלסמודיום.
2. בגוף היתושה מתלכדים תאי הרבייה של הפלסמודיום ויוצרים זיגוטה הנודדת לבלוטות הרוק של היתושה.
3. הזיגוטה מתחלקת לתאים אל-מיניים העוברים לקיבת היתושה.
4. בעת העקיצה היתושה מחדירה את תאי הטפיל **לדמו של אדם אחר (בריא)**.
5. תאי הטפיל מגיעים לכבד, ושם הם מתפתחים לתאי ענק המתחלקים לתאים קטנים.
6. תאי הטפיל חודרים לתאי דם אדומים של האדם ומתרבים בתוכם.
7. בשלב מסוים מתפוצצים תאי הדם האדומים ומהם משתחררים תאי הרבייה של הטפיל לדם.

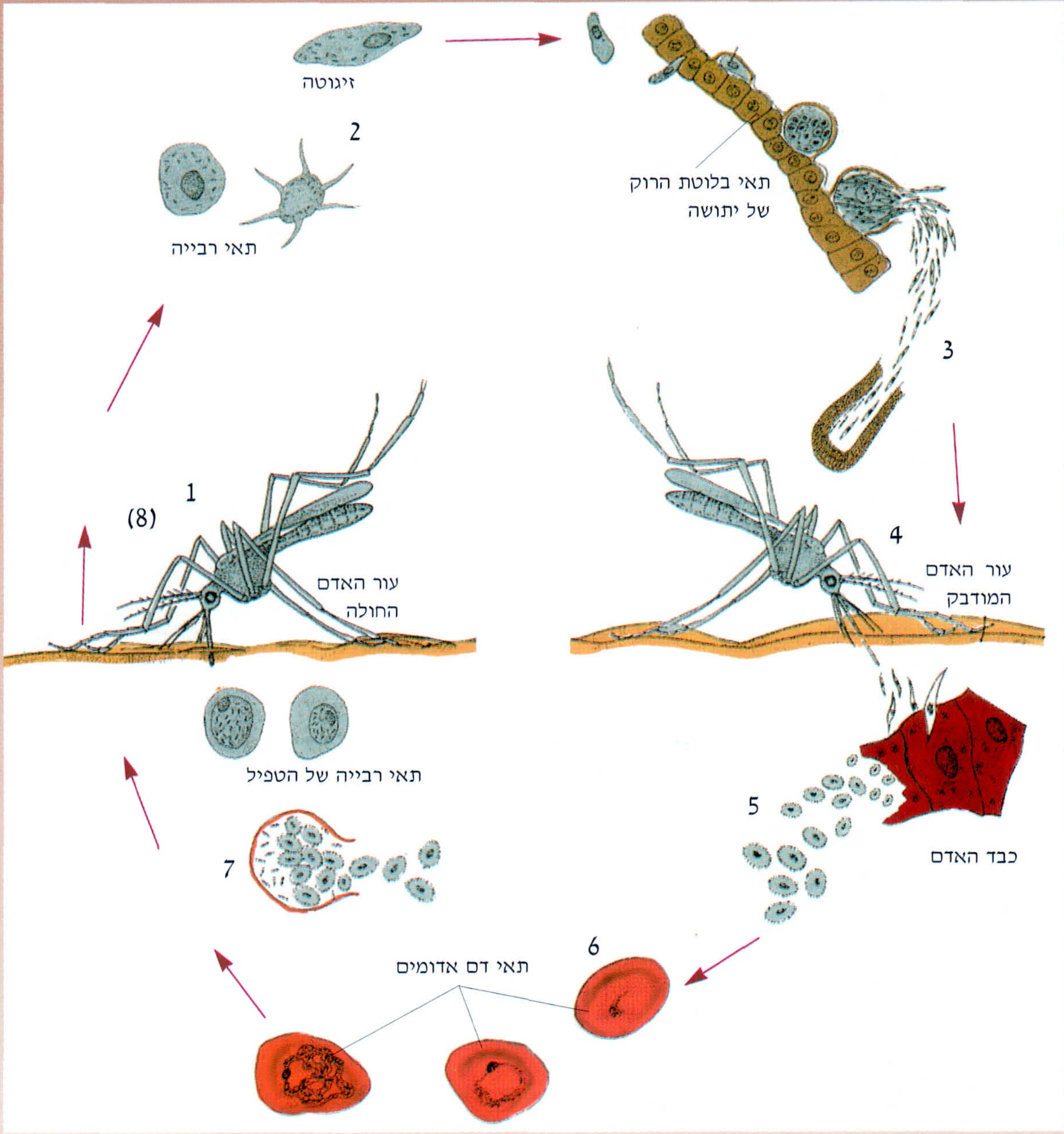
שימו לב: השלבים המתוארים בסעיפים 7-6 יכולים לחזור פעמים רבות, זהו השלב שבו עולה חומו של החולה והוא נתקף צמרמורת המאפיינת את מחלת הקדחת.

8. נקבת יתוש עוקצת... וחוזר (חס ו) חלילה (לשלב 1).

---

* על אודות המלחמה במלריה (קדחת) בארץ אפשר לקרוא, בין השאר, בספר "גיא אוני" מאת שולמית לפיד.

** **פלסמודיום** (Plasmodium), הוא יצור חד-תאי ממחלקת הנבגוניות (Sporozoa), שהיא חלק ממערכת החד-תאיים – פרוטוזואה (Protozoa) ראו גם: חלק 1 הרחבה ב.7.



איור טז.2: מחזור החיים של פלסמודיום הטפיל הגורם למחלת המלריה

טפיל המלריה נפוץ כיום במקומות רבים בעולם, בעיקר בארצות מתפתחות בעלות אקלים משווני, באפריקה ובדרום מזרח אסיה. מחלת המלריה גורמת סבל רב הנובע מעלייה חדה בחום הגוף המלווה בצמרמורות. במחלה נגרמים נזקים לכבד, לתאי הדם האדומים ולמערכות נוספות בגוף והיא מסתיימת במקרים רבים במות החולה. כיום נגועים במלריה כמאה מיליון בני אדם, ויותר ממיליון אנשים מתים ממנה בכל שנה. המלריה מהווה אחד מגורמי התמותה העיקריים בעולם.

ריפוי ומניעה

תושבי האזורים הנגועים במלריה מכירים כבר מאות שנים את התרופה כינין שהופקה באופן מקורי מעץ הערבה. כיום קיימות תרופות נוספות שבחלקן מבוססות על הרכב הכינין, המשמשות לריפוי חולים ואף מפחיתות את סכנת ההידבקות והן מומלצות לאנשים הנוסעים לאזורים נגועים במחלה.

במעבדות רבות בעולם נערכים ניסויים להכנת תרכיב חיסון יעיל נגד הטפיל, אך עד כה לא נמצא תכשיר מתאים לכך.

בין הבעיות בריפוי המלריה:

– התרבות מהירה של טפילים עמידים כנגד התרופות, (דומה במידה מסוימת למתרחש בהופעת עמידות של חיידקים נגד תרופות אנטיביוטיות).

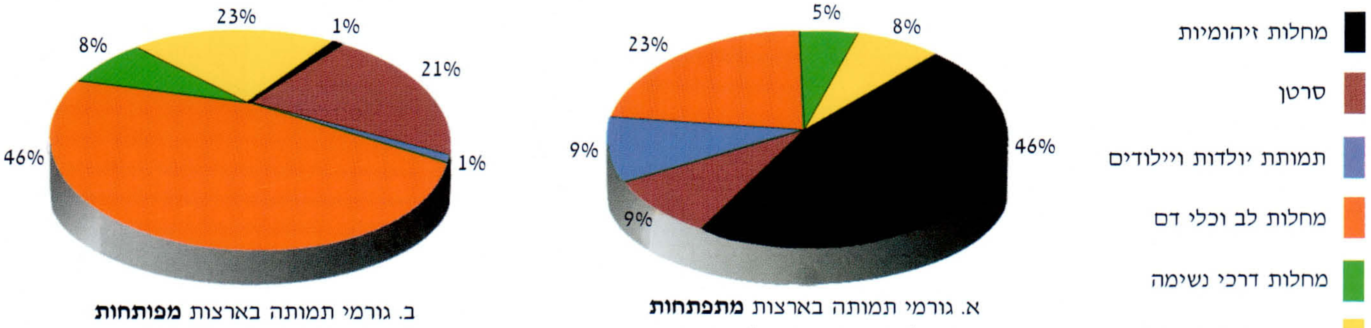
– התפתחות של זנים אלימים במיוחד הגורמים למחלה קשה ולתמותה רבה בקרב הנדבקים בה.

אמצעי למניעת תפוצת טפיל המלריה הוא הכחדת יתושי האנופלס, בעיקר באזורי הדגירה שלהם. בעבר רווח השימוש בחומר DDT שפגע באופן יעיל באוכלוסיית היתושים, ואף עורר תקווה שניתן יהיה לחסל באמצעותו את המחלה. אך התברר שלאחר כמה שנים התרבו יתושים שהיו עמידים נגד החומר, כמו כן הסתבר שלשימוש ב-DDT ובחומרי הדברה אחרים יש תוצאות לוואי סביבתיות קשות ביותר, למשל פגיעה בצאצאים של בעלי חיים שונים (ראו גם פרק יח).

הדרכים העיקריות לצמצום תפוצת היתוש הן ניקוז המים והדברה ביולוגית במקווי מים עומדים שבהם מתפתחים זחלי יתושים, אך טיפול יעיל דורש השקעת משאבים רבים. כיום אין בארץ סכנה מיידית להתפשטות מחודשת של המחלה, אף שיש תיירים החוזרים מארצות נגועות ונושאים עמם את הטפיל (ראו גם: מבוא ופרק יט).

טז.5. מבט מסכם

שימוש באמצעים מגוונים לשמירה על פרטים ואוכלוסיות הביא להפחתת סכנות הזיהום על ידי חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים ולהקטנה משמעותית של הופעת מחלות זיהומיות ומגיפות באותן ארצות המשקיעות משאבים בתשתיות ובחינוך להיגיינה. יש לציין כי בארצות המכונות מתפתחות, שאוכלוסייתן מהווה כ-75% מאוכלוסיית כדור הארץ, אין הקפדה מספקת על כללי ההיגיינה, ועדיין קיימת בהן תמותה רבה של תושבים מקומיים ממחלות זיהומיות, כמו מלריה, צהבת נגיפית ועוד (איור טז.3). שכיחות גורמי המחלות באזורים אלו מהווה סכנה למבקרים בהם, ולכן יש להקפיד לקבל חיסונים מתאימים, להצטייד בתרופות ולשמור על כללי זהירות כגון: להימנע מאכילת מזון ומשתייה של מים לא בדוקים ומרחצה במקומות העלולים להיות מזוהמים בגורמי מחלות.



א. גורמי תמותה בארצות **מתפתחות**
(40 מיליון מתוך כ-4 מיליארד בני אדם)

ב. גורמי תמותה בארצות **מפותחות**
(12 מיליון מתוך כ-2 מיליארד בני אדם)

איור טז.3: הגורמים העיקריים לתמותה בשנה, בארצות מתפתחות ומפותחות, בסוף המאה העשרים.
מתוך סך הכל אוכלוסייה של כ-6 מיליארד בני אדם, מתוכם כשני שליש הם תושבי ארצות מתפתחות.

אם נשווה, על פי איור טז.3, את התפלגות גורמי התמותה בין ארצות מתפתחות לבין ארצות מפותחות, נמצא הבדלים גדולים ביותר בשיעור המתים בכל שנה מהגורמים השונים. אחד ההבדלים הבולטים ביותר הוא בתמותה הנגרמת ממחלות זיהומיות. בארצות המפותחות נפטרים בשנה כ-12 מיליון בני אדם, מתוכם כ-1% מתים ממחלות זיהומיות, שהם כ-120,000 בני אדם. ואילו בארצות המתפתחות נפטרים בשנה כ-40 מיליון, מתוכם מתים ממחלות זיהומיות כ-46%, שהם כ-19 מיליון אנשים בשנה!

פעילות

השוו את הגורמים לתמותה בארצות מפותחות לעומת הגורמים בארצות מתפתחות:

1. באילו גורמים ניכר הבדל גדול במיוחד? נסו לשער מדוע ההבדל העיקרי הוא דווקא בגורמים אלו.
2. הציעו מה ניתן לעשות במדינות מתפתחות כדי להקטין את התמותה ממחלות זיהומיות, וכדי להקטין את התמותה של יולדות ויילודים.
3. כיצד, לדעתכם, משפיע ההבדל בין גורמי התמותה השונים על תוחלת החיים של תושבי הארצות המתפתחות לעומת תוחלת החיים של תושבי הארצות המפותחות? בתשובתכם התייחסו לגורמי תמותה שונים, ונסו להעריך את גיל הנפטרים מגורמים אלו.

פרק יז

ריפוי מחלות זיהומיות

ריפוי מחלות שונה ממניעת מחלות בכך שבתהליך הריפוי מנסים להתמודד עם גורמי המחלות **לאחר שכבר חדרו** לגוף והם עשויים לגרום לו נזק.

יז.1. ריפוי מחלות זיהומיות באמצעות תרופות

שימוש בתרופות שונות ידוע ברפואה העממית כבר דורות רבים: עשבי מרפא, קליפת עצים, חלקי בעלי חיים ועוד שימשו כאמצעי מרפא. הגישה המסורתית לחיפוש אחרי אמצעי מרפא שונים רווחה עד למחצית השנייה של המאה ה-19, היא הייתה אקראית והתבססה על ניסיון חיים, מסורת ו"מזל" בלבד. רק לאחר מכן הוחל בבדיקה שיטתית של חומרים שונים והתאמתם כתרופות, מקצת אמצעים אלו מנוצלים גם היום בצורתם המקורית. בתקופה המודרנית התפתחה תעשייה של הפקת חומרי מרפא שנמצאו יעילים במיוחד. בתעשייה מפיקים תרופות בכמה דרכים:

– **הפקה של חומרים שמקורם מן הטבע** צמחים, פטריות וכדומה. לדוגמה: הכינין הנמצא בקליפות עצי ערבה משמש עד היום כתרופה נגד מלריה.

– **חיקוי מלאכותי של החומרים הפעילים** שמקורם בצמחים ובפטריות, לדוגמה הפניצילין (ראו בהמשך הפרק ובחלק 4: ביוטכנולוגיה).

– **תרכובות מלאכותיות-סינתטיות** שנמצאו יעילות כאמצעי מרפא, למשל תרופות שונות למחלות הסרטן.

יז.2. שיקולים לשימוש בחומרים כתרופות

פאול אהרליך 1915-1854 (P. Ehrlich) היה מדען יהודי בגרמניה שנמנה עם החלוצים שחיפשו בשיטתיות חומרים כימיים הפועלים נגד גורמי מחלה. התנאי הבסיסי של ארליך לשימוש בחומר כתרופה היה ש**החומר יפעל נגד גורם המחלה, אך לא יגרום נזק לחולה.**

ארליך וחוקרים אחרים החלו בחיפוש שיטתי אחר חומרים שיקיימו תנאי בסיסי זה. תנאי זה אינו מתקיים תמיד במלואו, וכמעט כל תרופה עלולה לגרום לתופעות לוואי שונות בעקבות השימוש בה. לדוגמה: "סלוורסן", התרופה שפיתח ארליך נגד מחלת העגבת* היא תרכובת המכילה ארסן. פעולתה יעילה מאוד נגד החיידקים הגורמים למחלה, אך היא גורמת לתופעות לוואי כמו הרגשה כללית רעה מאוד וסימני הרעלה. למרות זאת, מכיוון שבתקופתו של אהרליך הייתה זו התרופה היחידה נגד מחלה קשה זו, המשיכו להשתמש בה עד לתקופה שבה נמצאה התרופה האנטיביוטית – פניצילין (ראו בהמשך). כיום נעשים מאמצים רבים לפיתוח תרופות שיפעלו באתרים ייחודיים בגוף כדי לצמצם במידת האפשר את ההשפעות השליליות של התרופה.

תנאים נוספים שצריכים להתקיים כאשר מחפשים חומרים לפיתוח תרופות:

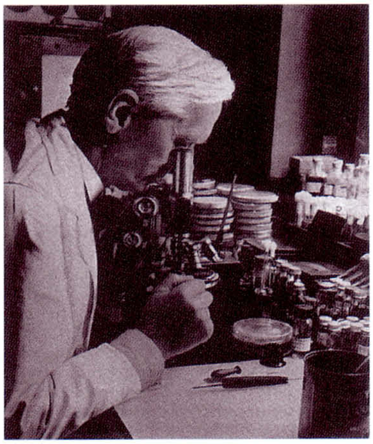
– יכולתו של הגוף לספוג ולקלוט את התרופה כך שתפעל ביעילות. יש חומרים הפועלים על חיידקים מסוימים במבחנה, אך לא בגוף האדם, ולכן כמובן אינם מתאימים לשמש כתרופות.

– שיקול כלכלי, מחיר התרופה מהווה שיקול חשוב באפשרות לפתחה ולהשתמש בה.

* עגבת – מחלה קשה המועברת במגע מיני ופוגעת תחילה בעור. בחלק מן המקרים מתרחשת החלמה ספונטנית, אך בכמחצית המקרים נפגעים מערכת העצבים ומוחו של החולה. הגורם לעגבת הוא החיידק Treponema pallidum צורתו סלילנית, וניתן להבחין בו במיקרוסקופ האור בשיטות מיוחדות. זיהוי החיידק נעשה בעיקר בשיטות אימונולוגיות (ראו חלק 7). המחלה הייתה נפוצה באירופה במאות הקודמות, וכיום היא עדיין נפוצה באפריקה, אף שניתן לרפאה.

יז.3. גילוי תרופות נגד חיידקים

במאה העשרים התחוללו פריצות דרך משמעותיות בגילוי ובפיתוח תרופות נגד חיידקים:



אלכסנדר פלמינג במעבדתו

מבט היסטורי

יז.1.3. גילוי תרופות הסולפה

תרופות הסולפה הן קבוצה של חומרים כימיים הנגזרים ממולקולה של סולפניל-אמיד (איור יז.1).

איור יז.1: מולקולה של סולפניל-אמיד

בשנת 1932 נמצא לראשונה סולפניל-אמיד בחומר צבע (פרונטוזיל) ששימש במעבדות כחומר לצביעת חיידקים. הסתבר, שהצבע יעיל מאוד גם כקוטל חיידקים במבחנה וגם כאשר מזריקים אותו לגופם של בעלי חיים נגועים בחיידקים. החומר פוגע בעיקר בחיידקים "גראם-חיוביים", כמו סטרפטוקוקים, כאשר הוא פוגע בפעילותו של אנזים מסוים בחיידק. מחומר מוצא זה פותחו תרופות סולפה שונות. השימוש בתרופות סולפה הביא להצלת חולים רבים, בעיקר במקרים של הרעלות דם ובדלקות ריאה, אלא שבעקבות השימוש בתרופות הסולפה מתגלות לפעמים תופעות לוואי של פגיעה בכליות, לכן השימוש בהן אינו נפוץ כל כך בימינו.

יז.2.3. גילוי התרופות האנטיביוטיות

אנטיביוטיקה* (Antibiotic; Anti=נגד, bio=חיים) חומרים הנוצרים במיקרואורגניזמים ופועלים נגד חיידקים.

כיום הורחבה ההגדרה לאנטיביוטיקה ויש המכנים את כלל החומרים הנוצרים ביצור אחד ופוגעים ביצור אחר חומרים אנטיביוטיים (ראו גם איור יז.2).

פניצילין הייתה התרופה האנטיביוטית הראשונה שהתגלתה ב-1929 על ידי החוקר האנגלי אלכסנדר פלמינג (ראו חלק 4: מיקרוביולוגיה והאדם — ביוטכנולוגיה). פלמינג הצליח להפיק כמויות זעירות של חומר שהוא קרא לו פניצילין, על שם הפטרייה שממנה הוא הופק. פלמינג הוכיח שניתן לרפא בעזרת הפניצילין מחלות הנגרמות על ידי חיידקים.

בשנות ה-40 למדו החוקרים פלורי וחן (Florey and Chain) להפיק את הפניצילין בכמויות מסחריות תחילה בבריטניה ואחר כך בארה"ב. השפעתו המהפכנית של הפנצילין על הרפואה באה לידי ביטוי במלחמת העולם השנייה. חולים ופצועים רבים, שעד אז לא הייתה תקווה לחייהם, ניצלו הודות לפעולתו המהירה והיעילה.

* אנטיביוטיקה — יש המכלילים את החומרים האנטיביוטיים במסגרת רחבה יותר, של חומרים אנטימיקרוביאליים (Antimicrobial agents), הכוללים גם חומרים הפועלים נגד פטריות, ומעט חומרים הפועלים נגד נגיפים.

כיצד פועל הפניצילין?

הפניצילין פוגע באחד האנזימים המשתתפים ביצירת אחד החומרים המהווים מרכיב חיוני בדופן של חיידקים "גראם-חיוביים" — פפטידוגליקן. בנוכחות פניצילין נוצרים בזמן התחלקות התאים תאי חיידקים חסרי דופן. בדרך כלל ריכוז המומסים בתא החיידק גבוה מזה שבסביבה, לכן מים נכנסים לתא בתהליך האוסמוזה. תא חסר דופן יתפוצץ בעקבות כניסת מים רבים, ואילו בתא שיש לו דופן מונע הלחץ החיצוני של הדופן את התפוצצותו, בדומה למתרחש בתא צמח. מכיוון שתאים של בעלי חיים, כולל תאי האדם, הם חסרי דופן, הפניצילין לא יפגע בהם. הפניצילין ממלא אפוא את התנאי הראשון של אהרליך, כלומר: זהו חומר הפוגע באופן בררני בחיידק ולא באדם. למעשה גם כאן התנאי של אהרליך לא מתקיים במלואו, מאחר שיש שיעור קטן של אנשים הרגישים לפנצילין, ואצלם נגרמות בהשפעתו תגובות אלרגיות. כלומר במקרים אלו החומר אכן מזיק לגוף. בעקבות גילוי הפניצילין נמצאו חומרים אנטיביוטיים נוספים כמו אקטינומיצין, כלורמפניקול ועוד שמשתמשים בהם גם כיום. כיום מחפשים החוקרים חומרים בעלי פעילות אנטיביוטית הן ממקורות טבעיים והן מתרכובות מלאכותיות.

איור יז.2: דיסקיות נייר טבולות בחומר אנטיביוטי בריכוזים שונים, על גבי מצע מזון לגידול חיידקים.

שימו לב לאיזור השקוף הנוצר סביב הדיסקיות. באזור זה לא התפתחו חיידקים. גודל האזור השקוף מושפע מריכוז האנטיביוטיקה בדיסקית.

המשותף לכל החומרים האנטיביוטיים:

א. חומרים אנטיביוטיים הם חומרים הנוצרים בגוף של יצור חי מסוים ובכוחם לפגוע ולהשמיד יצורים חיים אחרים. חומרים אנטיביוטיים נוצרים בעיקר על ידי חיידקים ופטריות. חלק מן החומרים האנטיביוטים שמקורם באורגניזמים מיוצרים היום באמצעים מלאכותיים.

ב. חומרים אנטיביוטיים מפריעים לחילוף חומרים תקין של תאי חיידקים, בלי שיפריעו, בדרך כלל, לפעולה התקינה של תאים אאוקריוטים ובלי שיפגעו בהתרבותם של נגיפים.

ג. מבנה כימי: חומרים אנטיביוטיים הם חומרים אורגניים השונים זה מזה. רובם מורכבים ממולקולות קטנות יחסית.

ד. ריפוי מלא של חולה המקבל תרופה אנטיביוטית יוכל להתרחש רק כאשר גם מערכת ההגנה תהיה פעילה ותשלים את פעולת האנטיביוטיקה. למשל אצל חולים במחלת האיידס נפגעה מערכת החיסון, והם נוטים לחלות במחלות זיהומיות שונות אשר גם הטיפול באנטיביוטיקה אינו יעיל לגביהם.

יז.4. סוגים שונים של תרופות אנטיביוטיות

אנו מבחינים בארבע קבוצות עיקריות של חומרים אנטיביוטיים על פי האופן שבו הם פוגעים בתאי החיידקים. בחרנו בכמה דוגמאות כדי להדגים את ייחודיות הפעולה של החומרים האנטיביוטייים ללא פירוט של מנגנוני הפעולה המדויקים שלהם (ראו טבלה יז.1).

פעולתם הבררנית של חומרים אנטיביוטיים מתקיימת במקרים רבים, אך למרות זאת יש תרופות אנטיביוטיות היכולות לגרום נזק מסוים גם לאדם. בכל טיפול על הרופא לשקול את הנזק הנגרם לאדם מן המחלה לעומת הנזק העלול להיגרם מהטיפול.

טבלה יז.1: חומרים אנטיביוטיים שונים ואתרי הפגיעה שלהם בחיידקים

סוג הפגיעה	סוגי אנטיביוטיקה	החיידקים הנפגעים	הערות
עיכוב יצירת דופן חיידק	פניצילין, בציטרטין	רוב החיידקים שהם "גראם חיוביים"	לתאי בעלי חיים אין דופן ולכן אינם נפגעים.
עיכוב יצירת חלבונים על ידי התקשרות ל-RNA האחראי על יצירתם	כלורמפניקול אריתרומיצין טטרציקלינים (תרופות אנטיביוטיות רחבות פעולה)	חיידקים "גראם חיוביים" ו"גראם שליליים"	מבנה ה-RNA של בעלי החיים שונה במידה מסוימת מזה של חיידקים, לכן החומרים האנטיביוטיים אינם נקשרים אליו.
עיכוב יצירת DNA	אקטינומיצין	חיידקים "גראם חיוביים" בעיקר במערכת השתן	שימוש במחקר, מנוצל כתרופה לעתים רחוקות בלבד.
הפרעות בפעילות תקינה של קרום התא	פולימיקסין	חיידקים "גראם שליליים" ופטריות	מנוצל כתרופה לעתים רחוקות, משום שעלול לפגוע גם בקרומי תאים של בעלי חיים.

פעילות

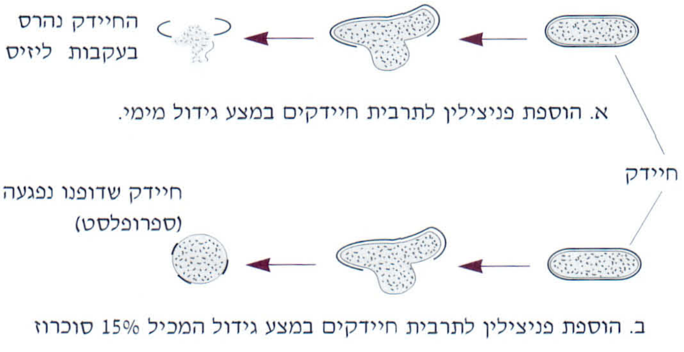
1. מה סוג הפגיעה הנגרמת לחיידקים בהשפעת פניצילין? היעזרו בטבלה יז.1.
2. איור יז.3 מתאר ניסוי:
   - נתונות שתי תרביות א' ו-ב' של חיידקים הרגישים לפניצילין.
   - התרביות נמצאות בשלב הלוגריתמי של הגידול.
   - לשתי התרביות הוסיפו פניצילין.

תרבית א' נמצאת במצע הגידול הרגיל (מצע מימי).
תרבית ב' נמצאת במצע המכיל 15% סוכרוז, זהו ריכוז גבוה יותר מריכוז המומסים בתאי החיידקים.

א. על פי תוצאות הניסוי המתוארות באיור, תארו מה קרה לתאים בשתי הקבוצות.

ב. הסבירו מדוע התקבלו תוצאות אלו בשני הטיפולים.

ג. בעקבות תוצאות הניסוי, הסבירו מהי חשיבות הדופן לקיום החיידקים.



איור יז.3: הוספת פניצילין לתרביות חיידקים

ד. הציעו בקרה נוספת לניסוי שתבטא את חשיבות הדופן.

3. עיינו בטבלה יז.1 והסבירו מדוע לא ניתן לרפא מחלות נגיפיות באמצעות חומרים אנטיביוטיים. (היעזרו בחלק 5: נגיפים).

יז.5. סיכום

- ריפוי מחלות זיהומיות משמעותו פגיעה באוכלוסיית פתוגנים לאחר חדירתם לגוף, וצמצום הנזק שהם גורמים לו.
- הדרך המקובלת לריפוי היא באמצעות תרופות.
- כתרופות משתמשים בתרכובות שמקורן באורגניזמים או בתרכובות מלאכותיות. התרופות צריכות להיות בעלות השפעה על הפתוגנים ושפגיעתן בגוף המטופל תהיה מזערית.
- גילוי תרופות הסולפה והתרופות האנטיביוטיות הביא לשיפור ניכר ביכולת לפגוע באופן ייחודי בפתוגנים גורמי המחלות הזיהומיות.
- מוכרות היום קבוצות שונות של תרופות אנטיביוטיות הגורמות לפגיעה במנגנונים שונים של הפתוגנים.
- יש צורך בחיפוש מתמיד של תרכובות שישמשו כתרופות יעילות נגד גורמי מחלות מוכרים וכן נגד גורמים חדשים המתפתחים כל הזמן.

פרק יח

עמידות מיקרואורגניזמים לתרופות

יח.1. אנטיביוטיקה - אליה וקוץ בה?

בשנות הארבעים והחמישים של המאה העשרים, כאשר החל השימוש הנרחב בתרופות אנטיביוטיות, חשבו שנמצא הפתרון לכל המחלות הנגרמות על ידי החיידקים. אך במשך הזמן התברר שהתרופות אמנם קוטלות את החיידקים הרגישים לתרופות, אך מצד שני **הן מהוות גורם ברירני* המאפשר התפשטות של יצורים שאינם רגישים לתרופות אלה ושל זנים עמידים לתרופות.**

אחת הסיבות החשובות לערעור המאזן הטבעי של אוכלוסיית המיקרואורגניזמים בגוף היא שימוש מופרז ולא תמיד מבוקר בתרופות, בעיקר תרופות אנטיביוטיות. השימוש בתרופות מביא להתרבותם של אורגניזמים משתי קבוצות אלו:

א. אורגניזמים "לא רגישים"

יצורים בעלי מבנה ותכונות שהתרופה **אינה משפיעה עליהם.**

למשל אורגניזמים בעלי תאים ללא דופן אינם מושפעים מתרופה הפוגעת ביצירת דופן התא.

עידוד הצמיחה של אורגניזמים "לא רגישים" - בעקבות מתן התרופה מתים חיידקים ומיקרואורגניזמים הרגישים לתרופה. תמותה זאת מקטינה את התחרות על מקורות המחיה, וכתוצאה מכך מתרבים יצורים אחרים, שאינם רגישים לתרופה. זוהי למעשה ברירה מלאכותית.

לדוגמה: יש מקרים שבהם חולים מקבלים תרופה אנטיביוטית במשך זמן ממושך נגד חיידק מסוים. עקב הטיפול, בהיעדר תחרות עם החיידקים, נוצרים תנאים המאפשרים התרבות של מיקרואורגניזמים אחרים.

ב. אורגניזמים "עמידים"

אורגניזמים שהיו בעלי תכונות המושפעות מהתרופה, אך בעקבות **שינוי בתכונותיהם הם הפכו לעמידים**, ובעקבות זאת הם לא נפגעים מן התרופה (כיצד מתרחש השינוי בתכונות — ראו בהמשך).

עידוד התרבות של זנים עמידים — בעקבות מתן תרופה מתים זני החיידקים הרגישים לתרופה, והזנים העמידים לה מתרבים. חשוב להדגיש כי **תכונת העמידות של הזנים העמידים נוצרת באופן אקראי** (ראו הרחבה: היבט גנטי בהמשך) בעקבות שינוי **מקרי** בהרכב החומר התורשתי הקובע את התכונה. **תכונת העמידות לא נוצרת בהשפעת התרופה**, התרופה מהווה רק **גורם ברירני**, מאחר שבנוכחות התרופה יש יתרון אקולוגי לחיידקים העמידים ורק הם שורדים, ואילו החיידקים הרגישים, שאין להם את תכונת העמידות, מתים בהשפעת התרופה.

כמה מהבעיות המתעוררות בעקבות ריבוי אורגניזמים עמידים הן אלו:

— צמצום במספר התרופות היעילות שבעקבותיו נגרם קושי בריפוי מחלות הנגרמות על ידי המיקרואורגניזמים העמידים.

— ערעור המאזן הטבעי של אוכלוסיות המיקרואורגניזמים בגוף ובסביבה.

יח.2. כיצד מתבטאות תכונות העמידות של מיקרואורגניזם?

העמידות של חיידקים נגד חומרים אנטיביוטיים מתבטאת באופנים שונים, על פי השינוי שחל בתא באתר הפעילות של התרופה (ראו טבלה יז.1). להלן כמה דוגמאות:

* ברירה טבעית — תהליך שבו פרטים בעלי תכונות תורשתיות המותאמות לסביבה מעמידים יותר צאצאים מאשר פרטים בעלי תכונות תורשתיות המתאימות פחות לסביבה. בעקבות זאת גדלה באוכלוסייה שכיחות התכונות הגנטיות המקנות התאמה לסביבה. מידע נוסף על תהליכי ברירה טבעית ניתן למצוא בספרי אקולוגיה ואבולוציה.

ייצור אנזימים — תאי חיידקים מסוימים מייצרים אנזימים המנטרלים את פעולת התרופה. למשל: חיידקים המייצרים פניצילינאז, אנזים המפרק פניצילין, חיידקים כאלה עמידים לפניצילין.

שינויים בקרום — יש תאי חיידקים שבקרום התא שלהם חלים שינויים בתכונות החדירות. כתוצאה מכך לא מתאפשרת חדירת מולקולות של חומרים אנטיביוטיים.

שינוי במטבוליזם — חומרים אנטיביוטיים מסוימים פוגעים בשלב מסוים ביצירת חלבונים. בתאים המגלים עמידות לחומרים אלו נוצר שלב חלופי ביצירת החלבונים, העוקף את השלב הפגוע. במצב זה ממשיכה יצירת חלבונים סדירה גם בנוכחות החומרים האנטיביוטיים.

הפעלת משאבה — המוציאה את החומרים האנטיביוטיים אל מחוץ לתא.

התכונות החדשות של החיידקים המתקבלות בעקבות השינוי בחומר התורשתי מתבטאות רק בתנאים מתאימים, וכך תכונת העמידות לתרופה תתבטא רק בנוכחות אותה תרופה.

מעניין לדעת!

עמידות למספר סוגי אנטיביוטיקה בו-זמנית התגלתה לראשונה ביפן. ב-1956 פרצה ביפן מגפת דיזנטריה, מחלת מעיים קשה. התברר שהחיידק שגרם לדיזנטריה הוא החיידק שיגלה (Shigella). עד אז נהגו לרפא את המחלה באמצעות סוגים מסוימים של תרופות אנטיביוטיות, אך התברר שזן החיידק שגרם למחלה עמיד לארבעה סוגים של חומרים אנטיביוטיים.

מדענים חיפשו הסבר לתופעה זו, האם ייתכן שעמידות כזו מוקנית על ידי מוטציה?

החישובים הבודקים את ההסתברות להיווצרות מוטציות שונות המקנות עמידות לארבעה סוגי אנטיביוטיקה בו-זמנית היא נמוכה ביותר (ראו בהמשך).

— האם גורם העמידות עובר מתא לתא?

כאשר ערבבו זן חיידק עמיד לחומרים האנטיביוטיים עם זן הרגיש להם, נמצא שהזנים הרגישים הפכו להיות עמידים לחומרים האנטיביוטיים. במשך הזמן התברר, שתכונות העמידות נמצאות על גבי פלסמידים, והם מועברים מחיידק לחיידק כאשר נוצר מגע ביניהם (ראו הרחבה יח.3: היבט גנטי).

יח.3. הרחבה: כיצד מוקנית העמידות לתאי החיידקים - היבט גנטי

זני חיידקים עמידים הם חיידקים שבמהלך התרבותם התרחשו בתאים שלהם שינויים במטען התורשתי, ואלו מקנים לחיידקים תכונות חדשות. עמידות החיידקים יכולה להיגרם בשתי דרכים:

א. מוטציה — שינוי אקראי ב-DNA המרכיב את כרומוזום החיידק. מוטציות מתרחשות כל הזמן בעת חלוקות התא, אך במקרים רבים הן אינן באות לידי ביטוי בתכונות התא. רק במקרים מסוימים המוטציה מתרחשת באתר בעל השפעה על תכונות. במקרה כזה אם השינוי בתכונה הוא כזה המקנה עמידות, העמידות תבוא לידי ביטוי כאשר ייחשף התא לחומר שכלפיו נוצרה העמידות.

ב. העברת קטע DNA זר — המעביר תכונות חדשות לתא. דרך זו היא הנפוצה יותר.

מן המחקר בחיידקים ידוע שיש חיידקים שבציטופלסמה שלהם יש קטעי DNA מעגליים עצמאיים. קטעי DNA אלו מכונים **פלסמידים** (Plasmids) והם מסוגלים לעבור מתא לתא (ראו בחלק 2: סעיף ג.2). דוגמאות לתכונות המקודדות על ידי ה-DNA של פלסמידים: הפרשת אנזימים, הפרשת רעלים, תכונות המקנות עמידות נגד חומרים אנטיביוטיים ועוד.

הרחבה

תכונת עמידות תתקבל כאשר יחדור פלסמיד בעל תכונה המקנה עמידות לתרופה מסוימת לתא הרגיש לתכונה זו. בדרך זו יהפוך התא המקבל לעמיד לתרופה. כיום ידוע שהעמידות של חיידקים לחומרים אנטיביוטיים מוקנית בעיקר על ידי פלסמידים. לעתים קרובות מוקנית תכונת עמידות ליותר מסוג אנטיביוטיקה אחד! תופעה זו מקשה, כמובן, על הטיפול במחלות שבהן מתגלים חיידקים עמידים.
אחד הקשיים בהתמודדות עם הזנים העמידים הוא שאין זו בעיה מקומית, מכיוון שזנים אלו מתפשטים במהירות בתוך האוכלוסיה ובין אוכלוסיות (על אופני ההתפשטות ראו בהמשך בפרק יט). לכן יש צורך בשימוש מושכל בתרופות אלו וכן בחיפוש מתמיד אחרי תרופות אנטיביוטיות חדשות.

1. כאשר רופאים רושמים טיפול באנטיביוטיקה, למשל כאשר יש דלקת גרון הנגרמת על ידי חיידקים, הם מדגישים שיש ליטול את התרופה למשך הזמן שנקבע, ואסור להפסיק את הטיפול בתרופה לפני הזמן.
   א. הסבירו מדוע יש לקחת את מלוא הכמות של התרופה שנקבעה לטיפול.
   ב. תארו תרחיש אפשרי שיקרה אם המטופל יפסיק את השימוש בתרופה, לפני שהושמדה כל אוכלוסיית החיידק הגורם למחלה. בתשובה התייחסו למושג עמידות.
   ג. מדוע לא ימליץ הרופא על טיפול באנטיביוטיקה בכל מקרה של כאב גרון? פרטו כמה סיבות.

2. השוו בין העמידות של חיידקים נגד אנטיביוטיקה לעמידות של יתושים לתכשיר ההדברה DDT (היעזרו בסעיף טז.4).

3. **קראו את הקטע הבא:**
עד לגילוי הפניצילין בשנת 1943 הייתה מחלת הזיבה מחלה קשה שהייתה נפוצה בעולם המערבי, הנגרמת על ידי חיידקים ומועברת באמצעות מגע מיני. עם גילוי הפניצילין נראה היה שנמצאה תרופה למחלה ואכן במשך כ-30 שנה שימש הפניצילין תרופה יעילה ביותר, אולם משנות ה-60 עלה שוב מספר מקרי המחלה.
תלמידים נשאלו מהי לדעתם הסיבה העיקרית לכך שמספר מקרי המחלה עלה?
להלן כמה תשובות שנתנו תלמידים לשאלה זו:
   א. "החיידקים שהיו מחוסנים לאנטיביוטיקה הפכו לרוב, כי השאר מתו".
   ב. "במשך הזמן למדו החיידקים לפתח נוגדנים נגד פניצילין".
   ג. "כמו שגופנו מתרגל למצבים שונים גם החיידק מתרגל לנוגדנים שלו ומתפתחים ממנו זנים בעלי נוגדנים נגד האנטיביוטיקה".
   ד. "החיידקים 'למדו' למצוא את הנוגדן נגד הפניצילין ולהילחם נגדו".
   ה. "זנים שונים מתפתחים עקב מוטציה, ובכך הם מחוסנים נגד הפניצילין".

4. דונו בכל אחת מתשובות התלמידים:
   א. מה לדעתכם שגוי או לא מדויק בכל אחת מהתשובות?
   ב. אחת מתשובות התלמידים קרובה ביותר לתשובה נכונה, זהו אותה ונסחו אותה כך שתהיה מדויקת.

5. עיינו בעקום המתואר באיור יח.1 והשיבו:

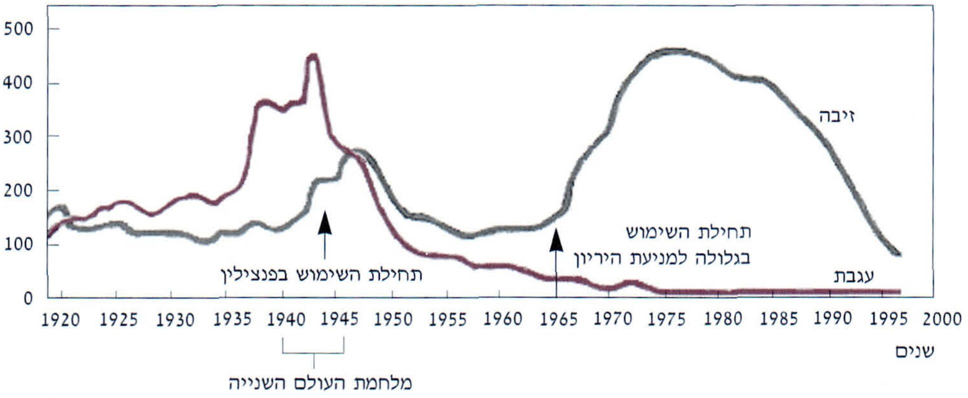
א. האם תיאור מחלת הזיבה כפי שתואר לתלמידים (בשאלה 3) מתאים למוצג בעקום שבאיור?

ב. האם על מחלת העגבת השפיע הפניצילין באופן דומה? נמקו על פי העקום שבאיור.

ג. באיור מצוין זמן תחילת השימוש בגלולות למניעת היריון. באיזה אופן השפיע השימוש בגלולות על תפוצת מחלת הזיבה? נסו להסביר את הקשר בין השימוש בגלולה לבין תפוצת המחלה (הקשר נובע מהתנהגות מתירנית).

6. לסיכום הפרקים טו — יח הכינו מפת מושגים שתקשר בין הנושאים שהוצגו בהם. היעזרו ברשימת המושגים שלהלן והוסיפו מושגים נוספים שהוצגו בפרקים אלו.

המושגים: מחלה, גורמי מחלות, מניעה, היגיינה, חיסון, ריפוי, תרופות.



איור יח.1: שינויים בתפוצת מחלות העגבת והזיבה במאה ה-20 בארה"ב

יח.4. סיכום

התרופות חיוניות לריפוי מחלות רבות, אך הן גם מהוות **גורם בררני** מכיוון שהן:

— מעודדות צמיחה של סוגי אורגניזמים שאינם רגישים לתרופה, כיוון שמנגנון התרופה אינו מכוון נגדם.

— מעודדות צמיחה של זנים עמידים לתרופה.

התבטאות העמידות

— יצירת אנזימים המפרקים חומרים אנטיביוטיים.

— שינויים בתכונות החדירות של קרום התא.

— עקיפת מסלול הפגיעה — שינוי בחילוף החומרים.

עמידות לתרופות היא תוצאה של שינויים גנטים **שחלו בזנים רגישים**:

— מוטציה — שינוי אקראי ב-DNA של החיידק.

— העברת תכונות על ידי פלסמידים מזנים עמידים לזנים רגישים.

פרק יט

מחלות "חדשות" ושובן של מחלות שנעלמו

בעקבות גילוי האנטיביוטיקה נראה היה, כי נמצא פתרון לכל המחלות הנגרמות על ידי חיידקים, אך במהלך השנים הובן כי, למרבה הצער, אין הדבר כך! בנוסף להתפתחות העמידויות של החיידקים קיימות עוד בעיות, שאחת מהן היא שובן של מחלות אשר נעלמו במקומות שונים בעולם, וכן הופעתן של מחלות חדשות המתגלות מדי פעם.

תפוצת מחלות זיהומיות בעולם עשויה להשתנות במהירות ובפתאומיות. צירוף של שינויים בפתוגנים, בסביבה ובאוכלוסיית הנשאים עלולה לגרום להתפשטות מהירה של מחלות חדשות, שאחוזי התמותה מהן גבוהים בשל היעדר הגנה מפניהן (ראו בהמשך).

יט.1. שובן של מחלות שנעלמו

ברור כיום שיש גורמי מחלות אשר נעלמו באזורים מסוימים בעולם בעקבות שמירה על תנאי היגיינה ובעקבות חיסונים וטיפול באנטיביוטיקה, אולם הם שבים ומתפרצים מחדש.

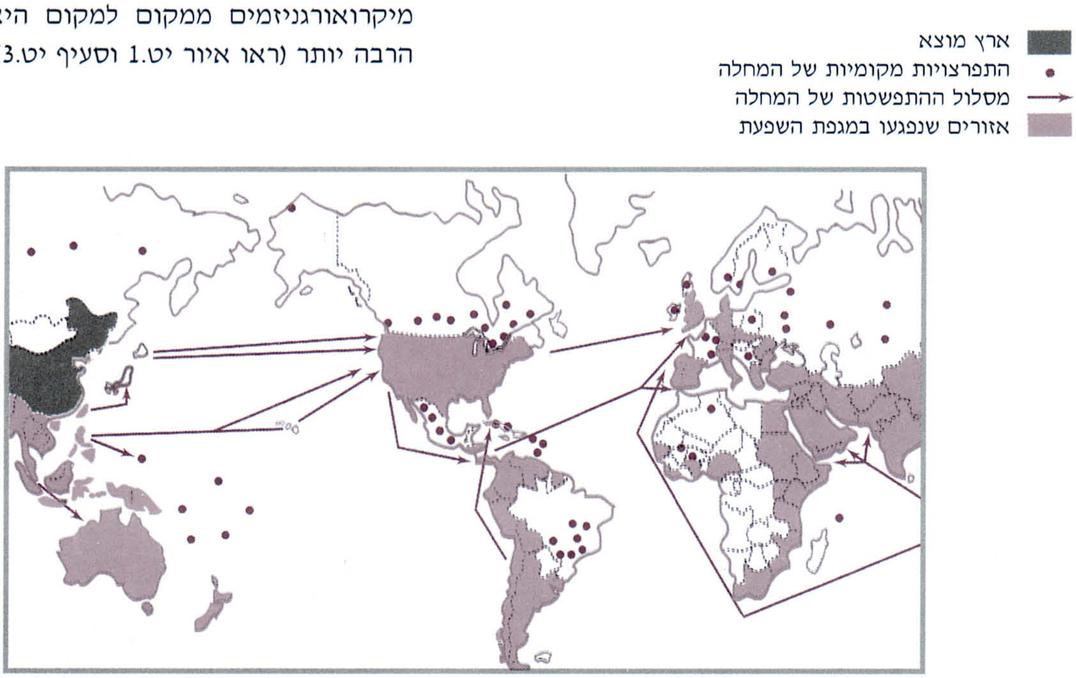
אפיונים של מחלות שנעלמו וחזרו:

— היו נפוצות בעבר.

— נעלמו כמעט לחלוטין ומופיעות שוב לאחר זמן רב.

בין מחלות אלו ניתן למנות את מחלות השחפת והזיבה הנגרמות על ידי חיידקים, וצהבת הנגרמת על ידי נגיפים.

בשעה שבעבר העברת גורמי מחלות מיבשת ליבשת התרחשה בעקבות אירועים מיוחדים, למשל בעת גילוי יבשות ובעקבות מלחמות וכיבוש, כיום העברה של מיקרואורגניזמים ממקום למקום היא מהירה וקלה הרבה יותר (ראו איור יט.1 וסעיף יט.3).



איור יט.1: התפשטות מחלת השפעת בשנת 1957.

שימו לב שמוקד המחלה התחיל באסיה, ומשם התפשט ליבשות אחרות

יט.2. מה הן מחלות "חדשות"?

מחלה "חדשה" מאופיינת באחד או יותר מן הגורמים הבאים:

- מאפייניה לא היו מוכרים קודם.
- הגורם לה אינו מוכר כלל, או שהגורם לה ידוע, אך לא כגורם מחלה.
- הופעת **זנים חדשים** של גורמי מחלות מוכרים הגורמים להתפרצויות חדשות של מחלות אלו.

דוגמאות למחלות חדשות:

נזכיר כאן רק דוגמאות מעטות מבין **עשרות** המחלות החדשות שהופיעו בעשורים האחרונים: מחלת ה**איידס** הנגרמת על ידי הנגיף HIV. מחלה זאת התגלתה לראשונה ב-1980 בארה"ב. המחלה פוגעת במערכת החיסון של האדם ומסתיימת ברוב המקרים במוות. בשנות השמונים והתשעים של המאה העשרים הושקעו מאמצים רבים לזיהוי גורם המחלה, שזוהה כנגיף, ובפיתוח אמצעי חיסון נגדו. בסוף המאה העשרים נמצאו אמצעים לדחיית הופעת סימני המחלה ולהקלה על החולים, אך עדיין לא נמצאה דרך לחסן מפני הנגיף (אודות הנגיף והמחלה ראו בחלק 5: הרחבה יד.4).

מחלת הליגיונרים נגרמת על ידי חיידק הליגיונלה (Legionella) — זוהי מחלה המתבטאת בסימנים הדומים לדלקת ריאות חריפה. המחלה התגלתה לראשונה ב-1976 בקרב ותיקי הליגיון (צבא האמריקאי ומכאן שמה (מחלה זאת נידונה בנספח 2 בסוף הספר).

אבולה נגרמת על ידי נגיף האבולה (Ebola) — נתגלתה באפריקה ועדיין לא נמצאה במקומות אחרים. המחלה נגרמת על ידי נגיף הגורם לדימומים פנימיים ולמוות מהיר מאוד. כיום עוסקים בפיתוח תרכיב חיסון סביל נגדה (ראו חלק 7).

קדחת מערב הנילוס נגרמת על ידי הנגיף West Nile Virus, פרצה בשנים 1999-2000 בארץ וגם בארצות הברית. את ההתפרצות משייכים החוקרים בין השאר לשינוי אקלימי, שהביא לריבוי אוכלוסית היתושים המעבירים את הנגיף (ראו גם במבוא לספר).

בנוסף לכל אלו מזוהים כל הזמן **זנים חדשים** של גורמי מחלות מוכרות כגון צהבת, כולרה, שפעת, "החיידק הטורף" (ראו בתחילת חלק 6: סעיף טו.2.3.) הגורמים להתפרצויות חדשות של מחלות אלו במקומות שונים בעולם.

יט.3. סיבות אפשריות להתפרצות מחלות "חדשות" ומחלות "חוזרות"

חיידקים גורמי מחלות, כמו כל האורגניזמים החיים על פני כדור הארץ, מתקיימים במצב של איזון טבעי אשר הפרתו עשויה להביא לשינויים ביחס המספרי בין מיני האורגניזמים שבמערכת.

שינוי במאזן של אוכלוסיית המיקרואורגניזמים הטבעית שבגוף האדם עלול לחולל מחלות או לגרום להופעת מחלות "חדשות". שינוי כזה יכול לנבוע מסיבות שונות הקשורות בסביבה, בהתנהגות האדם או באורגניזמים:

שינויים בסביבה — בסביבה חלים שינויים שונים, למשל: בטמפרטורה, בלחות, בכמות האבק וכדומה. השינויים יכולים לחול בעקבות שינויים טבעיים, למשל התפרצות הרי געש, או שינויים מלאכותיים, כמו עליית הטמפרטורה בגלל אפקט החממה וזיהום אוויר בעקבות התיעוש המוגבר.

שינויים בהתנהגות האדם — אחד הגורמים העיקריים שהביאו לגידול בתפוצת המחלות הוא העלייה בניידות של בני האדם. אמצעי תעבורה משוכללים, למשל מטוסים, מאפשרים מעבר מהיר ממקום למקום. התיירות הפכה עממית ואנשים רבים מטיילים באזורים שונים בעולם. יש תנועות הגירה רבות של אוכלוסיות מאזורים שונים, למשל מאזורים כפריים לעירוניים ומארצות מתפתחות למפותחות. תהליכים אלו ותהליכים נוספים הקשורים לשינויים תרבותיים עשויים לגרום לשינויים בצפיפות האוכלוסייה, לשינויים בתזונה, לירידה ברמת ההיגיינה וכדומה. כל אלה מביאים גם לשינויים בסביבה הפנימית של הפרט ובמידת עמידותו לגורמי מחלות.

גורמים אלו ואחרים מאפשרים התפשטות מהירה ומוגברת של גורמי המחלות. בשל כך שבות ומופיעות מחלות שנעלמו ומתפרצות מחלות חדשות.

סכנה נוספת היא השימוש באמצעי **לוחמה ביולוגית**. במקומות שונים בעולם עוסקים בפיתוח ובריבוי מיקרואורגניזמים פתוגנים כדי לגרום להתפרצות מחלות כאמצעי לחימה באויב. בנוסף לסכנה של השימוש המכוון בפתוגנים קיימת גם סכנה של התפשטותם בעקבות תקלה בטיפול בהם. אמנות בינלאומיות מנסות למנוע סכנות אלו.

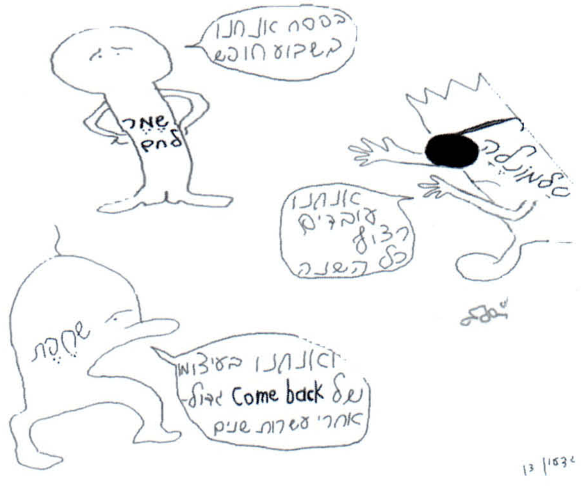
יט.4. סיכום

— באזורים שונים בעולם שבות ומופיעות מחלות אשר נעלמו לפני שנים רבות, לדוגמה המחלות שחפת וצהבת נגיפית שבו והופעו בארץ שנים רבות לאחר היעלמן.

— מדי פעם מתגלות מחלות חדשות שלא היו מוכרות בעבר. לדוגמה: מחלת האיידס שזוהתה בשנות ה-80 של המאה העשרים.

— ההסבר העיקרי לתופעות אלו הוא שינוי של המאזן הטבעי המתקיים בין האדם לבין אוכלוסיות המיקרואורגניזמים. הפרת האיזון נובעת מסיבות הקשורות בשינויים בתנאי הסביבה, בהתנהגות האדם וכן שינויים במיקרואורגניזמים.

1. מהי מחלה "חדשה"?
2. הכינו מפת מושגים שתסכם סיבות אפשריות להתפרצותן של מחלות "חדשות". היעזרו במושגים ובדוגמאות שבפרק.
3. כיצד יכולים התפרצות הר געש או שיטפון לגרום להופעתה של מחלה "חדשה"?
4. בסוף שנות ה-40 של המאה העשרים התברר, שהוספת חומרים אנטיביוטיים למזון של בהמות מונעת מחלות וגם מעודדת את גידולן של הבהמות. כיום משמשת כמחצית מכמות האנטיביוטיקה המיוצרת בארה"ב לבהמות. יש מדענים המודאגים מכך והם טוענים, ששימוש מופרז באנטיביוטיקה מסוכן, ובמשך הזמן נחזור למצב שהיה קיים לפני הטיפול בתרופות אלו (ראו גם בחלק 4 סעיף ח.3: חומרים פרוביוטיים) האם לדעתכם יש סיבה לדאגה זו? מדוע?



7

מערכות הגנה

חלק 7 - תוכן העניינים

פרק כ: מבוא למערכות הגנה 163

פרק כא: מערכת ההגנה הלא-ברנית 166

פרק כב: מערכת הגנה ברנית לא-ייחודית 169

כב.1. זיהוי "עצמי" "לא-עצמי" 169

כב.1.1. היכרות בין תאים אצל יצורים שונים 169

כב.1.2. אמצעי זיהוי בקרום התא 170

כב.2. גילוי התאים הבלענים 171

כב.3. תאים וחומרים במערכת ההגנה הלא-ייחודית באדם 174

כב.3.1. תכונותיהם של התאים הבלענים 174

כב.3.2. חומרים מסיסים 175

כב.4. תגובת הדלקת 176

כב.5. סיכום 177

פרק כג: מערכת ההגנה הייחודית - מערכת החיסון 178

כג.1. סיפורו של גילוי — החיסון נגד מחלת האבעבועות השחורות 178

כג.2. מושגי יסוד במערכת ההגנה הייחודית 180

כג.3. מולקולות "סמן עצמי" 181

כג.4. הרחבה: גילוי מולקולות "סמן עצמי" MHC 182

כג.5. מערכת הלימפה — מבנה ותפקוד 183

כג.6. הרחבה: חלקי מערכת הלימפה 185

כג.7. התמיינות לימפוציטים 186

כג.8. סיכום 187

כג.9. הרחבה: התמיינות לימפוציטים 187

כג.9.1. התמיינות תאי T 187

כג.9.2. התמיינות תאי B 189

כג.9.3. התמיינות תלוית אנטיגן 189

כג.9.4. "ברירת השבטים" 190

פרק כד: פעילות מערכת ההגנה הייחודית 192

כד.1. הזרוע התאית של מערכת החיסון 193

כד.2. הזרוע ההומוראלית של מערכת החיסון 194

כד.2.1. מבנה הנוגדן 196

כד.2.2. אלרגיה — רגישות יתר 197

כד.3. הרחבה: נוגדנים 198

כד.3.1. סוגי נוגדנים 199

כד.3.2. תהליכים בהם משתתפים נוגדנים 199

כד.4. מבט מסכם על ההגנה הייחודית 200

כד.4.1. הגורמים הפעילים בהגנה ייחודית 200

כד.4.2. מאפייני התגובה החיסונית הייחודית 201

פרק כה: חסינות וחיסון - יישום הידע בחיי יום יום 202

כה.1. דרכי חיסון 202

כה.1.1. חיסון פעיל 203

כה.1.2. חיסון סביל 204

כה.2. תגובת החיסון 205

כה.3. הרחבה: הכנת תרכיבי חיסון 209

כה.4. הרחבה: בדיקות אימונולוגיות — נוגדנים כאמצעי לאבחון רפואי 209

כה.5. סיכום 210

פרק כ

מבוא למערכות הגנה

אבעבועות שחורות, מחלה "היסטורית"

בעיתון טיימס הלונדוני The London Times, מן ה-1 באוקטובר 1774 התפרסמה המודעה הבאה*:

מבט היסטורי

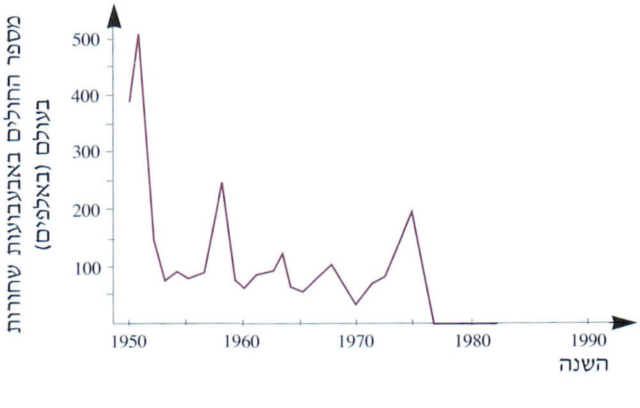
דרושים:

למשרת רב-משרתים במשפחה מכובדת, דרוש: גבר שגילו נע בין 20 לבין 30 שנה, עליו להשתייך לכנסייה האנגליקנית **ולהביא ראיות לכך שנדבק באבעבועות שחורות באופן טבעי.**
כמו כן דרושה: אישה בגיל העמידה לשמש כבת לוויה לעלמה צעירה עשירה ומכובדת. עליה להשתייך לכנסייה האנגליקנית, **ולהביא ראיות לכך שנדבקה באבעבועות שחורות באופן טבעי.** אישה שאינה מכורה לטיפה המרה, יציבה, מנומסת, מבינה דבר באופנה, בתחרה ובטיבם של מצעים ומנוסה במילוי צורכיהן של גברות צעירות.

מדוע חשוב היה למפרסמי המודעה, בני המשפחות המכובדות באנגליה במאה ה-18, לשכור לעבודה בביתם אנשים שנדבקו באבעבועות שחורות באופן טבעי וגם החלימו מן המחלה?

מחלת האבעבועות השחורות היא אחת המחלות הקשות ביותר הידועות בהיסטוריה, וכיום ידוע שגורם המחלה הוא נגיף (ראו גם חלק 5: נגיפים). הנזק שנגרם כתוצאה מהדבקה בנגיף מתבטא בתופעות שונות, ביניהן: חום, פגיעה באיברים פנימיים, פגיעה בבלוטות הלימפה והופעת שלפוחיות (אבעבועות), המשאירות צלקות עמוקות. במקרים רבים (20%-30%) המחלה מסתיימת במוות, ולכן עוררה בזמנו פחד רב. בעבר היה ידוע, כי מי שחלה במחלה והחלים ממנה לא חלה שנית, ולכן פורסמה המודעה בלשון זו.

מחלת האבעבועות היא עתיקת יומין. כבר במומיות מצריות שגילן כ-3000 שנה נמצאו עדויות לקיומה. במהלך ההיסטוריה האנושית תועדו מגיפות של אבעבועות, בעיקר באירופה. עוד בתחילת המאה העשרים חלו באבעבועות אלפי אנשים בארה"ב. פיתוח תרכיבי חיסון (ראו בהמשך) ופעילות מקיפה של ארגון הבריאות העולמי להכחדת המחלה הביאו לתוצאות המקוות. **ככל הידוע זו המחלה הראשונה והיחידה עד כה בתולדות האנושות שנראה שהאדם הצליח להכחידה** (ראו איור כ.1).



איור כ.1: תפוצת מחלת אבעבועות שחורות 1950-1990
(מבוסס על Microbiology, R.M. Atlas 1988)

* על פי: Small P. A. and Small, N. S. (1996) Mankind's Magnificent Milestone: Smallpox Eradicatioin The American Biology Teacher, Vol. 58 No. 5, pp.264-271.

מחלת האבעבועות השחורות היא דוגמה, אמנם קיצונית, לתופעה מוכרת של מחלות זיהומיות (ראו חלק 6).

בפרקים הקודמים נדונו שאלות כגון: מהי מחלה, כיצד נגרמת מחלה ומהם המנגנונים המאפשרים הדבקה. כאן נעסוק בעיקר בשאלות הבאות:

– אילו אמצעים מאפשרים לגוף להתגונן מפני גורמי מחלות?
– מה מאפשר לנו וליצורים אחרים להיות בריאים רוב הזמן?
– מה מאפשר לחלק מן החולים להחלים?
– מדוע בחלק מהמחלות לאחר ההחלמה אין נדבקים שנית?

מערכות הגנה

בחלק זה נדון בעיקר ב**אמצעי ההגנה** בגוף האדם. מערכות ההגנה הן שמקנות הגנה ליצור מפני מגוון עצום של גורמי מחלות. ביניהם ניתן לציין גורמים חיצונים: יצורים שונים, בעיקר חיידקים, נגיפים, פטריות, תולעים וחד-תאיים, וכן חומרים רעילים שונים; וגורמים פנימיים: מיקרואורגניזמים המצויים בגוף ההופכים לפתוגנים ותאי גוף שעברו שינוי כגון תאים שהזדקנו, תאים סרטניים, תאים שהודבקו בנגיפים ואחרים.

מערכות ההגנה מופעלות בשלבים שונים, החל במניעה של חדירת גורמים זרים לתוך הגוף ועד להרס פעיל של גורמים שהצליחו בכל זאת לחדור לגוף, וגורמים פנימיים שהשתנו (למשל תאים שהפכו סרטניים). מידת הנזק, כלומר עוצמת המחלה ותוצאותיה, תלויים במאזן שבין מערכות ההגנה לבין הגורמים שהוזכרו.

ניתן לתאר את מערכות ההגנה על פי התרשים באיור כ.2:

איור כ.2: תרשים כללי של מערכות ההגנה בגוף

שימו לב: חלקים מתרשים זה יופיעו בפרקים הבאים, ובהם יודגש החלק הנדון בפרק.

מערכות הגנה לא-ברירניות

בכל היצורים קיימות מערכות הגנה לא-ברירניות, המהוות חלק מהחיץ בין הסביבה הפנימית לבין החיצונית. מערכות אלו ממוקמות בדרך כלל בחלק החיצוני של הגוף, לדוגמה העור בגוף האדם, ומונעות או מעכבות חדירה של גורמי מחלה מבחוץ. כל עוד המערכות שלמות מוגבלת חדירת חומרים או יצורים מן הסביבה החיצונית אל הפנימית.

מערכות הגנה ברירניות

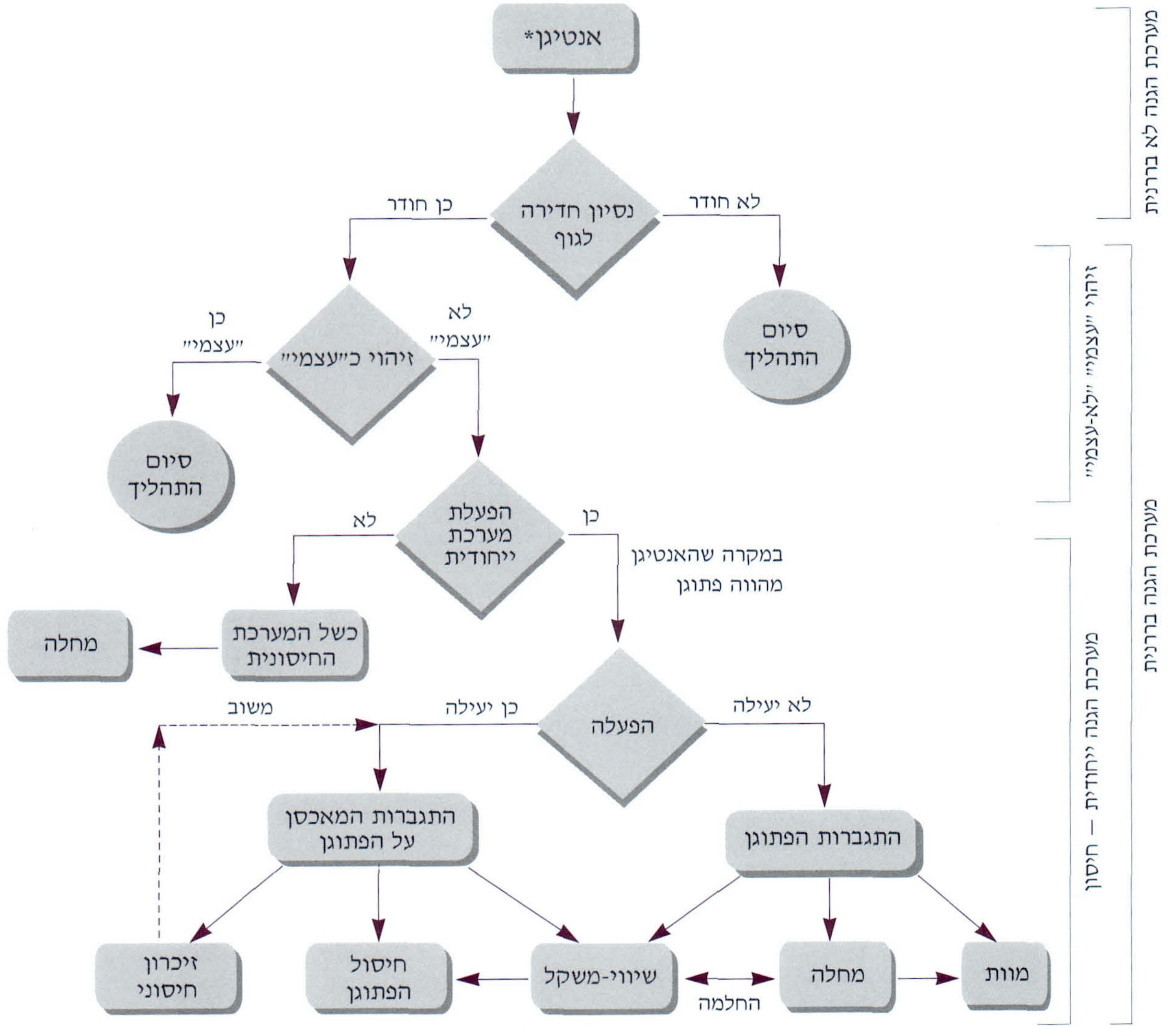
מערכות הגנה הברירניות פועלות **בתוך** הגוף נגד גורמים פנימיים שהשתנו ונגד גורמים חיצוניים שחדרו לתוכו למרות מערכות ההגנה הלא-ברירניות.

* בעברית מקובל לתרגם "non-self" כ"זר". אולם אנו בחרנו בתרגום המילולי "לא-עצמי", מאחר שהזיהוי מתרחש כתוצאה מאבחנה בין "עצמי" ל"לא-עצמי", על סמך זיהוי מרכיבים **עצמיים** ולא על סמך זיהוי הזרות כמוסבר בהמשך.

מערכות הגנה ברניות מבוססות על היכולת **להבחנה בין "עצמי" לבין "לא-עצמי"*** ("self" "non-self"): יכולת זו מאפשרת ליצור לזהות ולהבחין בין מרכיבים עצמיים לבין מרכיבים לא-עצמיים. כלומר: מרכיב השייך לגופו של היצור יוכר כ"עצמי" ואמצעי ההגנה לא יפעלו נגדו, ואילו מרכיב שאינו שייך לגופו יזוהה כ"לא-עצמי" (זר) ואמצעי ההגנה יעכבו את פעילותו בתוך הגוף.

מערכות ההגנה הבררניות כוללות שתי קבוצות:

1. אמצעים "לא ייחודיים" המזהים "לא עצמי" ופועלים נגדו, בעיקר על ידי בלענות.
2. אמצעים להגנה ייחודית: הגנה זו מושגת באמצעות **מערכת החיסון**, הכוללת אמצעים המאפשרים **זיהוי ייחודי** המבחין בין סוגים שונים של חומרים או יצורים שאינם עצמיים, כלומר זרים, ופועל נגדם. לדוגמה: נוגדן הוא אמצעי ייחודי. נוגדן ייחודי הפועל נגד נגיף החצבת לא פועל נגד נגיף אבעבועות רוח ולא יגן על הגוף מפניו, וכן להיפך (ראו איור כ.3).

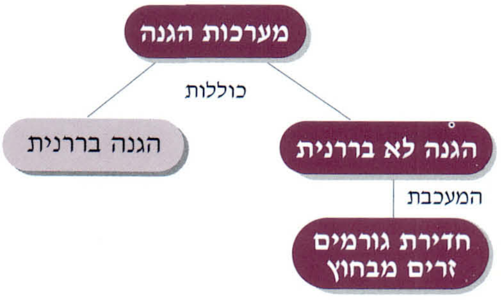


איור כ.3: שלבים אפשריים בפעילות מערכות ההגנה

* אנטיגן — חומר או תא הזרים לגוף וגורמים להפעלת המערכת החיסונית נגדו (ראו בהמשך).

פרק כא

מערכת ההגנה הלא-בררנית



איור כא.1: מערכות הגנה

איור כא.1. הוא חלק מאיור כ.2. ומודגשת בו המערכת המתוארת בפרק זה.

מערכת **ההגנה הלא-בררנית** כוללת מרכיבים ברמות ארגון שונות, החל בחומרים מסיסים ותאים וכלה ברקמות ואיברים. מרכיבים אלו מצויים בגוף היצור כל העת, וקיומם ופעילותם אינם תלויים, בדרך כלל, בנוכחות גורמים זרים, אך לעתים פעילותם מוגברת בנוכחותם.

מעטה חיצוני

ליצורים חד-תאיים רבים ולחלק מהרב-תאיים יש מעטה חיצוני נוסף ל**קרום התא***, למשל דופן תא קשיח. הדופן מקנה הגנה בתאי חיידקים, בפטריות, בצמחים וביצורים נוספים.

ביצורים רב-תאיים יש מעטה חיצוני נוסף המקיף את גוף היצור. לדוגמה: באדם (ראו איור כא.2) המעטה החיצוני הוא העור המורכב מכמה שכבות. השכבה החיצונית היא שכבת תאי אפיתל מתים, המגינים על שכבת התאים החיים שמתחת להם.

מעניין לדעת!

חשיבותו של העור כמערכת הגנה באדם באה לידי ביטוי במקרים שבהם הוא נפגע. למשל, בעקבות כוויה קשה קיימת סכנה קיומית לנפגע. בשלב ראשון יש סכנת התייבשות, מכיוון ששטח פני הגוף נחשף לאוויר החיצון, וכך חל איבוד נוזלים רב. בשלב שני קיימת סכנת זיהום על ידי מיקרואורגניזמים. סכנה זו רבה ביותר עד כדי סכנה לחיי הפצוע שנכווה. בטיפול בנפגעי כוויות מקפידים למנוע זיהום והתייבשות.

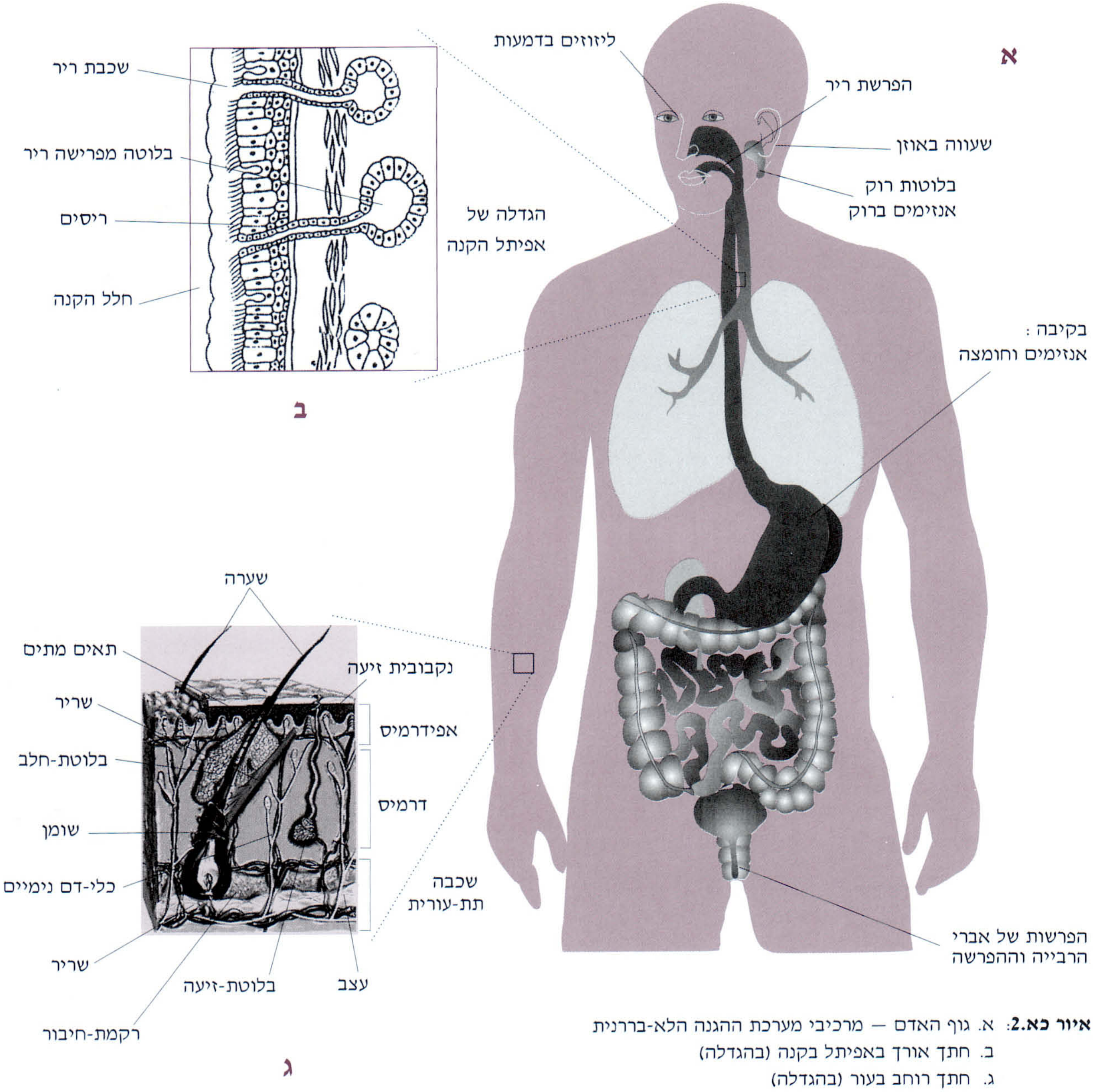
לעתים יש על גבי המעטה החיצוני **תוספות**, כמו שערות ביונקים, קשקשים בדגים וקוצים ושערות בצמחים. תוספות אלו מקנות הגנה נוספת ליצור. כל עוד המעטה שלם, הוא יעיל נגד חדירת אורגניזמים (ראו גם חלק 6 פרק טו).

אמצעים המופעלים בעת פגיעה בשלמות המעטה החיצוני:

במקרה של פציעה מופעלים מנגנונים העשויים להקטין את סכנת החדירה של יצורים וחומרים דרך הפתח שנוצר: בגזעי עצים, לדוגמה האורן, מופרש שרף בעקבות פציעה. השרף מכיל חומרים המעכבים התפתחות מיקרואורגניזמים, ובסופו של דבר קרישת השרף אוטמת את הפצע. בדומה לכך מנגנון קרישת דם, ביונקים למשל, גורם לחסימת הפצע ובכך מעכב זיהום על ידי מיקרואורגניזמים, וכמובן מונע יציאת דם מן הגוף.

---

* **קרום התא** — לקרום תפקיד חשוב בהגנה על הסביבה הפנימית של התא בהיותו חיץ פעיל וברני המפריד בין הסביבה הפנימית של התא לבין הסביבה החיצונית. ההפרדה מאפשרת שמירה על תנאי סביבה פנימיים יציבים — הומיאוסטזיס. תפקידי הקרום בהגנה ייחודית יידונו בהמשך.



איור כא.2: א. גוף האדם — מרכיבי מערכת ההגנה הלא-בררנית
ב. חתך אורך באפיתל בקנה (בהגדלה)
ג. חתך רוחב בעור (בהגדלה)

חומרי הגנה

חומרים שונים המופרשים על פני המעטה החיצוני וגם על פני רקמות חיצוניות באזורים פנימיים בגוף מקנים הגנה נוספת. ביצורים שונים, ביניהם האדם, מופרשות זיעה וחומצות שומניות, המפחיתות התפתחות של מיקרואורגניזמים על העור (איור כא.2.ג).

אזורי הפתחים במעטה החיצוני, כמו האף, הפה, פתחי הרבייה וההפרשה, חשופים במיוחד לחדירת חומרים ואורגניזמים, ובהם ניתן למצוא מנגנונים ואמצעים מיוחדים, בעיקר רקמות המפרישות חומרים המאיטים או מעכבים התפתחות של מיקרואורגניזמים:

— הפתחים נשטפים שטיפה מיכנית, למשל דמעות בעיניים, שעווה באוזניים והשתן השוטף את פתח ההפרשה.

— בחלק מחומרי ההפרשה יש מרכיבים הפוגעים באורגניזמים. דוגמאות: הדמעות מכילות חומרים שונים וביניהם האנזים ליזוזים הגורם לליזיס (המסה) של דפנות חיידקים. בגוף האישה בנרתיק מופרשים חומרים חומציים המונעים התפתחות והתרבות של אורגניזמים רבים, הרוק מכיל אנזימים מפרקי חלבונים העשויים לפרק אורגניזמים שונים הנמצאים במזון, כן מופרשת חומצה בקיבה המסייעת לעיכול המזון, אך גם להגנה מפני מיקרואורגניזמים רבים.

במערכת הנשימה הקנה (איור כא.2.ב) הוא הצינור הנמשך מפתחי האף והפה, ודרכו חודר אוויר לריאות. באוויר מצויים חלקיקים, כמו אבק ומיקרואורגניזמים. הקנה מהווה דוגמה לאיבר שבו מתקיימות פעילויות משולבות של מבנים, חומרים ותהליכי הגנה לא-בררנית, המעכבים חדירתם לריאות ולרקמות פנימיות בגוף:

— על פני אפיתל הקנה מופרש ריר המונע היצמדות מיקרואורגניזמים לתאים.

— על גבי שכבת האפיתל יש ריסים בעלי כושר תנועה. באמצעות תנועה של הריסים לכיוון הפתחים נפלטים החלקיקים החוצה.

— שיעול ועיטוש הם מנגנונים נוספים המסייעים להרחיק חלקיקים מן האף, מקנה הנשימה ומן הריאות.

מעניין לדעת!

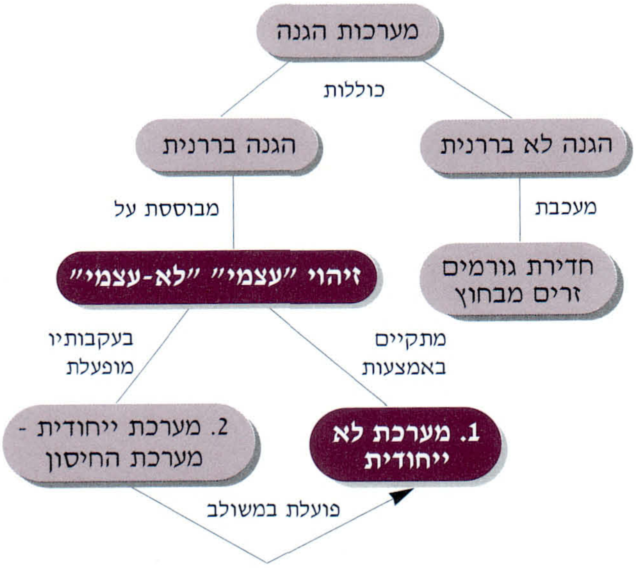
החיידק Helicobacter pylori גורם לכיבי קיבה (אולקוס). במשך שנים רבות שיערו שהתנאים החומציים בקיבה (איור כא.2.א) אינם מתאימים להתפתחות חיידקים, ושכיב הקיבה נגרם בשל מתח נפשי. בתחילת שנות השמונים גילו החוקרים וורן ומרשל חיידקים בקיבה של חולים בכיב הקיבה. הם שיערו שחיידקים אלו הם הגורמים לכיבים בקיבה ובתריסריון. השערה זו לא התקבלה בתחילה על דעתם של מדענים ורופאים, אך בסופו של דבר נמצא הקשר בין החיידק לבין תופעות המחלה.
נמצא שהחיידק יכול להתקיים בסביבה החומצית הקיצונית השוררת בקיבה על ידי יצירת אמוניה שה-pH שלה הוא בסיסי, ובאופן זה מנוטרלת סביבתו הקרובה של החיידק בקיבה. החיידק מפרק את שכבת הריר (המוקוזה) המגינה על דופן הקיבה מפני החומציות של עצמה, ואז מתחילה פגיעה של החומצה בתאים ונוצר פצע, אליו חודרים החיידקים וגם נוזלי הקיבה. התוצאה היא סבל ממושך לחולים.
כיום מטפלים בהצלחה בחולים בכיב קיבה בתרופות אנטיביוטיות, מכיוון שברוב המקרים מסתבר שאכן החיידק הוא הגורם למחלה.

סיכום

המעטה החיצוני מהווה חיץ המבדיל בין הסביבה החיצונית לסביבתו הפנימית של היצור*.
מבנה המעטה, התוספות שעליו והחומרים המופרשים ממנו מקנים הגנה המעכבת את חדירתם של אורגניזמים וחומרים זרים לסביבה הפנימית.

* על סביבה חיצונית ופנימית ראו גם בספר: תקשורת, ויסות ותאום, מאת חגית בכר וחנה ברנהולץ. המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים תשס"א 2000.

פרק כב מערכת הגנה בררנית לא-ייחודית



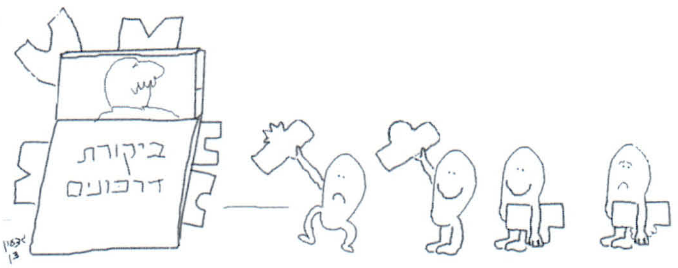
איור כב.1: מערכות ההגנה של הגוף

כב.1. זיהוי "עצמי" "לא-עצמי"

כב.1.1. היכרות בין תאים אצל יצורים שונים

יש מקרים שבהם למרות פעילות מערכות ההגנה הלא-בררניות לא נמנעת חדירה של חומרים או של יצורים אל תוך הגוף. לדוגמה — זיהום פצע על ידי חיידקים, חדירת נגיפים דרך פתחי הנשימה וכדומה.

פעילות מערכת ההגנה **בתוך הגוף** אפשרית רק כאשר יש יכולת הבחנה בין גורם זר לבין תאי הגוף, כלומר היכולת לזהות ולהכיר את ה"עצמי" ולהבחין בינו לבין ה"לא-עצמי"*. ליכולת הזיהוי חשיבות רבה במשך כל חיי היצור והיא מהווה חלק ממכלול האמצעים הקשורים למנגנוני **ההיכרות בין תאים**. למשל, היכרות שבין יצורים חד-תאיים מאותו מין, המתקשרים בעת החלפת חומר תורשתי בין שני פרטים (בתהליך הנקרא קוניוגציה ראו גם חלק 2) או בעת היצמדות תאי-רבייה של פרטים שונים מאותו מין.



* זיהוי "עצמי" לעומת "לא-עצמי" מוזכר בספרים שונים כחלק מההגנה הלא ייחודית (למשל פעולת הבלענות). זיהוי זה הוא גם השלב הראשון בהגנה הייחודית.

פעילות

לפניכם תיאור של כמה אירועי מפגש בין תאים או בין אורגניזמים.

1. לגבי כל אירוע סמנו בטבלה + במקום המתאים, כדי לציין האם האירוע הוא זיהוי "עצמי" או זיהוי "לא-עצמי".
2. בחרו שניים מהאירועים ותארו מה לדעתכם יקרה, אם הזיהוי המתאים לא יתרחש.

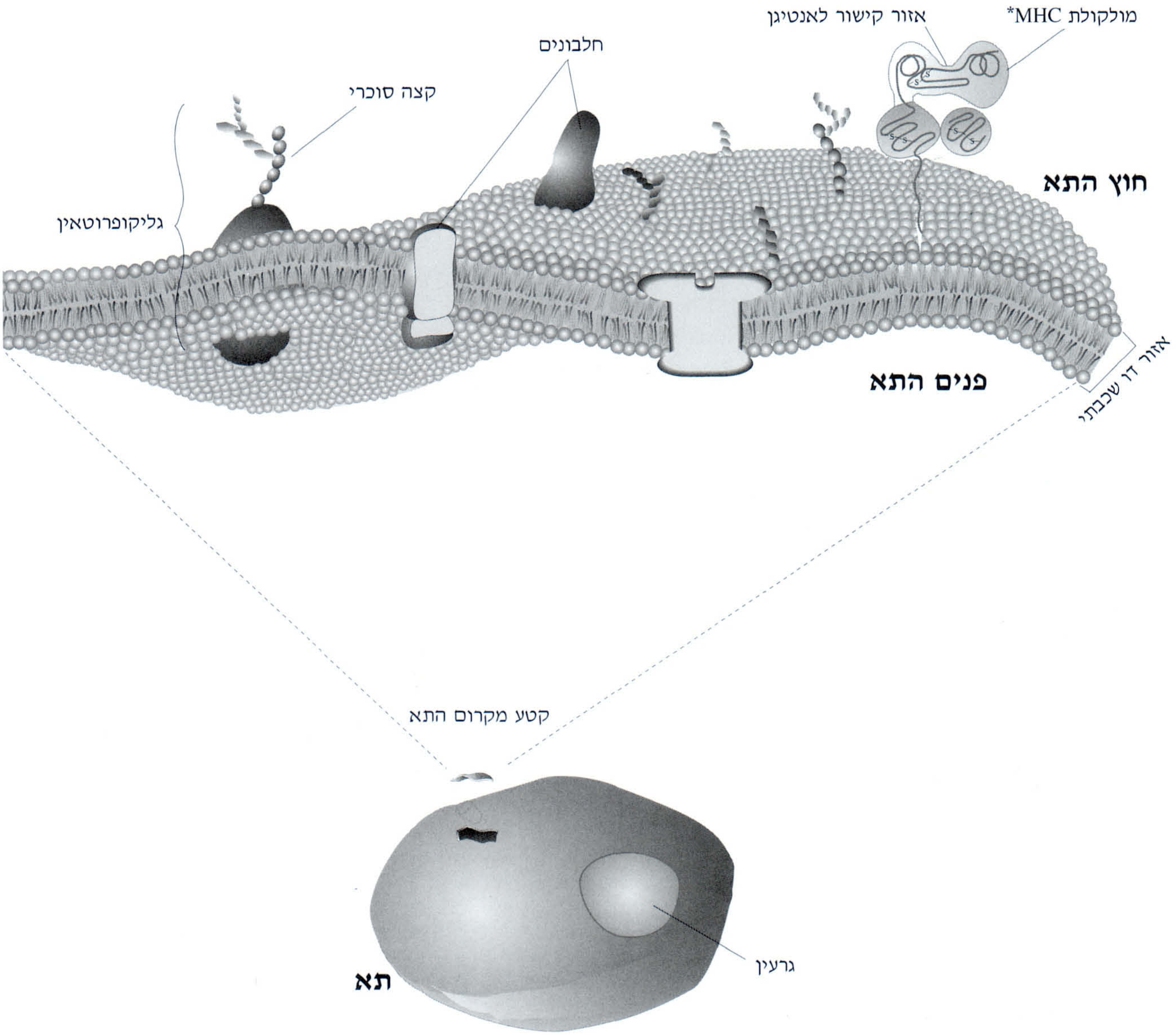
האירוע	זיהוי כ"עצמי"	זיהוי כ"לא-עצמי"
א. גרגר אבקה שנפל על צלקת של פרח מאותו מין (species) ינבוט על הצלקת ותתרחש הפריה.		
ב. גרגר אבקה שנופל על צלקת של פרח ממין אחר אינו נובט ולא מתקיימת הפריה.		
ג. חיידקים בני אותו מין מתלכדים ומקיימים קוניוגציה — העברת חומר תורשתי מפרט אחד לאחר.		
ד. מערכת החיסון באדם מזהה נגיף שחדר לגוף ומסלקת אותו.		
ה. בהשתלת כליה מאח תאום זהה לאחיו הכליה נקלטה ומתפקדת.		
ו. השתלת לב מקוף רזוס לקוף מקאק הסתיימה ב"דחיית" השתל.		
ז. תא זרע של קיפוד-ים מתלכד עם תא ביצית של קיפוד-ים ומתקיימת הפריה.		
ח. אמבה ממין מסוים בולעת אמבות ממינים השונים ממנה ואינה בולעת את בנות מינה.		

כב.2.1. אמצעי זיהוי בקרום התא

היכרות בין תאים מתאפשרת באמצעות מולקולות על קרום התא (ראו איור כב.2). בקרום התא ממוקמות מולקולות חלבון שונות שיש להן תפקידים מגוונים בחיי התא, כגון קולטנים, תעלות ומשאבות.

קולטן הוא מולקולה על קרום התא שהמבנה המרחבי הייחודי שלה מותאם למבנה המרחבי של גורם אחר ומאפשר לה להיקשר אליו באופן ייחודי. על פני כל קרום חיצוני של תא יש קולטנים רבים המותאמים לחומרים שונים ועשויים להיקשר אליהם. קולטן פועל בדומה ל"מנעול" הנפתח באמצעות "מפתח" כימי מתאים. לקולטנים חשיבות רבה בפעילויות של מערכות ההגנה, וכן במערכות נוספות כגון הורמונים במערכות תקשורת כימית.

ניתן להבחין ברמות אפיון שונות של המולקולות בקרום: יש מולקולות האופייניות לכל מין (species), יש אופייניות לכל פרט ויש האופייניות לכל סוג רקמה בגוף הפרט.



איור כב.2: קטע של קרום התא. קרום התא בנוי שתי שכבות של פוספוליפידים, שביניהם חלבונים שונים. חלק מהחלבונים הפונים כלפי חוץ הם גליקופרוטאינים (חלבונים אליהם קשורה מולקולת סוכר). חלק מחלבוני הקרום מתפקדים כקולטנים.

כב.2. גילוי התאים הבלענים

אילו תאים משתתפים בזיהוי ובהבחנה של תאים וחומרים "לא-עצמיים" החודרים לגוף?
נמצא כי בגוף האדם וביצורים אחרים יש קבוצת תאים בלענים, המהווים את אחד הגורמים הראשוניים בפעילותן של מערכות ההגנה המתבססות על ההבחנה בין "עצמי" לבין "לא-עצמי".

* מולקולות MHC הן מולקולות סמן עצמי, ראו סעיף כג.2.

סיפורו של גילוי

גילוי **התאים הבלענים** היה שלב חשוב בהבנת פעילותן של מערכות ההגנה.

איליה מצ׳ניקוף 1845-1916 (Metchnikoff) היה זואולוג רוסי שעסק בתצפיות בתופעות שונות בבעלי חיים. בשנת 1882 גילה תגלית חשובה על דרך פעילותם של התאים הבלענים — הפאגוציטים (phagocyte ביוונית: phago = זללן; cyto = תא). בזכות תגליתו זכה בפרס נובל.

להלן קטעים מעובדים מספרו של יוהן דה-קרויף **"ציידי החיידקים"** בתרגומו של אבנר כרמלי, הוצאת א. זליקוביץ, 1955. (שפת הספר משקפת את אופן ההתבטאות בשנים שבהן נכתב ותורגם, השפה והביטויים יראו לעיתים מיושנים, אך בחרנו להציגם בדרך כלל כלשונם).

ל... אחר-זאת, באחד הימים, החל מצ׳ניקוף ללמוד את האופן שבו מעכלים כוכבי הים* את מזונותיהם. זה מכבר הבחין בתאים מוזרים בקרב בעלי חיים אלה, תאים שהיוו חלק מגופם, אלא שהיו חופשיים לנפשם, נעים ממקום למקום בגוף שנשתייכו לו, מזקירים החוצה חלק מעצמם וגוררים את שאריתם אחרי החלק הלז. אלה היו התאים הנודדים, אשר נעו בצופם, כאותה חיה זעירה, האמבה.

מצ׳ניקוף ישב אצל שולחן הטרקלין שלו, והחדיר כמה חלקיקי צבע ארגמן לתוך זחל של כוכב ים. זאת הייתה תחבולה פיקחית ומקורית מאוד של מצ׳ניקוף, שכן זחלי כוכב הים הינם שקופים כזכוכית; הוא היה יכול לראות מבעד לעדשת המיקרוסקופ שלו את המתרחש בתוך היצור. בחדוות התרגשות ראה את התאים החופשיים לנפשם, המזדחלים, והעושים את דרכם לעבר חלקיקי צבע שלו - ואוכלים אותם! מצ׳ניקוף דימה עדיין שהוא לומד את תהליך העיכול של כוכב הים שלו, אולם מחשבות זרות - ערפילי רעיונות חדשים החלו עוברים בראשו...

למחרת ישב מצ׳ניקוף לבדו, בוהה בכוכבי הים שלו. ואז - דומה היה הדבר להארה הפנימית של נביאי ימי קדם - בן-רגע שינה מצ׳ניקוף את מהלך חייו (ואת מדע החיסון - הערת הכותבים): **"תאים נודדים אלה שבגוף זחל כוכב הים, אוכלים מזון, הם זוללים גרגירי צבע - אבל מן ההכרח שיאכלו גם חיידקים!**

כמובן - **התאים הנודדים הם-הם המגינים על כוכב הים מפני חיידקים!** התאים הנודדים שלנו, התאים הלבנים של הדם - הם בוודאי המגינים עלינו מפני מיקרואורגניזמים פולשים... הם-הם הגורמים לחיסון נגד מחלות... הם-הם השומרים על הגזע האנושי שלא ייהרג על ידי מיקרואורגניזמים רעים!"

ללא שמץ של הוכחה, ללא כל מחקר שהוא, זינק מצ׳ניקוף מן העיכול של כוכבי-הים למחלות האדם...

"אמרתי לעצמי, כי אם תתגלה השערתי כנכונה, הרי קוץ שיוכנס לגופו של זחל כוכב-הים... יתכסה כעבור זמן קצר בתאים נודדים..." והוא נזכר כי בהינעץ קוץ באצבעו של האדם, מתכסה הקוץ כעבור זמן לא רב במוגלה המורכבת בעיקר תאים לבנים נודדים של הדם. הוא חפז החוצה, אל הגן שבירכתי חצר הבית, קטף כמה קוצי ורדים. הוא נחפז חזרה למעבדתו ותקע את הקוצים הללו בגופו של אחד מכוכבי הים הצעירים שלו, הזכים כמים...

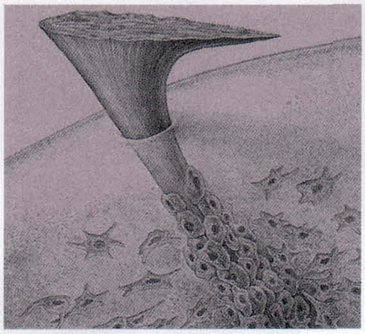
הוא השכים קום בבוקר המחרת, מלא תקוות פרועות, ומצא כי ניחושו היה נכון. **סביב קוצי-הוורד הצטברו גושים מזדחלים בעצלתיים של תאיו הנודדים!**

לא נדרש עוד דבר (כה פזיז היה בהסקת מסקנות) כדי להטביע בהכרתו את הרעיון כי עתה **מצוי בידו ההסבר לכל החיסונים נגד מחלות;** הוא פרץ החוצה אותו בוקר לספר לפרופסורים אירופאים נודעים, שנקלעו אותו זמן למסינה (העיר באיטליה שבה שהה), על אודות רעיונו הנפלא, בלי להסתיר דבר:

"הרי לכם הסבר לכוח התנגדותם של בעלי חיים להתקפות של חיידקים", אמר, והוסיף לספר בלשון רהוטה כיצד התאמצו

* כוכב ים — שייך למערכת קווצי העור, למחלקת כוכבי הים. אלו בעלי חיים ימיים השוכנים בדרך כלל על קרקעית הים. לכוכבי הים זרועות מספר, והם ניזונים מבעלי חיים שונים.

התאים הנודדים של כוכב הים לאכול את קוצי הוורד, "אבל זקוק אני לשם מדעי בשביל תאים אלה הזוללים חיידקים, שם יווני – מהו השם היווני לתאים כגון אלה"? שאל מצ'ניקוף. וחבריו המלומדים גירדו את ראשיהם ועיינו במילוניהם, וסוף-סוף אמרו לו: "פאגוציטים! פאגוציט הוא השם היווני לתא זולל – עליך לקרוא להם פאגוציטים!" מצ'ניקוף הודה להם, הניף את המילה "פאגוציט" אל ראש התורן שלו, ופרש את מפרשיו להפליג בים הסוער של חיי צייד-חיידקים...



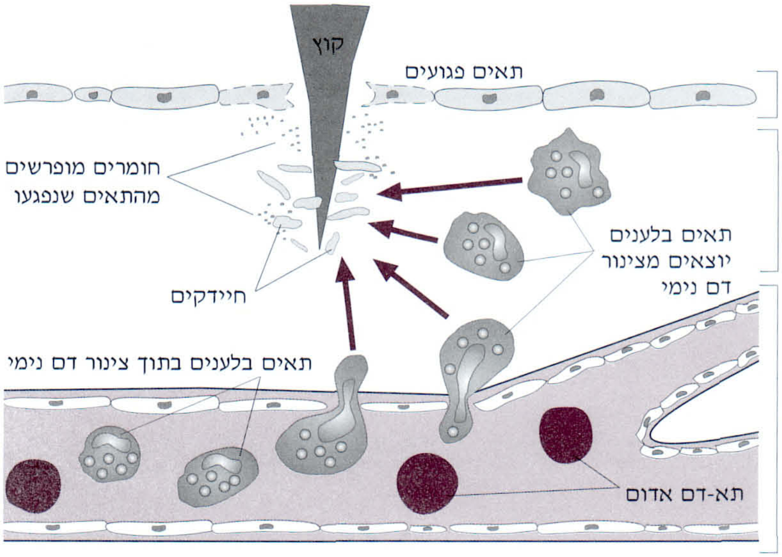
איור כב.3: קוץ מוקף תאים בלענים כפי שנצפה על ידי מצ'ניקוף בכוכב-ים.

פעילות:

1. מה הייתה התפיסה של מצ'ניקוף לפני ה"הארה", באשר לתפקידם של התאים הנודדים?
2. מהו הקשר בין תכונות הבלענות של הפאגוציטים לבין יכולתם להבחין בין מרכיבים "עצמיים" של גוף כוכב הים לבין מרכיבים "לא-עצמיים" (זרים)?
3. על אילו תצפיות ביסס מצ'ניקוף את ה"הארה" שלו?
4. איזה ניסוי שערך מצ'ניקוף ביסס את השערתו?

מצ'ניקוף היה הראשון שצפה בפעילותם של תאים בלענים ביצור רב-תאי, והוא אף הבין כי לפעילות הבלענות יש תפקיד חשוב בפעילות ההגנה. מצ'ניקוף הניח שפעילות דומה מתקיימת גם במערכת ההגנה של האדם, ואכן הנחתו זו הוכחה לאחר מכן. נמצא כי בין תאי הדם הלבנים באדם ישנם תאים בלענים — פאגוציטים (ראו טבלה ואיור בנספח 1) הפועלים באופן דומה. בימיו של מצ'ניקוף לא העריכו את חשיבות תגליתו. בתקופה זו גילו גם את הנוגדנים (ראו בהמשך), שלהם ייחסו את החשיבות המרכזית בפעילות ההגנה. כיום מובנת יותר המורכבות של מערכת ההגנה, ומידת החשיבות של תפקיד התאים הבלענים שגילה מצ'ניקוף.

באיור כב.4 מוצג מצב שבו חודר קוץ לעור האדם והוא גורם לכניסת חיידקים לגוף. בנימי הדם הסמוכים למקום החדירה יש תאים לבנים מקבוצת הבלענים. התאים הבלענים יוצאים מנימי הדם אל הרקמה הפגועה בהשפעת חומרים שהופרשו מתאים שנפגעו במהלך הפציעה. לאחר שהתאים יצאו מכלי הדם הם מגיעים אל החיידקים ובולעים אותם.



איור כב.4: חתך רוחב בעור: אירועים ראשוניים המתרחשים בעקבות חדירת גוף זר
* שימו לב: שכבת הדרמיס בעור בנויה מתאים רבים שלא צויירו.

כב.3. תאים וחומרים במערכת ההגנה הלא-ייחודית באדם

המרכיבים העיקריים המשתתפים במערכת שבה מתקיים הזיהוי **"עצמי" "לא-עצמי"**, וכן במערכת הייחודית שתתואר בהמשך, הם **תאים בלענים וחומרים מסיסים.**

כב.1.3. תכונותיהם של התאים הבלענים

תאים בלענים מכונים בשם הכללי **פאגוציטים.** הפאגוציטים העיקריים הם **מאקרופגים** — תאים גדולים שמקורם בדם, אך רובם מצויים ברקמות. הפאגוציטים מצויים בעיקר באזורים הרגישים לחדירת גורמים זרים, כמו מערכת הנשימה, מערכת העיכול ואיברי מערכת הלימפה, משם הם נודדים למקומות שאליהם חדרו גורמים זרים כמו חיידקים, ארס וכדומה. התאים הבלענים נמשכים לכיוון הגורמים הזרים בתהליך המכונה כימוטקסיס*.

על פני המיקרואורגניזמים יש מרכיבים שונים המזוהים על ידי קולטנים ייחודיים בתאים הבלענים באמצעותם נעשה הקישור, ובעקבותיו בליעת המיקרואורגניזמים. בדרך זו מתאפשר סילוקם המהיר של מיקרואורגניזמים שחדרו לרקמות או לדם. (על פאגוציטים נוספים ראו בנספח 1).

מעניין לדעת!

רוב התאים, הרקמות והאיברים בגוף הם **נייחים.** הם נמצאים במקום קבוע וקשורים זה לזה במבנים של רקמות, למשל רקמת העור. בניגוד לכך תאי הדם הם **ניידים,** מכיוון שהם נישאים בזרם הדם. לחלק מן התאים יש גם כושר תנועה עצמאי, המאפשר להם לנוע ואפילו לצאת מתוך נימי הדם אל הרקמות הסמוכות ולשוב אל הדם. בדרכים אלו מגיעים התאים הבלענים במהירות לכל מקום בגוף.

מעניין לדעת!

הפאגוציטים מזהים במקרים מסוימים גם תאי גוף כ"לא-עצמיים":

א. תאי גוף שהשתנו וכתוצאה מכך הם מזוהים כ"לא-עצמיים". **זיהוי זה הוא חיוני,** מכיוון שהוא מאפשר סילוקם של תאים וחומרים שהיו חיוניים, אך עקב שינויים שעברו הם עשויים לפגוע בפעילותו התקינה של הגוף. דוגמאות: תאי דם שהזדקנו, תאים שניזוקו או שעברו התמרה והפכו לסרטניים. במקרים שבהם מערכת ההגנה אינה מצליחה למנוע את התרבות התאים הסרטניים הדבר עשוי להתבטא בהופעת מחלת סרטן.

ב. זיהוי שגוי של מרכיבים בגוף — ישנם מקרים שבהם **חל שיבוש במנגנוני הזיהוי** ובעקבותיהם מתרחש זיהוי שגוי של מרכיבים "עצמיים" כ"לא-עצמיים". תופעות אלו מתבטאות כמחלות המכונות מחלות אוטואימוניות (ראו בהמשך).

לתאים הבלענים יש תכונות המאפשרות להם לפעול נגד גורמים זרים — "לא-עצמיים":

ניידות ונגישות — התאים הבלענים ניידים וכך הם יכולים להגיע אל הגורמים הזרים זמן קצר לאחר חדירתם לגוף. מרבית התאים הבלענים הם חלק מתאי הדם, ומגיעים עם זרם הדם והלימפה לכל חלקי הגוף. תאים בלענים נוספים מצויים ברקמות כגון העור והאפיתל.

כושר הבחנה — באמצעות קולטנים מיוחדים בקרום, הם מסוגלים לזהות את הגורמים ה"לא-עצמיים".

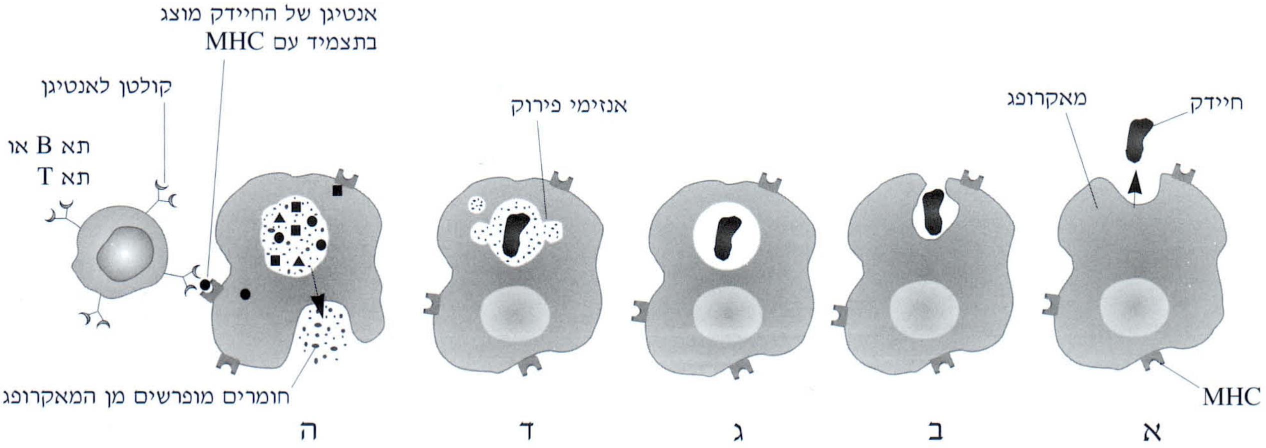
כושר התרבות — תאים אלו מתרבים בעקבות חשיפה לגורם מחלה.

כושר בלענות — תאים אלו מסוגלים לבלוע גופים ותאים ולפרק אותם.

---

* כימוטקסיס (chemo=חומר; taxis=תנועה) — תנועה של תאים או יצורים בעקבות קליטת גירוי הנובע מהימצאותו של חומר ותלויה בריכוזו. לעתים התנועה היא לכיוון החומר — כימוטקסיס חיובי, ולעתים התנועה היא בניגוד לכיוון החומר — כימוטקסיס שלילי.

בלענות (פאגוציטוזיס) — התאים הבלענים בולעים גופים זרים בדומה לפאגוציטים שנתגלו על ידי מצ'ניקוף בכוכב הים. התאים מתקדמים באמצעות שלוחות, מקיפים את ה"זר" ובולעים אותו. עקבו אחרי השלבים בתהליך הפאגוציטוזיס המתוארים באיור כב.5:



איור כב.5: בלענות — שלבים בבליעת חיידק על-ידי מאקרופג (תא בלען)

א. המאקרופג מתקרב לחיידק, בהשפעת חומרים כימוטקטיים המופרשים מהחיידק או מתאי הרקמה שנפגעה
ב. המאקרופג מקיף את החיידק בשלוחות
ג. החיידק מוקף בבועית
ד. פירוק החיידק באמצעות אנזימים בבועית, חלק מהתוצרים מופרשים מהמאקרופג
ה. בתאים המתפקדים כמציגי אנטיגן (ראו בהמשך באיור כג.3) מתקיימים גם השלבים הבאים:
   1. חלק ממרכיבי החיידק מוצגים על פני קרום התא הבלען כשהם קשורים למולקולת MHC
   2. לימפוציט מסוג B או מסוג T מזהה את מרכיבי החיידק באמצעות קולטן יחודי לאנטיגן

מעניין לדעת!

יש אורגניזמים שהמאקרופג בולע אותם, אך אינו מסוגל לפרק אותם. לדוגמה — חיידקים מסויימים בעלי קופסית. במקרים אלה המאקרופג עלול להפוך דווקא לאמצעי "תובלה" המעביר את החיידק למקומות שונים בגוף. במחלת השחפת, למשל, מועברים החיידקים באופן זה מאזור לאזור בגוף.

כב.2.3. חומרים מסיסים

חומרים מסיסים שונים מופרשים מתאים במערכות ההגנה וכן מתאים שנפגעו. לחומרים אלו תפקידים חיוניים בפעילות ההגנה ובהפעלת התאים המשתתפים בזיהוי.

קבוצות עיקריות של החומרים:

— **חומרים הפוגעים ישירות במיקרואורגניזמים,** ביניהם אנזימים ותרכובות חמצניות (רדיקלים חופשיים).

— **חומרים המשפיעים על מרכיבים בגוף,** למשל חומרים פירוגניים — גורמים לעליית טמפרטורה, היסטמין — גורם להגדלת החדירות של כלי הדם, והפרין — מונע קרישת דם.

— **ציטוקינים** (cytokines) כוללים קבוצת חלבונים הנוצרים ומופרשים מתאים שנחשפו לגורם זר, הם חיוניים לפעולת מנגנוני ההגנה. מזוהים היום למעלה מ-200 ציטוקינים. ציטוקינים שונים משפיעים על חלוקה, התמיינות והפעלה של תאי מערכת החיסון, על בקרה של התגובה החיסונית, והם אף מעורבים בתהליכי דלקת והרס רקמות. ביניהם:
אינטרפרונים — סוג של ציטוקינים הנוצרים בתאים לאחר שחדרו אליהם נגיפים, ופועלים כמעכבי יצירת חלבונים הנחוצים לבניית הנגיף. באופן זה הם מסוגלים לעכב את התרבות הנגיף בגוף.
אינטרלויקינים — סוג של ציטוקינים המשפיעים על גדילה, התמיינות והפעלה של תאים במערכת ההגנה, בחלקם משתמשים כיום למטרות ריפוי.

— **חלבוני המשלים** (complement), קבוצה של חלבונים המצויים בדם ובנוזל הבין-תאי, המסוגלים להיקשר למעטה של יצורים זרים ולגרום להריסתם (ראו בהמשך בפרק המערכת הייחודית).

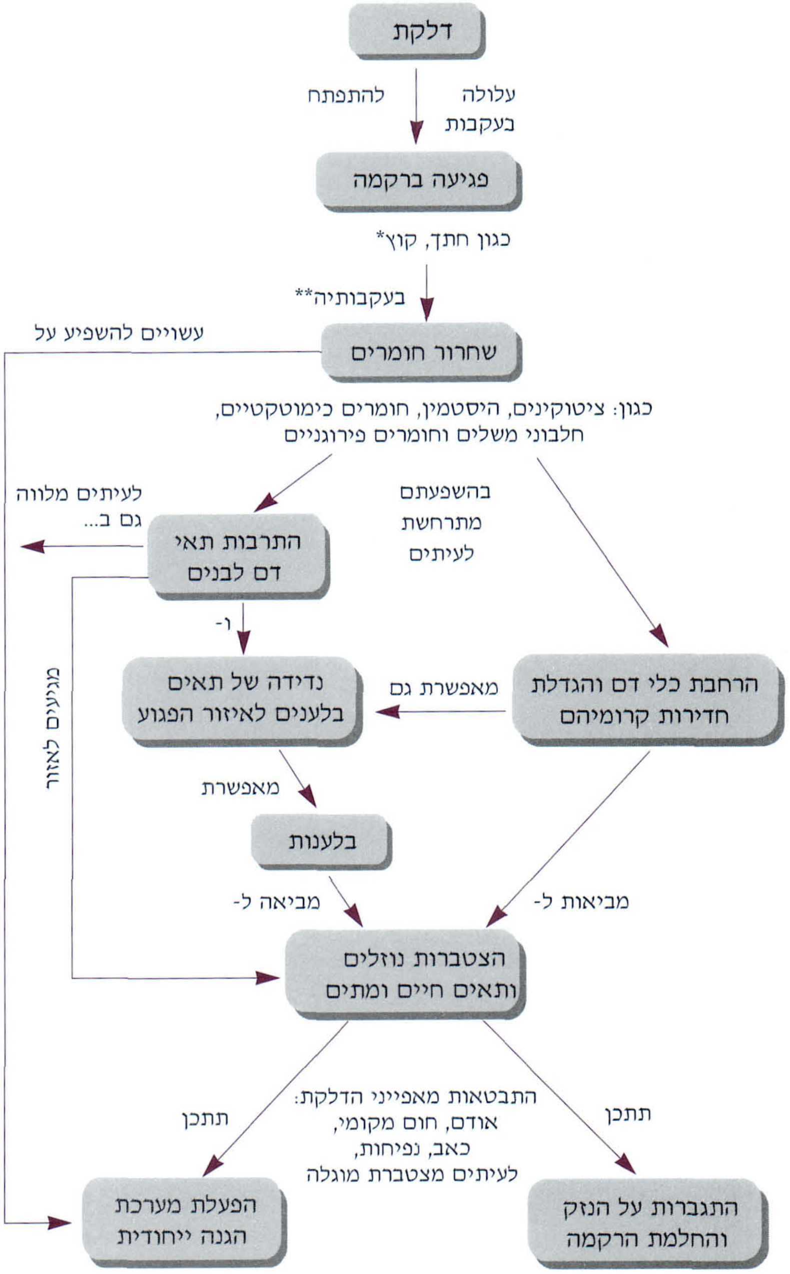
יש לציין כי נסקרו כאן מרכיבים **עיקריים** בלבד. יש עוד תאים וחומרים רבים המשפיעים על התהליכים שהוזכרו, והמכלול שלהם מורכב ביותר.

מעניין לדעת!

חומרים **פירוגנים** (pyro = אש; gene = יצירה) גורמים לעליית הטמפרטורה באזור שבו הם נמצאים, למשל בהתפתחות דלקת. כאשר ריכוזם גבוה הם עשויים להגיע עם זרם הדם למרכז בקרת הטמפרטורה בהיפותלמוס שבמוח, ואז תתרחש עליית הטמפרטורה בכל הגוף. מניחים שתופעה זו מקטינה את העמידות והפתוגניות של מיקרואורגניזמים בגוף.
מנסים כיום להשתמש בחלק מה**ציטוקינים** כתרופות להגברת התגובה החיסונית, למשל במחלות סרטן.

כב.4. תגובת הדלקת

בתגובת הדלקת פועלים במשולב מרכיבים רבים של מערכת ההגנה הלא ייחודית (ראו איור כב.6).
ודאי קרה לכם לא פעם שקוץ חדר לגוף ולא נעלם, או שריטה לא הגלידה, ובמקום הפציעה התפתחה דלקת.
דלקת מתפתחת בעקבות פגיעה ברקמה העלולה להיגרם ממגוון גורמים: עקיצה, ארס, פגיעה מכנית, השפעת חומרים אלרגניים ועוד. לעתים בעקבות הפגיעה יש גם חדירה של מיקרואורגניזמים.
לדלקת מאפיינים מוכרים: האזור שנפגע בדרך כלל מתנפח ונעשה אדום, חם וכואב. לפעמים מתפתחת בשלב מאוחר יותר מוגלה, שהיא הצטברות של חומרים ושל תאים חיים ומתים. בדרך כלל תגובת הדלקת נשארת במקום הנפגע, וכעבור זמן מתחיל תהליך של החלמה. בתהליך הדלקת חל "גיוס" של תאי מערכת ההגנה ושל חומרים מסיסים המנטרלים ביעילות ובמהירות את הגורם הזר. במקרים חמורים יותר שחרור החומרים בעקבות פגיעה ברקמה עשוי להביא גם להפעלת מרכיבי מערכת ההגנה הייחודית.



איור כב.6: תרשים של מהלך אפשרי להיווצרות דלקת והחלמת הרקמה

פעילות

1. עיינו באיור כב.6 ובסעיף כב.3 המתאר את פעילות התאים והחומרים המשתתפים בזיהוי הגורמים הזרים. ציינו מהם הגורמים המשתתפים בשלבים השונים של הדלקת, ומהם תפקידיהם.
2. כיצד משפיעים חומרים פירוגניים על ההומיאוסטזיס, ומה עשוי להביא להחזרת המצב למצב תקין?

כב.5. סיכום

פעילות מערכות ההגנה הבררניות מבוססת על **ההבחנה בין "עצמי" לבין "לא עצמי"**. ההבחנה מתקיימת באמצעות קולטנים על גבי קרומי התאים.

הגורמים העיקריים הפועלים במערכת ההגנה הלא-ייחודית:

— תאים בלענים שהם בעלי קולטנים המאפשרים זיהוי מיקרואורגניזמים וחומרים זרים. בעקבות הזיהוי התאים הבלענים בולעים ומפרקים את הגורמים הזרים.

— **חומרים** שונים מופרשים מתאים במערכות ההגנה ומתאי הגוף שנפגעו והם משתתפים בפעילות ההגנה.

תופעת **הדלקת** היא דוגמה לתגובה לא ייחודית המתרחשת בעקבות פגיעה בתאים וברקמות, ומתקיימת כתגובת הגנה של הגוף. לעתים מופעלים בתגובת הדלקת גם מרכיבים של המערכת הייחודית.

* פגיעה ברקמה עלולה להגרם ממגוון גורמים: עקיצה, ארס, פגיעה מכנית, השפעת חומרים אלרגניים ועוד.
** לעיתים קרובות תהיה חדירה של מיקרואורגניזמים עם הגורמים שהוזכרו.

פרק כג

מערכת ההגנה הייחודית - מערכת החיסון

איור כג.1: מערכות הגנה בגוף האדם

ייחודה של מערכת ההגנה הייחודית הוא בכך שמרכיביה מסוגלים להבחין באיפיוניו של גורם זר שחודר, ולפעול באופן ייחודי נגד כל גורם. זאת לעומת זיהוי "עצמי" "לא-עצמי" המאפשר הבחנה בנוכחותו של גורם זר, ללא הבחנה בהבדלים בין גורם זר אחד לאחר. לדוגמה: כאשר חודר לגוף נגיף האדמת, מאקרופגים יכולים לזהותו כזר, אך מרכיבי מערכת ההגנה הייחודית יכולים להבחין בינו לבין נגיף אבעבועות רוח, ולייצר אמצעים המותאמים באופן ייחודי לנגיף האדמת ולפעול נגדו. ליכולת זו חשיבות רבה, שתובהר בהמשך.

אדוארד ג'נר (Jenner) 1823-1749, רופא כפרי באנגליה נחשב כמגלה הראשון של השיטה לחיסון בני אדם מפני גורמי מחלות.

מבט היסטורי

כג.1. סיפורו של גילוי - חיסון נגד מחלת האבעבועות השחורות

מגיפת האבעבועות השחורות, שהפילה קורבנות רבים ברחבי העולם במאות ה-14 עד ה-18, גרמה בזמנו לפחד רב, מכיוון שלא הייתה כל דרך להתמודד עם המחלה ולהתגונן מפניה.

אדוארד ג'נר (Jenner) 1823-1749, רופא כפרי באנגליה, נוכח גם הוא באזלת ידו לעזור לנפגעים מן המחלה. באותו זמן היה ידוע, כי מי שחלה והחלים, לא חלה שנית, וכי תושבים שחיים בכפרים המרוחקים מאזורי אוכלוסיה צפופה, חולים פחות במחלת האבעבועות. בחיפושיו של ג'נר אחר פתרון לבעיה הוא שם לב לכך כי לנשים החולבות את הפרות מופיעות אבעבועות בכפות הידיים, אך הן אינן חולות במחלה.

מדוע דווקא נשים אלו לא חלו? התברר כי לפרות שחלבו הייתה מחלה דומה — אבעבועות הפרות. מן הגורם למחלה זו נדבקו, כנראה, גם הנשים החולבות, אך סימני המחלה היחידים שהופיעו אצלן היו, בדרך כלל, אבעבועות בודדות על ידיהן שנעלמו במשך הזמן.

בסוף המאה ה-18 לא היו לג'נר אפשרויות רבות לבחון את התופעה. לא היה ידוע מהם הגורמים למחלה, ולא עמדו לרשותו ידע וציוד מספיקים לבדיקות מעבדה כדי לברר מהו הגורם. אולם עמדו לרשותו **האמצעים החשובים לחוקר מכל**: יכולת תצפית מדויקת, חשיבה מקורית והעזה.

הוא הניח כי הנשים החולבות אינן חולות באבעבועות השחורות, משום שהחשיפה לגורם מחלת הפרות מקנה להן **חסינות** נגד גורם המחלה באדם. (כיום ידוע כי את המחלה בפרות מחולל הנגיף vaccinia, ואת המחלה

באדם מחולל הנגיף variola ולשני הנגיפים תכונות דומות). ג׳נר העלה רעיון — אולי ניתן ״לחקות״ תופעה זו ולהקנות חסינות זו גם לאנשים אחרים, וכך הם לא ייפגעו מהמחלה חשוכת המרפא! בתקופתו הייתה מוכרת שיטה שבה ניסו לחסן אנשים בריאים על ידי שריטה בעורם והחדרת נוזל שנלקח מאבעבועות של חולים, אך במקרים רבים המטופלים מתו מן המחלה. לא נוכל לבחון באמות המידה המוסריות הנהוגות ברפואה בימינו את מעשהו של ג׳נר, שבעקבות השערתו באשר לחיסון הנרכש על ידי המגע עם הפרות, ערך ניסוי באדם. ב-1796 לקח ג׳נר ילד בריא בן שמונה, שרט אותו והחדיר לשריטה חומר שנלקח מתוך האבעבועות של הפרות. המתח היה רב — האם יחלה הילד במחלת האבעבועות של הפרות?

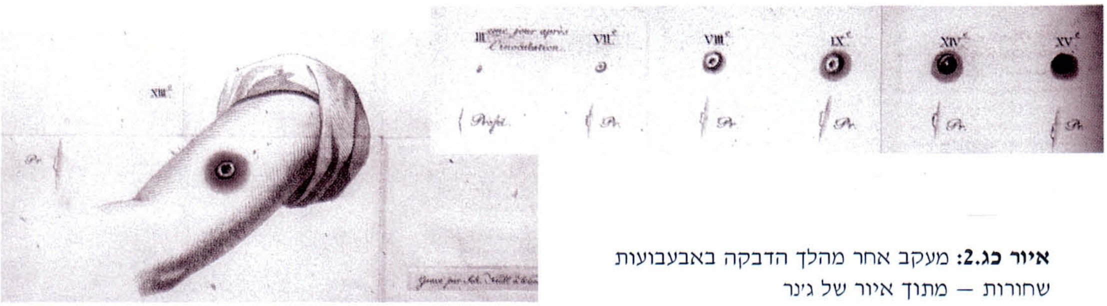
לאחר ימים מספר הופיעה בידו אבעבועה אחת, אך לא הופיעו כל סימנים נוספים, והילד נותר בריא. לאחר שנראה היה כי הילד לא לקה במחלת אבעבועות כלשהי, שרט אותו ג׳נר שנית והפעם החדיר לשריטה חומר שנלקח מאבעבועות שחורות של אדם נוטה למות. מעשה זה היה כרוך בסיכון רב, כי מי שהיה נחשף למחלת האבעבועות של האדם, רבים היו סיכוייו לחלות, ולא היה ברור כלל שהטיפול המוקדם באבעבועות של הפרה אכן יעזור. ג׳נר הסתכן בכך שאם יחלה הילד במחלת אבעבועות שחורות של האדם, סופו למות בייסורים, בדומה לרבים אחרים בתקופתו.

אך התברר שהשערתו של ג׳נר אוששה — הילד לא לקה במחלה! ג׳נר, אשר ידע כי חשף את הילד לסכנה חמורה — דאג ותמך בו כל חייו, ואותו ילד הגיע לשיבה טובה.

לאחר הניסוי המוצלח בחיסון המשיך ג׳נר לחסן באופן דומה עוד אנשים. רוב הרופאים באנגליה בתקופתו של ג׳נר לא קיבלו את המסקנות מניסוייו של ג׳נר ולא יישמו את שיטתו.

רק לאחר כמאה שנים (!), לאחר מחקרים ותגליות של חוקרים נוספים, הפכה שיטת החיסון של ג׳נר לדרך מקובלת לחיסון נגד אבעבועות שחורות. אז גם התרחב הידע בתחומים נוספים ואיפשר פיתוח תרכיבי חיסון נוספים (ראו גם ציוני דרך בסעיף כד.2 בהמשך). החיסון השיטתי הביא לצמצום ניכר בשכיחות המחלה (כפי שמוצג בעקום באיור כ.1). למעשה עד שנות ה-70 של המאה העשרים עדיין חיסנו נגד מחלת האבעבועות השחורות, בעיקר ביבשות אפריקה ואסיה.

ב-1980 הכריז ארגון הבריאות הבינלאומי על הדברת המגפה ועל הפסקת החיסון נגדה.



איור כג.2: מעקב אחר מהלך הדבקה באבעבועות שחורות — מתוך איור של ג׳נר

אף על פי שג׳נר לא ידע מהו המנגנון המונע את המחלה אצל המחוסנים, הוא היה הראשון שמצא **דרך בטוחה ושיטתית לחסן בני אדם ולמנוע מהם לחלות במחלת האבעבועות השחורות**. דרכו הייתה חלוצית ושונה משיטות אחרות שהיו נהוגות בזמנו בארצות שונות. בכך הניח ג׳נר את היסוד למדע **האימונולוגיה** (immunitas=שחרור, הכוונה לשחרור ממחלות), המכונה בעברית **תורת החיסון**. בתחום זה של המדע מנסים להבין את מנגנון ההגנה **הייחודי** ואת דרכי פעולתו. **תרכיב החיסון** הוא חומר המוחדר לגוף במכוון ומטרתו להגן עליו מפני גורם מחלה, מושג זה זכה להיקרא בלועזית vaccine על שם vacca=פרה, היא הפרה מסיפור האבעבועות.

פעילות

1. קראו באנציקלופדיה העברית בערך "חיסון" (או בכל מקור אחר) על דרכים למניעת מחלות, שהיו קיימות לפני תקופתו של ג'נר. ציינו שיטות ואישים מרכזיים הקשורים לגילויים אלו.

2. הכינו תרשים המתאר את השלבים השונים בגילויו של ג'נר, החל בקיום מחלת האבעבועות ועד לחסינותו של הילד מפני גורם המחלה.

3. מהו ההסבר לכך שחשיפה לנוזל האבעבועות של הפרה הקנתה הגנה מפני מחלת האבעבועות השחורות של האדם?

4. אדם שחוסן נגד נגיף האבעבועות השחורות אינו מחוסן בפני נגיף מחלת האדמת. מדוע?

5. בתיאור הניסוי של ג'נר הועלתה הדילמה המוסרית שמעוררת עריכת ניסויים בבני אדם. העלו טיעונים בעד ונגד ניסויים בבעלי חיים ובבני אדם. נסו להיעזר בפרסומים בעיתונות בנושא זה.

6. בשנות השמונים של המאה העשרים הוצע להשמיד כליל את שרידי נגיף ה-variola (הגורם למחלת האבעבועות) ולהכריז עליו כ"לא-קיים". על הדיון בנושא תוכלו לקרוא בירחון "גליליאו" (בגיליון 1, 1993 וכן בגיליון 31, 1998). הביעו דעתכם בנושא.

כג.2. מושגי יסוד במערכת ההגנה הייחודית

תרכיב החיסון שנתגלה על ידי ג'נר במלחמתו במחלת האבעבועות השחורות, גורם להפעלת מרכיבים שונים במערכת **ההגנה**, ובעיקר את **מרכיבי מערכת ההגנה הייחודית**. ייחודם של מרכיבים אלו הוא בכך שהם נוצרים ופועלים רק כאשר הגוף מסוגל **לזהות באופן ייחודי** את הגורם למחלה — ה"פולש" החודר לגוף.

— מערכת ההגנה הייחודית – מערכת החיסון — מופעלת בדרך כלל בעת חדירה של גורמים חיצוניים, כגון מספר גדול של חיידקים או נגיפים המתגברים על מערכת ההגנה הבררנית הלא-יחודית. במקרים רבים מופעלים בו-זמנית אמצעי ההגנה השונים.

פעילות

חזרו לעיין באיור כ.3. (בעמ' 165) שבו תואר רצף של שלבים אפשריים, כאשר יש חדירה של גורם זר לגוף. מה קורה כאשר מערכת ההגנה הייחודית מופעלת, ומה קורה כאשר מערכת ההגנה הייחודית איננה מופעלת?

כדי להבין את ייחודה ואת אופן פעולתה של מערכת ההגנה הייחודית נסקור תחילה את מושגי היסוד ובהמשך נפרט את המאפיינים והמרכיבים העיקריים, חומרים ותאים, הקשורים לפעילות מערכת זו.

אנטיגן (נגד = anti; יצירה = genesis): חומר או תא המזוהים כ"לא-עצמיים", ומעוררים **יצירת תגובה חיסונית ייחודית,** המתבטאת בהפעלת המערכת החיסונית נגדם. לעתים קרובות אנטיגנים הם חלבונים, גליקופרוטאינים או רב-סוכרים הבולטים על פני הקרום או על הדופן של אורגניזמים. גם חומרים שאינם חלק מאורגניזמים עשויים להיות אנטיגנים, לדוגמה: ארס של נחש ורעלן המופרש מחיידקים. לעתים אורגניזמים נושאים אנטיגנים שונים.

קולטן לאנטיגן: קולטן זה נמצא בקרום של תאי לימפוציטים (ראו בנספח 1 ובהמשך), שיש להם תפקיד חשוב בפעילות החיסונית. הקולטן-לאנטיגן הוא בעל התאמה **ייחודית** לאנטיגן מסוים. קשירת הקולטן-לאנטיגן אל האנטיגן, תגרום לשינויים בלימפוציט ולהפעלתו, ובסופו של דבר — לפעילות נגד האנטיגן.

מולקולות MHC היא **מולקולות "סמן עצמי":** על הקרום של תאים בגופם של יצורים שונים קיימת קבוצת מולקולות חלבון המתפקדות כ**"סמן-עצמי"** ומכונות MHC (ראו סעיף כג.3).

תאים מציגי אנטיגן: תאים במערכת ההגנה הבולעים אנטיגנים ומציגים אותם בפני לימפוציטים. התאים מציגי אנטיגן העיקריים הם: מאקרופגים ולימפוציטים מסוג B (איור כג.3).

עיבוד האנטיגן והצגתו על גבי תאים מציגי אנטיגן: אנטיגן מזוהה על ידי תאים בלענים כ"לא-עצמי" ונבלע. הוא עובר תהליכי פירוק ועיבוד, שבעקבותיהם חלק ממרכיביו (בעיקר פפטידים-חלבונים קצרים) מועברים מתוך התא מציג האנטיגן אל קרום התא ונקשרים למולקולות MHC על גבי הקרום.

איור כג.3: הצגת אנטיגן בפני לימפוציט (B או T)
על ידי תא בלען (זהו חלק מאיור כב.5)

בשלב זה התא מתפקד כתא מציג אנטיגן, והתצמיד **MHC עצמי+אנטיגן זר** מוצג על ידי התא מציג האנטיגן בפני לימפוציטים מסוג T (ראו בהמשך) ובכך מאפשר את התרחשות התגובה החיסונית הייחודית.

לאחר הבליעה והצגת האנטיגן מופעלים בעיקר הלימפוציטים.

לימפוציטים: תאים שפעילותם ייחודית למערכת ההגנה הייחודית (ראו תאי-דם בנספח 1). אלו תאי דם לבנים בעלי קולטנים לאנטיגנים, המאפשרים להם להתקשר לאנטיגנים ייחודיים ולפעול נגדם. חלקם פועלים גם כמציגי אנטיגן. הלימפוציטים קיימים רק בחולייתנים, ולא ביצורים ירודים יותר, ומהווים מרכיב מרכזי ביכולת התגובה הייחודית.

מבחינים בין שני סוגים עיקריים של לימפוציטים:

תאי T – קיימים כמה סוגים של תאי T, שפעילותם מתבטאת:

1. בהרס אנטיגנים בתהליך המכונה "התגובה התאית". 2. בהפעלת תאי B. 3. בהפעלת תאי T. 4. בוויסות ובקרה של פעילות מערכת ההגנה.

תאי B – תאים המתפקדים גם כמציגי אנטיגן ובעיקר מייצרים ומפרישים נוגדנים.

נוגדנים: אלו חלבונים הנוצרים על ידי תאי B שנחשפו לאנטיגנים. כל נוגדן מותאם באופן ייחודי לאנטיגן מסוים. כאשר מתקיים מפגש בין אנטיגן לנוגדן המתאים לו נוצר תצמיד של הנוגדן והאנטיגן. במצב זה נמנעת יכולתו של האנטיגן לגרום נזק למערכות בגוף (פירוט על סוגי הלימפוציטים והנוגדנים ראו בפרקים הבאים).

פעילות

1. השוו בין זוגות המושגים הבאים, ציינו את הקשר ביניהם ואת ההבדלים ביניהם:
אנטיגן – קולטן לאנטיגן, אנטיגן – נוגדן, תא מציג אנטיגן – לימפוציט, תא T – תא B.
יש לשים לב כי **אנטיגן הוא גורם חיצוני** החודר לגוף, לעומת זאת **הנוגדנים הם מרכיבים פנימיים הנוצרים בגוף** בתגובה לחדירת אנטיגנים.

כג.3. מולקולות "סמן עצמי"

היכולת להכיר את המרכיבים העצמיים של הגוף, ולהבחין בינם לבין גורמים "לא-עצמיים", תאים וחומרים, היא אחת התכונות החשובות של התאים ובפרט של תאים במערכות ההגנה.

מולקולות ה**"סמן-עצמי"** MHC (איור כב.2) המצויות על תאים של פרט מסוים אופייניות רק לו. זוהי מעין תווית (לוגו) המאפיינת תאים של כל פרט וייחודית רק לו. מולקולות ה"סמן העצמי" ממוקמות על קרום התא ייחודיות לכל פרט ומאפיינות אותו (על תפקודה של המולקולה בהצגת אנטיגן, ראו להלן תאים מציגי אנטיגן ובהרחבה כג.4).

כאשר תאי מערכת ההגנה מזהים תא בעל מולקולות הסמן-העצמי של אותו היצור – הוא יזוהה כ"עצמי", כלומר – שייך לגוף. לעומת זאת, תא של יצור אחר בעל מולקולות סמן-עצמי שונות יזוהה כ"לא-עצמי", כלומר –זר לגוף. בדרך זו מסוגלים תאים במערכת ההגנה **לזהות** תאים החודרים לגוף **ולהבחין** בינם לבין תאי הגוף.

מולקולות "סמן-עצמי" התגלו במהלך מחקרים שנערכו בתחום של השתלת איברים ורקמות (ראו בהרחבה כג.4).

מעניין לדעת!

השתלת איברים ורקמות

בימינו השתלות איברים הן אמצעי רפואי מוכר. במקרים שבהם איבר מסוים, לדוגמה לב, כבד או כליה אינו מתפקד, ואין דרך לרפאו, הוא מוחלף **בשתל** – איבר שמקורו בתורם. אחת הבעיות הקשות בהשתלת איברים היא דחיית השתל על ידי גוף המקבל. הדחייה נגרמת עקב זיהוי האיבר המושתל על ידי גופו של המקבל כ״לא-עצמי״. הכרת מולקולות הסמן העצמי מאפשרת יישום הידע לביצוע השתלות, כלומר השגת התאמה מרבית בין רקמות המיועדות להשתלה לבין גופו של המושתל. למרות זאת ההסתברות למצוא באוכלוסייה תורמי רקמות מתאימות היא קטנה. הדרכים בהן ניתן לצמצם את סכנת דחיית השתל:

– שימוש ברקמה של תורם שמולקולות MHC שלו יהיו דומות ככל האפשר ל-MHC של המושתל. דמיון מרבי ייתכן בין קרובי משפחה, והמקרים היחידים שבהם קיימת זהות של מולקולות הסמן העצמי הם אצל תאומים זהים.

– שימוש בתרופות המדכאות את פעילותן של מערכות ההגנה הגורמות לדחיית השתל.

כיום מיישמים את הידע הקיים על מולקולות תואם רקמות גם בתחומים אחרים. התברר שניתן לזהות באמצעותן דרגות קרבה בין אנשים, למשל זיהוי קרובי משפחה, קביעת אבהות וזיהוי פלילי.

פעילות:

1. מדוע מקפידים לשמור אנשים שעברו השתלה, בסביבה סטרילית (ללא מיקרואורגניזמים) ככל האפשר?
2. השתלת איברים היא התערבות מלאכותית של האדם. במה היא מנוגדת למנגנון ההגנה הטבעי?
3. נסו למצוא בעיתונות ידיעות העוסקות בזיהוי רקמות ובתרומת איברים. דונו בבעיות המוסריות המתעוררות בנושאים אלו.

כג.4. הרחבה: גילוי מולקולות "סמן עצמי" – MHC

בראשית שנות השלושים של המאה ה-20 הראו החוקרים גורר (Gorer) וסנל (Snell), שדחיית רקמות נגרמת עקב נוכחותן של מולקולות ה״סמן העצמי״ (self marker). הסתבר **שמולקולות ״סמן עצמי״ ייחודיות לכל פרט ומאפיינות אותו.** היום ידוע כי מולקולות אלו הן גליקופרוטאינים (גליקופרוטאין – מולקולה המורכבת מחלבון וסוכר) והן מהוות חלק ממרכיבי הקרום של כל תא בעל גרעין בגופו של כל פרט (איור כב.2). סנל אף זכה בפרס נובל על ממצאיו.

במהלך השנים שאחרי גילוי מולקולות ה״סמן העצמי״, זוהו גם הגנים האחראיים לקידודם ומיקומם ב-DNA. **האזור בכרומוזום** שבו הם ממוקמים נקרא: ״קומפלקס תואם הרקמות״ – **M**ajor **H**istocompatibility **C**omplex, ובראשי תיבות **MHC**.

שימו לב: כיום הכינוי MHC משמש גם כשם האזור בו נמצא החומר התורשתי המקודד למולקולה, וגם כשמה של מולקולת הסמן העצמי.

החוקר הבריטי מדאוואר (Medawar) 1987-1915 סיכם תוצאות של ניסויים רבים שנעשו בהשתלת רקמות בשנות הארבעים המוקדמות של המאה ה-20. הוא עסק בהשתלות עור לפצועי כוויה שנפגעו במלחמת העולם השנייה. הוא מצא, ששתלים שהועברו מחלק אחד מגופו של אדם לחלק אחר בגופו נקלטו. ברוב המקרים שבהם הושתלו פיסות עור מאדם אחד לאדם אחר, ואפילו בין קרובי משפחה, הן נדחו. מדאוואר ערך ניסויים בבעלי חיים כדי לבדוק מהן הבעיות הכרוכות בהשתלה ובעיקר מדוע לפעמים שתל נדחה על ידי הגוף ובמקרים אחרים – אינו נדחה.

תוצאות הניסויים היו עקביות: רקמות שהועברו מיצור בן מין (species) אחד ליצור ממין אחר, למשל מעכבר לארנבת – **נדחו**. גם בתוך אותו מין, בהשתלת רקמה

מעכבר לעכבר אחר בעל מטען תורשתי שונה או מאדם אחד לאדם אחר – השתל נדחה. לעומת זאת, שתלים שנלקחו מן היצור עצמו והושתלו בחלק אחר של גופו, לא נדחו. לדוגמה, כאשר הושתל עור שנלקח מאזור בריא בגוף לאזור שנפגע בכוויה, השתל נקלט וסייע בהתחדשות של העור באזור הפגוע.

התברר שהשתל הזר נדחה משום שהגוף מקבל הרקמה אינו מזהה את השתל כ"עצמי" ופועל נגדו, כפי שהוא פועל נגד גוף "לא-עצמי" החודר לגוף, למשל חיידק.

ב-1950 גילה מדאוואר אילו הם התאים המזהים את מולקולות ה"סמן העצמי". התברר כי אלו הם הלימפוציטים – סוג של תאי דם לבנים. על תגלית זאת קיבלו ב-1960 החוקרים מדאוואר וברנט (Burnet) פרס נובל.

כיום נוהגים לחפש אנשים בעלי רקמות מתאימות שיכולים לתרום רקמות או איברים לחולים שונים, למשל תאי מוח עצם.

פעילות

1. השלימו את הטבלה על פי ניסויו של החוקר מדאוואר

תורם הרקמה	מקבל הרקמה	תוצאת ההשתלה (דחייה או קליטה)
1. עכבר	ארנבת	
2.	עכבר ב'	דחייה
3. אדם א'		דחייה
4. אדם א'	אדם א'	

2. הסבירו את הקשר בין קיום "סמן-עצמי" בתאים, לבין תוצאות ההשתלות של מדאוואר.

כג.5. מערכת הלימפה - מבנה ותפקוד

הלימפוציטים, בדומה לתאי דם אחרים, נוצרים במוח העצם, אולם התמיינות סופית שלהם ויצירת הקולטנים הייחודיים להם מתרחשות באיברי מערכת הלימפה. במערכת חשובה זו מתרחשת עיקר הפעילות החיסונית. מערכת הלימפה היא מערכת הובלה, הכוללת צינורות המובילים את נוזל הלימפה **ותאי דם לבנים המשתתפים במערכת החיסון. במערכת גם איברים לימפואידים בעלי תפקידים בהגנה.** באברים הלימפואידים כלולים**:** מוח העצם, התימוס, קשרי הלימפה והטחול (ראו גם הרחבה כג.6). ייתכן שלא תמיד אנו מודעים לחשיבותה של מערכת הלימפה, אולם חשוב לדעת שמערכת הלימפה היא מערכת חיונית ביותר, שבלעדיה לא יוכלו לפעול מערכת הדם ומערכת החיסון (פירוט על מערכת הלימפה ראו בהרחבה כג.6).

למערכת שני תפקידים עיקריים, הובלה והגנה:

הובלה – באמצעות מערכת צינורות הלימפה (איור כג.4), שבהם זורם נוזל הלימפה שבו תאי דם לבנים, ביניהם הלימפוציטים. באמצעות ההובלה מתאפשר:

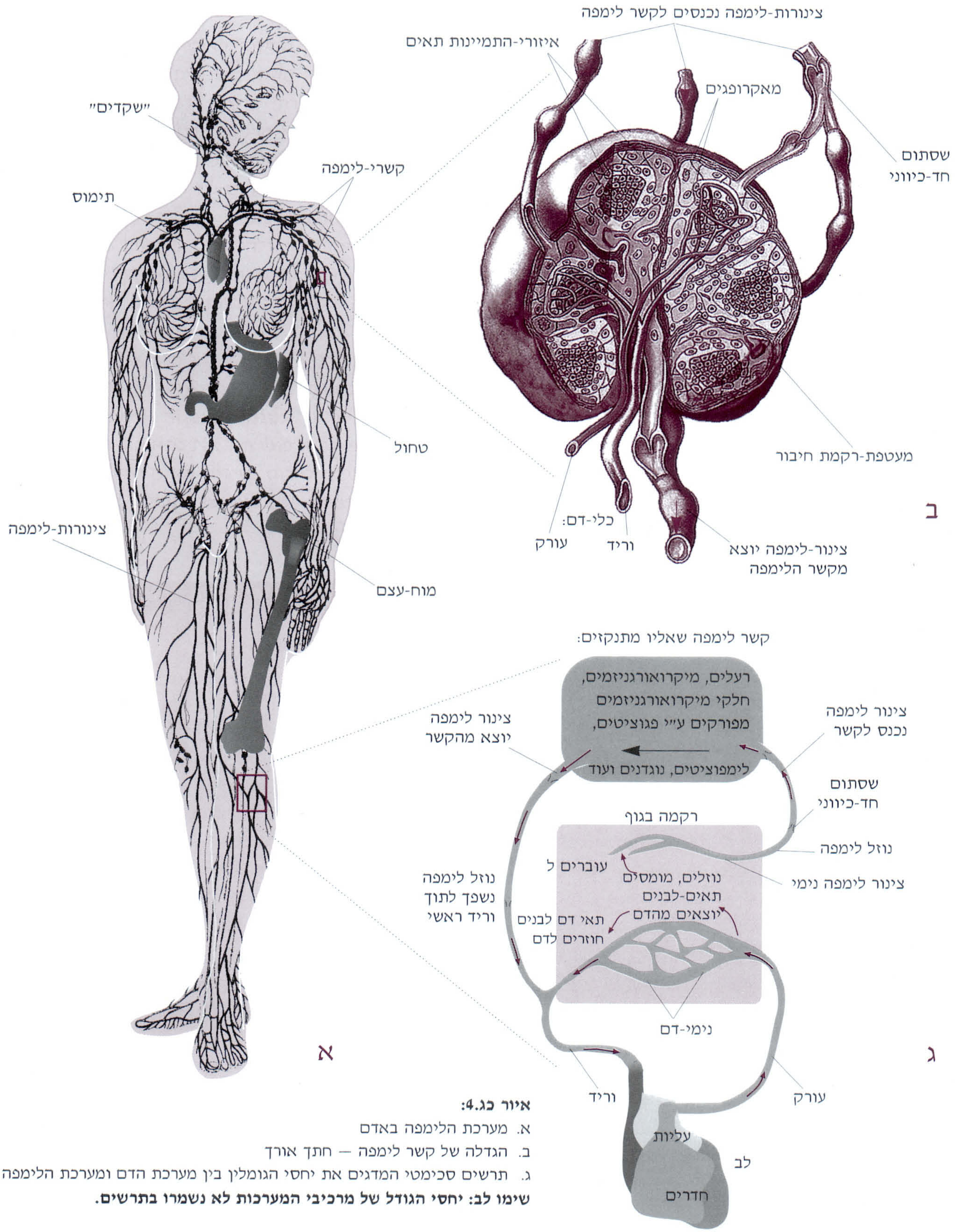
א. ניקוז נוזלי הדם שיצאו מהנימים והחזרתם למערכת הדם.

ב. הובלת נוגדנים ותאי דם לבנים בעלי **תפקידי הגנה** המתקיימת בעיקר **באיברים לימפואידים** שבהם מתרחשים תהליכים אלו:

– הפעלת מעין **מערכת סינון** שבה המאקרופגים בולעים מיקרואורגניזמים ושרידי תאים, וכך נמנעת התפשטותם במערכת הדם (פעילות זו היא למעשה חלק מההגנה הלא-בררנית, אך מתקיימת באותו אתר).

– **הבשלת לימפוציטים** והתאמתם לתפקודם במערכות הגנה, המתקיימת ב**איברים לימפואידים ראשוניים**: מוח עצם, בלוטת התימוס.

– **פעילות חיסונית** המתבטאת במפגש בין לימפוציטים לאנטיגנים והפעלת הלימפוציטים, פעילות זאת מתקיימת ב**איברים לימפואידים שניוניים**: קשרי לימפה וטחול, ורקמות כגון השקדים בגרון, אדנואידים בחלל האף, המעי העיוור (תוספתן), וגושים בדופן המעי.



איור כג.4:

א. מערכת הלימפה באדם

ב. הגדלה של קשר לימפה — חתך אורך

ג. תרשים סכימטי המדגים את יחסי הגומלין בין מערכת הדם ומערכת הלימפה

שימו לב: יחסי הגודל של מרכיבי המערכות לא נשמרו בתרשים.

כג.6. הרחבה: חלקי מערכת הלימפה

1. צינורות ונוזל הלימפה

מבנה צינורות הלימפה (איור כג.4.א) דומה למבנה צינורות הדם, צינורות רחבים מתפצלים לצינורות צרים יותר ולצינורות נימיים, ובהמשך צינורות נימיים המתחברים לצינורות רחבים יותר.

ההבדלים בין מערכת הדם לבין מערכת הלימפה:

— במערכת הדם זרימת הדם היא **מחזורית** ומופעלת על ידי הלב.

— במערכת הלימפה הזרימה של הנוזל בצינורות היא **חד כיוונית**: מן האיברים ההיקפיים אל הלב. את הזרימה בצינורות הלימפה מפעילים השרירים המתכווצים מסביב לצינורות הדם והלימפה.

הקשר של מערכת הלימפה עם מערכת הדם (איור כג.4.ג): תפקידה של מערכת הדם לתווך ולהוביל חומרים אל הרקמות ומהן. נוזל הדם מכיל מומסים והוא עובר בחלקו מצינורות הדם הנימיים אל הנוזל הבין-תאי שסביבם וממנו אל הרקמות. המעבר מתאפשר כתוצאה מהפרש בריכוז הנוזלים והמומסים בין הצינורות לבין **התווך** שסביבם. מקצת מהמומסים חודר לתוך תאי הרקמות, גם במקרה זה כתוצאה מהפרשי הריכוזים. רוב הנוזל שנשאר בסביבה הבין-תאית חוזר ישירות לדם, שאר הנוזל (כ-10%) מתנקז לתוך צינורות הלימפה ומובל בהם חזרה אל מערכת הדם. נוזל זה הוא נוזל הלימפה.

בנוסף לנוזלי הדם יוצאים מנימי הדם גם תאי דם לבנים. לתאים אלו יש מבנה גמיש המאפשר להם לעבור דרך דפנות נימי הדם ונימי הלימפה (ראו איור כב.4) תאי הדם הלבנים נודדים עם נוזל הלימפה, ומקצתם נשארים בתוך קשרי לימפה (ראו בהמשך).

2. איברים לימפואידים

א. איברים לימפואידים ראשוניים (איור כג.4)

מוח העצם (Bone marrow) — רקמה רכה המצויה בתוך העצמות. **ברקמה זו נוצרים תאי המוצא של תאי הדם השונים, ובה מתרחשים שלבי ההתמיינות הראשונים שלהם (ראו גם נספח 1).**

התימוס (Thymus) — איבר דו-אונתי הנמצא בחלק הקדמי של בית החזה. בתימוס מתרחשים תהליכי התמיינות והבשלה של לימפוציטים מסוג T.

ב. איברים לימפואידים שניוניים — קשרי הלימפה והטחול, וכן רקמות באזורים נוספים בגוף (ראו איור כג.4), ביניהם: שקדים בגרון, אדנואידים בחלל האף, המעי העיוור (התוספתן) וגושים בדופן המעי. איברים אלו, המכילים מאקרופגים ולימפוציטים, מהווים "מלכודת" לאנטיגנים ובהם מתרחשת עיקרה של פעילות ההגנה.

קשרי לימפה (lymph nodes) (איור כג.4.ב) — איברים מוגדרים שקוטרם הוא בין 1-25 מ"מ המוקפים ברקמת חיבור. כל קשר מהווה חלק ממערכת הלימפה: לכל קשר יש כניסה של צינורות לימפה, וצינורות לימפה אחרים יוצאים ממנו חזרה אל המערכת. בנוסף, לכל קשר לימפה מגיעה אספקת דם באמצעות כלי דם נימיים. בתוך קשר הלימפה נמצאים תאי דם לבנים שונים, בעיקר תאים בלענים ולימפוציטים. לשם מגיעים גם אנטיגנים החודרים לגוף.

קשרי הלימפה מפוזרים בכל הגוף. ריכוזים שלהם מצויים סמוך לפתחי הגוף — בסמוך למערכות העיכול והנשימה, סמוך לגפיים, ובאזורי בית השחי והמפשעה. אלו אזורים שאליהם עשויים לחדור אנטיגנים יותר מאשר לאזורי גוף אחרים, **ומיקום קשרי הלימפה מאפשר את לכידתם.** לדוגמה, אנטיגנים החודרים דרך הפה יגיעו לשקדים שבגרון.

מבנה קשר הלימפה, מיקומו והמאקרופגים שבתוכו גורמים ללכידת האנטיגנים, וכך מתקיים **מפגש בין אנטיגנים לבין מאקרופגים ולימפוציטים** והפעלת תהליכי ההגנה הייחודית.

הטחול (spleen) — איבר הממוקם בצד שמאל של חלל הבטן, משקלו באדם בוגר כ-150 גרם. ניתן להבחין בטחול בשני אזורים: אזור אדום שבו מרוכזים תאי דם אדומים, ואזור לבן שבו מרוכזים מאקרופגים ולימפוציטים — תאי B ותאי T.

לטחול שני תפקידים:

א. הטחול מהווה את מאגר הלימפוציטים הגדול בגוף ופועל כקשר הלימפה הגדול בו (עוברים דרכו כ-2.5^{10} לימפוציטים ביום!). אנטיגנים החודרים ישירות למחזור הדם, למשל בעת פציעה, יעוררו תגובה חיסונית בעיקר בטחול.

ב. בטחול מפורקים ומסולקים תאי דם זקנים ופגומים ואנטיגנים שונים. מקצת תוצרי הפירוק מועברים לשימוש חוזר לבניית תאים חדשים, ומקצתם מופרשים מן הגוף.

במערכת הלימפה מתרחשת התמיינותם הסופית של הלימפוציטים (ראו בסעיף הבא), ובעקבותיה מתאפשרת השלמה של פעילויות ההגנה (המתוארות בפרק כד).

מעניין לדעת!

במקרים שבהם נאלצים לכרות את הטחול (בניתוח) עקב תאונה או מחלה, מתקיימים התפקידים החיסוניים על ידי איברים לימפואידים אחרים, וסילוק תאי הדם האדומים נעשה על ידי הכבד.

כג.7. התמיינות הלימפוציטים

כל תאי הדם מתמיינים התמיינות ראשונית במוח העצם, ביניהם גם הלימפוציטים (ראו איור כג.5 וגם איור בנספח 1).

הלימפוציטים עוברים שלבי התמיינות נוספים במוח העצם ובאיברי הלימפה. בעקבות ההתמיינות נוצרים תאי T ו-B בשלים מסוגים שונים, שלכל אחד מהם **קולטנים המותאמים לאנטיגן מסוים שאליו נחשפו.** הם מותאמים לפעילויות השונות של ההגנה הייחודית (על מנגנוני ההתמיינות של הלימפוציטים ראו בהרחבה כג.8).

תאי T ו-B הם בעלי תוחלת חיים קצרה ומתקיימים בדם זמן קצר לאחר החשיפה, אך מהם מתפתחים תאי זיכרון (איורים כג.5 ו-כג.6).

תאי זיכרון – הם לימפוציטים T ו-B בעלי קולטן ייחודי לאנטיגן שאליו נחשפו, שנשארים תקופות ממושכות בדם, בלימפה או באיברים הלימפואידים. הם מאופיינים בכך ש**בחשיפה נוספת לאותו אנטיגן** הם מסוגלים להתרבות במהירות ולקיים תגובה חיסונית מהירה ובעלת עוצמה גדולה, המכונה תגובה שניונית (ראו בהמשך: אפיוני תגובת החיסון).

תאי T מסוגים שונים: חלקם מתמיינים ל**תאי-זיכרון** מסוג **T** בעלי קולטנים המותאמים באופן ייחודי לאותו אנטיגן שהוצג בפניהם.

תאי B בעלי קולטן ייחודי לאנטיגן מתמיינים לתאי פלסמה ול**תאי זיכרון B**.

תאי פלסמה – הם תאי B המייצרים מולקולות בעלות מבנה זהה לקולטן לאנטיגן, והן מופרשות מתאי הפלסמה אל זרם הדם. אלו הן מולקולות **נוגדנים** שייקשרו לאנטיגנים ויפעלו נגדם.

מעניין לדעת!

לכל התאים בגוף יש אותו מטען תורשתי, פירושו של דבר הוא כי לכל תא יש למעשה יכולת לפתח תכונות זהות לאלו של כל תא אחר בגוף. אולם כתוצאה מתהליך **התמיינות תאים** מתבטאות בתאים שונים תכונות שונות, כלומר חלק שונה של החומר התורשתי בא לידי ביטוי.

התמיינות תאי דם

כל תאי הדם מקורם בתאי מוצא זהים המצויים במוח העצם. תאים אלה מכונים תאים המאטופואטיים (hematopoietic), כלומר מייצרים תאי דם. התמיינות של תאי הדם נמשכת במהלך כל החיים, בניגוד להתמיינות של רוב תאי הגוף המסתיימת בתום השלב העוברי. התמיינות תאי הדם מתרחשת בשלבים. בשלב העוברי נוצרים תאי מוצא, ואלו ממשיכים להתחלק וליצור את מגוון התאים (ראו נספח 1).

תאי הרג טבעיים NK

בנוסף ללימפוציטים B ו-T יש בגוף תאים המכונים תאי הרג טבעיים **NK** (Natural Killer cells), המקיימים פעילות דומה לזו של תאי Tc (תאי T ציטוטוקסיים ראו סעיף כג.1.9.ג) אך הם אינם בעלי קולטנים ייחודיים לאנטיגן. הם אינם פוגעים בתאים בריאים, אלא בתאים במצב פתולוגי (חולני, לא תקין), כגון תאים שנתקפו על ידי נגיפים, ובעיקר תאים סרטניים. תאי המוצא של תאי ההרג הטבעיים הם לימפוציטים, שלא עברו תהליכי מיון כמו תאי ה-T ותאי ה-B.

כג.8. סיכום

ייחודה של מערכת ההגנה הייחודית הוא בכך שמרכיביה מסוגלים להבחין באפיוניו של גורם זר – אנטיגן החודר לגוף ולפעול באופן ייחודי נגדו.

לכל פרט יש מולקולות "סמן העצמי" MHC ייחודיות המהוות חלק ממרכיבי הקרום של כל תא (בעל גרעין). מולקולות אלו מאפשרות לתאי מערכת ההגנה הייחודית להבחין בין תאים בעלי מולקולות "סמן עצמי" שיזוהו כ"עצמיים" לבין תאים ללא מולקולות אלו שיזוהו כ"לא-עצמיים" (זרים).

התאים העיקריים הפועלים בהגנה הייחודית הם תאי לימפוציטים. ללימפוציטים קולטנים ייחודיים המותאמים לאנטיגנים שונים. הלימפוציטים, כמו כל תאי הדם האחרים, נוצרים במוח העצם והם מתמיינים לסוגים שונים:

– לימפוציטים T מתמיינים בבלוטת התימוס ובאברים הלימפואידים לסוגים שונים של תאי T ולתאי זיכרון.

– לימפוציטים B מתמיינים במוח העצם ובאברים הלימפואידים לתאי פלסמה יוצרי נוגדנים ולתאי זיכרון (ראו גם עמוד 89).

– תאי זיכרון מותאמים לאותם אנטיגנים ומופעלים בעת חשיפה נוספת לאותו אנטיגן.

השלבים המתרחשים בעקבות חדירת אנטיגן:

– בליעת אנטיגן ופירוקו על ידי תאים בלענים.

– הצגת חלקי האנטיגן המפורק על גבי קרום התאים הבלענים בתצמיד עם מולקולות סמן עצמי.

– הבלענים מתפקדים בשלב זה כ"תאים מציגי אנטיגן".

הצגת האנטיגן בתצמיד עם מולקולת MHC מאפשרת ללימפוציטים T להבחין בין אנטיגנים לא עצמיים לבין אנטיגנים עצמיים של הגוף. בעקבות פעילות של לימפוציטים T מופעלים גם תאי הפלסמה (שמקורם מליפוציטים B) המייצרים נוגדנים ייחודיים לאנטיגן.

כג.9. הרחבה: התמיינות לימפוציטים

פעילות

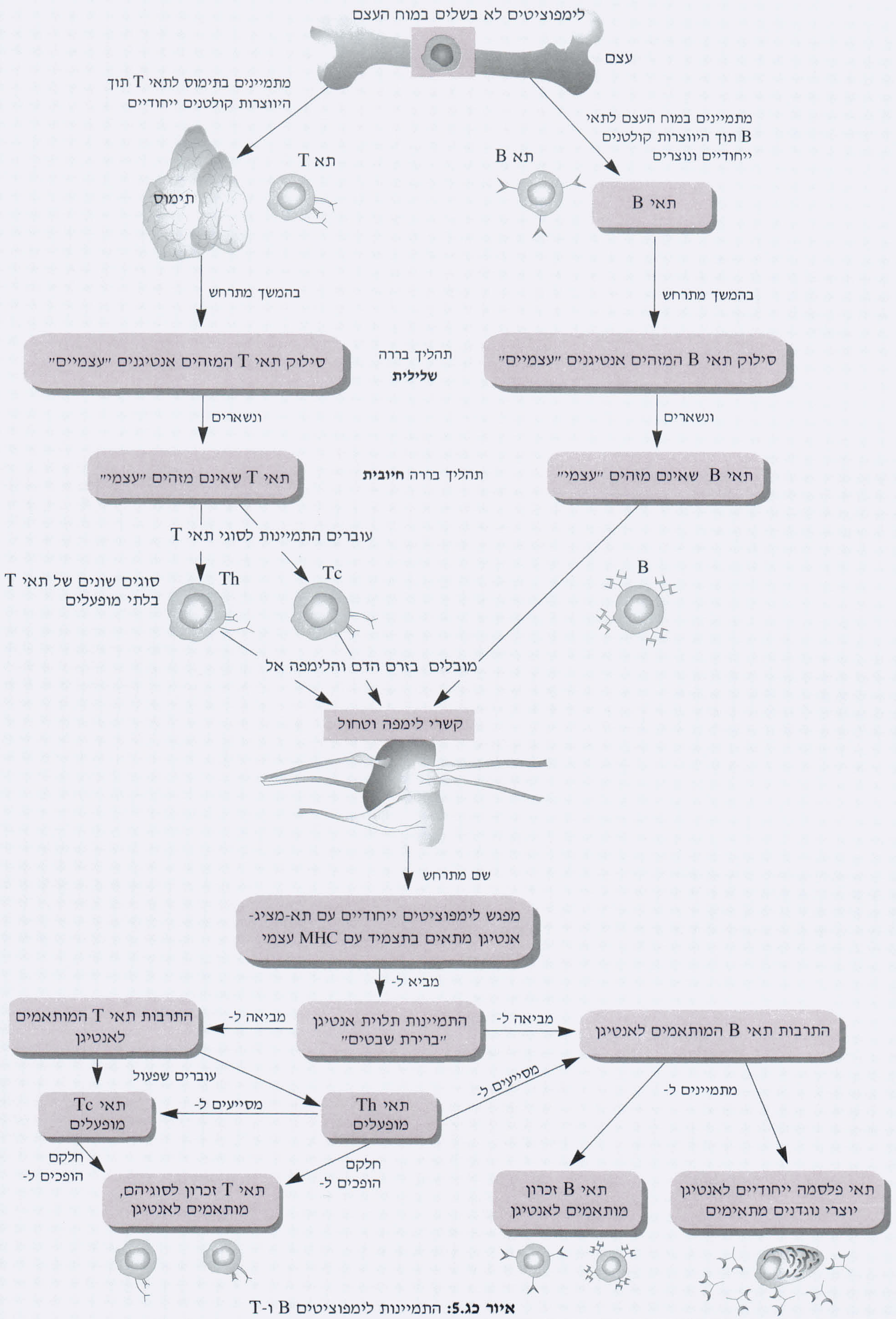
קראו את הקטעים הבאים **תוך מעקב אחר רצף התהליכים המתוארים באיור כג.5.** סמנו במקומות המתאימים באיור את מספרי הסעיפים המתארים את שלבי ההתמיינות השונים.

כג.9.1. התמיינות תאי T

בעת היווצרות תאי המוצא של תאי הדם לא ניתן להבדיל בין סוגי הלימפוציטים השונים. חלק מהלימפוציטים מגיעים עם זרם הדם אל התימוס, ובמהלך שהותם שם מתרחשים כמה תהליכים:

א. נוצרים קולטנים ייחודיים המאפיינים אותם כתאי T, הקרויים כך על שם התמיינותם בתימוס (Thymus). לתאי ה-T הנוצרים בתימוס יש מגוון של קולטנים, המותאמים להיקשר למגוון העצום של אנטיגנים (מעל 10^8!). לקולטן יש שני אתרי זיהוי: האחד מותאם להיקשר למולקולות MHC, והשני – לאנטיגן כלשהו. לרוב תאי T יש קולטנים המותאמים להיקשר למולקולות MHC **עצמיות**, כלומר הם מסוגלים להיקשר עם תאים "עצמיים" של הגוף.

ב. סילוק תאי T המזהים אנטיגנים "עצמיים" – במצב תקין חל תהליך של **ברירה** במהלך השהות של תאי T בתימוס, בעקבותיו **התאים בעלי הקולטנים המותאמים להיקשר לאנטיגנים עצמיים ולמולקולות MHC "עצמיות" מסולקים בתימוס ואינם משתחררים לזרם הדם!** כמו כן מסולקים התאים שאינם מכירים MHC "עצמי". תהליך זה קרוי **"ברירה שלילית"** ובו מסולקים כ-95% מכלל תאי ה-T. **רק תאי T בעלי קולטנים שאינם מותאמים לאנטיגנים "עצמיים", אך מכירים MHC עצמי נשארים, זוהי "ברירה חיובית"**. אלו הם התאים שהם בעלי קולטן לתצמיד **MHC עצמי + אנטיגן זר**. רק תאים אלו יקבלו בהמשך גירוי לחלוקה, כאשר יתקלו באנטיגן המתאים



איור כג.5: התמיינות לימפוציטים B ו-T

(ראו בהמשך). באופן זה נמנעת תגובה חיסונית נגד חומרים ותאים "עצמיים", והיא מוגבלת לתגובה נגד אנטיגנים ותאים "לא-עצמיים". יצירת הסוגים השונים של תאי T וברירתם מכונה "חינוך" של תאי T בתימוס.

מעניין לדעת!

במצב שאינו תקין תהליך הברירה אינו מושלם, ואז משתחררים מן התימוס לדם גם לימפוציטים בעלי קולטנים המותאמים להיקשר לתאים "עצמיים" של הגוף. במקרים אלו מתקיימות תופעות של זיהוי תאים "עצמיים" כ"לא-עצמיים" ומופעלת נגדם תגובה הרסנית. תופעות אלו מוכרות כ**מחלות אוטואימוניות** (אוטו = עצמי, אימוני = חיסוני).

ג. מיון לסוגים העיקריים של תאי T

במהלך תהליכי ההתמיינות בתימוס, מתפתחים סוגים שונים של תאי T בעלי קולטנים שונים על פני הקרום, המאפשרים להם לקיים פעילויות שונות בהגנה הייחודית. הקבוצות העיקריות של תאים אלו הם:

תאי Tc (T-cytotoxic) – תאים ציטוטוקסים הם תאי הרג, בעלי פעילות יחודית, בשונה מתאי NK.

תאי Th (T helper) – תאי עזר ממספר סוגים.

תאי ה-T השונים שהתפתחו בתימוס בעקבות שלב התמיינות זה משתחררים אל זרם הדם ומתמקמים גם באיברים הלימפטיים השונים, וממשיכים להתמיין שם.

כג.2.9. התמיינות תאי B

ד. לימפוציטים מסוג B מתמיינים בעובר בעיקר בכבד, ובבוגר – במוח העצם. במוח העצם נוצרים תאי B בעלי קולטנים שונים המותאמים להיקשר למגוון עצום, כמעט אין-סופי, של אנטיגנים הקיימים בטבע, ואפילו לאנטיגנים מלאכותיים הנוצרים בידי אדם. התהליך דומה להתמיינות תאי T בתימוס (איור כג.5).

ה. סילוק תאי B המזהים תאי "עצמי": במוח העצם **מושמדים כל התאים המותאמים להיקשר עם תאים וחומרים "עצמיים", ומשתחררים לזרם הדם רק תאים, המותאמים להיקשר עם גורמים "לא-עצמיים", זרים**. תאים אלו, בדומה לתאי T, משתחררים ממוח העצם אל זרם הדם ומתמקמים באיברים הלימפטיים השונים.

יש לשים לב כי בניגוד להתמיינות תאי T בעלי תפקודים שונים, בתאי B אין התמיינות דומה. כתוצאה מכך כל תאי B מתפקדים באותו אופן.

כג.3.9. התמיינות תלוית אנטיגן

ו. בהמשך התמיינות הלימפוציטים T ו-B בקשרי הלימפה והטחול מתרחש שלב התמיינות נוסף, המכונה **התמיינות תלוית אנטיגן**.

מפגש אנטיגן – לימפוציט

פעולת התאים נגד האנטיגנים שחודרים לגוף **אפשרית רק** כאשר תא בעל קולטן מתאים נפגש עם **האנטיגן שהוא מותאם אליו**. היות ושמגוון האנטיגנים העשויים לחדור הוא גדול ביותר, המפגש הוא אקראי וסיכוי שיתרחש הוא קטן ביותר.

כיצד בכל זאת מתקיים המפגש? כפי שהוסבר קודם לכן, בשלב מסוים לאחר החדירה מגיע אנטיגן מסיס לקשרי הלימפה או לאיברים לימפואידיים שניוניים הקרובים לאתר החדירה. במקרים אחרים – האנטיגנים נבלעים על ידי תאים בלענים (פאגוציטים) המצויים בדם וברקמות הסמוכות. פאגוציטים בולעים את האנטיגן, למשל חיידק. בעקבות הבליעה חלים בהם תהליכי פירוק של האנטיגן. חלק ממולקולות האנטיגן מתפרקות ונודדות לקרום התא, שם הן נקשרות למולקולות MHC של הפאגוציט. התצמיד "אנטיגן-MHC" מוצג כלפי חוץ, בפני הלימפוציטים.

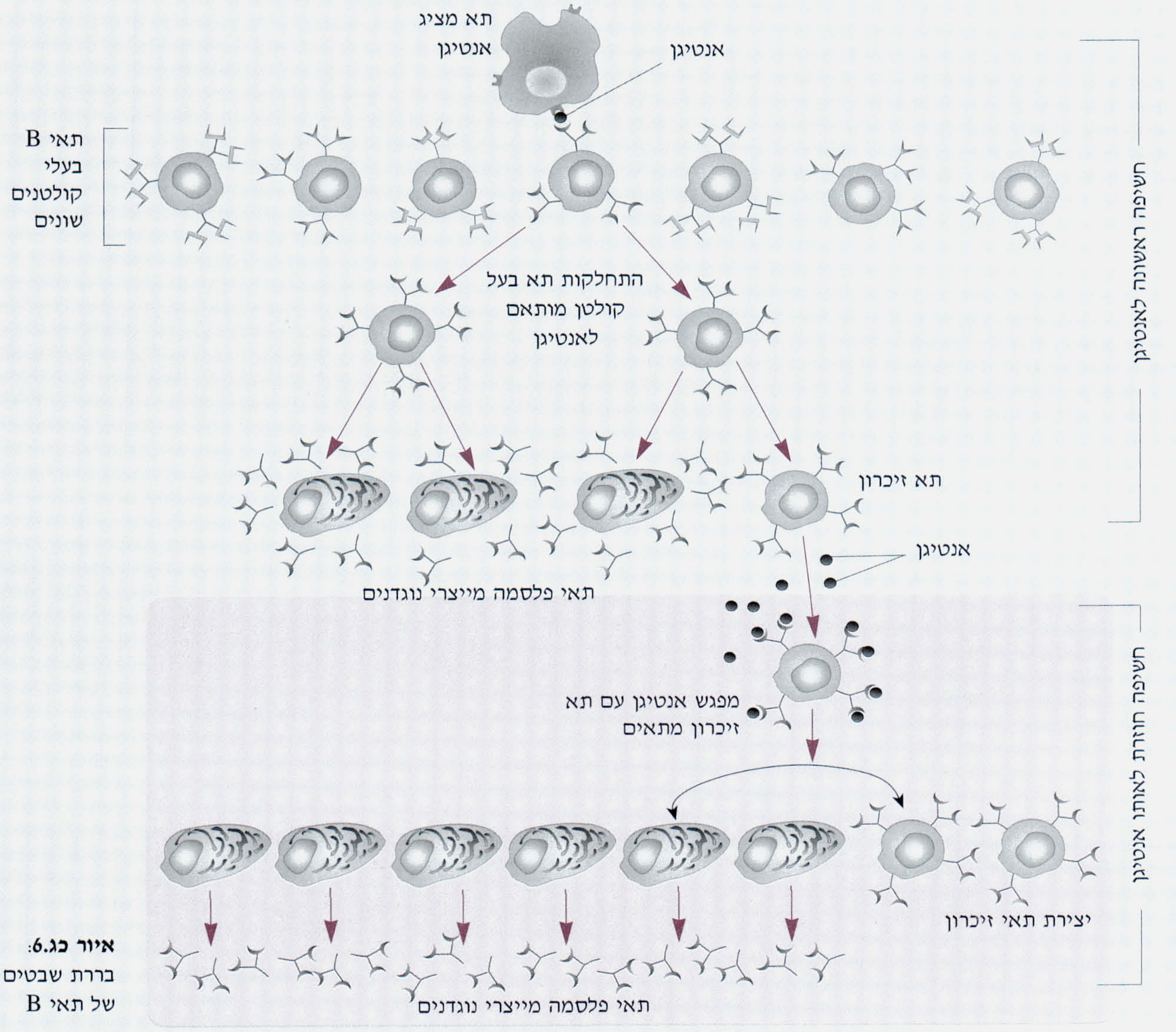
האנטיגן המוצג או המסיס חשוף למפגש עם לימפוציטים בעלי קולטנים רבים מאוד השונים זה מזה. הדבר מתאפשר הודות לכך שתנועת הלימפוציטים בקשר הלימפה מביאה מספר רב שלהם, בתחלופה מהירה, לקרבת האנטיגן המוצג. באופן זה **יש סיכוי רב שהאנטיגן ייפגש לפחות עם לימפוציט אחד בעל קולטן מתאים שאליו הוא ייקשר**.

את הסעיף הבא קראו תוך מעקב אחר התהליכים המתוארים באיור כג.6 והיעזרו גם באיור כג.5:

כג.4.9. "ברירת-השבטים" (clonal selection)

לאחר מפגש בין **אנטיגן מוצג** לבין **לימפוציט בעל קולטן מתאים** חל תהליך המכונה **"ברירת-השבטים"**, המתרחש באופן דומה בתאי B ובתאי T*.

במצב קישור של **"אנטיגן-MHC"** עם **קולטן-ייחודי על גבי קרום הלימפוציט** מתרחשים בתא הלימפוציט בעל הקולטן הייחודי תהליכי שפעול וזירוז קצב החלוקה. לאחר זמן קצר **ייווצרו לימפוציטים רבים** מאותו סוג – **"שבט" של תאים**. כל התאים מאותו שבט הם בעלי הקולטן הייחודי המותאם להיקשר לאותו אנטיגן. תאים אלו יצאו מקשר הלימפה לזרם הדם שבו מצויים באותה עת אנטיגנים רבים מאותו סוג.



איור כג.6:
ברירת שבטים
של תאי B

* יש לציין כי ניתן לגרום להפעלה של לימפוציט B בעל קולטן מתאים גם על ידי אנטיגן מסיס בשעה שהפעלה של תא T מחייבת קישור האנטיגן למולקולת MHC על פני תא "מציג אנטיגן". חלוקה והתמיינות של תאי B נעשית בהשפעת ציטוקינים המופרשים מתאי Th.

התקשרות התאים בעלי הקולטנים הייחודיים, המותאמים, עם האנטיגנים, תגרום לשרשרת תהליכים. בסופו של דבר התאים ותוצריהם יביאו להרס האנטיגנים או להקטנת יכולת פעילותם וכושר תנועתם. כך יפחת הנזק הנגרם מהאנטיגנים.

טבלה כג.1: סיכום התמיינות הלימפוציטים

מקום היווצרות תאי הדם	מקום התמיינות או הובלה	תהליכים המתרחשים בתאים		
		לימפוציטים B	לימפוציטים T	תאי הרג NK
לפני הצגת האנטיגן				
מוח עצם	מוח עצם	- היווצרות קולטן לאנטיגן - סילוק תאים המזהים "עצמי"		
	תימוס		- היווצרות קולטן לאנטיגן - סילוק תאים המזהים "עצמי" - קולטנים ייחודיים המאפיינים: Tc; Th	אין קולטנים ייחודיים לאנטיגן
אחרי הצגת האנטיגן				
	קשר לימפה וטחול	- הצגת אנטיגן - בררת שבטים	- הצגת אנטיגן - ברירת שבטים	
	בדם, בלימפה ובאיברים לימפואידיים	- תאי פלסמה מייצרי נוגדנים - תאי זיכרון B	- Th; Tc תאי זיכרון מסוגים שונים	אין תאי זיכרון

בעקבות שלבי ההתמיינות השונים נוצרים בגוף מרכיבים ייחודיים של מערכת ההגנה הייחודית, תאים וחומרים המותאמים באופן ייחודי לאנטיגנים שאליהם נחשפו.

בהמשך יתוארו הפעילויות העיקריות של מערכת ההגנה הייחודית באמצעות תאי T ו-B. את פעולות תאים אלו הגדירו בעבר כפעילות בשתי "זרועות", זרוע תאית המאופיינת בפעילות תאי T, וזרוע הומוראלית המאופיינת בפעילות תאי B והנוגדנים המיוצרים בהם.

פעילות

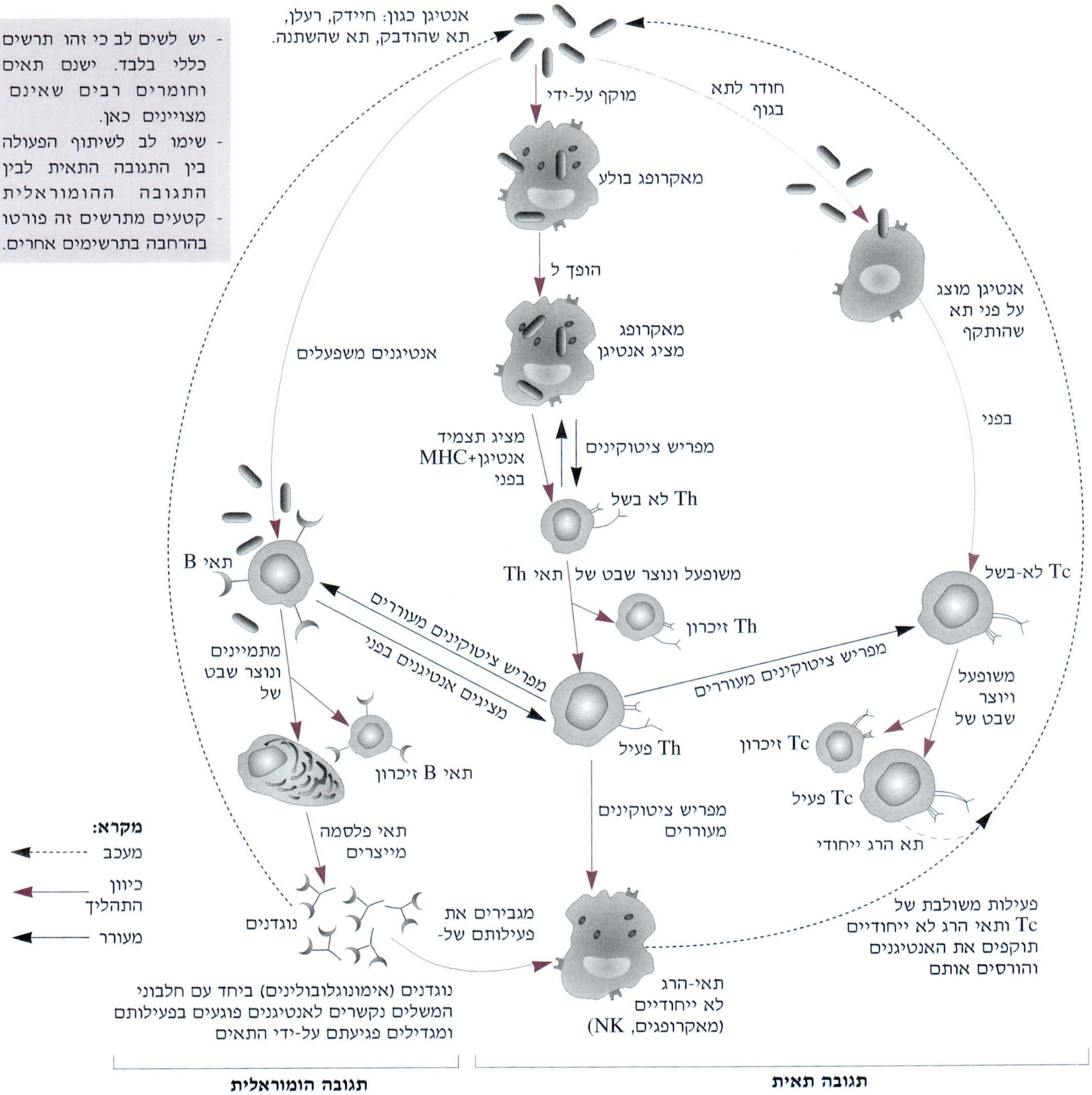
1. מדוע נהרסים ומסולקים לימפוציטים בעלי קולטנים המזהים מולקולות עצמיות?
2. מה עלול לקרות אם לימפוציטים אלו לא יסולקו?
3. איזו תכונה חשובה "נרכשת" בעקבות תהליך ברירת השבטים?
4. הכינו מפת מושגים שתסכם את סוגי הלימפוציטים השונים ושלבי התמיינותם.

פרק כד

פעילות מערכת ההגנה הייחודית

הצגת התהליכים השכיחים המתרחשים בעת חדירת אנטיגן לגוף

- יש לשים לב כי זהו תרשים כללי בלבד. ישנם תאים וחומרים רבים שאינם מצויינים כאן.
- שימו לב לשיתוף הפעולה בין התגובה התאית לבין התגובה ההומוראלית
- קטעים מתרשים זה פורטו בהרחבה בתרשימים אחרים.



איור כד.1: פעילות משולבת של מרכיבי מערכת ההגנה הייחודית

מערכת ההגנה הייחודית כוללת מרכיבים רבים, ונהוג לראות את התגובה הייחודית כפעילות משולבת של שתי "זרועות" (ראו איור כד.1 וגם איור כ.2 בעמ' 164):

– **הזרוע התאית** (Cell-mediated immunity) – תגובת החיסון באמצעות תאים **הפועלת בעיקר נגד גורמים תאיים** – מיקרואורגניזמים שחדרו לתא, או תאי גוף שהשתנו, כמו תאי סרטן, או תאים זרים שמקורם בהשתלות.

– **הזרוע ההומוראלית*** (Humoral immune response) – תגובת חיסון באמצעות נוגדנים, **פועלת בעיקר נגד גורמים חוץ-תאיים**, בייחוד מיקרואורגניזמים.

כד.1. הזרוע התאית של מערכת החיסון

תאי T מסוגים שונים משתתפים במגוון רחב של פעילויות הגנה, באמצעות הפרשת חומרים. הפעילות היא בעיקר נגד תאים, למשל נגד תאים מודבקים בנגיפים, תאים סרטניים ותאי שתל זר.

הפעלת תאי T מתרחשת בעקבות חשיפה לאנטיגן המוצג בתצמיד עם מולקולת MHC ובעקבות השפעת חומרים שונים, ביניהם ציטוקינים (איור כד.1 במסלול המרכזי והימני, ראו גם בפרק כב: סעיף כב.3).

תאים המפעילים תאים שונים במערכות ההגנה (איור כד.1 במסלול המרכזי):

תאי Th (תאי עזר) הפעלתם מתבטאת בהפרשת ציטוקינים המסייעים בהפעלת תהליכים שונים בתאי מערכת ההגנה. ביניהם: יצירת תאי Th נוספים, יצירת תאי Tc והפעלתם וכן הגברת פעילותם של מאקרופגים. תאי Th מאפשרים לתאי B להתרבות ולהתמיין לתאי פלסמה המייצרים נוגדנים.

תאים ההורגים את תאי מטרה (איור כד.1 במסלול הימני):

תאי Tc (ציטוטוקסים) הם "**תאי הרג**" פעילים בהרג של תאי מטרה, כגון: תאים מודבקים בנגיפים, תאים סרטניים (ראו מנגנון נקרוזיס בהמשך) ותאים זרים. זיהוי תא מודבק בנגיף מתאפשר באמצעות קולטן לאנטיגן, המזהה את האנטיגן הנגיפי המוצג בתצמיד עם מולקולת MHC עצמי. הפעלת תאי ההרג Tc מתרחשת בהשפעת החשיפה לאנטיגן ובאמצעות ציטוקינים המופרשים מתאי Th.

תאי NK – המכונים תאי הרג טבעיים (איור כד.1 במסלול המרכזי למטה) – אינם תלויים בהימצאות אנטיגן מסוים והם פעילים בעיקר נגד תאי גוף שעברו התמרה סרטנית או שהודבקו בנגיפים. יש לציין כי תאי NK פועלים באופן לא ייחודי (בניגוד לתאי T) אך אינם פועלים נגד תאים "עצמיים" בריאים.

מעניין לדעת!

שלבים עיקריים בפעילות ההרג של תאים עצמיים:

1. היכרות והתקשרות של תא ההרג לתא המטרה יכולה להתבצע באמצעות קולטן ייחודי לאנטיגן המוצג בתאי Tc, באמצעות נוגדנים ייחודיים הנקשרים לתאי המטרה וגם באמצעות מולקולות נוספות.

2. ההרג מתרחש, בדרך כלל, באמצעות אחד משני מנגנונים:

א. מנגנון הרג המכונה נקרוזיס (Necrosis) הגורם לניוון התאים.

ההרג מתאפשר על ידי קבוצת חומרים הגורמים לניקוב הקרום של תאי המטרה. חומרים אלו משתחררים מתאי Tc מופעלים ותאי NK נקשרים לקרום תאי המטרה, ובתנאים מסוימים יוצרים חורים בקרום. דרך החורים חודרים יונים, ובעקבותיהם חודרים גם מים לתא המטרה, ובסופו של דבר הם גורמים לפיצוצו ולהריסתו. המנגנון דומה לפעולת חלבוני המשלים (ראו גם פרק כב. סעיף כב.3). נקרוזיס יכול להיגרם לתאים זרים, וכן לתאים עצמיים שעברו שינוי, למשל: תאים שחדר אליהם נגיף ותאים שהזדקנו.

---

* **הומוראלי** – קשור לנוזלי הגוף, בעיקר לנוזל הבין-תאי והפלסמה. חיסון הומוראלי הוא מושג היסטורי שנקבע כאשר הניחו שיש תגובת חיסון שבה מעורבים נוזלי הגוף, לפני שהבינו שהנוגדנים המומסים בנוזל הם הפעילים בתגובת החיסון.

ב. מנגנון הרג המכונה אפופטוזיס (Apoptosis, מבוטא אפופטוזיס) המוגדר כמוות מתוכנת של תאים עצמיים.

אפופטוזיס הוא מנגנון "מתוכנת" של הרס תאים, שהמידע להפעלתו נמצא בגנום של התא. בשנים האחרונות התברר שמנגנון זה מעורב בהרס ובסילוק של תאים, מנגנון זה חיוני לקיום התקין של הגוף. הרס תאים בתהליך זה מתרחש, למשל, בשלבי התארגנות הרקמות בשלב עוברי, בתאי רירית הרחם בשלב הדימום במחזור החודשי ועוד.

במנגנוני ההגנה מתקיים אפופטוזיס, למשל בתהליכי הברירה השלילית של תאים בתימוס. נראה שכאשר מנגנון האפופטוזיס נפגע, לא מסולקים התאים הפגומים והם עלולים להישאר בגוף ולגרום נזק. הישארות לימפוציטים המזהים את ה"עצמי" עלולה לגרום מחלה אוטואימונית.

מנגנון האפופטוזיס מופעל בהשראת גורמים שונים ביניהם גם תאי Tc. מניחים כי בעקבות המגע של תא המטרה עם תא הרג או תוצרים שלו מתחוללים בו שינויים המביאים לפירוק ה-DNA של התא באמצעות חלבוני פירוק שונים. בעקבות זאת מתפרק התא למעין בועיות וחלקיו נבלעים על ידי מאקרופגים.

ההבדל העיקרי בין שני המנגנונים: במנגנון הנקרוזיס תא המטרה סביל, וההרג נגרם כתוצאה מפעילות החומרים המופרשים מתאי ההרג ותכולתו של התא שנהרס מופרשת לסביבה. בעקבות זאת יכולה להתפתח דלקת או הרס של תאים נוספים.

באפופטוזיס ההרס מתבצע כתוצאה מפעילות של גורמים הנוצרים **בתוך** תא המטרה עצמו בהשפעת גורמים חיצוניים. בליעת שרידי התאים שנהרסו על ידי תאים בלענים מונעת השפעות נוספות על הסביבה.

כד.2. הזרוע ההומוראלית - חיסון באמצעות נוגדנים

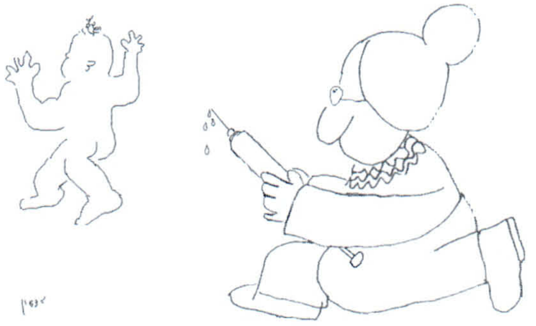
גורם חשוב בהגנה הייחודית הוא הנוגדנים המיוצרים ומופרשים מתאי פלסמה לאחר התמיינותם מתאי B, כמתואר בהרחבה כג.9 (בעמ' 187).

כל נוגדן מסוגל להיקשר לאנטיגן ייחודי ולהפעיל מנגנונים שיביאו לסילוק האנטיגן (מתואר במסלול השמאלי באיור כד.1, ובאיור כד.4).

הגילוי כי חלק מהגורמים למחלות זיהומיות הם חיידקים ומיקרואורגניזמים אחרים, והבנת מנגנוני החיסון הם חלק מהמהפכה המדעית שהתרחשה בסוף המאה ה-19 בעקבות תגליותיהם של פסטר, קוך, באהרינג ואהרליך. שילוב הידע מהתחומים השונים הביא לשינוי התפיסה הרווחת באשר להתגוננות מפני מחלות, ולהסקת המסקנות הבאות:

א. יש דרך להגן על יצורים, לאחר **שכבר נתקפו** על ידי גורם המחלה, באמצעות פיתוח תכשירים שמקורם בבעלי חיים שנחשפו לגורם המחלה.

ב. יש דרך לחסן מראש, **חיסון מונע**, על ידי חשיפת האדם או בעלי חיים לגורם מחלה מוחלש או מומת, ובכך למנוע את ההידבקות בגורם המחלה (ראו בהמשך).



מבט היסטורי

ציוני דרך בחיסון ייחודי ובגילוי הנוגדנים

— **אדוארד ג'נר** 1823-1749 (E. Jenner), מצא בסוף המאה ה-18, שניתן להגן על בני אדם, כלומר לחסנם, מפני אבעבועות שחורות, באמצעות חומר שנלקח מאבעבועות הפרות ומועבר לאדם (חיסון באמצעות גורם מחלה דומה).

— **לואי פסטר** 1895-1822 (L. Pasteur) בצרפת, הגיע במהלך מחקריו להבנה כיצד ניתן להשתמש בחיידקים ובנגיפים "מוחלשים", להשגת חיסון בבעלי חיים ובבני אדם מפני המחלות — חיסון פעיל באמצעות גורמי מחלה מוחלשים (ראו מבוא וחלק 6).

פון-באהרינג

— **פון-באהרינג** 1854-1917 (von Behring) הגרמני וחוקרים אחרים הצליחו בשנת 1890 למנוע את מחלות הדיפתריה והטטנוס באמצעות נסיובים שהוכנו בגופם של בעלי חיים — חיסון סביל (ראו סעיף כה.2.1). תגליות אלו וממצאים אחרים הוכיחו את קיומם של חומרים מסיסים כאמצעי הגנה — נוגדנים בנוזל הדם.

פאול אהרליך

— **פאול אהרליך** 1854-1915 (P. Ehrlich) יהודי מגרמניה, נחשב למייסד תחום האימונוכימיה העוסק במבנה הכימי-פיסיקאלי והמולקולרי של המרכיבים השונים המשתתפים בחיסון.

— **פורטר** 1917-1985 (Porter) באנגליה **ואדלמן** 1929 — (Edelman) בארה"ב הגיעו בסוף שנות ה-50 של המאה העשרים, בשילוב של ידע ממחקרים של אהרליך ואחרים, להבנת המבנה הבסיסי של הנוגדן (המבנה מוצג באיור כד.2).

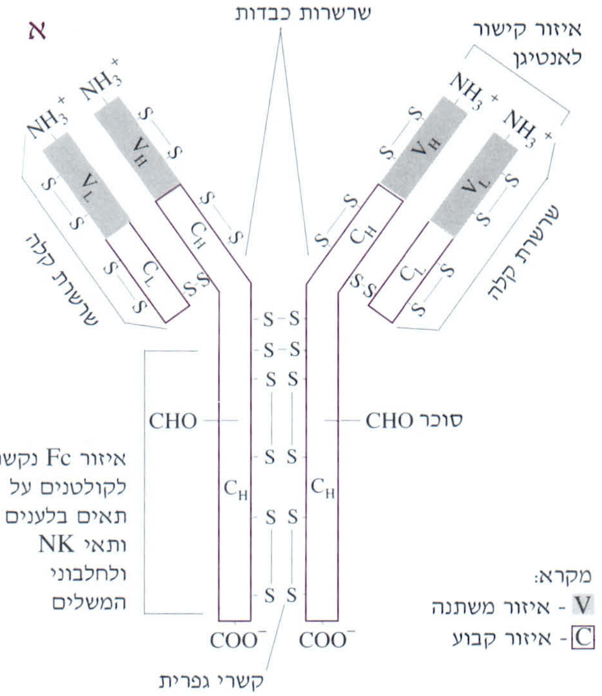
גילוי תפקידם החשוב של הנוגדנים בפעילות החיסון הביא לכך שבתקופתו של אהרליך הניחו רבים מבני דורו שהנוגדנים הם הגורם העיקרי בחיסון. אולם לאחר מכן התבררה חשיבות השקפתו של מצ'ניקוף, באשר לחיוניותו של החיסון התאי (ראו פרק כב. סעיף כב.2).

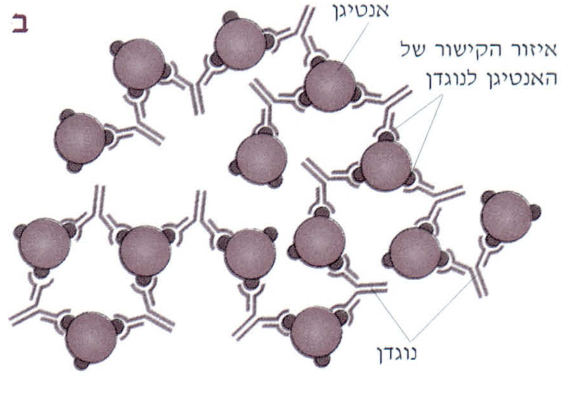
פעילות

1. עיינו בפנקס החיסונים שלכם, ומצאו את רישום החיסון נגד דיפתריה (קרמת). בדקו כמה פעמים נרשם חיסון זה. אילו חיסונים נוספים רשומים בפנקס?
2. חפשו קטעי עיתונות הדנים במחקרים רפואיים בזמננו. בדקו עם אילו בעיות בתחום החיסון מתמודדים החוקרים כיום.

כד.1.2. מבנה הנוגדן

מולקולת הנוגדן היא חלבון, לנוגדן מבנה אופייני המתואר באיור כד.2.





איור כד.2:
א. דגם קווי של מולקולת נוגדן (אימונוגלובולין G)
ב. תצמיד אנטיגנים ונוגדנים

אזור אחד במולקולת הנוגדן הוא ***"קבוע"*** (Constant) ואינו נקשר לאנטיגן.
אזור זה במולקולת הנוגדן זהה בנוגדנים השונים. הוא מתקשר לעתים לתאים הפעילים במערכת החיסון ולחלבוני ה"משלים" (ראו בהמשך).
באזור השני יש לנוגדן שני **אתרי קישור זהים לאנטיגן**, שבקצותיהם יש אתר ***"משתנה"*** (Variable).
זהו האזור שבו כל נוגדן נקשר לאנטיגן הייחודי שאליו הוא מתאים.

התברר שיש חמש קבוצות עיקריות של נוגדנים המשתתפות בתהליכים שונים במהלך החיסון. הקבוצות המסומנות בשם הכללי Ig — מהמילה אימונוגלובולין (ראו טבלה כד.1. בהרחבה כד.3).

התאמה ייחודית של נוגדן לאנטיגן

יצירת המבנה המרחבי של אתרי הקישור של הנוגדנים השונים מתרחשת בשני שלבים:
א. בעת התמיינות תאי B נוצרים רצפים שונים של חומצות אמיניות המרכיבות את אתר הקישור.
ב. בעת הקשירה של אנטיגן לנוגדן מתרחשת התאמת המבנה המרחבי של אתר הקישור של הנוגדן אל האנטיגן.

הודות למבנה המרחבי שנוצר מתקיימת התאמה ייחודית המאפשרת קשירת כל סוג נוגדן לאנטיגן שונה שאליו הוא מותאם. לאחר הקשירה מופעלים מנגנונים אחרים ומסייעים לסילוקו של האנטיגן (ראו הרחבה כד.2.3).

העובדה כי מבנה הנוגדן משתנה מרחבית בעקבות חשיפה לאנטיגן, ורק אז הוא מסוגל להפעיל מנגנוני הגנה אחרים, מהווה גורם המווסת את פעילות מערכת ההגנה הייחודית ומאפשר לה לפעול **רק** בעת נוכחות האנטיגנים. כאשר הנוגדנים אינם קשורים לאנטיגנים, המערכת לא תופעל.

פעילות

1. הסבירו כיצד מותאם מבנה הנוגדן לאנטיגן.
2. הסבירו כיצד מנגנון ההתאמה של הנוגדן אל האנטיגן מהווה גורם המווסת את פעילות מערכת ההגנה הייחודית.
3. מה היתרון של מנגנון זה?
4. השיבו על הסעיפים הבאים, היעזרו בפרק יז:

א. במה שונה ההרכב הכימי של נוגדנים מזה של חומרים אנטיביוטיים?

ב. באילו קבוצות יצורים נוצרים נוגדנים ובאלו – חומרים אנטיביוטיים?

ג. השוו את מנגנון הפעולה של נוגדנים לזה של חומרים אנטיביוטיים.

כד.2.2. אלרגיה - רגישות יתר

יש אנשים הסובלים מאלרגיה הנגרמת מרגישות יתר לחומרים שונים, כגון: אבקת פרחים, ארס דבורים, מזונות שונים וכמה תרופות. הרגישות מתבטאת בתופעות גופניות כמו פריחות וגירוי בעור, דימוע ונזלת, הרגשת חנק ותחושת חולי. נמצא, כי תופעות אלו קשורות לפעילות של נוגדנים מקבוצת IgE (ראו הרחבה להלן). אצל אנשים אלרגים נוצרים נוגדנים אלו בכמויות גדולות מהרגיל. נוגדני IgE המופרשים לדם נקשרים לקולטנים המתאימים בתאים בזופילים המצויים בדם ובתאי פיטום הנמצאים ברקמות חיבור (ראו בפרק זיהוי "עצמי" "לא-עצמי"). במצב זה הנוגדן נקשר לאנטיגן – האלרגן היחודי. קישור זה גורם לשפעול התאים הבזופילים ותאי הפיטום (ראו נספח 1), ואז הם מפרישים כמויות גדולות של היסטמין וחומרים נוספים. חומרים אלו משפיעים על כלי הדם ועל מערכת הנשימה וגורמים לתופעות האלרגיה. חומרים אלו מופרשים גם במצבי דלקת, ונראה שיש להם תפקיד חיוני בהגנה מפני טפילים.

איור כד.3: פעילות נוגדן IgE בהקשר לאלרגיה

נקודה למחשבה! פעילות הנוגדן IgE חיונית להגנה על הגוף אך מזיקה כאשר כמות הנוגדן המופרשת היא גבוהה. **ניתן לומר כי האלרגיה היא מצב שבו יש ביטוי קיצוני לתהליך חיוני.**

כד.3. הרחבה: נוגדנים

כד.3.1. סוגי הנוגדנים

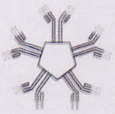
מוכרות חמש קבוצות עיקריות של נוגדנים, המסומנות בשם הכללי Ig ומשתתפות בתהליכים שונים במהלך החיסון (ראו טבלה כד.1). הנוגדנים בכל קבוצה מורכבים מאותן יחידות בסיסיות. ההבדל בין הקבוצות מתבטא בדברים הבאים:

א. הרכב שרשרות החלבון מהן מורכב הנוגדן הוא שונה.

ב. בחלק מן הקבוצות קשורות זו לזו שתי יחידות או יותר.

ג. יש הבדל בפעילותם של נוגדנים מן הקבוצות השונות.

טבלה כד.1: קבוצות הנוגדנים העיקריות (המושגים המופיעים בטבלה יוסברו בהמשך)

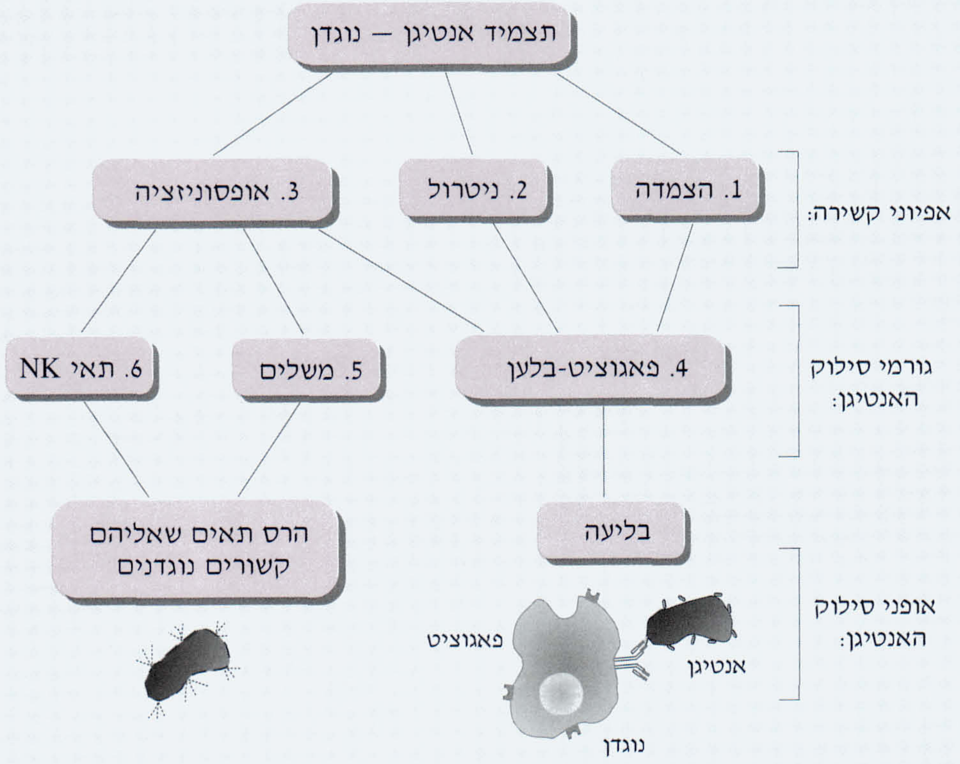
הנוגדן	מבנה	שכיחות/היווצרות*	תפקוד	תכונות נוספות
IgG		80% מהנוגדנים. נוצר בעיקר בחיסון שניוני.	נטרול רעלנים חיידקים ונגיפים, אופסוניזציה, קשירה למשלים.	עוברים מן האם אל העובר דרך השליה, ומקנים ליילוד חסינות מסוימת בשבועות הראשונים לחייו.
IgM		6% מהנוגדנים. נוצר בעיקר בחיסון הראשוני.	הגנה מהירה ראשונית בחדירת אנטיגן, קשירה למשלים, תגובת הצמדה, אופסוניזציה.	
IgA		13% מהנוגדנים.	נטרול רעלנים ומניעת היצמדות חיידקים ונגיפים. פעיל במערכות הנשימה, העיכול והרבייה.	נמצאים בריריות, בחלב אם ובזורם הדם. מגינים על מערכת העיכול של התינוק היונק.
IgE		0.002% מהנוגדנים**.	פועל נגד טפילים, משתתף בתגובה אלרגית, קשירה לתאי פיטום.	משתתף בהגנה על שטח הפנים ובתגובת דלקת.
IgD		0-1% מהנוגדנים. קשור בעיקר לקרום הלימפוציטים B בשלבי התמיינותם הראשונים.	מהווה כנראה קולטן לאנטיגן.	

* הכוונה לשכיחות הנוגדנים בנסיוב, השכיחות היחסית שונה בנוזלי גוף אחרים. לדוגמה IgA שכיח יותר בקרומים הריריים.

** הרמה עולה באלרגיה.

כד.2.3. תהליכים בהם משתתפים נוגדנים

הנוגדנים נקשרים לאנטיגנים שהם מותאמים אליהם. בעקבות הקשירה הם גורמים להפעלת מנגנונים שונים שאינם ייחודיים לאנטיגן ומסייעים לסילוק האנטיגן. עקבו אחרי המתואר באיור כד.4. שימו לב למספור באיור התואם את המספרים בסוגריים בהסבר בהמשך.



איור כד.4: תהליכי הגנה בהם משתתפים נוגדנים המספרים בתרשים מתייחסים למספור קטעי ההסבר שבהמשך.

הצמדה (1) — היווצרות תצמיד של אנטיגנים הקשורים לנוגדנים, התצמיד מורחק מן הדם באמצעות פאגוציטים (4).

נטרול (2) — קשירת נוגדנים אל אנטיגנים הגורמת להפרעה בפעילות האנטיגנים. לדוגמה: כאשר לרעלן או לנגיף נקשרים נוגדנים, הם לא יוכלו לחדור לתוך תאים ולגרום להם נזק. הנוגדנים העיקריים הפועלים בדרך זו הם נוגדנים מקבוצת IgG ו-IgA. נוגדני IgG הם הנוגדנים העוברים מגוף האם דרך השליה אל העובר, ובאמצעות נטרול מקנים לו הגנה מפני גורמי מחלות. נוגדני IgA מונעים קשירת אנטיגנים לרקמות, למשל באזורי הפתחים: פתחי הנשימה, העיכול וההפרשה. הם עוברים בחלב האם ומקנים הגנה לתינוק בשבועות הראשונים לחייו.

פאגוציטוזיס — **בלענות** (ראו גם בפרק כב.3) מוגברת בדרכים הבאות:

א. מיקרואורגניזמים, וכן תאים שנתקפו על ידי רעלנים או אורגניזמים, מפרישים חומרים המשרים **כימוטקסיס** וגורמים לתנועה של הפאגוציטים לכיוונם. תנועה מכוונת זו מאפשרת לפאגוציטים לבלוע כמויות גדולות של אנטיגנים. גם הפאגוציטים, לאחר שבלעו אנטיגנים, מפרישים חומרים נוספים המשרים כימוטקסיס.

ב. ריכוז האנטיגנים בתצמידים (1) באמצעות הנוגדנים מקל על בליעתם על ידי הפאגוציטים בשל העובדה שהם מרוכזים יותר. כמו כן, מצב התצמיד מונע את תנועתם ואת פיזורם של האנטיגנים.

ג. **אופסוניזציה (3)** — תהליך שבו נעטף אנטיגן חלקיקי (בעיקר חיידקים או תאים) באחד או יותר מהחומרים הבאים: נוגדנים בעיקר מקבוצות IgM ו-IgG, חלק מחלבוני המשלים ומרכיבי פלסמה אחרים. העיטוף של האנטיגנים מגביר את התהליכים הגורמים לסילוקם, למשל פאגוציטוזיס. יש לזכור כי לאחר בליעת האנטיגן ופירוקו "מציג" הפאגוציט את חלבוני האנטיגן בתצמיד עם סמני ה-MHC העצמיים שעל פניו.

בכך מתאפשר זיהוי של האנטיגנים על ידי תאי T וגורם להפעלתם בתגובה חיסונית-תאית והומוראלית.

המשלים והפעלתו (5) — המשלים הוא שם כולל לקבוצה של כ-20 חלבונים המצויים בדם. שינוי במבנה המרחבי של אחד החלבונים מתרחש כאשר הוא נקשר לאנטיגן או לנוגדן הקשור לאנטיגן. בעקבות השינוי במבנה חלבון אחד משתנים גם יתר חלבוני המשלים (זוהי תגובת שרשרת בדומה למתרחש בתהליכים אחרים, למשל במנגנון קרישת הדם). חלבוני המשלים שהשתנו גורמים לכמה תהליכי הרס, ביניהם: פגיעה בקרום של תא זר או בקרום של תא שנתקף באנטיגן, למשל תא שהודבק בנגיף. הפגיעה בקרום גורמת לחדירת נוזלים לתא ולהריסתו. פעולות נוספות של חלבוני המשלים הן השתתפות באופסוניזציה (3), כימוטקסיס, דלקת ובתגובות אלרגיה (ראו סעיף כד.2.2.).

הפעלת תאי הרג NK (6) — תאי הרג NK (ראו לעיל) הם בעלי קולטנים המתאימים לנוגדן הקשור לאנטיגן. התקשרות הקולטן לנוגדן במצב זה גורמת להפעלתו. כתוצאה מהפעלה זו פוגע תא NK בתא הזר והוא נהרס. תאי NK יכולים להרוס ישירות תאים שהודבקו בנגיף או תאים סרטניים ללא סיוע של נוגדנים.

כד.4. מבט מסכם על ההגנה הייחודית

כד.4.1. הגורמים הפעילים בהגנה ייחודית

1. הזרוע התאית של מערכת ההגנה הייחודית פועלת באמצעות תאי T:

תאי Th (תאי עזר) — תאים **"מסייעים"**. הפעלתם מתבטאת בסיוע להפעלת תהליכים שונים בתאי מערכת ההגנה.

תאי Tc (ציטוטוקסים) — הם **"תאי הרג"**, פעילים בהרג של תאי מטרה: תאים זרים, תאים מודבקים בנגיף וכדומה.

תאי NK (תאי הרג טבעיים) — פעילים בעיקר נגד תאי גוף שעברו התמרה, כמו תאים סרטניים ותאים שהודבקו בנגיף.

2. הזרוע ההומוראלית של מערכת ההגנה הייחודית פועלת באמצעות תאי B, היוצרים את הנוגדנים, הפועלים בעיקר נגד אנטיגנים שחודרים מחוץ לגוף, כגון חיידקים. הנוגדנים הם מולקולות חלבון הנוצרות על ידי **תאי פלסמה** המתמיינים מתאי B בעקבות חשיפה לאנטיגן.

הנוגדנים מהווים אמצעי הגנה ייחודי, מכיוון שהמבנה המרחבי של כל נוגדן מותאם לאנטיגן מסוים.

בעקבות הקשירה הייחודית של נוגדן לאנטיגן מתרחשים תהליכים שונים המביאים, בדרך כלל, להרס או לסילוק האנטיגן.

– קבוצת הנוגדנים IgG היא השכיחה ביותר, ויש לה חשיבות רבה בהגנה נגד גורמי המחלות הנפוצים ביותר, נגיפים וחיידקים.

– קבוצת הנוגדנים IgM חשיבותה בהופעה המהירה של הנוגדנים מיד לאחר חדירת אנטיגן.

– קבוצת הנוגדנים IgE פעילה בתגובת הדלקת ובאלרגיה.

– קבוצת הנוגדנים IgA מגינה על הריריות בפתחי הגוף.

כד.2.4. מאפייני התגובה החיסונית הייחודית

המאפיינים העיקריים של התגובה החיסונית הייחודית הם אלו:

1. הבחנה בין "עצמי" ל"לא-עצמי" — מתרחשת בשלב הראשון באמצעות מערכת זיהוי בין "עצמי" לבין "לא-עצמי" ומאפשרת בהמשך את הזיהוי הייחודי של ה"לא-עצמי" — הזר.

2. ייחודיות — תגובה ייחודית נגד אנטיגנים שונים.

יתרונות הייחודיות:

הפעלה חסכונית — בעת חדירה של אנטיגן מסוים תושקע אנרגיה רק ביצירת מרכיבים פעילים נגדו, ולא נגד אנטיגנים אחרים.

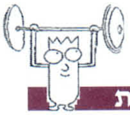
יעילות — נוכחות מרכיבים פעילים רבים ביותר נגד האנטיגן מגדילה את סיכויי המפגש ביניהם לאנטיגן, וכך מתאפשרת פגיעה מרבית באנטיגן.

3. זיכרון חיסוני — זיכרון המופעל בעת חשיפה חוזרת לאנטיגן. תופעת הזיכרון החיסוני מתבטאת ביצירת תאי B ו-T זיכרון (ראו איורים כג.5, כג.6, כד.1). אלו לימפוציטים בעלי קולטנים מותאמים לאנטיגנים שאליהם כבר הייתה חשיפה בעבר. לתאי הזיכרון תוחלת חיים ארוכה, עד כמה שנים. במהלך השנים מתרחשות בדרך כלל חשיפות חוזרות לאותם אנטיגנים, וכך נוצרים בכל פעם תאי זיכרון חדשים. בעקבות זאת יש בגוף לאורך שנים תאי זיכרון המותאמים לאנטיגנים שהגוף נחשף אליהם (ראו בהמשך: חסינות וחיסון).

4. מורכבות ורב-גוניות — מורכבות התגובה החיסונית מתבטאת בהפעלת גורמים רבים מאוד, מקצתם ייחודיים לאנטיגן ומקצתם אינם ייחודיים. ביניהם: **תאים** מסוגים שונים: תאי B, תאי T לסוגיהם, Th ו-Tc, NK **וחומרים** שונים: נוגדנים, ציטוקינים, ועוד.

5. כיווניות והפסקת התהליך — כאשר חודר אנטיגן לגוף מופעלת המערכת ליצירת אמצעים המותאמים לאותו אנטיגן. במערכת החיסון, כמו במערכות ביולוגיות אחרות, יש מנגנוני בקרה המעכבים את תהליכי ההגנה נגד אנטיגן מסוים, לאחר שהוא סולק. בעיכוב תהליכי ההגנה מעורבים תאים וחומרים רבים, שפעילותם עדיין אינה ידועה במלואה.

יש לציין כי כאן תוארו רק הגורמים העיקריים המשתתפים בתהליכי החיסון. חקירת תהליכים אלו נמצאת במוקד המחקר המדעי, ויש להניח שבעתיד יתגלו גורמים נוספים.



פעילות

1. חזרו לאיור כד.1. (בעמ' 192) ועקבו אחר המתרחש בכל אחד מהמסלולים המתוארים בו. פרטו את המתרחש בכל מסלול ותארו את הקשר בין המסלולים. היעזרו במידע המתואר בפרקים המתאימים לכל מסלול.
2. אילו מנגנוני משוב מתוארים באיור?
3. מהי התוצאה של פעילות מכלול התהליכים של מערכות ההגנה?
4. במה שונה הפעילות של מערכת ההגנה הייחודית (נוגדנים ותאי הרג) מהפעילות של מערכת ההגנה הלא ייחודית (תאים בלענים)?
5. מה היתרון של ההגנה הייחודית?
6. מה מקנה הזיכרון החיסוני, וכיצד מנוצל הזיכרון החיסוני להגנה על בני אדם ובעלי חיים מפני מחלות?
7. מערכות ההגנה מורכבות ביותר, וכוללות מרכיבים מסוגים שונים. מנו גורמים שונים המופעלים במערכות הגנה, ומיינו אותם בדרכים שונות — ייחודיים ולא ייחודיים, תאים וחומרים מסיסים.
8. מדוע חשוב שתהליך ההגנה יהיה מבוקר, וכי לאחר סילוק האנטיגן תופסק הפעלת המערכת?

פרק כה

חסינות וחיסון - יישום הידע בחיי יום-יום

כה.1. דרכי חיסון

חסינות היא תכונה המאפשרת ליצור להתגונן נגד גורמים זרים החודרים לגוף, והיא מתקיימת כתוצאה מפעילותם של גורמי ההגנה הייחודיים. החסינות מתפתחת במהלך החיים בעקבות חשיפה לאנטיגן, או באופן טבעי או בעקבות פעילות רפואית מכוונת.
אחת הדרכים שהאדם למד להפעיל כדי למנוע מחלות היא **החיסון המלאכותי**, המקטין את יכולתם של פתוגנים מסוימים לפגוע באדם ובבעלי חיים. בכך הצליחו להקטין במידה רבה את שיעורי המחלות והתמותה הנגרמים על ידי הפתוגנים, כפי שהיה בעבר, למשל בתקופתו של ג'נר. ולמרות זאת יש לציין כי באזורים רבים בעולם, כמו באפריקה ובדרום מזרח אסיה, עדיין ממעטים להשתמש בתרכיבי חיסון מסיבות כלכליות ואחרות. בשל כך באזורים אלו עדיין חולים בני אדם במחלות זיהומיות שבעולם המערבי כבר כמעט ונעלמו, ורבים אף מתים ממחלות אלו.

דרכי החיסון מפורטות באיור כה.1, המושגים יוסברו בהמשך.

איור כה.1: דרכי חיסון

נהוג להבחין בדרכים שונות שבאמצעותן מתפתחת חסינות.

כה.1.1. חיסון פעיל

מתבטא בגוף בכך שהוא **מייצר באופן פעיל בעצמו** את הנוגדנים ואת התאים הפעילים בעקבות חשיפה טבעית לאנטיגן או בעקבות חשיפה מלאכותית ל**תרכיב חיסון** (vaccine).

חיסון פעיל טבעי – לאחר חשיפה טבעית לאנטיגן, למשל לאחר חשיפה לנגיף אבעבועות רוח, נוצרים נוגדנים ותאי זיכרון בעלי קולטנים ייחודיים כלפיו. בעקבות החשיפה יש לעתים תופעות המורגשות כמחלה ומאופיינות בתחושות סבל ואי נוחות. לעתים החשיפה בלתי מורגשת, אך למרות זאת נוצר בגוף זיכרון חיסוני. יש מצבים שבהם חשוב לדעת אם יש בגוף נוגדנים נגד גורם מחלה מסוימת. לדוגמה – נגיף האדמת עשוי לפגוע בהתפתחות העובר בחודשים הראשונים להתפתחותו. היום נהוג לחסן בארץ נגד אדמת את כל התינוקות בגיל שנה, ופעם נוספת נערות בגיל 12. למרות זאת יש לוודא אצל כל אשה בהיריון האם יש בדמה נוגדנים, המבטיחים שאין סכנה שהיא תחלה במחלה (ראו בהמשך סעיף כה.4 עמ' 209).

מעניין לדעת!

סוגי הדם – מקרה ייחודי של יצירת נוגדנים

בחודשים הראשונים לחיי התינוק ובמהלך כל החיים נוצרים נוגדנים נגד אנטיגנים של תאי הדם האדומים. לקבוצה זו שייכים הנוגדנים לקבוצות הדם: A ו-B.

גילוי סוגי הדם

עירוי דם הוא העברת דם מאדם בריא לאדם הסובל ממחסור בדם מסיבה כלשהי, למשל בעקבות פציעה, או בעת ניתוח. בעירויי דם השתמשו כבר בתקופות קדומות. בעקבות כך שחלק מעירויים שנעשו הצליחו ואחרים הסתיימו במות החולים, מצא בראשית המאה העשרים החוקר קרל לנדשטיינר 1943-1868 (K. Landsteiner) כי קיימים ארבעה סוגי דם שונים באדם. ההבדל בין סוגי הדם השונים מתבטא בקיומן של מולקולות סוכר שונות על גבי תאי הדם האדומים. נמצאו שני סוגי אנטיגנים עיקריים המכונים A ו-B.

מתברר כי בדמו של אדם בעל אנטיגן מסוג A יש נוגדנים לאנטיגן מסוג B, המכונים אנטי-B. לפיכך, בעירוי דם מסוג B לאדם בעל דם מסוג A תתקבל תגובת הצמדה (ראו לעיל). תגובה זו נגרמת עקב המפגש בין אנטיגן B על קרום תאי הדם האדומים של דם התורם, לבין נוגדנים אנטי-B מדם מקבל העירוי. כתוצאה מכך ימות מקבל הדם.

כדי למנוע הצמדה מקפידים לתת עירויים רק בין אנשים בעלי סוגי דם שבהם לא תתרחש תגובה זו. בנוסף, כיום מפתחים טכנולוגיות המאפשרות להסיר מתאי הדם האדומים של תרומות דם את האנטיגנים מסוג A ו-B, וכך תקטן התגובה החיסונית נגדם.

כיצד ניתן להסביר היווצרות נוגדנים אלו למרות היעדר חשיפה (פרט לעירוי דם לא מתאים) לאנטיגנים אלו? מניחים שהנוגדנים מתפתחים כתוצאה מחשיפה למיקרואורגניזמים במעי המכילים אנטיגנים (סוכריים) הדומים לאלו של קבוצות הדם. בדומה לנוגדנים נגד האנטיגנים של הדם, נמצא שליילוד יש נוגדנים טבעיים נגד גורמי מחלות שונים, על אף שלא נחשף אליהם. נראה שמקורם במוטציות שהתרחשו בגנים לנוגדנים נגד אנטיגנים עצמיים, שגרמו להיווצרות של גנים המקודדים לנוגדנים המותאמים לגורמי מחלה קיימים. (סביר להניח שקיימים בגוף גם גנים לנוגדנים שאינם מותאמים לאף אחד מהגורמים הקיימים ולא לגורמים שעשויים להיחשף אליו הם בעתיד).

חיסון פעיל מלאכותי – מערכת החיסון מופעלת בעקבות חשיפה **מלאכותית** של הגוף לאנטיגן המוזרק לגוף (תרכיב חיסון פעיל). נהוג לחסן בחיסון פעיל מלאכותי בעיקר נגד מחלות מסוכנות. במקרה זה מייצרים את תרכיב החיסון מגורם מחלה מוחלש או מומת, או ממרכיבים אנטיגניים המבודדים מגורם המחלה. בשלב ראשון לאחר החשיפה לתרכיב נוצרת

תגובה חיסונית של הגוף נגד האנטיגן, לאחר מכן ייווצרו תאי זיכרון, בלי שיופיעו סימני מחלה. נהוג לחסן בעיקר תינוקות וילדים נגד כמה מחלות, באמצעות תרכיבי חיסון הניתנים בדרך כלל פעמיים או יותר. באופן זה מוגברת תגובת החיסון השניונית של הגוף. כל תרכיב חיסון הניתן אחרי החיסון הראשון מכונה **"דחף"** (ראו בהמשך בעמ' 207-208).

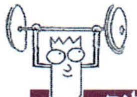
אם לאחר החיסון תהיה חשיפה לגורם המחלה שנגדה ניתן התרכיב, אזי תגובת המערכת החיסונית נגד גורם המחלה תהיה מהירה, וכך תימנע התפתחות של מחלה מסוכנת (ראו זיכרון חיסוני). לדוגמה: ילד נמצא בקרבת ילד החולה במחלת החצבת נחשף לנגיף גורם המחלה. אם הוא חוסן בהיותו תינוק נגד מחלה זו, הרי שמצויים בדמו ובאיברים הלימפואידים שלו תאי זיכרון B ו-T המותאמים לנגיף גורם המחלה. בעת החשיפה לנגיף ישופעלו תאי הזיכרון וייווצרו במהירות נוגדנים ותאי הרג נגד הנגיף. כתוצאה מכך הילד לא יחלה בחצבת, ובגופו לא יופיעו סימני המחלה.

כה.2.1. חיסון סביל – חיסון הגוף באמצעות נוגדנים מוכנים אשר נוצרו בגוף של יצור אחר

חשוב לחזור ולהדגיש כי **נוגדנים נוצרים תמיד בגוף של יצור חי** בעקבות חשיפה לאנטיגן. בתנאים מיוחדים מתקיים חיסון סביל - העברה של נוגדנים אלו מן היצור שבו נוצרו ליצור אחר באופן טבעי או באופן מלאכותי.

חיסון סביל טבעי – העובר מקבל דרך השליה נוגדנים מסוג IgG שנוצרו בגוף האם והתינוק מקבל נוגדנים מחלב האם, זוהי אחת הסיבות לחשיבות ההנקה. כמויות גדולות של נוגדנים, בעיקר מסוג IgA, מצויות בחלב האם (המכונה "קולוסטרום") בימים הראשונים לאחר הלידה. נוגדנים אלו מקנים חסינות לתינוק בתקופה הראשונה של חייו מפני מיקרואורגניזמים שהוא נחשף אליהם. אמנם נוגדנים אלו מפורקים בחלקם במערכת העיכול שלו, אך מתברר שעם זאת הם מקנים הגנה ליילוד בתקופה הראשונה לחייו. למרות זאת יש לדעת שתינוקות פגיעים מאוד לזיהומים, מאחר שמערכות ההגנה שלהם עדיין אינן מפותחות דיין, ויש להגן עליהם בדרכים נוספות. בעיקר חשוב לשמור על ניקיון והיגיינה בסביבתם.

חיסון סביל מלאכותי – זהו חיסון הניתן בעת חשיפה לגורם מחלה המהווה סיכון מיידי. השימוש בו נתגלה לראשונה על ידי באהרינג ויושם נגד מחלות הטטנוס והדיפתריה (ראו לעיל סעיף כד.2). כיום הדיפתריה אינה נפוצה, ונהוג לחסן נגדה בעיקר בחיסון פעיל. מחלה שעדיין מטופלת בחיסון סביל היא מחלת הטטנוס. חיידק הטטנוס מצוי באדמה ומפריש (בתנאים אל-אווירניים) רעלן* בעל השפעה משתקת על מערכת העצבים. חשיפה לכמות זעירה של הרעלן עשויה לגרום נזק בלתי הפיך למערכת העצבים העלול לגרום למוות. במקרים של פציעה שבהם יש חשש לזיהום בחיידק הטטנוס מזריקים נסיוב** המכיל נוגדנים לרעלן. נסיוב זה מופק מדמם של בעלי חיים שחוסנו באמצעות הרעלן שהופק מהחיידק. הנוגדנים מנטרלים מיידית את הרעלן. בדרך כלל מזריקים במקרים אלו גם תרכיב של חיסון פעיל נגד חיידק הטטנוס שאותו מפיקים מרעלן שטופל טיפול כימי המבטל את אלימותו (טוקסואיד – toxoid). יתרונו של החיסון הסביל הוא יכולתו לנטרל מיידית את גורם המחלה. חסרונו שהוא יעיל רק למספר שבועות עקב פירוק הנוגדנים בגוף.



פעילות

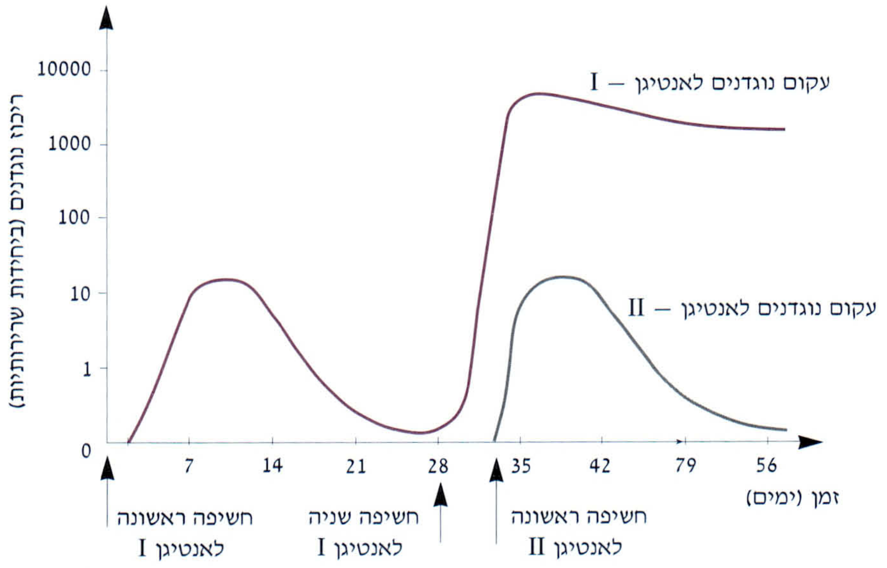
1. מהם המאפיינים של חיסון פעיל, ומהם המאפיינים של חיסון סביל?
2. באילו מקרים יש להשתמש בחיסון פעיל, ובאילו – בחיסון סביל? הביאו דוגמה של מחלה בכל מקרה.
3. מדוע משתמשים בחיסון סביל במקרה של נשיכת כלב נגוע בכלבת, ומדוע טיפול זה אינו מספיק?
4. חזרו לעיין בחלק 6 סעיף טז.3 (בעמ' 143), בו מדובר על חשיבות החיסון באוכלוסיות – "אפקט העדר". מה היתרון בחיסון של אוכלוסיות?

* רעלן (toxin) – הוא חומר ממקור חיידקי העלול לגרום נזק למאכסן שלו.

** נסיוב (serum) – הנוזל המתקבל מהדם לאחר קרישת הדם. נסיוב המכיל נוגדנים מכונה אנטיסרום (anti-serum) ובו משתמשים בחיסון סביל.

כה.2. תגובת החיסון

בניסוי שנערך לבדיקת כמות נוגדנים לאחר חשיפה לאנטיגנים התקבלו התוצאות הבאות:



איור כה.2: עקום יצירת נוגדנים במהלך תגובה ראשונית ושניונית של יצירת נוגדנים בעת חשיפה לאנטיגנים משני סוגים שונים (I+II).

פעילות

עקום I (באיור כה.2) מתאר את כמות הנוגדנים בדם הנמדדת בעקבות הזרקת אנטיגן I בתחילת הניסוי, ובעקבות הזרקה חוזרת של אותו אנטיגן ביום ה-28 לאחר תחילת הניסוי. החצים על ציר הזמן מציינים את מועדי הזרקת האנטיגן.

1. תארו את השינוי בכמות הנוגדנים נגד אנטיגן I במשך 60 ימי הניסוי. השוו את יצירת הנוגדנים לאחר ההזרקה הראשונה ליצירתם לאחר ההזרקה השנייה.
2. ביום ה-32 הוזרק לגוף לראשונה גם אנטיגן II, כמתואר בעקום II. השוו את יצירת הנוגדנים נגד האנטיגנים I ו-II החל מהיום ה-32.
3. בהתבסס על ידיעותיכם לגבי תאי B זיכרון, הסבירו את ההבדלים ביצירת הנוגדנים, כפי שתוארו בתשובות לשאלות 1, 2.
4. האם חיסון זה הוא פעיל או סביל? נמקו את תשובתכם.

התגובה של יצירת הנוגדנים לאחר החשיפה הראשונה לאנטיגן מכונה **תגובה ראשונית**, והתגובה לאחר חשיפה חוזרת לאותו אנטיגן נקראת **תגובה שניונית** (ראו גם את טבלה כד.1 ואת איור כג.6 בעמ' 190).

ההבדלים בין התגובות הראשונית והשניונית:

מהירות התגובה — ניתן לראות כי בתגובה הראשונית כמות הנוגדנים המרבית מופיעה לאחר כ-10 ימים, ואילו בתגובה השניונית מתקבלת כמות רבה של נוגדנים 5-3 ימים לאחר החשיפה.

עוצמת התגובה — בחשיפה הראשונה מתקבלת כמות נוגדנים נמוכה יחסית. כמות הנוגדנים המתקבלת בעקבות החשיפה השנייה — גבוהה פי 100 ויותר!

משך התגובה — לאחר החשיפה הראשונה כמות הנוגדנים הולכת וקטנה זמן קצר לאחר השיא. לאחר

כ-14 ימים יורדת הכמות למחצית. לאחר החשיפה השנייה נשארת כמות גדולה של נוגדנים, לאחר כ-20 ימים עדיין כמותם גדולה, ונשארת כך גם בהמשך (שאינו נראה בעקום).

סוג הנוגדנים – בתגובה ראשונית ייווצרו בעיקר נוגדנים מסוג IgM ובתגובה שניונית בעיקר IgG (ראו טבלה כד.1 בהרחבה כד.3). התגובות של היווצרות הנוגדנים בתגובה השניונית, מתרחשות כתוצאה מפעילותם של תאי זיכרון B. קיימים גם תאי זיכרון של תאי T לסוגיהם, וגם הם מגיבים בפעילות מהירה יותר בעת תגובה חוזרת.

ההבדל בין התגובה השניונית לראשונית נובע מהעובדה שבמפגש חוזר עם האנטיגן גדול יותר מספר התאים בעלי קולטן לאנטיגן, תאי זיכרון, מאשר מספר התאים בעלי הקולטן המתאים הקיימים במפגש הראשון עם האנטיגן.

קיום תאי הזיכרון הוא המאפשר את קיום הזיכרון החיסוני והוא המהווה בסיס לכל סוגי החסינות של הגוף מפני אנטיגנים שונים שהגוף נחשף אליהם, ומקצתם מהווים גורמי מחלות.

מעניין לדעת!

במקרה של חשד לחשיפה לנגיף הכלבת נהוג לחסן אדם לאחר שננשך או נשרט על ידי בעל חיים החשוד כנגוע במחלה. בחיסון זה משלבים שני אמצעים:

טיפול – חיסון סביל באמצעות נוגדנים.

מניעה – חיסון פעיל באמצעות נגיף מומת. החיסון פותח לראשונה על ידי לואי פסטר. ב-1885 הוא הזריק תרכיב חיסון פעיל לנער שננשך על ידי כלב נגוע בכלבת, וחייו של הנער ניצלו. ניתן לתת תרכיב מסוג זה, מכיוון שנגיף הכלבת מתפתח באיטיות (כחודש). בדרך כלל יש זמן מספיק כדי לחסן את הנפגע (סמוך לפגיעה) בחיסון פעיל, לפני שהנגיף מספיק להגיע למערכת העצבים.

נהוג לתת לאדם שננשך על ידי כלב חולה כלבת סדרה של כמה זריקות.

נהוג לחסן נגד מחלות שונות גם את בעלי החיים שהאדם מגדל, ביניהם כלבים וחיות מחמד אחרות, וכן פרות, עופות ודגים. לגבי חיות בר אין בדרך כלל התערבות חיסונית של האדם, אלא אם קיימת סכנה של מעבר מחלה מבעלי החיים לאדם או לחיות המשק, כמו במקרה של כלבת. קיימת כיום אפשרות לחסן נגד מחלת הכלבת חיות בר בטבע כמו שועלים ותנים, שהם נשאים של נגיפי המחלה. דרך זו מיושמת באירופה וגם בישראל. החיסון מתבצע על ידי שימוש בתרכיב חיסון פעיל המוטמן בפתיונות ומפוזר באמצעות מטוסים קלים באזורי המחיה של חיות הבר.

פעילות

מחלת אבעבועות-רוח שייכת לקבוצת המחלות שכונו "מחלות ילדים", המשותף לכמה ממחלות אלה (הנגרמות על ידי נגיפים מסויימים) הוא הופעת המחלה בגיל צעיר, בדרך כלל, ואדם שחלה בהן פעם אחת לא יחלה שנית. נגד רוב מחלות הילדים פותחו תרכיבי חיסון, ובעולם המערבי נהוג לחסן נגדן בגיל הילדות.

1. הסבירו מדוע אדם שחלה בילדותו באבעבועות רוח לא יחלה שנית במחלה.
   בהסבר השתמשו במושגים אלו: חשיפה ראשונה ושנייה, תגובה ראשונית ושניונית, זיכרון חיסוני, חסינות וחיסון.

מעניין לדעת!

תאי הזיכרון הם בעלי אורך חיים ממושך, יחסית, העשוי להגיע למספר שנים.

כיצד בכל זאת אנו מחוסנים לאחר שחלינו, בפני "מחלות ילדים" למשך כל החיים, ולא רק למספר שנים מוגבל?

מתברר כי במשך השנים הגוף נחשף לעתים לגורמי המחלה. חשיפות חוזרות אלו גורמות ליצירת תגובה חיסונית שניונית, שלישונית וכך הלאה ולהיווצרות מחודשת של תאי זיכרון. הודות ליעילות התגובה החיסונית גורם המחלה אינו מספיק להתרבות, וכך כל התהליך מתרחש אף ללא ידיעתנו ובלא שנחוש בסימני מחלה! למרות זאת, בעת חשש לחשיפה לגורמי מחלות מסוכנות, כדוגמת חיידקי טטנוס (צפדת), לא תמיד סומכים על קיום זיכרון חיסוני. הטיפול המקובל במקרה זה הוא הזרקת נוגדנים (חיסון סביל) נגד הרעלן המופרש מן החיידק או חיסון פעיל.

פעילות

1. עיינו בטבלת המועדים המומלצים למתן חיסונים (טבלה כה.1).
   א. נגד אילו מחלות מחסנים ילדים כיום?
   ב. האם לדעתכם זהו חיסון פעיל או סביל? נמקו.
2. מדוע חוזרים על החיסונים פעמים מספר?
3. נגיפי השפעת ידועים כנגיפים העוברים מוטציות שבעקבותיהן נוצרים זנים (מוטנטים) שונים.
   א. מדוע אין מחסנים נגדם בגיל הילדות?
   ב. מדוע יש צורך לחסן מדי שנה נגדם את האוכלוסייה המבוגרת?
4. נניח שהנכם עובדי מערכת הבריאות. העלו טיעונים בעד ונגד חיסון כל האוכלוסייה נגד נגיף השפעת באופן שיטתי.

חיסון נגד שיתוק ילדים IPV (תרכיב מומת)
تطعيم ضد شلل الاطفال IPV (مصل يموت الفيروس)

תאריך ביצוע החיסון تاريخ اجراء التطعيم	שם היצרן ושם התרכיב اسم المنتج واسم المصل	מסי אוצווה رقم الصنف	שם מבצע החיסון اسم منفذ التطعيم	הערות الملاحظات
28.11.98		R0195	[illegible]	
16.1.99		R0195	[illegible]	
13.11.00		T0185	[illegible]	

HEPATITIS B VACCINE - B
HBV
חיסון נגד דלקת כבד - ב
تطعيم ضد التهاب الكبد الفيروسي - ب - البرقان الوبائي

מנה وجبة	תאריך ביצוע החיסון تاريخ اجراء التطعيم	שם היצרן ושם התרכיב اسم المنتج واسم المصل	מסי אוצווה رقم الصنف	שם מבצע החיסון اسم منفذ التطعيم	שם המוסד המבצע اسم المؤسسة المنفذة
1	20.9.99	ENGERIX	2571 A2	[illegible]	[illegible]
2	25.10.99		2635 A2	[illegible]	
3	9.4.00		2957 A2	[illegible]	

חיסון נגד המופילוס אינפלואנזה Hib - b
تطعيم ضد التهاب غشاء المخ Hib (السحايا)

מנה وجبة	תאריך ביצוע החיסון تاريخ اجراء التطعيم	שם היצרן ושם התרכיב اسم المنتج واسم المصل	מסי אוצווה رقم الصنف	שם מבצע החיסון اسم منفذ التطعيم	שם המוסד המבצע اسم المؤسسة المنفذة	הערות ملاحظات
1	28.11.98		P5842	[illegible]		
2	16.1.99		P6171	[illegible]		
3	9.4.00		R5257	[illegible]		
4	13.11.00		R0964	[illegible]		

מעניין לדעת!

כיום (שנת 2002) מפתחים דור חדש של תרכיבי חיסון נגד מחלות שעדיין אין חיסון נגדן דוגמאות:

— מחלות זיהומיות כגון, איידס, כיב קיבה ומלריה.

— מחלות לא זיהומיות כגון, סוכרת נעורים אלצהיימר וכן מחלות ממאירות.

כמו כן מנסים לפתח תרכיבי חיסון באמצעות מזון לדוגמה, בננה "מהונדסת" שהושתל בה גן המקודד לחלבון אנטיגני של גורם פתוגני.

טבלה כה.1: טבלת המועדים המומלצים למתן חיסונים*

גיל	**דלקת כבד** = צהבת	**אסכרה**=דיפתריה **צפדת**=טטנוס **שעלת**	**שיתוק ילדים**	**מיקרוקוקוס המופילוס****	**חצבת חזרת אדמת**	**אדמת**	**שחפת**
אחרי הלידה בביה"ח	חיסון ראשון						
1 חודש	חיסון שני						
2 חודשים		חיסון ראשון	חיסון ראשון זריקה	חיסון ראשון			
4 חודשים		חיסון שני	חיסון שני האכלה וזריקה	חיסון שני			
6 חודשים	חיסון דחף	חיסון שלישי	חיסון שלישי האכלה	חיסון שלישי			
12 חודשים		חיסון דחף	חיסון דחף האכלה וזריקה	חיסון דחף	חיסון ראשון		
כתה א'			האכלה		חיסון דחף		
כתה ג'		חיסון דחף נגד אסכרה וצפדת					
כתה ו'						חיסון	
כתה ז'							לכולם מבוצע תבחין טוברקולין (בדיקת שחפת) פעולת ברור בהתאם לתוצאות הבדיקה

* מבוסס על המלצות משרד הבריאות 2000.

** מיקרוקוקוס המופילוס = דלקת קרום המוח.

כה.3. הרחבה: הכנת תרכיבי חיסון

לתרכיב חיסון יעיל נדרשות התכונות הבאות:

— צריכה להישמר בו תכונת האימונוגניות — היכולת להשרות יצירת תגובה חיסונית נגד גורם המחלה על ידי הפעלת מערכת החיסון.

— הרכבו צריך להיות כזה שלא ייגרם נזק לגוף.

הכנת אנטיגן כאמצעי להפקת תרכיבי חיסון בעלי תכונות אלו נעשית היום בדרכים הבאות:

א. שימוש במיקרואורגניזמים שעברו טיפול הגורם ל"החלשה", למשל לפגיעה ביכולת ההתרבות של הנגיף או החיידק בלי לפגוע במרכיבים האימונוגניים, שמערכת החיסון מזהה אותם (מכונים גם דטרמיננטות האנטיגניות). לעתים נעשה הדבר על ידי יצירת מוטציות מכוונות בגנום של הנגיף, המונעות או מעכבות את התרבותו.

ב. שימוש בנגיף מומת, כאשר אי אפשר ליצור תרכיב של נגיף מוחלש.

ג. שימוש בתרכיבים המבוססים על **חלבונים או סוכרים אימונוגניים** של גורם המחלה ולא על הפתוגן השלם כדי למנוע את הסכנות הכרוכות בשימוש בנגיפים ובחיידקים (פתוגנים) מומתים או מוחלשים. לצורך כך יש להכיר את מבנה האנטיגן (האימונוגן) ולבודד אותו מהפתוגן. אפשר גם לסנתז אותו באופן מלאכותי במעבדה, או להפיק אותו באמצעות שימוש בטכניקות של הנדסה גנטית.

ד. חיסון גנטי — כיום מפתחים אמצעי חדש לחיסון פעיל. בשיטה זו מזריקים את הגן המקודד לחלבון במקום את החלבון עצמו. גישה זו נוסתה בינתיים בהצלחה רק בבעלי חיים.

תרכיבי חיסון הניתנים היום, מכילים מספר מצומצם של אנטיגנים, כך שהם מאפשרים יצירת נוגדנים שהסיכון שלהם הוא מזערי. לחלק מתרכיבי החיסון מוסיפים חומר המגביר את תגובת החיסון.

כיום נהוג לחסן תינוקות בחיסון פעיל באמצעות תרכיבי חיסון נגד מספר גדל והולך של מחלות.

כה.4. הרחבה: בדיקות אימונולוגיות - נוגדנים כאמצעי לאבחון רפואי

זיהוי נוכחות נוגדנים חיוני, במקרים שבהם חשוב לדעת אם הייתה חשיפה לאנטיגן, למשל לגבי אנטיגנים שהם גורמי מחלות (ראו גם בסעיף ב.6 בעמ' 45). דוגמאות: נוכחות נוגדנים נגד נגיף האיידס יכולה להעיד בעקיפין על הימצאות הנגיף שקשה להבחין בו בדרך אחרת. קיום נוגדנים נגד נגיף האדמת בגוף אישה הרה מעיד על כך שהיא מחוסנת נגדו, ואין סכנה שהיא תידבק בגורם המחלה העלול לפגוע בהתפתחות העובר.

הדרכים המשמשות לזיהוי נוכחות נוגדנים מתבססות על **ההתקשרות הייחודית** שבין אנטיגן לבין נוגדן. בעקבות ההתקשרות נוצר תצמיד הניתן לזיהוי. על בסיס תכונת ההתקשרות הייחודית פותחו שיטות אימונולוגיות שונות לזיהוי ישיר או עקיף של תצמיד האנטיגנים והנוגדנים. דוגמאות: זיהוי עכירות הנגרמת על ידי היווצרות התצמיד, הבחנה במשקע של תצמידים, שימוש בסימון רדיואקטיבי. אחת השיטות העקיפות המקובלות כיום היא קשירת אנזימים לנוגדנים. כאשר נוגדנים אלו מתקשרים לאנטיגן הנבדק מוסיפים אינדיקטור שצבעו משתנה בעקבות פעולת האנזים. הופעת השינוי מעידה על נוכחות האנטיגן הנבדק (שיטת ELISA).

זיהוי גורם מחלה יכול להיעשות על ידי כך שמוסיפים לסרום מולקולות (אנטיגן) שהן חלק ממעטפת של חיידקים או נגיפים החשודים כגורמי המחלה. אם קיימים בסרום נוגדנים ייחודיים לאנטיגן זה הם יתקשרו לאנטיגן, ניתן להבחין בתצמיד הנוצר וכך לזהות את גורם המחלה.

בדיקות אימונולוגיות מתבצעות גם בקביעת סוגי דם שבהם נקשרים הנוגדנים לאנטיגנים של סוגי דם, כן ניתן לזהות חומרים נוספים כגון הורמונים, וסמים בשתן של ספורטאים.

בדיקות אימונולוגיות רבות הנהוגות כיום נערכות כשגרה יומיומית במעבדות שונות ואפילו בבית באמצעות ערכות לשימוש ביתי. למשל: כיום נפוצה

בשימוש ערכה לגילוי הורמון ההיריון HCG בשתן, אשר הימצאותו מעידה על היריון.
לשיטות השונות המאפשרות זיהוי בשיטות אימונולוגיות יש יתרונות, ביניהן:
מהימנות — ייחודיות הקשירה של הנוגדנים לאנטיגנים מאפשרת זיהוי ודאי של החומר הנבדק.
זיהוי כמויות זעירות של חומרים — השיטות האימונולוגיות רגישות ביותר ומאפשרות זיהוי ואבחון גם בריכוזים נמוכים ביותר של החומרים הנבדקים.
מהירות — אבחון אימונולוגי הוא מהיר, ובמקרים מסוימים אף מיידי. למשל: כדי לזהות סטרפטוקוקים, חיידקים הנפוצים כגורמי דלקת גרון, ניתן להיעזר בערכה לזיהוי מיידי.
עלות — לאחר הפיתוח הראשוני מחיר הבדיקות זול יחסית.

כה.5. סיכום

חסינות היא תכונה המאפשרת ליצור להתגונן מפני גורמים זרים החודרים לגוף.
חסינות מתפתחת בעקבות חשיפה לאנטיגן, אשר יכולה להתרחש באופן טבעי או מלאכותי.
חשיפה טבעית לאנטיגנים מתרחשת כל הזמן. בתנאים מסוימים בעת החשיפה לפתוגנים, מתבטאים לעתים סימני מחלה, הנגרמים מפעילות הרסנית של הפתוגן ומתגובה של הגוף לפתוגן — פעילות מוגברת של מערכות ההגנה.

חשיפה מלאכותית לאנטיגנים מתקיימת בעת מתן **תרכיבי חיסון**:

חיסון פעיל — לגוף מוזרקים אנטיגנים של גורמי מחלות במצב לא מסוכן, כלומר גורמי מחלות מוחלשים, או מומתים, או מוחדרים מרכיבים אנטיגניים המבודדים מגורם המחלה. **תגובת הגוף מתבטאת בייצור נוגדנים לאנטיגן** בעקבות החשיפה אליו. בתהליך זה מתפתח בגוף זיכרון חיסוני שיוכל לפעול במהירות ליצירת נוגדנים בעת חשיפה חוזרת לאותו אנטיגן.
בחיסון פעיל נהוג לחסן אוכלוסיות נגד גורמי מחלות מסוכנים, כגון חיידקי דיפטריה וטטנוס, ונגיפי פוליו וצהבת. חיסון פעיל ניתן גם למי שנוסע למקום שיש בו סכנת חשיפה לאנטיגנים שונים מאלו שאליהם נחשף במקום מגוריו, למשל המטיילים לארצות מתפתחות.

חיסון סביל — החדרה מלאכותית של נוגדנים לגוף. בתהליך זה לא נוצר זיכרון חיסוני, ובעת חשיפה חוזרת לא יתקיים זיכרון חיסוני, ולא ייווצרו נוגדנים לאותו אנטיגן.
בחיסון סביל נהוג לחסן בעת חשש לחדירה של גורם מחלה מסוכן, אשר הגוף אינו מחוסן נגדו. לדוגמה: כאשר אדם ננשך על ידי כלב החשוד כנגוע בנגיף הכלבת, יש צורך בהזרקה מהירה של נוגדנים שיעכבו את חדירת הנגיף למערכת העצבים.
פיתוח אמצעי חיסון השתכלל והתפתח במאתיים השנים האחרונות, והחיסון של פרטים ואוכלוסיות נעשה באזורים נרחבים בעולם. מדיניות החיסון הביאה לצמצום ניכר של חולי ומוות באזורים אלו.
נוגדנים כאמצעי לאבחון — הודות לתכונת הייחודיות של התקשרות נוגדנים לאנטיגנים משתמשים בהם כאמצעי מאבחן לבדיקת נוכחותם של חומרים שונים בגוף, כגון נוגדנים למחלות, מיקרואורגניזמים גורמי מחלות, סמים ועוד.

נספחים

נספחים - תוכן העניינים

נספח 1: תאי הדם באדם 213

נספח 2: מחלת הליגיונרים - תרגיל מסכם 215

1. מחלת הליגיונרים — סיפורה של מחלה 215
2. החיפוש אחר גורם המחלה 215
   1.2. מי חלה במחלה וכיצד היא מועברת — אפידמיולוגיה 215
   2.2. אפיון גורם המחלה — אתיולוגיה 216
   3.2. חיפוש גורם המחלה וזיהויו על פי עקרונות קוך 216
   4.2. אפיון החיידק 218
3. כיצד לרפא את החולים במחלה? 218
4. האם הופעת המחלה ב-1976 הייתה ההתפרצות הראשונה שלה? 219
5. האקולוגיה של המחלה 219
6. סיכום 220

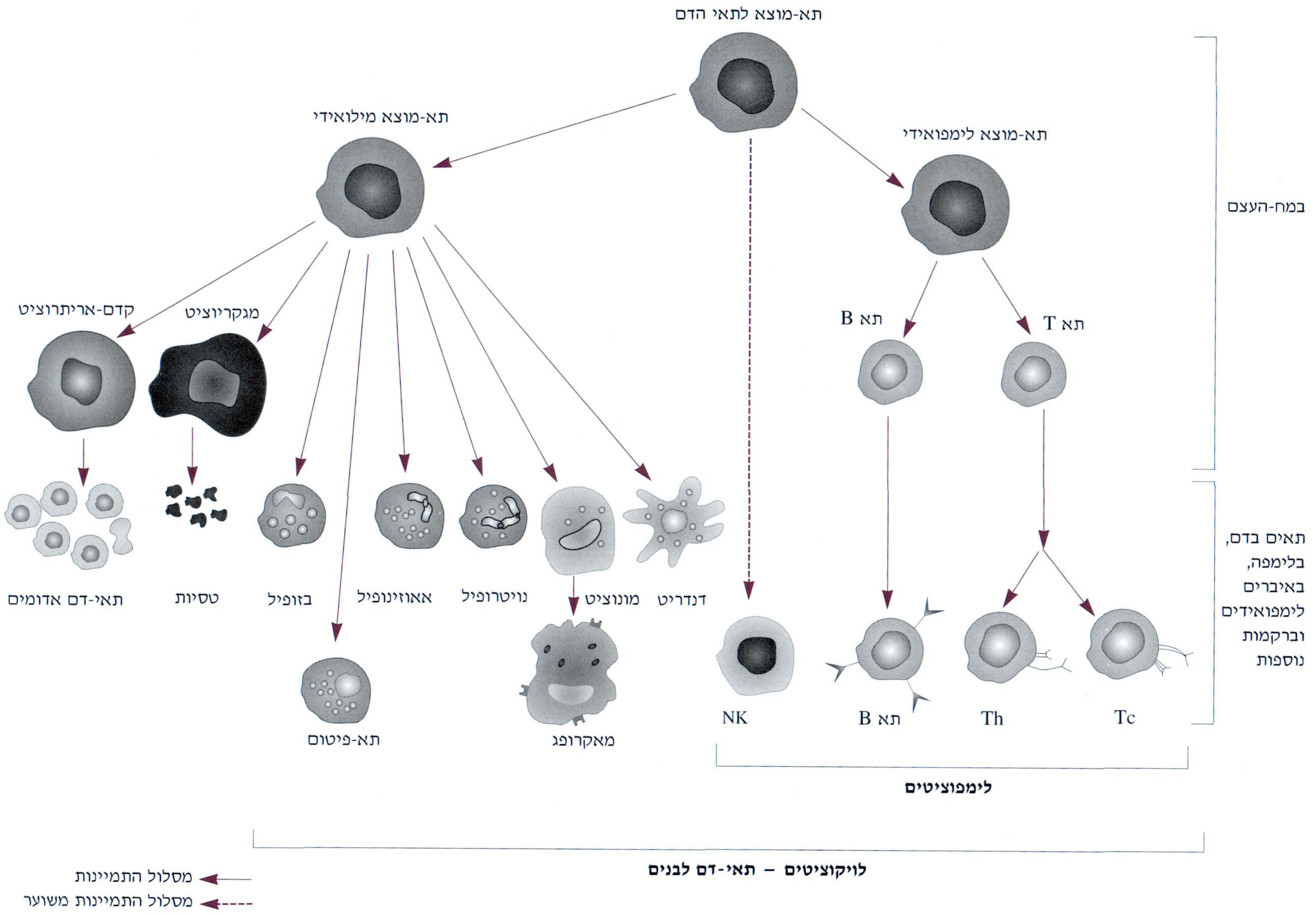
נספח 3: מפות מושגים מהן? כיצד משתמשים בהן? 221

נספח 1: תאי הדם באדם

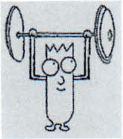
טבלה 1 (נספח): תאי הדם באדם

סוג תאי הדם blood cells	**תפקודים עיקריים**	**מספר תאים*** במ"מ^3 דם	**גודל ממוצע** במיקרומטר (μm)	
תאי דם אדומים erythrocytes	הובלת O_2 מן הריאות לרקמות ו-CO_2 מן הרקמות לריאות	5,000,000	7-8μm	
				% התאים מכלל התאים הלבנים
תאי דם לבנים leukocytes	**כלל תאי הדם הלבנים המשתתפים בהגנה על הגוף**	4,000-11,000		100%
א. לימפוציטים lymphocytes	התאים העיקריים במערכת החיסון המזהים אנטיגן באופן ייחודי ומחוללים תגובה חיסונית נגדו.	1,500-3,000	5-17μm	20%-45%
לימפוציטים B **לימפוציטים T** **תאי NK**	— מייצרים נוגדנים ופועלים נגד תאים (כגון מיקרואורגניזמים) וחומרים שחודרים לגוף. — קיימים כמה תת-סוגים בעלי תפקידים מגוונים, ביניהם: תאי "הרג" ההורסים תאים זרים שחדרו לגוף, או תאים שהודבקו בנגיף. תאי "עזר" המפעילים לימפוציטים אחרים ותאים הקשורים לוויסות הפעולה החיסונית. — "תאי הרג טבעיים" בלתי ייחודיים			
ב. בלענים - פאגוציטים phagocyte	**כלל התאים הלבנים המשתתפים בבלענות**			
נויטרופילים neutrophils	בולעים גורמים זרים קטנים	3,000-7,000	10-14μm	40%-70%
אאוזינופילים eosinophils	מגינים מפני טפילים	100-400	10-14μm	1%-4%
מונוציטים monocytes	תאי מוצא ל**מאקרופגים** macrophages	100-700	14-24μm	4%-8%
ג. בזופילים basophils	פעילים במצבי אלרגיה ודלקת, מפרישים חומרים שונים	20-50	10-12μm	0%-1%
טסיות דם platelets	נצמדות לאזורים פגועים בכלי דם (קטעי תאים) ומשתתפות בתיקונם. מכילות חומרים פעילים בקרישת הדם	150,000-400,000	2-4μm	

* הסיבות לכך שמספר תאי הדם מופיע בטבלה כטווח בין מספרים ולא במספרים מוחלטים הן:
— קיימת שונות גדולה בין פרטים שונים באוכלוסייה.
— מספר תאי הדם הלבנים משתנה במצבים שונים. למשל בעקבות חשיפה לגורם מחלה יתרבו חלק מהתאים הלבנים.



איור 1 (נספח 1): התמיינות תאי-דם באדם
באיור מתוארים השלבים העיקריים.
חלק מהתאים עוברים בהמשך התמיינויות נוספות



נספח 2: מחלת הליגיונרים - תרגיל מסכם

בנספח זה מתואר המקרה של "מחלת הליגיונרים", הוא מובא כתרגיל מסכם, שבלימודו ניתן ליישם ידע שנרכש בחלקים שונים של הספר.

קראו את תאור מחלת הליגיונרים בסעיף 1.

1. מחלת הליגיונרים - סיפורה של מחלה

בחודש יולי 1976 הגיעו לרשות הבריאות האמריקאית המרכזית דיווחים מבתי חולים שונים על התפרצות מחלה לא ידועה. סימני המחלה היו דומים לדלקת ריאות חריפה והתבטאו בצמרמורות, בחום גבוה, בכאבים באזור החזה, בבלבול חושים ולעתים גם בשלשולים. במשך כחודש ימים חלו במחלה 221 אנשים, מהם נפטרו 34. בבדיקות השונות לא הצליחו לברר מהו גורם המחלה.

עיון מדוקדק בנתונים שהתקבלו מבתי החולים הראה שהמחלה פרצה בשבוע שלאחר תום כנס של ותיקי הצבא האמריקאי המכונים "ליגיונרים". הכנס התקיים בעיר פילדלפיה וכל החולים היו אנשים שהשתתפו בכנס או התאכסנו במלון שבו הוא נערך. מכאן שם המחלה — "מחלת הליגיונרים".

החשש להתפרצות מגפה שמקורה בגורם בלתי ידוע הביא להקמת ועדה מיוחדת לטיפול בבעיות הקשורות במחלה. ניסו לאסוף כל מידע אפשרי על המחלה כדי לזהותה וכדי שאפשר יהיה לטפל בחולים ולמנוע את התפשטותה.

תפקיד הוועדה במציאות היה למצוא תשובות לשאלות הבאות:

א. כיצד מועברת המחלה וכיצד נדבקים ממנה? (האפידמיולוגיה).

ב. מהו גורם המחלה? (האתיולוגיה).

ג. היכן נפוצים גורמי המחלה? (האקולוגיה).

לאחר שקראתם את תיאור המחלה בסעיף 1, ניתן לעבוד עליה כתרגיל הדמיה (סימולציה) בקבוצות:

כל קבוצה של 4-2 תלמידים תייצג "ועדת בריאות" ל"טיפול" בבעיות הקשורות במחלה "החדשה" שפרצה — מחלת הליגיונרים. כל "ועדה" תכלול נציג מאחד התחומים הבאים: האפידמיולוגיה*, האתיולוגיה** והאקולוגיה, אשר יאספו נתונים אודות המחלה, ינתחו אותם ויתכננו (על סמך הנתונים והנלמד בחלקים השונים של הספר) כיצד יש לחקור את המחלה.

בתום הדיון הקבוצתי יערך סיכום ודיון כיתתי, ואחריו מומלץ לקרוא את התהליך שהביא בסופו של דבר לפתרון הבעיה.

2. החיפוש אחר גורם המחלה

הניסיונות הראשונים לבירור הגורם ל"מחלת הליגיונרים" לא עלו יפה. כפי שנהוג בחקר מחלות, נאסף כל מידע אפשרי על אודות המחלה. נבדקו הגורמים האפידמיולוגיים, אופיינו סימני המחלה, ונאספו מן החולים דגימות דם, רקמות והפרשות לבדיקות מעבדה. נסקור להלן כמה מהממצאים שהתקבלו במהלך החקירה של התפרצות המחלה.

2.1. מי חלה במחלה וכיצד היא מועברת - אפידמיולוגיה

אלו הנתונים שנאספו:

— שבוע לאחר תום ועידת הליגיונרים חלו במחלה 221 בני אדם, מהם נפטרו 34.

— סיבת הפטירה הייתה סיבוכים שנבעו ממחלה שסימניה דומים לדלקת ריאות.

— תכונות האנשים שחלו:

גיל — רוב החולים היו מבוגרים בני 60-70.

מין — רוב החולים גברים.

אורח חיים — מעשנים ואנשים שצריכת האלכוהול שלהם הייתה גבוהה חלו יחסית יותר מאחרים.

---

* אפידמיולוגיה — המדע העוסק בחקר מחלות מידבקות

** אתיולוגיה — המדע העוסק בגורמי מחלה

תכונות משותפות אחרות — לא נמצאו. האנשים שחלו אכלו סוגי מזון שונים ושתו משקאות שונים במקומות שונים בעיר.

אופן ההדבקה — נראה שלא התרחשה הדבקה ישירה מאדם לאדם. הראיה — בני משפחותיהם של החולים לא נטו להידבק מהחולה.

מקום ההדבקה — כל האנשים שחלו בתקופה האמורה שהו באותו מקום — במלון שבו נערך הכנס או בסביבתו הקרובה. נמצא, שלמשך השהות במלון או בסביבתו הייתה השפעה על שיעור החולים במחלה, ככל שהאנשים שהו זמן רב יותר במקום היו ביניהם יותר חולים.

2.2. אפיון גורם המחלה - אתיולוגיה

סימני מחלה אופייניים ובדיקות מעבדה עשויים בדרך כלל להעיד על גורם המחלה. סימני המחלה האופייניים במקרה של מחלת הליגיונרים הם חום, חולשה, כאבי שרירים, כאבי ראש ובטן, שלשולים וקשיי נשימה, ובשלב מאוחר יותר — דלקת ריאות. אצל מקצת החולים אובחנו תופעות של בלבול עקב פגיעה במערכת העצבים המרכזית.

תוצאות בדיקות המעבדה הראו, שאצל החולים עלה מספר תאי הדם הלבנים.

בחיפוש אחרי גורם המחלה לא הצליחו למצוא כל גורם שהוא: חיידקים, וירוסים, מיקרואורגניזמים אחרים או חומרים העלולים לגרום למחלות שסימניהן דומים לסימני מחלת הליגיונרים.

3.2. חיפוש גורם המחלה, וזיהויו על פי עקרונות קוך

למרות הכשלונות החוקרים לא הרפו ממאמציהם למצוא את גורם המחלה. מאחר שכל ההשערות באשר להרעלה אפשרית נדחו, התרכזו המאמצים בניסיון למצוא אורגניזם כלשהו העשוי לגרום למחלה. כיוון זה של חקירה הניב לבסוף פירות. גורם המחלה התגלה לאחר חודשים של עבודה מאומצת הודות לשיתוף פעולה הדוק בין חוקרים שונים.

באיור כו.1 מתואר מהלך החקירה:

— קטע מהטחול נלקח מאדם שנפטר כתוצאה מהמחלה ונכתש בתמיסת מלח.

התרחיף שהתקבל הוזרק לשרקן (מכונה גם קביה או חזיר ים, באיור 1: א, ב).

— בעל החיים שהודבק חלה. קטע מהטחול שלו נכתש (באיור 1: ג, ד). מן הרקמה הכתושה נלקחה דגימה שבה בוצעו הבדיקות הבאות:

1. **הסתכלות מיקרוסקופית וצביעה**:

צביעת גראם של הדגימה הראתה מיקרואורגניזמים גראם שליליים דמויי מתגים. בשלב זה לא הייתה התגלית משמעותית במיוחד, אך רמזה לאפשרות שאמנם מיקרואורגניזמים מעורבים בגרימת המחלה.

2. **הדבקת ביצים מופרות של תרנגולות במיקרואורגניזמים שנתגלו:** (באיור 1: ה, ו).

ביצים מופרות הן מצע מקובל לגידול ולבידוד וירוסים וריקציות* היכולים להתפתח רק ברקמות חיות. הממצאים שהתקבלו היו אלו:

— לאחר כמה ימים מתו העוברים שבביצים המודבקות.

— בהתבוננות בדגימות שנלקחו מהביצים המודבקות להסתכלות מיקרוסקופית שוב נמצאו מיקרואורגניזמים דמויי מתגים גראם שליליים (באיור 1: ו, ז, ח, ט).

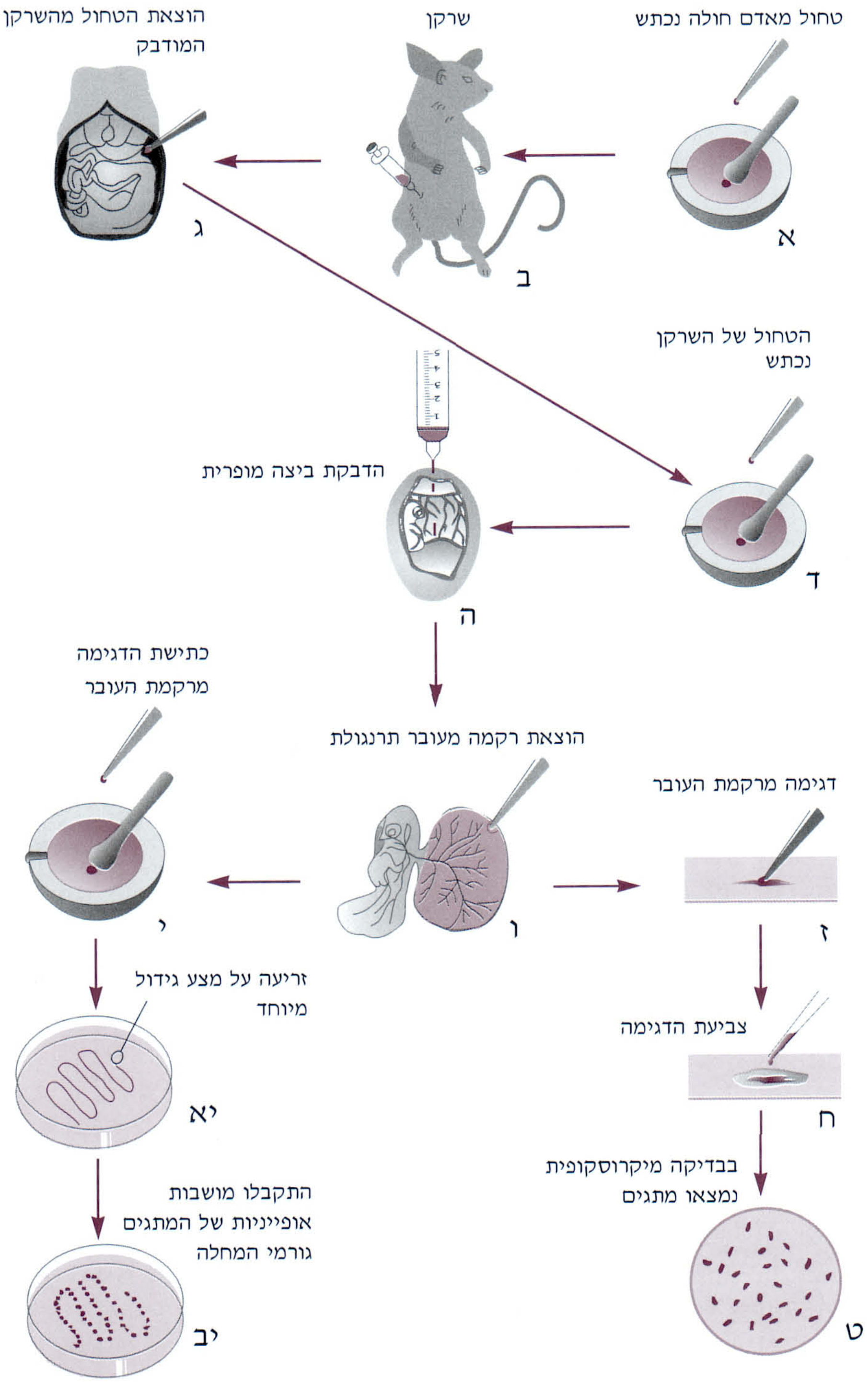
בשלב זה עדיין לא הצליחו לגלות מתגים אלה באופן ישיר, כלומר גם אחרי צביעה והסתכלות במיקרוסקופ ברקמות של אנשים שחלו או מתו מן המחלה לא נמצאו מתגים.

3. **גידול על מצע מזון**: מן הביצים המופרות נלקחו דגימות של המתגים שנמצאו.

ניסו לגדלם על סוגים שונים של מצעי מזון מלאכותיים המקובלים לגידול חיידקים מיוחדים. מאמץ זה נשא לבסוף פרי, כאשר נמצא מצע גידול בעל הרכב מיוחד שעליו גדלו המתגים (באיור 1: י, יא, יב).

4. **מתגים ברקמות בעלי חיים**: התקדמות נוספת בחקר המחלה חלה כאשר נמצאו המתגים ברקמות בעלי חיים שהודבקו ברקמות של חולים במחלה (באיור 1: ט).

* ריקציה (Rickettsiae) — יצור פרוקריוטי דמוי חיידק זעיר. ניתן לגדלו רק ברקמות חיות, כפי שמגדלים וירוסים.



איור 1 (נספח 2): תהליך גילוי גורם מחלת הליגיונלה

הניסיון להוכיח שקיים קשר בין המיקרואורגניזמים שנמצאו לבין המחלה:

על פי העיקרון הראשון של "עקרונות קוך" (ראו סעיף טו.4) יש למצוא את המיקרואורגניזמים בגופם של החולים, ובשלב זה של החיפוש נמצאו המיקרואורגניזמים שנלקחו ישירות מגוף השרקן בלבד. כלומר, המתגים שנמצאו בחיות המעבדה עדיין לא זוהו בגוף האדם החולה.

אולם נמצאה דרך עקיפה לקישור בין המיקרואורגניזמים לבין המחלה, והיא באמצעות בדיקת נוגדנים. שימו לב — בימיו של קוך עדיין לא הכירו נוגדנים, אך השימוש בהם כיום, כאמצעי לזיהוי, מאפשר להוכיח את הקשר בין מיקרואורגניזמים לבין מחלה. בבדיקת נוגדנים לוקחים דגימה מנסיוב הדם של החולה ובודקים האם מתרחשת תגובה בין הנוגדנים הנמצאים בנסיוב לאנטיגנים שאת נוכחותם רוצים לקבוע.

במקרה של מחלת הליגיונרים בדקו, האם בגוף החולים אכן נוצרים נוגדנים נגד המתגים שנתגלו בשרקן ובביצים המודבקות, ואמנם ברוב הדגימות נמצאו נוגדנים כאלה. בדרך זו קבעו ש**המתג שהתגלה הוא גורם המחלה.** בשלב הבא צריך היה למצוא את המיקרואורגניזמים האלה ישירות בגוף החולים ממש.

גילוי ישיר של המתגים בגוף החולים

לאחר שנוסו שיטות שונות לגילוי מיקרואורגניזמים בגוף החולים, נתגלו חיידקים שצורתם מתגים בריאות ובטחול שלהם. הצליחו לגלות אותם לאחר עריכת הבדיקות הבאות:

א. שימוש בשיטת צביעה מיוחדת שבאמצעותה ניתן להבחין במיקרואורגניזמים בתוך רקמה.

ב. הסתכלות בדגימות של רקמות נגועות במיקרוסקופ האלקטרונים.

התגלו חיידקים קטנים דמויי מתגים, שכונו חיידקי ליגיונלה (Legionella) על שם ותיקי הליגיון שבגופם נגלתה המחלה.

4.2. אפיון החיידק

כפי שכבר למדנו, התכונות אשר בעזרתן מאפיינים חיידקים הן אלו: צורת התא היחיד, אופן התארגנות התאים, אופי המושבות הנוצרות על ידי החיידק, האופן שבו הם נצבעים, צורכי התזונה שלהם, תכונותיהם החיסוניות, המבנה המולקולרי שלהם ועוד.

הסתבר שלגבי כל אחת מהתכונות בנפרד קיים דמיון בין חיידק הליגיונלה וחיידק אחר כל שהוא, אך לא נמצא שום חיידק שיש לו את מכלול התכונות של חיידק הליגיונלה. נראה אפוא, שאכן התגלה חיידק "חדש" שלא היה ידוע קודם לכן. כדי לקבל אישור סופי לקביעה זו נערכה בדיקת הרכב חומצות הגרעין של החיידק (ראו חלק 1). ידוע שרצף הבסיסים המרכיבים את חומצות הגרעין DNA של כל יצור קבוע ומיוחד לו, זוהי מעין "טביעת אצבעות". שני יצורים נחשבים כזהים, אם קיימת זהות ברצף של כל חומצות הגרעין שלהם.

בבדיקות השוואה של ההרכב והרצף של חומצות הגרעין בין חיידק הליגיונלה לבין חיידקים רבים אחרים, שדמו לליגיונלה בתכונות אחרות, **לא נמצאה זהות מוחלטת** בינו לבין אף אחד מהחיידקים האחרים שנבדקו. ל**פיכך הוכרז חיידק הליגיונלה כחיידק "חדש"**.

במהלך הבדיקות נמצאו כמה סוגי ליגיונלה שכולם גורמים למחלות דומות, אך שונים במקצת בתכונותיהם. גורם מחלת הליגיונרים אכן זוהה כחיידק, ובשלב הבא עברו לטפל בבעיות אחרות הקשורות להופעתה של המחלה:

— כיצד לרפא את המחלה?

— האם הופעת המחלה ב-1976 הייתה התפרצותה הראשונה?

— מהי שכיחות המחלה?

— מהי האקולוגיה של המחלה?

3. כיצד לרפא את החולים במחלה?

בדומה לבעיות שהתעוררו באשר לזיהוי הגורם ל"מחלת הליגיונרים", גם התרופה למחלה לא נמצאה בקלות. נהוג לבחון את רגישותם של חיידקים לסוגי אנטיביוטיקה שונים. בדרך כלל מגדלים אותם על מצע מזון שאליו מוסיפים את החומרים הנבדקים. הסתבר שהחיידק מפרק באמצעות אנזימים שהוא מפריש, את רוב החומרים האנטיביוטיים שנבדקו בדרך זו.

במקרה זה של מחלת הליגיונלה רק ההתנסות המעשית בריפוי החולים הראשונים (שחלו ב-1976) סייעה באיתור התרופה האנטיביוטית היעילה ביותר. מעקב אחר המטופלים בתרופות שונות הראה, שאחוזי ההחלמה של חולים שטופלו בתרופה האנטיביוטית אריתרומיצין היו הגבוהים ביותר. כיום מומלץ לטפל במחלה בתרופה זאת בשילוב עם תרופות אנטיביוטיות אחרות.

4. האם הופעת המחלה ב-1976 הייתה ההתפרצות הראשונה שלה?

בארה"ב מקפידים באשר לרישום חולים ודיווח מדויק לרשות המרכזית על הופעת מחלות קשות במיוחד או מחלות בלתי מזוהות. בכל המקרים הקשים או הבלתי מזוהים נשמרות בהקפאה עמוקה דגימות של דם, שתן ורקמות של החולים. איסוף דגימות כאלה מאפשר חקירה חוזרת לאחר זמן, אם וכאשר מתעוררים ספקות בקשר לאבחנה או לטיפול שניתן לחולה.
בדיקה חוזרת של דגימות כאלה מחולים שמחלתם לא זוהתה בעבר גילתה כי בכמה מקרים אמנם חלו האנשים ב"מחלת הליגיונרים" או במחלה דומה לה מאוד. לדוגמה: ב-1968 פרצה במפעל מסוים בארה"ב מחלה אשר סימניה היו חום, הרגשה רעה, פגיעה בדרכי הנשימה וכדומה. מתוך 100 עובדי המפעל חלו 95 ובתוך מספר ימים כולם החלימו. החוקרים שבאו למפעל כדי להתחקות אחר סיבות המחלה חלו גם הם.
במעקב אחר אנשים שהיה להם קשר עם המפעל באותו זמן התבררו התופעות הבאות:

— אנשים לא חלו כאשר מערכת מיזוג האוויר לא הופעלה.

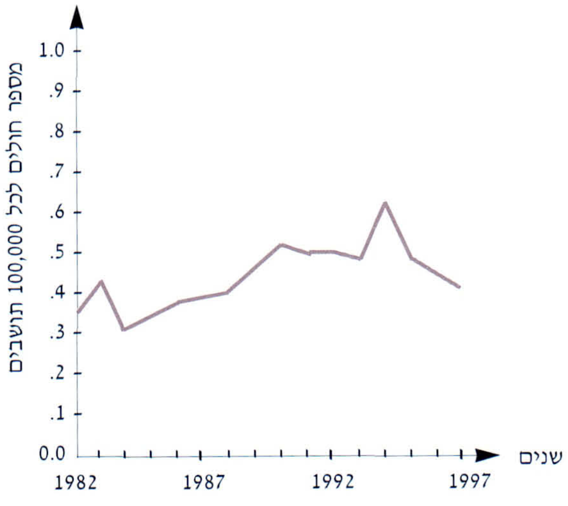
— חיות מעבדה שהוחזקו סמוך למערכת מיזוג האוויר חלו כאשר זו פעלה.

אחת המסקנות שהסיקו החוקרים הייתה ש"גורם" כל שהוא מועבר באמצעות טיפות המים שמפזרת מערכת מיזוג האוויר תוך כדי פעולה. "גורם" זה לא זוהה בעת ההתפרצות.

ב-1977 הוצאו מן ההקפאה נסיובים של חולים שחלו באותה התפרצות של המחלה במפעל, והנוגדנים שבנסיוב נבדקו כדי לקבוע את הקשר שלהם לחיידקי ה"ליגיונלה". ברוב המקרים שנבדקו אכן נמצאו בסרום נוגדנים נגד חיידק זה. מכאן הסיקו החוקרים שהמחלה במפעל הייתה צורה מסוימת של מחלת הליגיונרים. נבדקו מקרים אחרים של מחלות, שלא זוהו בזמן התפרצותן, והתברר שאכן היו התפרצויות נוספות של מחלת הליגיונרים. למשל חוקרים שחקרו את הר הגעש "סנט הלנה" (ראו להלן) נפגעו במחלה, וכן בבית חולים בארה"ב אשר בקרבתו חפרו תעלות באדמה שהעלו אבק.

מהי שכיחות המחלה?

מאז שהתגלתה ואופיינה "מחלת הליגיונרים" היא זוהתה כמעט בכל מקום שבו חשדו במציאותה.
היא נתגלתה ביותר מ-40 ארצות באזורים שונים בעולם, וגם בישראל.



איור 2 (נספח 2): תפוצת מחלת הליגיונלה בארה"ב

5. האקולוגיה של המחלה

היכן נפוץ החיידק, ומה הסיכויי להפצתו ולהידבקות ממנו?
ממעקב אחר המחלה נראה, ש"מחלת הליגיונרים" **אינה** מועברת ישירות מאדם לאדם, אלא בעיקר באמצעות טיפות מים או אבק שבאוויר או במערכות מיזוג אוויר וצנרת המים.

הראיות לכך: תדירות המחלה גבוהה יותר במקומות שבהם נערכות חפירות או שקיים בהם רסס מים באוויר, למשל ממערכות מיזוג אוויר שאינן תקינות; נראה שבהתפרצויות המחלה ב-1968 וב-1976 נגרמה ההפצה בדרך זו. לעומת זאת אנשים הבאים במגע עם חולים במחלה אינם נוטים להידבק. לתופעה זאת אין עדיין הסבר והיא חריגה בין מחלות של דרכי הנשימה, שההדבקה בהן נעשית בדרך כלל מאדם לאדם.

אחד המקומות המעניינים שבהם נמצא החיידק היה בסביבות הר הגעש "סנט-הלנה" שבצפון ארה"ב. התפרצותו של הר געש זה ב-1979 גרמה לשינויים סביבתיים רבים. חוקרים בדקו, בין השאר, מקווי מים שנוצרו כתוצאה מן ההתפרצות. במקווי מים אלה התפתחו היטב חיידקים מקבוצת הכחוליות וגם התגלה שם חיידק הליגיונלה. הסתבר, שהחיידק נפוץ בטבע במקומות רבים בעולם, הוא מתקיים באופן טבעי בנחלים, באגמים ובבוץ. נראה שנוכחות כחוליות במקום הגידול משפרת את התנאים לגידולו.

6. סיכום חקר מחלת הליגיונרים

ניתן להבחין בשלשה שלבים עיקריים במהלך חקר המחלה:

א. הועלו השערות שונות באשר לגורם המחלה — רעלים, מיקרואורגניזם או שילוב של כמה גורמים.

ב. על סמך בדיקות שללו את השערת ההרעלה, ועיקר המאמצים כוונו לזיהוי מיקרואורגניזמים כגורמי המחלה והכרת תכונותיהם.

ג. זוהה חיידק ה"ליגיונלה" (Legionella) אשר הוגדר כחיידק "חדש".

סיכום הידוע על מחלת הליגיונרים

— גורם המחלה הוא חיידק הליגיונלה הגורם למחלת דלקת ריאות.

— החיידק נפוץ במקורות מים שונים ובמערכות מיזוג אוויר והפצתו מתרחשת, בדרך כלל, על ידי רסס טיפות מים, כמו זה הנפלט ממזגנים. נדבקים במחלה כאשר נושמים טיפות מים הנושאות את החיידקים. לא נמצאה הדבקה מאדם לאדם.

— התחלואה העיקרית היא בקיץ כאשר מרבים להשתמש במערכות מיזוג אוויר, שלא כמו רוב מחלות דלקת הריאות, הנפוצות בעיקר בחורף.

— ניתן להפחית את סכנת ההידבקות במחלה על ידי טיפול מונע במערכות מיזוג האוויר ובבריכות שחייה.

— כיום מאובחנת המחלה באמצעות בדיקת נוגדנים פשוטה וניתן לרפאה באמצעות תרופות אנטיביוטיות. רוב החולים במחלה מחלימים.

— עדיין אין מידע מדויק מהו אחוז החולים במחלת הליגיונלה מבין אלו החולים בדלקת ריאות מסיבות אחרות.

נספח 3: מפות מושגים* מהן? כיצד משתמשים בהן?

בספר לימוד זה כמו בספרי לימוד אחרים בשנים האחרונות, מוצגות מפות מושגים כאמצעי להצגה ולארגון ידע.

גם חלק מן הפעילויות המוצעות מתבססות על ארגון החומר הנלמד במפות מושגים.

ארגון ידע באופן כזה מהווה אמצעי להמחשת אופי הקישור של המושגים זה לזה ועל חשיבותם היחסית בנושא שבו הם מוצגים, וכן כאמצעי להתגבר על מגבלות הזיכרון.

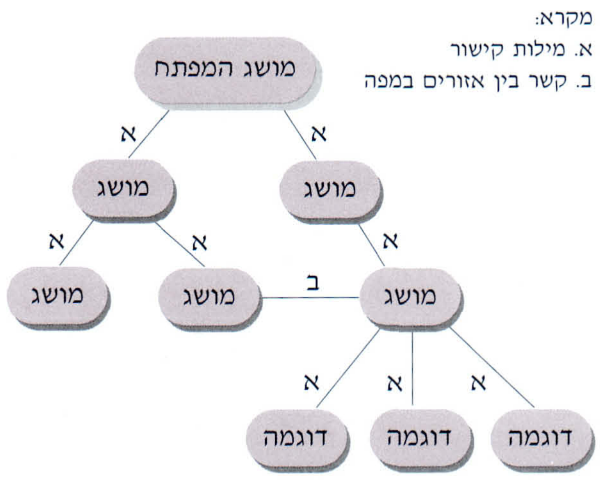
מהי מפת מושגים?

מפת מושגים היא תרשים שבו מוצגים מושגים הקשורים ביניהם. בצורתה הפשוטה ביותר מכילה מפת מושגים שני מושגים הקשורים ביניהם במילים באופן שהצירוף של המושגים + מילות קישור יוצר משפט משמעותי, למשל:

חיידקים —הם→ מיקרואורגניזמים

במפה הבנויה ממושגים רבים בא לידי ביטוי הארגון ההיררכי של הידע כלומר: המושג הכוללני ביותר או הנושא המרכזי — מושג המפתח מופיע בראש המפה, המושגים הפחות כוללניים בסדר יורד מתחתיו ובתחתית המפה מוצגות הדוגמאות (ראו איור 1).

כל שני מושגים מקושרים בקו או חץ שלצידו מילה או מילות קישור.



איור 1 (נספח 3): מבנה סכמתי של מפת מושגים

אפשר לדמות מפת מושגים למפת דרכים שבה מצויים ישובים שונים (מושגים), במפת הדרכים מסורטטות הדרכים שבאמצעותן ניתן להגיע מישוב לישוב (קווי החיבור במפת מושגים). במפת הדרכים ניתן להבחין בגודלם היחסי של הישובים, כך במפת מושגים ניתן להבחין בחשיבתם היחסית של המושגים.

המפה באיור 2 מסכמת את הסיבות העיקריות להתפרצותה של מחלה חדשה. ניתן לראות ששינוי במאזן הטבעי של גוף מושפע משינויים בסביבה וכן משינויים באוכלוסיית המיקרואורגניזמים הטבעית (המגינה בדרך כלל על הגוף).

---

* הרעיון להציג ידע במפת מושגים הוצע לראשונה על ידי נובק (J. Novak) ב-1980.
ראו גם: "מיפוי מושגים בלמידה, בהוראה ובהערכה" למורה. מאת רות אמיר, חנה ברנהולץ וליאורה פלד, המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים 2001.

איור 2 (נספח 3): מפת מושגים המסמכת את הסיבות האפשריות להתפרצות מחלות חדשות

מפוי מושגים

על מנת שתוכלו להתנסות בהכנת מפת מושגים מוצע למפות את הקטע הבא, לפי ההוראות. **שימו לב,** מיפוי מושגים איננו תמיד משימה פשוטה, ולפעמים היא כרוכה בהתלבטויות, ומספר ניסיונות של מיפוי עד לתוצאה שממנה תהיו מרוצים. **אין מפה אחת נכונה, וכל אחד יכול להציג מפה שונה מזו של חברו והיא תהיה עדיין נכונה!**

הקטע המוצע למיפוי:

"**תפוצתם של מיקרואורגניזמים**, מיקרואורגניזמים מצויים: בקרקע, במים, מפוזרים באוויר על גבי גרגירי אבק. הם מצויים על פני המזון שלנו, על גופנו ובתוכו. מיקרואורגניזמים מצויים גם באיזורים אחרים על-פני כדור הארץ שעד לפני שנים מעטות לא שערו, שהם יכולים להתקיים בהם, לדוגמה: מעמקי הים החשוכים, מעיינות רותחים, ימות מלוחות כמו ים המלח קרחונים ועוד".

הוראות למיפוי:

- קראו את הקטע שברצונכם למפות
- זהו בקטע מושגים הנראים לכם חשובים להבנתו וסמנו אותו.
- בחרו מתוך הרשימה את המושג שלדעתכם הוא הכוללני ביותר. זהו מושג המפתח והוא ימוקם בראש המפה.
- רשמו מתחת למושג המפתח את המושגים האחרים, מן הכוללניים ביותר אל הכוללניים פחות ועד לדוגמאות.
- קשרו בקו כל מושג למושג אחר או לכמה מושגים. ליד כל קו רשמו מילות קישור מתאימות כך שיווצר משפט משמעותי בין כל שני מושגים.
- נסו להוסיף קשרים נוספים בין המושגים או בין אזורים שונים של המפה.
- נסו להוסיף מושגים נוספים שאינם כלולים בקטע אך רלוונטים לקטע שמיפתם.

לקריאה נוספת

את מרבית המאמרים ניתן למצוא באתרים שונים באינטרנט (ראו רשימה מצורפת). מאמרים מעובדים יצורפו בדיסקט פעילויות

למבוא ולחלק 1:

בן-פורת א. (1997) כוחו של ארגון **גליליאו** 20, עמ' 2.

גרוסוביץ נ. (1988) עולם ללא חיידקים **לדעת** יח, עמ' 6-10.

זקבך י. (1997) חיים על המאדים – האמנם? **כמעט 2000** 13, עמ' 42-45.

לחלק 2:

בן-פורת א. (1997) חיידקים צוברי מוטציות **גליליאו** 21, עמ' 4.

פוקס פ. (1996) הדינוקוקוס – היצור היציב ביותר עלי אדמות **סינתזיס** 13, עמ' 37-45.

פלק א. (1996) מיקסובקטריה – ביולוגיה מולקולתית וקבלת החלטות חדשות ISM עתון האגודה הישראלית למיקרוביולוגיה 22.

קלקשטיין י. (1997) מיקרואורגניזמים **כימיה – אנליזה, תעשיה, ביוטכנולוגיה, מו"פ**, 19, עמ' 25-27.

לחלק 3:

אורן א. (1996) חיים בים המוות **גליליאו** 18, עמ' 36-43.

אלוני א. (1999) שתו מים לחיים **ירוק כחול לבן** 28, עמ' 40-41.

גלבוע-רון ע. (1999) כי מציון תצא הדברה ביולוגית **ירוק כחול לבן** 28, עמ' 58-60.

עצמון צ. (1998) חיידקי מלחמה **גליליאו** 26, עמ' 67-71.

לחלק 4:

הורוביץ ע. והורוביץ ש. (1997) תנו לחיידקים לעשות את העבודה השחורה **ירוק כחול לבן** 14, עמ' 34-39.

ישראלי א. וגיטלמן י. (1996) השלכות על שימושים סביבתיים בתוצרי הנדסה גנטית **סינתזיס** 12.

פרימן ע. (1998) עקרונות הביוטכנולוגיה **האוניברסיטה הפתוחה** חלק 1-2.

קופלניק י. (1991) תפקידי הגנים האחראים לנודולציה בבקרת שלבי הסימביוזה הראשונים בין צמחי קטניות לבין חיידקי ריזוביום **מינהל המחקר החקלאי** כרך 1-2 (ה).

רוזנטל ל. (1996) מדעי החלב: מאומנות מבוססת על נסיון לטכנולוגיה מבוססת על מדע **סינתזיס** 14.

שפירא ר. (1994) כריית מחצבים בעזרת חיידקים **גליליאו** 5, עמ' 2-3.

לחלק 5:

גביזון ר. וטרבולוס א. (1996) חידת הפריונים **גליליאו** 15, עמ' 17-21.

כהן א. וסורוזון מ. (1994) עולם הנגיפים **האוניברסיטה הפתוחה** חלק 1-10.

סלוין מ. (1995) מבוך האיידס **גליליאו** 9, 46-47.

פנט ע. (1994) נגיפים חדשים מהיכן? **גליליאו** 14, עמ' 55-57.

לחלק 6:

זיציק ג. (1995) חכמת הגוף ויציבות חיידקים לאנטיביוטיקה **הרפואה** 129.

יהב ד. (1999) מן המקורות — מחלות, נגעים ורפואה במקרא. **הרפואה** א 136, עמ' 73-81.

ישראלי א. וגיטלמן י. (1997) שובן של המחלות המדבקות **סינתזיס** 17.

עצמון צ. (1994) מהו הדבר הזה? **גליליאו** 7, עמ' 8-9.

עצמון צ. (1994) אנטי אנטיביוטיקה **גליליאו** 7, עמ' 18-23.

קוק ר. (1996) מגיפה יורדת על בתינו **מדע פופולרי** 21.

לחלק 7:

אורנט ו. (1998) הנגיף שחזר מן הכפור **גליליאו** 31, עמ' 64-71.

עצמון צ. (1995) החיידק, הכיב והתרכיב **גליליאו** 8, עמ' 8-9.

פרנסדורף א. (1992) תאים ואברים במערכת החיסון **האוניברסיטה הפתוחה** חלק 1-12.

קולדוול מ. (1994) המרוץ אחר החיסון **גליליאו** 3, עמ' 8-14.

קולדוול מ. (1993) תפילת אשכבה לנגיף **גליליאו** 1, עמ' 38-41.

(1994) תפילת אשכבה לנגיף — שוב? **גליליאו** 7.

שינפלד י. (1995) גול עצמי **גליליאו** 8, עמ' 18-23.

לנספח:

בולדור א. הופמן ס. קזק ר. בנג'מין ב. (1999) ליגיונלוזיס בישראל — תמונת מצב **הרפואה** 136.

כללי:

קלמס י. (1985) עולם החיידקים **האוניברסיטה הפתוחה** חלק 1-10.

מקורות בהם נעזרנו:

עולם החיידקים **האוניברסיטה הפתוחה** חלק 1-10.

Atlas, R. M. **Principles of Microbiology** (1997). Second ed. Wm. C. Brown Publishers.

Biological Science (1968). Second ed. BSCS Yellow version.

Biological Science (1996). Seventh ed. BSCS Blue version

Janeway, C. A. and P. Travers **Immuno Biology** (1997). Third ed. Current Biology Limited.

Kuby, J. **Immunology** (1997). Third ed. Freeman and company N.Y.

Madigan, M. T. Martinko, J. M. and Parker, J. **Brock, Biology of Microorganisms** (2000). Ninth ed. Prentice Hall, Inc.

Marieb, E. N. **Human Anatomy and Physiology** (1998). Fourth ed. Benjamin Cummings Science Publishing Cal.

Purves, Orians, Heller, and Sadava, **Life, The Science of Biology** (1998). Fifth ed. Freeman and company N.Y.

Rosenberg and Cohen, **Microbial Biology** (1983). CBS College Publishing.

מקורות עליהם התבססו איורים בספר:

אמיר ר. (1995) אקולוגיה. המרכז להוראת המדעים האוניברסיטה העברית בירושלים.

איורים: ו.1, ו.2, ו.3, ח.1, ח.2.

בכר ח. וברנהולץ ח. (2000) תקשורת, ויסות ותאום ביצורים חיים. המרכז להוראת המדעים האוניברסיטה העברית בירושלים.

איורים: כא.2, כב.2, כג.4.

ברנהולץ ח. (1985) פרקים במיקרוביולוגיה (לתלמיד). המרכז להוראת המדעים האוניברסיטה העברית בירושלים.

איורים: יב.2, יג.4, יז.3, 1. (נספח 2).

ברנהולץ ח. (1989) פרקים במיקרוביולוגיה (למורה). המרכז להוראת המדעים האוניברסיטה העברית בירושלים.

איורים: ג.8, ג.9, טבלה יד.1.

גולדין א. וברנהולץ ח. (1990) פרקים במיקרוביולוגיה, מעבדות. המרכז להוראת המדעים האוניברסיטה העברית בירושלים.

איורים: ב.1, ב.5, ב.6, ב.11, ב.12, ב.13, ב.14, ג.6, יז.2.

גנוסר ש. (1993) תקשורת בצמחים. המרכז להוראת המדעים האוניברסיטה העברית בירושלים.

איור: ז.3

גרוס ח. ועתידיה י. (2001) התא — יחידת החיים. המרכז להוראת המדעים האוניברסיטה העברית בירושלים.

איור: א.4.

זכריה פ. (1992) "אוויר רע" ואקליפטוסים. מבט 35, עמ' 15-25.
איור: טז.2.
הביולוגיה חקר החיים — אחידות, ספר לתלמיד, המרכז הישראלי להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים.
איורים: 1 (פתיחה), מבוא עמ' 13, ב.11, ב.12, ב.13, ב.14.
הביולוגיה חקר החיים — חלק ג', המרכז הישראלי להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים.
איורים: 2 עמ' 13, יב.2, יג.4.
תמונות האישים זוכי פרס נובל נלקחו מאתר פרס נובל http://www.nobelchannel.com.
Biological Science (1968). Second ed. BSCS Yellow version.
איורים בעמודים 13, 19, 25.

דוגמאות לאתרים מומלצים לנושאים הנלמדים בספר "פרקים במיקרוביולוגיה ובמערכות הגנה"

כידוע, אתרים ברשת מתחלפים ומשתנים כל הזמן. הרשימה המצורפת נכונה לזמן הוצאת הספר.

אתרים כללים - בעברית

אתר פעילויות של רשת סנונית
http://www.snunit.k12.subjectsqil/biology1.html

אתר פעילויות של רשת עמל
http://www.amalnet.k12.il/micro/

אתר ובו הפניות למיגוון מאמרים בעברית בכל נושאי המיקרוביולוגיה
ttp://telem.openu.ac.il/courses/2001a/c20237/extras.htmh

האגודה הישראלית למיקרוביולוגיה
http://ism.md.huji.ac.il/

אתרים כללים - באנגלית

אתר כללי של האוניברסיטה הפתוחה
http://telem.openu.ac.il/courses/2001a/c20237/extras.htm

אוסף של קישורים ממוינים לכל נושאי המיקרוביולוגיה (אמור להכיל כל קישור אפשרי בנושא)
http://www.medmicro.mds.qmw.ac.uk/underground/microbio.html

מיקרוסקופיה

קישור לעל אתרי המיקרוסקופיה
http://www.pbrc.hawaii.edu/kunkel/whatsnew.html

לחלק 1: המיגוון המופלא של עולם המיקרואורגניזמים

אתרים העוסקים בתורת הטקסונומיה
http://www.york.biosis.org/zrdocs/tax_nom2.htm
http://phylogeny.arizona.edu/tree/phylogeny.html
http://www.wdcm.riken.go.jp/wdchomepage_text.html
/http://www-sv.cict.fr/bacterio

לחלק 3: אקולוגיה מיקרוביאלית

אתר הנקרא "גן החיות המיקרוביולוגי" ובו תאור אוכלוסיות מגוונות של מיקרואורגניזמים, ביניהן: מיקרואורגניזמים הנמצאים בקרקע, מקיימים יחסי גומלין עם בעלי חיים, משתתפים ביצור מזון ולוקחים חלק במיחזור חומרים.
/http://commtechlab.msu.edu/sites/dlc-me/zoo

לחלק 4: מיקרוביולוגיה והאדם (ביוטכנולוגיה)

אתר ובו תוכנית חינוכית עם פעילויות למורים ותוכנית בביוטכנולוגיה מלווה באיורים, רעיונות עם מדענים ומדור חדשות
http://www.accessexcellence.org/index.html

לחלק 5: נגיפים

אתר מרכזי על וירוסים ובו גם מאגר תמונות
http://www.tulane.edu/~dmsander/garryfavweb.html

לחלק 6: מחלות, מניעתן וריפוין ולחלק 7: מערכות הגנה

אתר בעברית של מכון וייצמן: פרקים נבחרים בתורת החיסון (אימונולוגיה)
http://stwi.weizmann.ac.il/g-bio/immuno/
אתר מרכזי לשרות הציבור על מחלות - בקרה שליטה ומניעה של ממשלת ארצות הברית
http://www.cdc.gov
מאגר פעילויות והפניות בנושא האימונולוגיה
http://www.biology.arizona.edu/immunology/immunology.html

אתרים של עיתונות מדעית שניתן למצוא בהם מאמרים במיקרוביולוגיה
http://www.newscientist.com/New Scientist

http://www.sciam.com/Scientific American

מילון מונחים

הערכים במילון מסודרים על-פי סדר א-ב. ערכי משנה מופיעים בצמוד לערכים ראשיים ללא רווחים ומסודרים על-פי סדר ענייני.

אאוקריה (Eukarya) - על-ממלכה שכלולים בה כל היצורים האאוקריוטים: אצות, פטריות, פרוטוזואה, צמחים ובעלי חיים. ליצורים אלו תאים אאוקריוטים.

אאוקריוט, תא (eukaryotes; יוונית: eu=אמיתי, karyon=גרעין, אגוז) - תאים שלהם גרעין מוקף בקרום, כלומר בעלי גרעין מוגדר. בדרך כלל יש לתאים אלו גם אברונים נוספים מוקפים בקרום, כגון מיטוכונדריה ואברון גולגי.

אוטוטרופ (autotroph; auto=עצמי, troph=ניזון, אוטוטרופי - ניזון באופן עצמאי) - יצור המייצר תרכובות אורגניות מתרכובות אנאורגניות, בדרך כלל מקור הפחמן שלו הוא CO_2.
פוטו־אוטוטרופ (photo-autotroph) - אוטוטרופ שמקור האנרגיה לסינתזת התרכובות האורגניות שלו הוא אור ומקור הפחמן העיקרי שלו הוא CO_2.
כימו־אוטוטרופ (chemo-autotroph) - אוטוטרופ שמפיק את האנרגיה שלו מחמצון תרכובות אנאורגניות ומקור הפחמן העיקרי שלו הוא CO_2.

אופסוניזציה (opsonization) - תהליך שבו מוגבר סילוק האנטיגנים, למשל באמצעות פאגוציטוזיס. התהליך מתרחש בעקבות קשירת נוגדנים או חלבוני משלים אל האנטיגנים.

אורגני, חומר (organic material) - תרכובת המכילה פחמן ומימן ולרוב גם חמצן, למשל: פחמימות ושומנים. בחלבונים ובחומצות גרעין יש בנוסף גם חנקן ולעתים עוד יסודות, בעיקר זרחן וגפרית. ראו גם **אנאורגני**.

אימונוגלובולין (immunoglobulin; immuno=חיסוני, globulin=חלבון מסוג גלובולין) - כינוי לנוגדן, המבוסס על המבנה הכימי שלו. ראו גם **נוגדן**.

אימונולוגיה (immunology; immunitas=שחרור, הכוונה שחרור או חסינות בפני מחלות) - בעברית תורת החיסון או מדע החיסון. בתחום מדעי זה נחקרים מנגנוני ההגנה ודרכי פעולתם.

אינטרלויקין - ראו **ציטוקינים**.

אינטרפרון - ראו **ציטוקינים**.

אלימות - ראו **פתוגן**.

אלרגיה (allergy) - רגישות יתר של מערכת ההגנה הייחודית הקיימת אצל אנשים מסוימים. הרגישות מתבטאת כתגובה חריפה לאנטיגנים (אלרגנים) מסוימים שאינם גורמים לסימני מחלה אצל אנשים אחרים, למשל אבקת פרחים, ארס דבורים, מזונות שונים ותרופות שונות. במצב זה

מופרשים לדם נוגדני IgE וחומרים נוספים, ובעקבות זאת מתרחשות תגובות אופייניות, כגון פריחות וגירוי בעור ובמערכת הנשימה, דימוע ותחושת חולי.

אנאורגני, חומר (inorganic material) - כל חומר או תרכובת המצויים בטבע ואינם מתאימים להגדרה של חומר אורגני, לדוגמה: מים, פחמן דו-חמצני (CO_2) ומלחים שונים. ראו גם **אורגני**.

אנדוספורה - ראו **נבג.**

אנדוציטוזיס (endocytosis; endo=פנימי, cyto=תא) - תהליך של החדרת חלקיקים לתאי בעלי חיים, לדוגמה החדרת נגיפים. החלקיק נעטף בקרום התא וכך הוא מוחדר פנימה, תוך יצירת בועית - אנדוזום, שממנה הוא משתחרר אל תוך התא. ראו גם **בלענות** (פאגוציטוזיס).

אנטיביוטיקה (antibiotic; anti=נגד, bio=חיים) - חומרים הנוצרים במיקרואורגניזמים ופועלים נגד חיידקים. כיום הורחבה ההגדרה לאנטיביוטיקה, ויש הרואים בכל החומרים הנוצרים ביצור אחד ופוגעים ביצור אחר חומרים אנטיביוטיים.

אנטיגן (antigen; anti=נגד, נוצר=gene) - בתרגום מילולי: חומר ה"נוגד את הגוף". חומר או תא, הזרים לגוף וגורמים להפעלת המערכת החיסונית נגדו, כלומר יצירת תגובת חיסון ייחודית.
אימונוגניות (immunogenicity) - היכולת לעורר תגובה חיסונית. חומר או יצור שנגדם נוצרת תגובה חיסונית הם אימונוגניים.
דטרמיננטה אנטיגנית (antigenic determinant=epitope) - חלק של האנטיגן המעורר את התגובה החיסונית. דטרמיננטה אנטיגנית היא בדרך כלל מבנה מולקולרי קטן ומוגדר על פני האנטיגן.

אפופטוזיס - ראו **תמותת תאים.**

אפידמיולוגיה (epidemiology; epidemic=מגפה, logia=תורה) - חקר התפשטותן של מחלות, בעיקר מחלות הנפוצות כמגפות.

אקולוגיה (ecology) - מדע העוסק בחקר הסביבה וביחסי הגומלין שבין אורגניזמים לבין אורגניזמים אחרים, ובין האורגניזמים לבין סביבתם.
אקולוגיה מיקרוביאלית (microbial-ecology) - ענף מדעי המשלב ידע מתחומי המיקרוביולוגיה והאקולוגיה.

ארכיאה (Archaea=קדום) - אחת משתי העל-ממלכות של יצורים פרוקריוטים. כוללת חיידקים (שהיו מכונים ארכיבקטריות) החיים בעיקר בתנאי סביבה קיצוניים.

אתיולוגיה (aetiology, etiology) - מדע העוסק בגורמי מחלה.

ביוטכנולוגיה (biotechnology) - השימוש באורגניזמים בתעשייה לביצוע תהליכים ולהפקת חומרים.

ביוטכנולוגיה מיקרוביאלית (microbial-biotechnology) - אחד מענפי הביוטכנולוגיה העוסק בשילוב תהליכים ביולוגיים המתבצעים על ידי מיקרואורגניזמים.

בלענות - פאגוציטוזיס (phagocytosis) - פעולת בליעה. תכונתם של תאים מסוימים לבלוע גופים זרים ולעכלם (זהו סוג של אנדוציטוזיס).

תא בלען - פאגוציט (phagocyte) - תא שמבצע פעולת בלענות. חלק מתאי דם לבנים הם תאים בלענים. ביניהם:

מאקרופג (macrophage) - תא דם לבן גדול המתפתח ממונוציט. הוא הגורם הפעיל העיקרי בבלענות, בעיבוד אנטיגן ובהצגתו, ובנוסף לכך הוא מפריש ציטוקינים.

נויטרופיל (neutrophil) - תא דם לבן קטן. מצוי בעיקר בדפנות כלי הדם ומגיע במהירות מרבית עם זרם הדם, כאשר יש חדירת גורמים זרים. הוא מעורב בשלבי התהוות דלקת.

אאוזינופיל (eosinophil) - תא דם לבן התוקף בעיקר טפילים רב-תאיים.

בקטריה (bacteria)

1. השם הלועזי לחיידק.
2. אחת משתי העל-ממלכות של יצורים פרוקריוטים, הכוללת את החיידקים האמיתיים המכונים היום Bacteria, שביניהם נכללים גם חיידקים גראם חיוביים וגם חיידקים גראם שליליים.

בקטריופאג' - ראו **נגיף**.

גורם מגביל (limiting factor) - גורם כלשהו המשפיע על קצב של תהליך. כל עוד הוא אינו מצוי בשיעורו האופטימאלי הוא מגביל את קצב התהליך.

גליקופרוטאין (glycoprotein) - מולקולה המורכבת מחלבון וסוכר. חלק מהקולטנים בקרומי התאים הם גליקופרוטאינים.

דחף - ראו תרכיב דחף בערך **חיסון**.

דלקת (inflammation) - תגובה של רקמה שנפגעה, למשל מפציעה או זיהום. מאפייניה: כאב, חום, אדמומיות ונפיחות. תגובת הדלקת מתרחשת בשלבים: בתחילה הדלקת היא מקומית ולאחר מכן היא עלולה להתפתח לתגובה מערכתית-כללית.

הומוראלי (humoral) - קשור לנוזלי הגוף, בעיקר לנוזל הבין-תאי והפלסמה.

תגובה הומוראלית=יצירת נוגדנים. ראו גם **חיסון הומוראלי**.

הומיאוסטאזיס (homeostasis; homeo=שווה, stasis=יציב, קבוע) - יכולתו של כל יצור חי לשמור על סביבה פנימית יציבה בגבולות מוגדרים, השונה מתנאי הסביבה החיצונית. השמירה מתקיימת באמצעות מנגנונים פיזיולוגיים, ביוכימיים והתנהגותיים.

הטרוטרופ (hetrotroph; hetro=שונה, troph=ניזון, הטרוטרופי - ניזון באופן שונה). יצור המנצל תרכובות אורגניות (שמקורן באורגניזמים אחרים ובתוצריהם) כמקור לאנרגיה ולחומרי בניין.

כימו-הטרוטרופ (chemo-hetrotroph) - יצור שמקור הפחמן והאנרגיה שלו הוא חומרים אורגניים. מרבית היצורים שבהם עוסקת המיקרוביולוגיה מנצלים חומרים אורגניים כמקור להפקת אנרגיה.

פוטו-הטרוטרופ (photo-hetrotroph) - יצור שמקור הפחמן שלו הוא חומרים אורגניים, ומקור האנרגיה הוא אור.

היגיינה (hygiene) - בעברית גיהות - כללי שמירת הבריאות ומניעת מחלות.

הנדסה גנטית (genetic engineering) - שינוי מכוון של החומר התורשתי למטרות יישומיות, למשל על ידי רקומבינציה מלאכותית. ראו גם **רקומבינציה**.

הצמדה, מקובל גם המונח **הצמתה** (agglutination) - היווצרות תצמיד אנטיגנים-נוגדנים, המביא להרחקת האנטיגנים מן הגוף. ראו גם **נוגדן**.

השתנצות (fission) - צורה אל-מינית של חלוקת תא, נפוצה בחלוקת תאי חיידקים לשני תאי-בת.

השבחה (artificial slection) (טיפוח, ברירה מלאכותית) - פעולות הנעשות על ידי האדם שמטרתן לטפח זנים של יצורים בעלי תכונות רצויות.

התמיינות תאים (cell differentiation) - תהליך התפתחות ביצור רב-תאי שבו חלה התמחות של תאים המתבטאת במבנה, בצורה ובפעילות ייחודיים. התהליך מתרחש מכיוון שבתאים שונים חלק שונה של החומר התורשתי בא לידי בטוי.

וירואידים (viroids) - חלקיקים המורכבים מחומצת הגרעין RNA בלבד. מולקולות ה-RNA מועברות ומשוכפלות בתאי צמחים בלי לקודד לחלבונים. במקרים מסוימים גורמים הווירואידים למחלות בצמחים, וסימני המחלה דומים למחלות ויראליות.

וירוס - ראו **נגיף**.

זיכרון חיסוני (immunologic memory) - תכונה של מערכת החיסון המתקיימת באמצעות תאי זיכרון. זיכרון חיסוני מאפשר למערכת להתבטא בתגובת חיסון מתוגברת בעקבות חשיפה חוזרת לאותו אנטיגן.

תאי זיכרון (memory cells) - לימפוציטים בעלי קולטנים מותאמים לאנטיגנים שאליהם הייתה חשיפה בעבר. תאים אלו מופעלים במהירות בעת חשיפה נוספת לאנטיגן מוכר, והפעילות מתבטאת ביצירת נוגדנים ובתגובה תאית. לתאי הזיכרון תוחלת חיים ממושכת, עד כמה שנים. ראו גם **תרכיב דחף** בערך **חיסון**.

זמן דור (generation time) (של חיידק) - פרק הזמן הדרוש לחיידק אחד להתחלק לשניים, או פרק הזמן הממוצע הדרוש לאוכלוסיית חיידקים להכפיל את מספר הפרטים שלה.

חומרים פירוגנים (pyrogen; pyro=אש, gene=יצירה) - חומרים המופרשים מתאי דם לבנים, נוכחותם גורמת לעליית הטמפרטורה באזור שבו הם נמצאים. כאשר ריכוזם גבוה, עלולה הטמפרטורה לעלות בכל הגוף.

חילוף חומרים (metabolism) - כלל התהליכים הכימיים המתרחשים ביצור החי. תהליכים אלו כוללים פירוק תרכובות אורגניות מורכבות לתרכובות פשוטות ויצירת תרכובות אורגניות מורכבות מתרכובות פשוטות. תהליכי חילוף החומרים מלווים בשחרור אנרגיה או בהשקעת אנרגיה.

חיסון (immunity, immunization) - יצירת הגנה בגוף בפני אנטיגנים, בעיקר גורמי מחלות.

חיסון הומוראלי (humoral immunity) - חיסון באמצעות נוזלי הגוף. המושג נקבע לפני שהבינו שהנוגדנים המומסים בנוזל הם הפעילים בתגובת החיסון. ראו גם **הומוראלי**.

חיסון סביל (passive immunization) - הפרט מקבל נוגדנים מוכנים שנוצרו בפרט אחר, בדרך כלל בגופם של בעלי חיים שונים.

חיסון פעיל (active immunization) - חיסון המתבטא בגוף בכך שהגוף עצמו מייצר באופן פעיל את הנוגדנים ואת התגובה התאית. הוא נוצר בעקבות חשיפה טבעית לאנטיגן או בעקבות חשיפה מלאכותית לתרכיב חיסון.

חסינות נרכשת (acquired immunity) - חסינות המוקנית לאדם במהלך חייו באופן טבעי או כתוצאה מפעילות רפואית מכוונת באמצעות מתן תרכיב חיסון.

נסיוב חיסוני (antiserum) - נסיוב (serum) המכיל נוגדנים נגד גורם המחלה, בעיקר נוגדנים שנוצרו בגוף של בעל חיים שנחשף לגורם המחלה. הוא ניתן כטיפול בעת חשיפה לגורם מחלה המהווה סיכון מיידי. ראו גם **נסיוב**.

תגובת חיסון ייחודית - תגובת מערכת ההגנה המתרחשת בעקבות זיהוי ייחודי של גורם זר. התגובה מתקיימת באמצעות נוגדנים ותאים בעלי קולטנים, המותאמים ייחודית לאותו גורם.

תרכיב "דחף" - תרכיב חיסון הניתן כדי לעורר את פעילותם של תאי הזיכרון. בדרך זו נשמר הזיכרון החיסוני לאורך זמן.

תרכיב חיסון פעיל (vaccine) - תכשיר אנטיגני הניתן כדי לעורר את תגובת החיסון הייחודית. הוא מוחדר לגוף במכוון, ובכך מאפשר הגנה ייחודית מפני גורם מחלה.

חלבוני המשלים - ראו **משלים**.

חלבון רקומבيננטי (recombinant protein) - חלבון אשר נוצר על פי המידע הגנטי המקודד ב-DNA רקומביננטי. ראו גם **רקומבינציה**.

טחול (spleen) - איבר הנמצא בצד שמאל של חלל הבטן, ומשקלו באדם בוגר כ-150 גרם. מתפקד בהגנה על הגוף כקשר לימפה וכמאגר לימפוציטים. מהווה גם אתר שבו מפורקים ומסולקים תאי דם פגומים וזקנים, חומרי הפירוק ממוחזרים בגוף.

טרנסדוקציה - ראו **רקומבינציה**.

טרנספורמציה - ראו **רקומבינציה**.

ייחודיות (specifity) - בלעדיות, דבר המיוחד רק לגורם מסוים. למשל: נוגדן ייחודי מותאם לנגיף החצבת ולא לנגיף אבעבועות רוח.

כימוטקסיס (chemotaxis; chemo=חומר, taxis=תנועה) - תנועה של תאים או יצורים בעקבות קליטת גירוי הנובע מהימצאותו של חומר ותלויה בריכוזו. לעתים התנועה היא לכיוון החומר - כימוטקסיס חיובי, ולעתים התנועה היא בניגוד לכיוון החומר - כימוטקסיס שלילי.

כמוסטט - ראו **פרמנטור**.

לוחמה ביולוגית (biological warfare) - שימוש באורגניזמים, בעיקר מיקרואורגניזמים פתוגנים, כדי לגרום להתפרצות מחלה באורגניזם אחר. למשל, להדברת מזיקים בחקלאות.

לויקוציטים - ראו **תאי דם לבנים**.

ליזיס (lysis) - המסה, פירוק.

לימפה, מערכת ראו **מערכת הלימפה**

לימפה, נוזל (lymph) - הנוזל המצוי במערכת הלימפה ומתנקז אליה מאברי הגוף. ראו גם **מערכת הלימפה**.

לימפוציטים (lymphocytes) - תאים שפעילותם ייחודית למערכת ההגנה הייחודית - מערכת החיסון. אלו הם תאי דם לבנים בעלי קולטנים לאנטיגנים, המאפשרים להם להתקשר לאנטיגנים ייחודיים ולפעול נגדם. מבחינים בין שני סוגים עיקריים של לימפוציטים: תאי B ותאי T.

תאי B (B cells) - תאים הפועלים בתגובה המכונה "הומוראלית". תאים אלו מייצרים ומפרישים נוגדנים, בעקבות התמיינותם לתאי פלסמה כתוצאה מחשיפה לאנטיגן. הם מופעלים באמצעות תאי Th.

תאי פלסמה (plasma cells) - תאים המתמיינים מתאי B לאחר חשיפה לאנטיגן. הם בעלי קולטנים ייחודיים לאנטיגן ומייצרים ומפרישים נוגדנים ייחודיים לאנטיגן.

תאי T (T cells) - קיימים כמה סוגים של תאי T בעלי קולטנים מסוגים שונים, ובהתאם הם בעלי תפקידים שונים בהגנה הייחודית. הסוגים העיקריים הם אלו:

תאי Tc (T cytotoxic cells)=**תאי הרג** - פועלים במה שמכונה "תגובה תאית" וגורמים להרס אנטיגנים. ראו גם **אפופטוזיס** ו**נקרוזיס**.

תאי Th (T helper cells)=**תאי עזר** - פועלים כמפעילים של תאי B ושל תאים נוספים.

תאי T אחרים קשורים לוויסות ולבקרה של פעילות מערכת ההגנה.

תאי זיכרון (memory cells) - לימפוציטים מסוג B ו-T בעלי קולטנים ייחודיים שנשארים בגוף בעקבות חשיפה לאנטיגן. הם מופעלים אם וכאשר יש חשיפה נוספת לאותו אנטיגן, זהו זיכרון חיסוני.

תאי הרג טבעיים NK (Natural Killer cells) - לימפוציטים מיוחדים המקיימים פעילות דומה לזו של תאי Tc, אך הם אינם בעלי קולטנים ייחודיים לאנטיגן. הם אינם פוגעים בתאים בריאים, אלא בתאים במצב פתולוגי (חולני, לא תקין), כגון תאים שנתקפו על ידי נגיפים, תאי סרטן וכדומה.

מוח העצם (bone marrow) - הרקמה הרכה המצויה בתוך העצמות. בתוך הרקמה נוצרים תאי המוצא של תאי הדם השונים. שם מתרחשים השלבים הראשונים של התמיינות תאי דם האדומים והלבנים.

מוטציה (mutation) - שינוי במידע התורשתי, שינוי ברצף הבסיסים החנקניים ב-DNA שעשוי להתבטא בשינוי תכונות.

מולקולות "סמן עצמי" (self markers) - מולקולות גליקופרוטאינים המהוות חלק ממרכיבי הקרום של תאי הגוף. הן ייחודיות ומאפיינות כל פרט. הן מכונות גם "מולקולות תואם רקמות" או "מולקולות MHC".

קומפלקס תואם רקמות (Major Histocompatibility Complex וראשי תיבות: MHC) - האזור בכרומוזום שבו ממוקמים הגנים האחראים לקידודן של מולקולות ה"סמן העצמי".

מולקולות תואם רקמות - ראו **מולקולות "סמן עצמי"**.

מושבה (colony) - צבר חיידקים או מיקרואורגניזמים אחרים, שהתפתחו על מצע מזון מוצק מתא בודד או ממספר תאים קטן.

מחזור חומרים ביוגיאוכימי (Biogeochemical cycle) - מעבר מחזורי של יסודות (למשל חנקן, פחמן) או של תרכובות (למשל מים) דרך המרכיבים הבִּיוֹטִיים והאַבִּיוֹטִיים של המערכת האקולוגית. מעבר זה כרוך לרוב גם בשינוי כימי ו/או בשינוי מצב הצבירה של החומר.

מחלה (disease) - הפרעה במצב היציב של היצור החי, או סטייה מהפעילות התקינה שלו, כלומר פגיעה בהומיאוסטזיס.

מחלות נגרמות בעקבות גורמים שונים, ביניהם: שיבושים בחומר התורשתי ובמנגנוני פעילותו, גורמי סביבה א-ביוטיים למשל רעלים, גורמים ביוטיים כגון חיידקים ונגיפים. יש מחלות הנגרמות כתוצאה מחסר במרכיבים חיוניים, כמו אנזימים והורמונים.

מחלה אוטואימונית (autoimmune disease) - מחלה הנגרמת כתוצאה משיבוש בפעילות מערכות ההגנה. השיבוש מתבטא בפעילות של אמצעי ההגנה, כגון נוגדנים או לימפוציטים, נגד מרכיבים עצמיים של הגוף.

מחלה זיהומית (infectious disease) - מחלה הנגרמת על ידי אורגניזמים פתוגנים הפוגעים בגוף, כגון: חיידקים, נגיפים, פטריות, תולעים וטפילים חד-תאיים. אורגניזמים אלו עלולים לגרום נזק ישיר, למשל ניצול חומרים חיוניים והפרעה לתפקוד מערכות, או נזק עקיף, כמו הפרשת חומרים רעילים.

מטבוליזם - ראו **חילוף חומרים**.

מיקרוביוטה (microbiota) - מכלול המיקרואורגניזמים הנמצאים באופן תקין בגופו של יצור חי או במערכת אקולוגית אחרת. מכונה גם בשם פלורה מיקרוביאלית.

ממלכה (kingdom) - חלוקה בסיסית של עולם החי במיון של היצורים החיים. כיום מסווגים את היצורים לשלוש על-ממלכות הכוללות שש ממלכות. ראו גם **על-ממלכה**.

מערכת הלימפה (lymphatic system) - מערכת הובלה של נוזלים ותאים. המערכת מקיימת שתי פעולות עיקריות: הובלה והגנה. מערכת הלימפה כוללת מערכת צינורות שבהם זורם נוזל הלימפה, ואיברים לימפואידיים בעלי תפקידים חיוניים במערכת ההגנה.

מפרקים = ספרופיטים (saprophytes) - יצורים, בעיקר חיידקים ופטריות, המפרקים תרכובות אורגניות של יצורים מתים לתרכובות אורגניות פשוטות ולמולקולות אנאורגניות. פעילותם חיונית למיחזור החומרים בטבע.

מצע (קרקע) מזון - מוצק או נוזל המורכבים מחומרים המתאימים לגידול מיקרואורגניזמים. ניתן להכין מצעי מזון המכילים חומרים המתאימים רק לגידול של סוג מסוים של מיקרואורגניזמים וכך לגדל את המין הרצוי בלבד.

משלים (complement) - שם כולל לקבוצה של כ-20 חלבונים המצויים בדם. חלבוני המשלים מופעלים בעקבות חדירה של אנטיגנים. כתוצאה מהפעלתם נגרמים תהליכי הרס לאנטיגן.

נבג (endospore) - תא חיידק המוקף במעטפת עבה ומתקיים במצב תרדמה. נבג נוצר כאשר תנאי המחיה אינם נוחים להתרבותו, כמו יובש קיצוני. נבגים של חיידקים עמידים במשך תקופות ארוכות והם עשויים לשוב ולהתרבות כאשר תנאי החיים מאפשרים זאת.

נגיף (virus=רעל) - חלקיק המורכב מחומצת גרעין אחת בלבד, מוקף בקופסית חלבונית ולפעמים גם במעטפת שומנית. נגיפים חודרים לתאים חיים ומתרבים באמצעות מנגנון ההתרבות של התא. נגיף הוא טפיל מוחלט הגורם למחלות ביצורים חיים.

בקטריופאג' (bacteriophage; bacteria=חיידק, phage=לזלול, לבלוע) - נגיף המדביק באופן ייחודי תאי חיידקים. נקרא בקיצור פאג'.

מסלול ליטי (lytic cycle) - מסלול הדבקה של בקטריופאג'ים אלימים המתרבים בתא החיידק וגורמים לליזיס - המסה של דפנותיו.

מצב ליזוגני (lysogenic) - הדבקת חיידק בבקטריופאג'ים לא אלימים - מתונים. החומר התורשתי של הנגיף משולב בחומר התורשתי של החיידק (קדם נגיף) ומתרבה יחד אתו. בדרך זו לא נוצרים נגיפים שלמים והחיידק אינו נהרס.

רטרווירוסים (retrovirus) - נגיפים המשוכפלים ב"מהופך". זוהי קבוצת וירוסים שהחומר התורשתי שלהם הוא חומצת הגרעין RNA. בנגיפים אלו מורכב DNA על פי התבנית של ה-RNA (מכאן שמם). תהליך זה שונה מהתהליך המתקיים בתאים ובנגיפים אחרים שבהם RNA משועתק על פי התבנית של ה-DNA.

נוגדן (antibody) - חלבון הנוצר על ידי לימפוציטים מסוג B בתגובה לחשיפה לאנטיגן. כל נוגדן מותאם באופן ייחודי לאנטיגן מסוים. כאשר מתקיים מפגש בין אנטיגן לנוגדן המתאים לו, נוצר תצמיד של הנוגדן והאנטיגן. במצב זה מופעלים מנגנונים שונים המביאים להרס האנטיגן. נוגדן הוא חלבון מסוג גלובולין ומסומן בקיצור Ig. ראו גם **אימונוגלובולין**. נוגדנים מתקשרים לאנטיגנים באופנים שונים. ראו גם **אופסוניזציה, הצמדה ונטרול**.

נטרול (neutralization) - קשירת נוגדנים אל אנטיגנים, בעיקר רעלנים או נגיפים, הגורמת להפרעה בפעילותם. כאשר הנוגדנים קשורים לאנטיגנים והם אינם יכולים לחדור לתוך התאים ולגרום להם נזק. ראו גם **נוגדן**.

נסיוב (serum) - המרכיב הנוזלי של הדם. הוא מתקבל לאחר הפרדת תאי הדם וגורמי קרישת הדם.

נשא (vector) - מתווך, חרק או יצור חי אחר המעבירים נגיפים וגורמי מחלות אחרים מיצור אחד לאחר. המתווך מחדיר אותם לגופם של יצורים אחרים הניזוקים מהם ואילו המתווך אינו ניזוק בדרך כלל. בדרך זו מועברים גורמי מחלות, כגון: נגיפים הפוגעים בצמחים, פלסמודיום הגורם למחלת המלריה באדם ועוד.

נשאות (carrier) - מצב שבו האינפורמציה הגנטית של הנגיף משולבת ב-DNA של התא ומשוכפלת יחד אתו, אך אינה באה לידי ביטוי, למשל בעקבות הדבקה בנגיף האיידס. במצב זה החומר התורשתי של הנגיף, המכונה "קדם נגיף", יכול להישאר חודשים ואף שנים. בכל עת יכולה להתרחש הפעלת החומר התורשתי - ה"קדם נגיף", שתביא להתרבות הנגיף. אדם אשר בגופו מצוי "קדם נגיף" מכונה נשא. חשוב להדגיש שנשא עלול להדביק אנשים אחרים.

נשימה אווירנית (aerobic metabolism) - תהליך מטבולי שבמהלכו מופקת אנרגיה בתאי היצורים השונים. בתהליך חל פירוק וחמצון של תרכובות אורגניות בנוכחות חמצן.

נשימה אל-אווירנית (anaerobic metabolism) - תהליך מטבולי שבמהלכו מופקת אנרגיה. בתהליך חל פירוק וחמצון של תרכובות אורגניות ללא נוכחות חמצן, וקולטי האלקטרונים הם חומרים אנאורגניים. סוג זה של נשימה אופייני ליצורים פרוקריוטיים המתקיימים בבתי גידול עניים בחמצן (ראו גם תסיסה).

סטרילי (sterile) - מעוקר, ללא יצורים חיים.

סימביוזה (symbiosis) - חיים בשיתוף של שני מינים שיש ביניהם קשר הדוק הנמשך זמן רב. דוגמאות: טפילות, הדדיות וקומנסליזם.

ספרופיטים - ראו **מפרקים**.

סרום - ראו **נסיוב**.

עיקור (sterilization) - השמדת כל צורות החיים. עיקור נעשה בשיטות שונות אך השכיחה ביותר היא באמצעות חימום בטמפרטורה של 120^0C במשך כשעה, או על ידי חימום בתנאי לחץ של 1.5 אטמוספירות במשך כ-20 דקות. בתנאים אלו נהרסים כל החיידקים כולל הנבגים.

על-ממלכה (domain) - חלוקה בסיסית של עולם החי המקובלת במיון החדש של היצורים החיים. כיום מסווגים את היצורים לשלוש על-ממלכות: הארכיאה, האאובקטריה והאאוקריה.
ראו גם **ארכיאה, אאובקטריה ואאוקריה**.

עמידות נגד חומרים (resistance) - תכונה של אורגניזם, המקנה לו יכולת להתקיים גם בנוכחות חומרים המזיקים, בדרך כלל, לאורגניזמים מסוגו. למשל עמידות חיידקים לתרופה אנטיביוטית - החיידק אינו נפגע מן התרופה וממשיך להתקיים למרות החשיפה אליה, בשעה שמרבית החיידקים מסוגו נפגעים מהתרופה ומתים לאחר החשיפה אליה. העמידות יכולה להיות תוצאה של תכונה תורשתית המונעת את הפגיעה או תכונה תורשתית שהשתנתה, למשל בעקבות מוטציה או חדירת פלסמיד.

"עקום גידול" של אוכלוסיית חיידקים (growth curve) - דרך גרפית לתיאור קצב הגידול של אוכלוסיית חיידקים.

פאגוציטוזיס - ראו **בלענות**.

פיסטור (pasteurization) - תהליך של חימום לטמפרטורה של 70^0C למשך כ-15 שניות, שבמהלכו נהרסים חיידקים רבים, אך לא נבגים. תהליך הפיסטור נקרא על שם מפתחו - לואי פסטר, והוא משמש לשימור מזונות.

פירוגנים, חומרים - ראו **חומרים פירוגנים**.

פלורה מיקרוביאלית ראו **מיקרוביוטה.**

פלסמיד (plasmid) - קטע DNA מעגלי עצמאי המצוי בציטופלסמה של חלק מהחיידקים.

פלסמת הדם (blood plasma) - נוזל הדם שאינו מכיל תאי דם.

פְּרוֹקַרְיוֹט, תא (prokaryote; pro=לפני, karyon=גרעין, אגוז) תאים שהגרעין שלהם אינו מוקף בקרום גרעין, כלומר ללא גרעין מוגדר. לחיידקים אמיתיים=בקטריה ולארכיאה מבנה תא פרוקריוטי.

פריונים (prions) - חלקיקים מדבקים הפוגעים במערכת העצבים המרכזית של בני אדם ושל בעלי חיים וגורמים למחלות קטלניות, למשל "מחלת הפרה המשוגעת". שלא כמו הנגיפים הפריונים אינם מכילים חומצות גרעין, אלא בנויים מחלבונים בלבד, ומכאן שמם prion=proteinaceous infectious כלומר, "מדביק חלבוני". נראה שמולקולות חלבון אלו משתכפלות ללא תיווך של חומר תורשתי (DNA, RNA), וזאת בניגוד לכל הידוע בעולם החי. חלבון זה מצוי באופן טבעי בתאים נורמליים, ורק כאשר המבנה התלת מימדי שלו משתנה הוא גורם למחלה.

פרמנטור (fermentor) - מכל תסיסה ענק המשמש בתעשייה לגידול מיקרואורגניזמים בתנאים מבוקרים ומאפשר קבלת תוצרים.

כמוסטט (chemostat) - מתקן המשמש לגידול רציף של חיידקים ואיסוף תוצריהם. גידול החיידקים מתקיים בתנאים יציבים, הנשמרים על ידי בקרה על תנאי הגידול.

פתוגן (pathogen) - אורגניזם בעל אלימות גבוהה הגורם למחלה זיהומית. האלימות מקנה לאורגניזם תכונות פולשנות.

אלימות (virulence) - פוטנציאל (יכולת) לגרימת מחלה.

פולשנות - פוטנציאל (יכולת) של הפתוגן להתגבר על מערכות ההגנה או לחמוק מהן ולהתפתח בתוך גוף היצור הנתקף - המאכסן.

צביעת גראם (נקראת על שם הרופא הדני גראם Gram) - שיטה שימושית ביותר לצביעת חיידקים, המאפשרת להבחין בין שתי קבוצות חיידקים שלהם דפנות בעלות תכונות שונות.

חיידקים גראם חיוביים ("גראם+") - חיידקים שדפנותיהם נצבעות בצביעה זו.

חיידקים גראם שליליים ("גראם-") - חיידקים שדפנותיהם אינן נצבעים בצביעה זו.

ציטוקינים (cytokine) - קבוצת חלבונים המופרשים מתאים שנחשפו לגורם זר, והם חיוניים לפעולת מנגנוני ההגנה. לדוגמה: אינטרלויקין ואינטרפרון.

אינטרפרונים (interferons) - סוג של ציטוקינים שנוצרים בתאים לאחר שחדרו אליהם נגיפים. נמצא שהם מעכבים יצירת חלבונים הנחוצים לבניית הנגיף. באופן זה הם מסוגלים לעכב את התרבות הנגיף בגוף.

אינטרלויקינים (interleukin) - סוג של ציטוקינים המשפיעים על גדילה, התמיינות והפעלה של תאים במערכת ההגנה.

קולטן (receptor) - מולקולה על פני קרום תא שהמבנה המרחבי הייחודי שלה מותאם למבנה מרחבי של גורם אחר, ותכונה זו מאפשרת לה להיקשר אליו באופן ייחודי. הקולטן פועל בדומה ל"מנעול" הנפתח באמצעות "מפתח" כימי מתאים.

קולטן-לאנטיגן - קולטן המצוי על גבי קרום של לימפוציטים. לקולטן-לאנטיגן התאמה ייחודית לאנטיגן מסוים, וקשירתו אל האנטיגן המסוים גורמת לשינויים בתא בעל הקולטן ולהפעלתו, ובסופו של דבר לפעילות נגד האנטיגן.

רקומבינציה (recombination) - תהליך שבו נוצרים צירופים תורשתיים חדשים (DNA - רקומביננטי) כתוצאה מהעברת DNA מפרט אחד לאחר. ראו גם **הנדסה גנטית**.

טרנסדוקציה (transduction; trans=מעבר, duct=צינור) - העברת חומר תורשתי מיצור ליצור באמצעות מתווך, כמו בקטריופאג'.

טרנספורמציה (transformation; trans=מעבר, form=צורה). העברת חומר תורשתי מחיידק אחד לאחר.

קוניוגציה (Cconjugation; conjugat=להזדווג, להתחבר) העברת DNA על ידי מגע ישיר בין תאים.

תא אאוקריוט - ראו **אאוקריוט, תא.**

תא פרוקריוט - ראו **פרוקריוט, תא.**

תאי דם לבנים (leukocytes) - תאי דם המשתתפים בפעילויות הגנה מגוונות, ביניהם: לימפוציטים, מאקרופגים, נויטרופילים ואיאוזונופילים. ראו גם **בלענות ולימפוציטים**.

בזופיל (basophil) - תא דם לבן המפריש חומרים שונים המשתתפים במערך ההגנה, ביניהם: קבוצת חומרים המשפיעים על הגדלת החדירות של כלי הדם, והפרין - חומר המונע קרישת דם.

תאים דנדריטים (dendritic cells) - תאים בלענים המאופיינים בשלוחות ציטופלסמטיות ומצויים באיברים לימפואידיים ובעור. כושר הבלענות שלהם נמוך יותר מאשר זה של המאקרופגים והם היעילים ביותר בהצגת אנטיגן בפני הלימפוציטים.

תא מציג אנטיגן (antigen-presenting cell) - תא המציג מרכיבים של אנטיגן על פני הקרום שלו, בתצמיד עם מולקולת MHC. במצב זה מסוגלים לימפוציטים לזהות את האנטיגן ולהגיב כלפיו. תאים מציגי אנטיגן עיקריים הם מאקרופגים, תאים דנדריטיים ותאי B.

תא פיטום (mast cell) - תא הנמצא ברקמות ומפריש היסטמין וחומרים נוספים המשפיעים על כימוטקסיס של פאגוציטים לכיוונם של גורמים זרים, וכן גורמים להרחבת כלי הדם ולהגדלת חדירותם. תאי פיטום משתתפים גם בתגובות אלרגיה.

תאי B - ראו **לימפוציטים.**

תאי זיכרון - ראו **לימפוציטים.**

תאי פלסמה - ראו **לימפוציטים.**

תאי T - ראו **לימפוציטים.**

תימוס (הרת; thymus) - איבר דו-אונתי הנמצא בחלק הקדמי של בית החזה בעל תפקיד חשוב בהתמיינות תאי T. פעילתו העיקרית באדם היא בתקופה העוברית

תמותת תאים (cell death) - מוות של תאים המתרחש באמצעות אחד משני מנגנונים אלו:

אפופטוזיס (apoptosis) - מנגנון המוגדר כ"מוות מתוכנת" של התאים עצמם. המידע להפעלת המנגנון נמצא בגנים של התא. האפופטוזיס מופעל בהשראת גורמים שונים, ביניהם גם תאי Tc. הפעילות מתבטאת בפירוק התא לחלקים הנבלעים על ידי תאים בלענים.

נקרוזיס (necrosis) - מנגנון הרג הגורם לניוון התאים. ההרג נעשה על ידי קבוצת חומרים המשתחררים מתאי Tc מופעלים או על ידי מרכיבי המשלים, הם מנקבים את הקרום של תאי המטרה ובסופו של דבר גורמים לפיצוצו ולהריסתו. נקרוזיס יכול להיגרם לתאים זרים וכן לתאים עצמיים שעברו שינוי, כמו תאים שחדר אליהם נגיף ותאים שהזדקנו. שחרור החומרים מהתאים בתהליך זה עשוי לגרום נזק לרקמות הסמוכות.

תסיסה (fermentation) - תהליך מטבולי שבמהלכו מופקת אנרגיה. בתהליך חל פירוק וחמצון של תרכובות אורגניות ללא נוכחות חמצן, וקולטי המימנים בו (האלקטרונים) הם חומרים אורגניים. תהליכי תסיסה מתקיימים ביצורים פרוקריוטיים ובתאים אאוקריוטיים כמו פטריות למיניהן (ראו גם נשימה אל-אווירנית).

תרבית טהורה (pure culture) - תרבית המכילה רק סוג אחד של חיידקים.

תרבית רקמה (tissue culture) - תאים שבודדו מיצור רב-תאי, וגודלו במעבדה בתמיסת מזון מיוחדת לצרכים רפואיים ולמחקר ביולוגי. בצמחים, שלא כמו בתאים אנימליים, ניתן לגדל מתרביות רקמה צמחים שלמים, ומשתמשים בתרביות כאמצעי חקלאי לריבוי.

MHC - (Major Histocompatibility Complex) - ראו **מולקולות "סמן עצמי"**.

אינדקס

מושגים לועזיים ראו בסוף האינדקס, חוקרים מפורסמים ראו בערך אישים, שמות מחלות ניתן למצוא בערכים חיידקים, מחלות ונגיפים.

א

אאוקריה (על ממלכה) **30**, **32**, **33**, 46

אֶאוקרְיוט, תא 31-27, 33, 42, 49-46, 53, 55, 99, 102, 103, 111, 112, 116, 120, 125

אבולה ראו: נגיף, אבולה

אביוטי (גורם אביוטי) 58, 73, 88, 137

אבעבועות שחורות ראו: נגיף, אבעבועות שחורות

אגר-אגר 59, 97

אדם, בני אדם, גוף האדם, תושבים, ניצול על ידי 83, 88, 91-94, 98, 100, 101, 107, 110, 121, 122, 127-124, 129, 130, 140-136, 150-144, 158, 159, 164, 166, 171, 179, 194, 216, 217

אווירני ראו: נשימה אווירנית

אוטוטרופ **43**, **44**, 49

- כימו-אוטוטרופ 43, 44, 79
- פוטו-אוטוטרופ 43, 44

אוכלוסייה/יות 53, 58, 64-60, 80, 81, 86, 88, 107, 124, 127, 136, 140, 142, 143, 146, 153, 159-155, 182, 207, 210

- חיידקים 53, 64-60, 156

אורגני, חומר, תרכובת, פסולת 29, 44-40, 49, 75, 76, 79, 81, 82, 85, 86, 121

איידס, ראו: נגיף, איידס

איכות סביבה ראו: סביבה, איכות

אימונוגלובולין ראו: נוגדן

אימונולוגיה 125, 127, 179

- אליזה 209
- שיטות זיהוי, אבחון 45, **209**, 210

אינטרלויקין ראו: ציטוקינים.

אינטרפרון ראו: ציטוקינים

אישים

- אהרליך (גילוי תרופות) 148, 150, 194, 195
- איבנובסקי (גילוי נגיפים) 19, 108
- באהרינג (חיסון דיפתריה וטטנוס) 194, 195, 204
- ביירינק (גילוי נגיפים, מחזורי חומרים) 19, 74, **109-108**
- ג'ינר (חיסון נגד אבעבועות שחורות) 18, **180-178**, 195, **202**
- גריפית (טרנספורמציה) 55, 56
- ווז (מיון חדיש של היצורים החיים) 30
- וינוגרדסקי (חיידקים קושרי חנקן) 19, 74
- ויצמן (ייצור אצטון) **96**, **97**
- ון לוונהוק (גילוי חיידקים) 10, 11, 18, 73, 94
- זמלוייס (היגיינה) 142
- חן (ייצור פניצילין) 98, 149
- לדרברג (קוניוגציה) 57
- לוונהוק ון ראו: ון לוונהוק
- לינאוס (מיון) 23
- ליסטר (היגיינה) 142
- מדאוואר (חיסון) 182, 183
- מצ'ניקוף (גילוי תאים בלענים) 19, **172**, **173**, 175, 195
- סנל (חיסון) 182
- פלורי (ייצור פניצילין) 98, 149
- פלמינג (גילוי פניצילין) **99-97**, **149**
- פסטר (תגליות רבות) **16-11**, 18, 66 , 73, 94, 95, 194, 195, 205
- קוך (תגליות רבות) **11**, **12**, 18, 37, 59, 73, 108, **143-140**, 194, 218

אל-אווירני ראו: נשימה, אל-אווירנית

אלימות/זן אלים ראו גם: פתוגן 55, 56, 146, 204

אלרגיה 150, **197**, 198, 200, 213

- אלרגנים, חומרים 176
- היסטמין 197
- תאי פיטום ראו: תא פיטום
- תאים בזופילים ראו: בזופיל

אמנסליזם ראו: יחסי גומלין, אמנסליזם

אנאורגני, חומר, תרכובת 29, 44-40, 76, 85, 93

אנארובי ראו: נשימה אל-אווירנית

אנדוסימביונטית, תאוריה **82**

אנדוספורה, ראו: נבג

אנדוציטוזיס 117

אנטיביוטיקה ראו גם: תרופות 10, 16, 17, 31, 38, 49, 55, 63, 86, **96**, **98**, 102, 131, **157-148**, 159, 168, 197, 220-218

אנטיגן 45, 102, 122, 139, 165, 171, 175, 180, 181, 194-186, 206-196, 209, 210, 213, 218

- תא מציג אנטיגן 175, 180, 181, 187, 188, 191, 192

אנרגיה 29, 38, 40, 43, 75, 92

- אור 29, 43, 44
- אצירה 29, 40
- הפקה 29, 40-42, 44, 49, 82, 85, 93-95, 113
- זמינה 40, 95
- מקורות 38, 43, 44, 80, 137

אנתרקס ראו: מחלה, גחלת

אפופטוזיס ראו: תמותת תאים

אפידמיולוגיה 127, 215

אפקט החממה 158

אפקט העדר **143**

אצות 9, 43, **46-49**

אציקלוויר ראו: תרופות, אציקלוויר

אקולוגיה/מערכת 59, 73, 74, 80, 85, 88, 103, 215, 218, 219

אקולוגיה מיקרוביאלית, מערכת 43, 73, 85, 87, 136

ארובי ראו: נשימה אווירנית

ארכיאה (על-ממלכה) **25**, **30**, **32**, **33**

ארכיבקטריות 30

ארצות מפותחות 146, 147

ארצות מתפתחת 146, 147

אשריכיה קולי (א. קולי) ראו: חיידק, קולי

אתיולוגיה 213, 214

ב

בוטוליזם, ראו: חיידק, קלוסטרידיום

בזופיל, תא דם לבן 197, 213, 214

ביוטי, גורם 58, 73, 138

ביוטכנולוגיה ראו: תעשיה, ביוטכנולוגיות

ביולוגיה מולקולרית 16,25, 113, 123, 125, 127

בלענות (פאגוציטוזיס) **172-175**, 177

- אאוזינופיל 213, 214
- מאקרופג 26, 174, 175, 178, 180, 181, 183-185, 192-194, 213, 214
- נויטרופיל 213, 214
- תא בלען (פאגוציט) 19, 35, 138, 164, **171-175**, 185, 187, 189, 199-201, 213

בעלי-חיים (חיות) 23, 25, 27, 28, 31, 41, 43, 46, 47, 49, 75, 76, 78, 81, 82, 92, 98, 99, 102, 107, 111, 116-119, 121-124, 126, 131, 140, 141, 149, 172, 180, 194, 205, 216

בקטריה (Bacteria) ראו גם: חיידק 9

בקטריה על-ממלכה 24, 30, 32, 34

בקטריופאג' ראו: נגיף

בריאה ספונטנית 13, **14**, **15**, 18

בררה, תהליך טיפוח 91, 99

בררת השבטים **190**, **191**

ג

גחלת ראו: מחלה, גחלת

גידול/התפתחות 13, 34, **53**, **59-64**, **216**

- זמן דור **60-62**
- חיידקים/מיקרואורגניזמים **59-64**, 68, 93, 94, 96, 97, 99, 109, 150
- מכוון, מבוקר 53, 58, 59, 60, 97
- מעריכי 60, **62-64**, 96
- מניעה, עיכוב 58, 66, 97
- עקום **61-64**
- קצב/שיעור 39, 58, 60, 63, 64, 80
- תנאים 34, 63

גנום אנושי/חיידקי 16

גפרית ראו: מחזור, גפרית

גראם ראו: צביעת גראם

גרעין תא 25, 27, 28, 31, 48, 118, 128, 171, 182

ד

דופן תא 27, 166, 180

דופן תא, חיידקים 27, 28, 31, 34, 38, 47, 48, 54, 97, 115, 120, 150, 151, 153, 168

דור, זמן ראו: גידול, זמן דור

דחף ראו: חיסון, דחף

דלקת 138, 140, 155, **176**, **177**, 197, 198, 200, 210, 213

- ריאות 55, 127, 158, 215, 216, 220

דם 127, 131, 139, 166, 174, 176, 177, 183, 185, 188-191, 195, 197, 198, 215, 216

- בדיקה 127, 129, 218, 219
- כלי 146, 173, 176, 177, 184, 197
- מערכת 127, 136, 183, 185
- סוגים **203**, 209
- עירוי/תרומה 130, **203**
- קרישה 136, 166, 176, 213
- תאים 141, 144, 145, 174, 175, 177, 183-186, **213**, **214**

ה

הגנה ראו: מערכות הגנה
הדברה ביולוגית 87, 88, 91, 125, 126, 146
הדדיות ראו: יחסי גומלין, הדדיות
הומוראלי ראו: חיסון, הומוראלי
הומיאוסטזיס 123, 137, 177
הורמונים 100, 102, 170, 209
ייצור אינסולין, גידול 92, 93, 100-102, 137
הטרוטרופ **43**, 48, 49
כימו-הטרוטרופ 43, 44
פוטו-הטרוטרופ 43, 44
היגיינה 18, 124, 126, ***142*, *143*, *146***, 157, 158, 204
היסטמין ראו: אלרגיה
"המוות השחור" ראו: מחלה, דבר
המסת דפנות תאי חיידקים ראו: ליזיס
הנדסה גנטית 16, 55, 85, 86, 91, **99-101**, 103, 125, 126, 209
הפצה ראו: מחלה, הפצה
השבחה/טיפוח 91, 99, 103,
השתלת אברים/רקמות/שתל 170, 181, **182**, 193
השתנצות ראו: חלוקת תא
התמיינות לימפוציטים ראו: לימפוציטים, התמיינות
התרבות/ריבוי ראו: גם רביה 107, 110, 111, 113, 116, 138, 146, 153
חיידקים 64, 138, 140, 153
נגיפים 111, 113, 116, 120, 121, 123, 209

ו

ויראוידים **121**
וירוס ראו: נגיף

ז

זיהוי "עצמי" ו"לא-עצמי" ראו: מערכות הגנה
זיהום סביבתי ראו: סביבה, זיהום
זיכרון חיסוני ראו: חיסון, זיכרון וגם לימפוציטים, תאי זיכרון
זמן דור ראו: גידול, זמן דור

ח

חד-תאיים/יצורים 28, 31, 48, 49, 53, 65, 81, 100, 138, 139, 166, 169
חד-תאיים/פרוטוזואה 9, 31, ***46*, *49***, 164
חומצות גרעין ראו גם: DNA, RNA 24, 30, 34, 41, 62, 76, 107, 113-115, 118, 120-123
חומר אורגני ראו: אורגני, חומר
חומר (מטען) **תורשתי** (גנטי) ראו גם: חומצות גרעין 23, 28, 29, 31, 34, 56, 58, 99, 111, 113, 116, 117, 119, 128-130, 153, 154, 169, 170, 182, 186, 218
חומרי הגנה 167, 168
חומרי הפרשה 168, 173
חומרי חיטוי 37, 38, 126, 142, 143
חומרים אלרגניים 176
חומרים כימוטקטיים ראו: כימוטקסיס
חומרים פירוגנים 176, 177
חיידקים ברוב עמודי הספר
אווירניים ואל-אווירניים ראו: נשימה אווירנית ונשימה אל-אווירנית
אמיתיים (על-ממלכה) 24, ***33*, 34**
ארכיאה ראו: ארכיאה, על-ממלכה)
גורמי מחלות ראו: גם מחלות ***135-141***, 157
גראם חיוביים וגראם שליליים ראו: צביעת גראם
הליקובקטר פילורי (אולקוס) (Helicobacter pylori) 168
התרבות ראו: התרבות, חיידקים
"טורף" 139, 158
כחוליות 41, ***48***, 76, 218
ליגיונלה ראו: מחלה, ליגיונרים 158, 215, ***217*, *218*, 220**
מחלות הנגרמות על ידי ראו: מחלות
מקבעי חנקן ראו: חנקן, קיבוע
סטפילוקוקים 138
סטרפטוקוקים 138, 139, 210
סלמונלה 139
עמידים לתרופות/לאנטיביוטיקה ראו: עמידות, לאנטיביוטיקה
פלשן/פלשנות 138
פתוגן/פתוגנים 138-140, 152, 157, 164, 165, 202, 209, 210
צורות (נקד, מתג, סליל) 35
קדומים 25, 33
קולי א. (E. coli) 36, 38, 42, 60, 82, 100-102, 137, 140
קלוסטרידיום 37, 66, 97
בוטולינום (בוטוליזם) 37, 66
טטנוס (צפדת) 37, 195, 204, 207, 208, 210
שיגלה 154
חילוף חומרים (מטבוליזם) 25, 29, 30, 34, 37, 40, 93, 96, 107, 120, 123, 137, 150, 154, 156

חיסון 11-13, 18, 143, 146, 155, 157, 179, 194, 195, **202**, **205-208**

דחף 204, 208

הומוראלי 164, **191-193**, 200

זיכרון ראו גם: לימפוציטים, תאי זיכרון 165, 201-204, 206, 207, 210

חסינות נרכשת/חיסון נרכש/מחוסן 155, 179, 198, 210

ייחודי ראו: חיסון, תגובה חיסונית ייחודית

מלאכותי 143, 202

מערכת ראו גם: מערכת הגנה, ייחודית 45, 102, 118, 126, 131, 138, 158, 164, 165, 169, 170, 178, 180, 183, 196, 203, 204, 209

נסיוב חיסוני 204

סביל 158, 195, **202**, **204-207**, 210

פעיל **202-207**, 209, 210

ראשוני **198**, **205**, **206**

שניוני 198, **205-207**

תאית, זרוע/תגובה תאית 164, 181, **191-193**, 195, 200

תגובה חיסונית ייחודית 34, 45, 101, 122, 130, 176, 180, 189, **193**, **195**, **201**, 204, 207, 209, 213

תנגודת 129

תרכיבי חיסון 13, 16, 17, 91, 102, 123, 124, 126, 127, 131, 146, 163, 179, 180, **202-206**, **209**, 210

חלבון 24, 25, 29-31, 41, 62, 76, 82, 91-93, 100, 102, 107, 111, 113, 115, 121, 125, 126, 128, 129, 131, 137, 142, 151, 154, 168, 171, 176, 180, 181, 196, 198, 200, 209

חלבון רקומבינגטי 92, 100

חלבוני המשלים 176, 192, 193, 196, 198-200

חלוקת תא 28

בחיידקים השתנצות (fission) **53**, **54**

חמצן **40-42**, 48, 62, 63, 76, 78, 82,

חנקן 41, 74, **76**, **77**, 80

אטמוספרי 41, 74, 76, 85

מחזור ראו גם: מחזורי חומרים 74, **76**, **77**

פקעיות 76, 85

קיבוע (מקבעים, קשירה) 31, 41, 74, **76**, **77**, 85

חקלאות (חקלאים) 16, 85, 87, 122, 125, 126

ט

טוקסין ראו: רעלן

טחול ראו: לימפה, אברים לימפואידים

טטנוס ראו: חיידק, קלוסטרידיום

טיהור מי ביוב/שפכים 86, 143

טכנולוגיה ראו: תעשייה ביוטכנולוגית

טפילות ראו: יחסי גומלין

טריפה ראו: יחסי גומלין, טריפה

טרנסדוקציה ראו: רקומבינציה, טרנסדוקציה

טרנספורמציה ראו: רקומבינציה, טרנספורמציה

י

יחסי גומלין 38, 58, 73, **80-84**, 88, 136, 138

אמנסליזם 84, 88

הדדיות (מוטואליזם) 49, 82, 84, 88, 136

טפילות (טפיל) 49, 82, 84, 88, 107, 109-111, 120,, 123, 124, 138, 144-146

טריפה 81, 84, 88

סימביוזה 47-49, 80, 82, 136

ערעור היחסים 138

קומנסליזם 82, 84

שיתוף 80, 82, 88

תחרות 70, 84, 88, 136

יין 12, 18, 49, 94-96, 136

כ

כחוליות - ציאנובקטריות ראו: חיידקים, כחוליות

כימוטקסיס/חומרים כימוטקטיים 174, 175, 199, 200

כימו-אוטוטרופ ראו: אוטוטרופ

כימו-הטרוטרופ ראו: הטרוטרופ

כלבת ראו: נגיף, כלבת

כמוסטט ראו גם: מכל תסיסה 60, 63, **64**

כרומוזום 27-31, 54, 57, 58, 100, 101, 103, 125

כרייה ביולוגית 87, 91

ל

"לא-עצמי" (זיהוי) ראו: מערכות הגנה, "לא-עצמי"

לוחמה ביולוגית 158

לויקוציטים ראו: תאי דם לבנים

ליזוזים (אנזים) 97, 168

ליזיס (המסה) 113-115, 168

לימפה מערכת 174, **183-186**, 191

איברים לימפואידים 183, 185, 186, 189, 191, 204, 214

בלוטות 163

טחול 186-183, 188, 191, 216, 217
תימוס 185-183, 189-187, 191, 194
מוח עצם 189-183, 191, 214
נוזל לימפה 174, 183
צינורות 185-183
קשרים 129, 185-183, 191-188
לימפוציטים 126, **180**, 181, 183, **191-185**, 194, **213**, **214**
התמיינות **189-186**, **191**
תאי B 175, 180, 181, **194-185**, 196, 198, 202-200, 213, 214
תאי T 131-126, 175, 181, **194-185**, 202-200, 213, 214
תאי Th (תאי עזר) 188, 189, 191, 192, 214
תאי Tc (תאי הרג) וגם תאי NK 186, 189, 194-191, 199, 200, 201, 213, 214
תאי זיכרון 188-186, 191, 204-201, 206, 207
תאי זיכרון B 188, 191, 201, 206
תאי זיכרון T 188-186, 191, 201, 206
תאי פלסמה (יוצרי נוגדנים) 188-186, 190, 191, 193, 200

מ

מאכסן 82, 107, 109, 111, 118-113, 120, 123, 124, 126, 136, 138, 141, 144, 165
מאקרופג ראו: בלענות
מבנה מולקולרי 24
מגפה ראו גם: מחלה, מגפה 107, 135, 137, 179
מוח עצם ראו: לימפה מערכת, איברים לימפואידים
מולקולות "סמן עצמי" ראו גם: MHC 171, **183-180**, 187
מולקולות תואם רקמות ראו: מולקולות "סמן עצמי"
מושבה 36, 49, 55, 59, 60, 80, 97, 109, 215
מזון /תזונה 39, 40, 46, 59, 64-62, **69-66**, 78, 86, 91, 94, 103, 107, 136, 137, 139, 142, 143, 146, 159, 168, 197, 216
איכות 58, 66, 68
ייצור 94, 95,
מקורות 60, 80,
שימור 58, **69-66**, 94
תעשייה ראו: תעשייה, מזון
מחזור חומרים (ביוגאוכימי), ראו גם: מיחזור חומרים 43, 49, 74, 76, 85, 88
גפרית 74, 76, **79**
חנקן 19, 74, **76**, **77**
פחמן 74, 76, **78**,
מחזור חיים של פלסמודיום (טפיל הקדחת) **144**, **145**
מחלה/**מחלות** ראו גם: חיידקים ונגיפים 9, 13-11, 16, 35, 49, 108, 110, 118, **127-121**, 131-130, **159-135**, 164, 165, 180-178, 186, 207-202, 209, 210, 215, 216, 220-218
אבעבועות שחורות ראו: נגיף, אבעבועות שחורות
אוטואימונית 174, **189**, 194
איבחון/זיהוי 129, **130**
איידס ראו: נגיף, איידס
גורם ל.. (גורמים) 13, 46, 49, 58, **144-136**, 148, 157, 164, 174, 194, 199, 202, 203, 209, 210, 215, 218
גחלת (אנתרקס) 18, 19, 37
דבר, "המוות השחור" 135
דיזנטריה 135, 154
דיפתריה-קרמת (אסכרה) 195, 204, 208, 210
הדבקה/הדבקות 142, 143, 164, 202, 216
הפצה (תפוצה) **139**, **140**, 144, 155, 157, 158, 163
זיבה 140, 157-155
זיהומית 16, 17, 127, 130, 135, 138, 141, **148**-146, **150**, **152**, **157**, 164, 194, 202
חדשות **159-157**, **215**
טטנוס ראו: חיידק, קלוסטרידיום
טיפוס 135
כולירה 143, 158
ליגיונרים ראו : חיידקים, ליגיונלה
מגפה 146, 178, 179, 202
מלריה 17, 46, **146-144**, 148
מניעה 16, 17, **126-124**, 127, 130, 131, 136, 143, 146, 180, 202
נגיפיות ראו גם: נגיפים 107, 109, 118, **127-122**, 129, 151, 157, 158, 204
עגבת (סיפיליס) 135, 140, 148, 155
(ב)צמחים 49, 122, 124, 125
צרעת 135
ריפוי 16, 124, 126, 136, 146, 218, 219
שחפת 12, 19, 157, 159, 175, 208
מטבוליזם ראו: חילוף חומרים
מיון, זיהוי, של יצורים חיים **25-23**, 30, 34, 37, 38, 46, 48, 122,
מיון/התמיינות לימפוציטים ראו: לימפוציטים, התמיינות
מיחזור חומרים, ראו גם: מחזורי חומרים 10, 16, 19, 49, **74**, 85, 88
מיקרואורגניזמים ברוב עמודי ספר
מיקרוביולוגיה, מדע **12-9**, 18, 25, 99, 108
אקולוגית 11, 16, 73, 63
רפואית 11

מיקרוביוטה (מיקרופלורה) 83, 136, 140
מיקרוסקופ 9, 10, 24, 59, 214
אור 26-24, 34, 35, 37, 48, 108, 122
אלקטרונים 24, 26, 27, 34, 48, 110-108, 122
מכל (מתקן) תסיסה (פרמנטור) ראו גם: כמוסטט 93, 97-95,
מכל תעשייתי ראו: מכל תסיסה
מלריה ראו: מחלה, מלריה
ממלכה, ממלכות 23, 25, 33
פרוטיסטה 33, 46
מניעת מחלות (ראו: מחלה מניעה)
מסלול ליטי 115-113, 118
מערכת אקולוגית 75, 80, 103
מערכת/מערכות הגנה 19, 83, 136, 138, 140, 150, **167-164**,
173-169, 178-176, 180, 183, 186, 193,
ברנית 166-164, 169, 177, 178
ייחודית ראו גם: חיסון, ייחודי 164, 165, 176, **178**-181,
186, 187, 189, 193-191, 196, 197, 200, 202
לא ברנית 164, **166**, **168**, 169, 178, 183
לא ייחודית **169**, 178-176
"לא-עצמי", זיהוי 164, 165, 169, 170, 174-171, 177, 178,
183-180, 187, 189, 201
"עצמי", זיהוי 164, 165, 169, 170, 174-172, 177, 178, **181**,
183, 189-187, 191, 194, 201
מערכת החיסון ראו: חיסון, מערכת
מערכת הלימפה ראו: לימפה, מערכת
מפרקים (ספרופיטים) 43, 49, 75, 78-76, 86,
מפרקי תאית, אנזים 82
מפת/ות מושגים (מוכנות/כפעילות/**הוראות הכנה**) 44, 45, 88,
159, 164, 177, 202, 116, 156, 191, **222-221**
מצב (מסלול) ליזוגני 115-113, 118
מצע (קרקע) מזון/גידול 13, 15, 59, 60, 64-62, 67, 74, 108, 123,
150, 151, 218-216
משלים ראו: חלבון, חלבוני המשלים
מתג (בצילוס) 35

נ

נבג (אנדוספורה בחיידקים) **37**, 66, 67, 80
של פטריות (ברבייה) 46, 49
תאים ברי קיימא (ציסטה) 46, 80
נגיף/נגיפים 17, 26, 34, 45, 82, 92, 102, **113-107**, **131-115**,
140-138, 150, 157, 158, 163, 164, 170, 176, 180-178, 186, 193,
198, 200, 205-203, 209
אבולה 112, 158
אבעבועות (vaccinia) 112, 163, 178, 179
אבעבועות רוח 110, 124, 165, 178, 206,
אבעבועות שחורות 18, 107, 112, 124, 135, 163, 164, **-178**
180, 195
אדמת 107, 110, 118, 124, 178, 180, 203, 208
איידס (HIV) 17, 107, 112-110, 117, 118, 122, 124, **126**,
127, **131-129**, 140, 150, 158, 159
בקטריופאג׳ 57, 116-110, **122-121**, **157**, **158**
הרפס 112, 118, 124, 140,
התרבות (ריבוי) ראו: התרבות, נגיפים
חזרת 107, 112, 124, 208
חצבת 124, 165, 204, 208
טפילות 82
כלבת 13, 18, 110, 112, 122, 124, 204, **205**, 210
מוזאיקת הטבק 19, **112-108**
פה וטלפיים 110, 111, 124
פוליו ראו: שיתוק ילדים
צהבת (דלקת כבד) 102, 124, 146, 157, 158, 159, 208, 210
צמחים ראו גם: מחלות, בצמחים 107, 110, 118, 119, 122,
124, 125
קדחת מערב הנילוס 17, 122, 158
קדחת צהובה 124
קדם נגיף (פרו-וירוס) 129, 130
רטרווירוסים **128**
שיתוק ילדים (פוליו) 7, 10, 110, 112, 117, 118, 121, 124,
208, 210
שפעת 107, 112-110, 118, 158, 121, 123, 207
נוגדן/נוגדנים 26, 45, 102, 122, 131-129, 156, 164, 165, 173,
181, 186, 187, 193-190, 195, **198-196**, 207-199, 209, 210, 213,
219, 220
נסיוב 122, 204
נקד (קוקים) 35
נקרוזיס ראו: תמותת תאים
נשא (וקטור) של גורם מחלה 116, 122, 131-129, 139, 140, 144,
157
נשאות 131
נשימה תהליך (הפקת אנרגיה) **41**, **42**, 49, 78, 94, 95
אווירנית 40, **42**, 63, 79, 86
אל-אווירנית **42**, 66, 79, 82, 94, 95

ס

סביבה 80, 121, 158
איכות 73, 85
גורמים 64
זיהום 16, 85, 93
חיים 39, 73, 83
חיצונית 38, 136, 164, 168
ניקוי - "ריפוי" 86, 88, 91
פנימית 29, 158, 164, 168
תנאים 38, 67, 159
סולפה ראו: תרופות
סטרילי, סטריליזציה (מעוקר) ראו: עיקור
סימביוזה, ראו: יחסי גומלין
סליל (ספילילום) 35
ספרופיטים ראו: מפרקים
סרום ראו: נסיוב
סרטן/תאים סרטניים 146, 148, 164, 176, 193

ע

עיקור/מעוקר (סטרילי/סטריליזציה) 37, 59, ***66***, 97, 108, 109, 124, 136, 140, 182
על-ממלכה 25, 30-33, 46
עמידות
לאנטיביוטיקה 17, 55, 146, **153-157**
לחומרים 55, 146, 155
לתרופות 146, 153, 155, 156
"עצמי" ראו: מערכות הגנה, "עצמי"
עקום גידול ראו: גידול, עקום
"עקרונות קוך" ראו גם: אישים, קוך 108, **140**, **141**, 143, 216, 218

פ

פאג' ראו: נגיף, בקטריופאגי
פאגוציט ראו: בלענות, תא בלען
פאגוציטוזיס ראו: בלענות
פוטו-אוטוטרופ ראו: אוטוטרופ
פוטו-הטרוטרופ ראו: הטרוטרופ
פוטוסינתזה 31, 41, 43, 44, 47-49, 78, 79
פוסטולנטים של קוך ראו: עקרונות קוך
פחמן 41, 76, 78
מקור 43, 44, 80
מחזור ראו: מחזור חומרים
פטריות ראו גם: שמרים 9, 31, 33, 37, 43, 44, **46-49**, 76, 87, 95, 97-99, 116, 120, 127, 138, 148-151, 164, 166
פיסטור ראו גם: אישים, פסטר 12, 18, 37, ***66***, 95, 124
פירוגנים, חומרים ראו: חומרים פירוגנים
פירוק ראו: מפרקים
פלנקטון 47
פלסמודיום טפיל ראו: מחזור חיים של
פלסמיד 28, 31, 55, 57, 58, 100, 101, 103, 139, 154-156
פלשן/פלשנות ראו: חיידק, פלשן
פניצילין ראו גם: אנטיביוטיקה 38, 49, 131, 135, **148-151**, **154-156**
גילוי ***97-99***
פנמוקוקים ראו גם: דלקת ריאות 35, 55
פסטר ראו: אישים, פסטר
פקעיות חנקן, ראו: חנקן, פקעיות
"פרה משוגעת", ראו: פריונים
פרוטוזואה ראו: חד-תאיים
פרוטיסטה ראו: ממלכה
פְּרוֹקַרְיוֹט, תא **27-30**, 33, 42, 46, 48, 53, 55, 99, 103, 111, 112, 116, 120, 125
פריונים 92, 100, **121**
פרמנטור, ראו: מכל תעשייתי/תסיסה
פתוגן ראו: חיידק, פתוגן

צ

צביעת גראם ***34***, 37, 38, 214
חיידקים גראם חיוביים ***34***, 38, 149-151
חיידקים גראם שליליים ***34***, 38, 80, 151, 216
ציאנובקטריות ראו: חיידקים, כחוליות
ציטוקינים ***176***, 192, 193, 201
אינטרפרונים 102, **176**
אינטרלויקינים **176**
צמחים 20, 23, 25, 27, 28, 31, 33, 41, 43, 46, 47, 49, 62, 74-76, 78, 79, 82, 85, 99, 102, 103, 107-110, 113, 116, 118-126, 137, 148, 150, 166
מחלות ב.. ראו: מחלות, צמחים וגם: נגיפים, צמחים

ק

קדחת ראו: מחלה, מלריה

קוך ראו: אישים, קוך

קולטן 113, 116, 117, 170, 171, 174, 187-190, 191, 193, 197, 200, 201, 203

לאנטיגן 175, 180, 181, 186, 191, 193, 198, 201, 206

לנגיף *113, 116, 117, 128, 129*

קולי ראו: חיידק, קולי

קומנסליזם, ראו: יחסי גומלין, קומנסליזם

קוניוגציה ראו: רקומבינציה, קוניוגציה

קופסית בחיידקים (קפסולה) 35, 55, 138, 175

קופסית חלבונית בנגיפים 107, **111, 113**, 116, 117, 119, 120, 123, 128

קיבוע חנקן ראו: חנקן קיבוע

קלוסטרידיום ראו: חיידק, קלוסטרידיום

קרום התא 27-31, 54, 111, 116-120, 129, 154, 170, **171**, 174, 175, 177, 180-182, 187, 189, 193, 198, 200

קשרי לימפה ראו: לימפה, קשרים

ר

רב תא, יצור 28, 166, 173

רבייה (מערכת) 4, 28, 47, 49, 53, 140, 144, 145, 169, 198

אל-מינית (אל-זוויגית) 46, 49

מינית (זוויגית) 23, 46, 49, 53, 55, 57

תאי רבייה 145, 169

ריסים 36, 46, 138, 139

ריפוי מחלות, ראו: מחלות, ריפוי

ריפוי סביבה ראו: סביבה, ניקוי - ריפוי

רעלן/רעל (טוקסין) 139, 155, 180, 192, 198, 199, 204, 207

רקומבינציה גם טכניקות של **55, 91**

טרנסדוקציה 57

טרנספורמציה 55, 56

קוניוגציה 55, 57, 169, 170

ש

שוטון 36, 46

שחפת ראו: מחלה, שחפת

שימור מזון ראו: מזון

שיתוף ראו: יחסי גומלין, שיתוף

שיתוק ילדים ראו: נגיף, שיתוק ילדים

שמרים ראו: גם פטריות 9, 12, 42, 49, 96, 102

שתל ראו: השתלת אברים

ת

תא אֶאוּקַרְיוֹט, ראו: אֶאוקַרְיוט, תא

תא בעלי-חיים 25, 26, 27, 123

תא פְּרוֹקַרְיוֹט ראו: פרוקריוט, תא

תא צמח 26, 27

תאוריה אנדוסימביונטית ראו: אנדוסימביונטית תאוריה

תאוריית התא 25

תאי דם לבנים 173, 183, 184, 185, ***213, 214***, 216

תאי הרג ראו: לימפוציטים, תאי הרג

תאי זיכרון ראו: לימפוציטים, זיכרון וגם תאי זיכרון B ותאי זיכרון T

תאי פיטום 197, 198, 212

תאי פלסמה ראו: לימפוציטים, תאי פלסמה

תאי B ראו: לימפוציטים, תאי B

תאי T ראו: לימפוציטים, תאי T

תאי Tc ו-**Th** ראו: לימפוציטים, תאי Tc ו-Th

תאים בלענים, ראו: בלענות תא בלען

תאים מציגי אנטיגן ראו: אנטיגן, תאים מציגים

תאית (צלולוז) 10, 49, 78-80, 82, 137

מעלי-גירה 10

תגובה חיסונית, ראו: חיסון, תגובה חיסונית ייחודית

תגובה חיסונית ראשונית, ראו: חיסון, ראשוני

תגובה חיסונית שניונית, ראו: חיסון, שניוני

תגובה (זרוע) תאית ראו: חיסון, תאית, זרוע

תזונה ראו: מזון

תחרות ראו: יחסי גומלין, תחרות

תימוס ראו: לימפה, מערכת

תמותת תאים

אפופטוזיס **194**

נקרוזיס **193, 194**

תנאי גידול ראו: גידול, תנאים

תנאי סביבה (חיים) 37, 38

התאמה 38

תסיסה 12, 18, **42**, 78, 94-97

תעשייה 10, 12, 16, 24, 58, 59, 64, 79, 85, 92, 95-102, 148

ביוטכנולוגיות 24, 63, ***91-94***, 99-102, 125

מזון 12-16, 58, 95, 96,

תפוצת מיקרואורגניזמים 10

תרבית טהורה 59, 141

תרדמה, מצב 37
תרופות 91, 97, 98, 102, 124, 126, 127, 131, 146, **148-156**,
182, 197
אנטיביוטיות, ראו: אנטיביוטיקה
אציקלוויר (נגד נגיפים) 124
סולפה 149, 152
עמידות ל.. ראו: עמידות לתרופות ולאנטיביוטיקה
AZT (נגד איידס) 124, 131
תרכובות אורגניות/אנאורגניות ראו (בהתאמה): אורגני/אנאורגני
תרכיבי חיסון, ראו: חיסון, תרכיבים

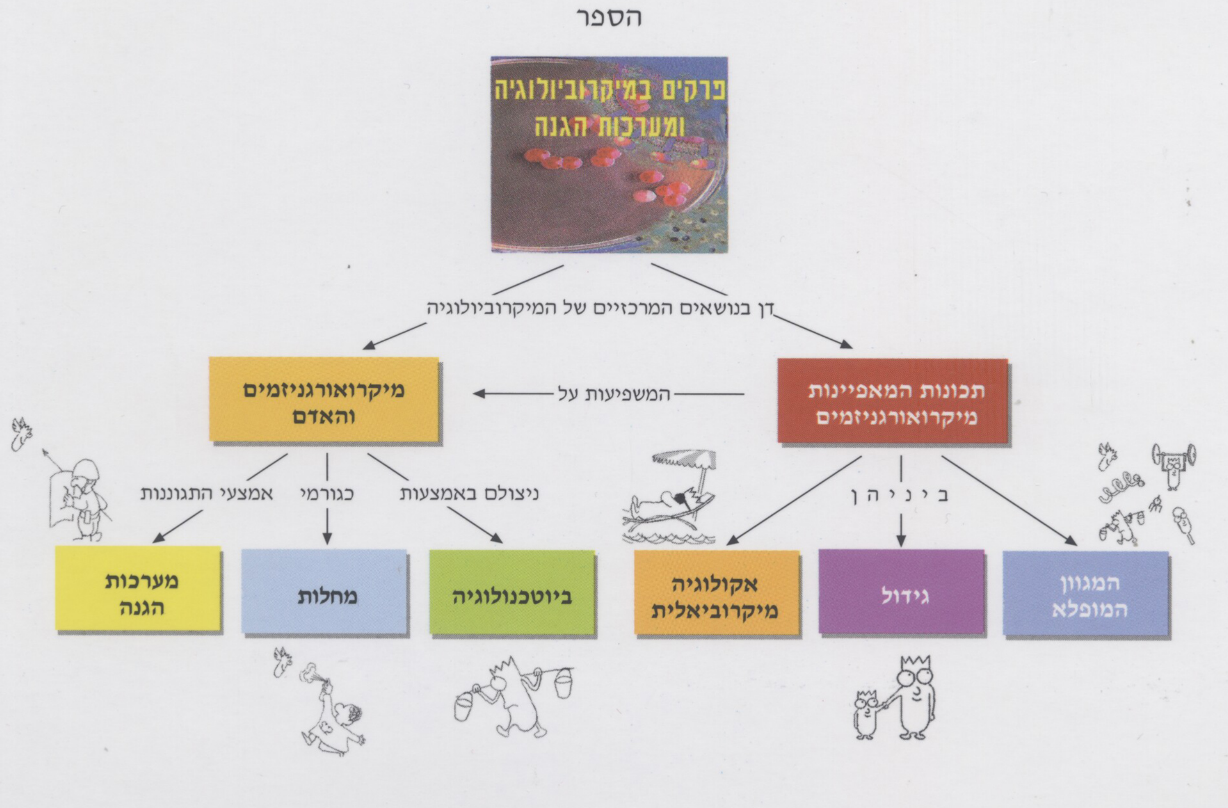
מושגים לועזיים

ATP 40, 42
AZT ראו: תרופות, AZT
E. coli ראו: חיידק, קולי
Elisa ראו אימונולוגיה, שיטת זיהוי
HIV ראו: נגיף, איידס
MHC ראו גם: מולקולות "סמן עצמי" 171, 175, **180-182**, 187-
190, 192, 193, 200
DNA ראו גם: חומר תורשתי וחומצות גרעין 16, 25, 28, 30, 55-
57, 99-101, 103, 107, 111, 115, 119-124, 126, 128, 129, 151,
154, 156, 182, 194, 218
רקומבינטי 100, 102
RNA ראו גם: חומר תורשתי וחומצות גרעין 16, 23, 25, 30,
100, 107, 111, 119, 120-122, 123, 128, 129, 151
ריבוזומיrRNA 23, 24, 30, 31
טרנספר tRNA 31

הספר "פרקים במיקרוביולוגיה ומערכות הגנה" מיועד לתלמידי החטיבה העליונה הלומדים לפי תכנית הלימודים בביולוגיה, והוא עוסק בנושאים מתחומי המיקרוביולוגיה והאימונולוגיה (תורת החיסון). הספר הינו מהדורה מעודכנת ומורחבת של הספר "פרקים במיקרוביולוגיה" שיצא לאור בשנת 1985.

מקצת השאלות הנדונות בספר הן:

- האם החיים על פני כדור הארץ יכולים להתקיים ללא מיקרואורגניזמים?
- מהי מחלה וכיצד מתמודד אתה הגוף?
- מה גורם למחלת "הפרה המשוגעת"?
- האם ניתן לרפא את מחלת האיידס?
- אילו מוצרים ניתן להפיק באמצעות מיקרואורגניזמים?
- כמה מיקרואורגניזמים מתקיימים על גופנו?
- מה גודלם של נגיפים, והאם הם יצורים חיים?
- מי היה לואי פסטר, ומדוע אנחנו עדיין מתעניינים בתגליותיו?
- מה צופים המדענים לעתיד כדור הארץ, וכיצד זה קשור למיקרוביולוגיה?



עיצוב המעטפת: גדעון דן. צילום: אברהם גולדין

ISBN 965-295-015-7 מסת"ב