

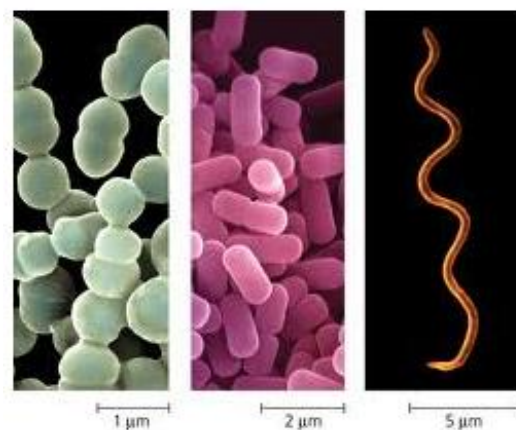
חיידקים ונגיפים בגוף האדם

חיידקים bacteria (ביחיד – bacterium) הם יצורים חד-תאיים פרוקריוטיים.

החיידקים הם האורגניזמים הנפוצים ביותר על כדור הארץ.

גודלם של רוב החיידקים הוא בין 0.5μ לבין 5μ .

ישנן שלוש צורות מורפולוגיות של חיידקים: כדור (נקד), דמוי מקלון (מתג) או סלילי (ספירילום).



נקד

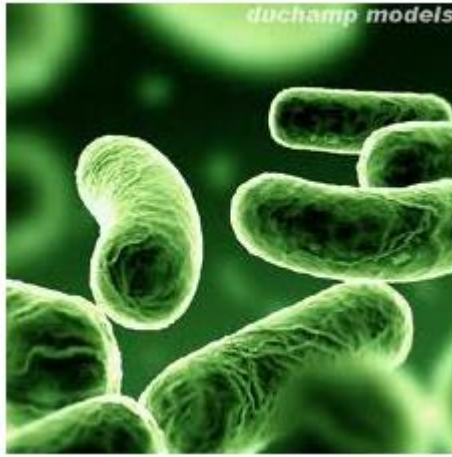
מתג

סליל

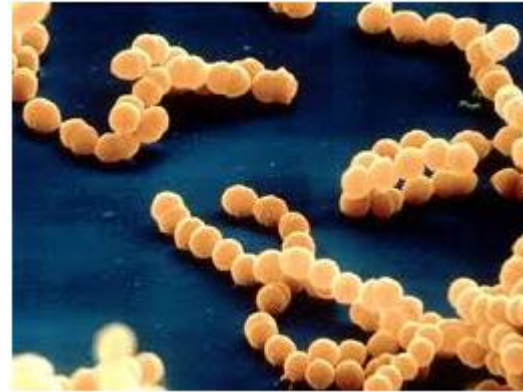
coccus

bacillus

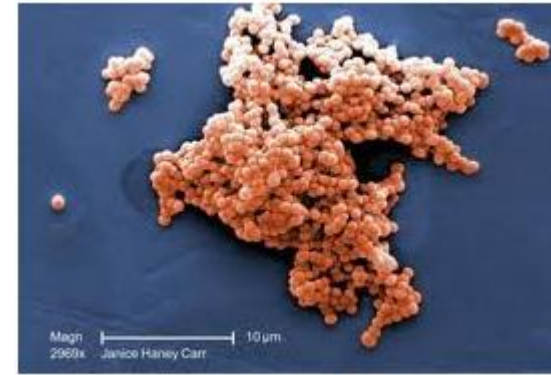
spirillum



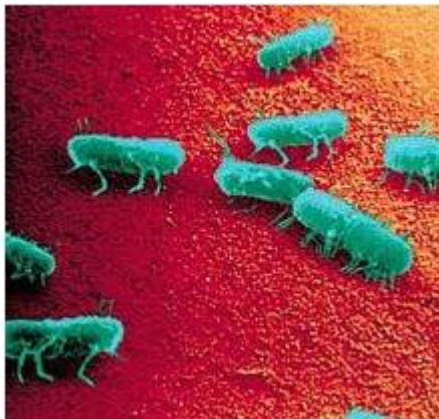
tuberculosis bacteria



streptococcus



staphylococcus



Salmonella



spirillum



Ecoli

המיקרואורגניזמים התגלו במאה ה-17 בעקבות המצאת המיקרוסקופ. המיקרוסקופ פותח ע"י סוחר בדים
הולנדי בשם אנטוני ון לוונהוק שתחביבו היה ליטוש עדשות ובניית מיקרוסקופים.
ון לוונהוק היה הראשון שראה ותיעד מיקרואורגניזמים.

Antonj van Leeuwenhoek
1632-1723 A.D.



חיידקים Bacteria

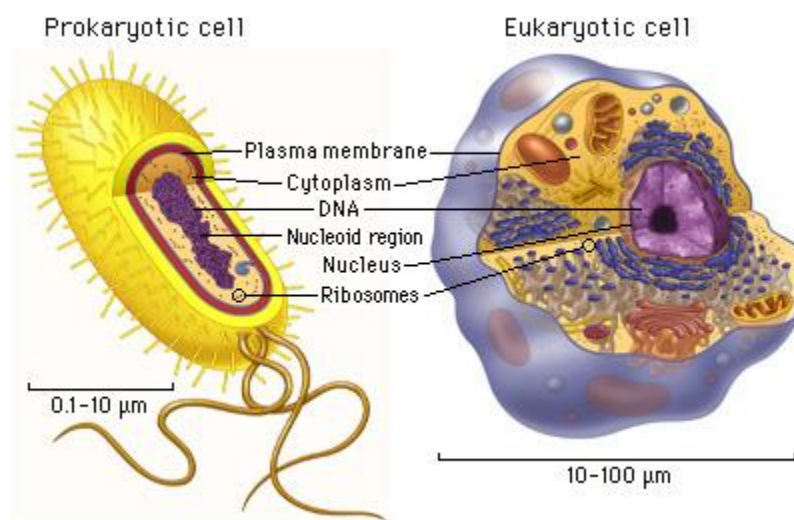
מבנה תא חיידק

התאים הבונים את החיידקים הם תאים חסרי גרעין, תאים פרוקריוטיים.

תאי החיידקים בנויים מקרום תא וציטופלסמה שבתוכה חומר תורשתי (רובו - בכרומוזום טבעתי אחד) ומספר מצומצם של אברונים. כל האברונים העטופים בקרום: גרעין התא, מיטוכונדריה, רשת אנדופלסמתית ומערכת גולג'י חסרים בתאי החיידקים.

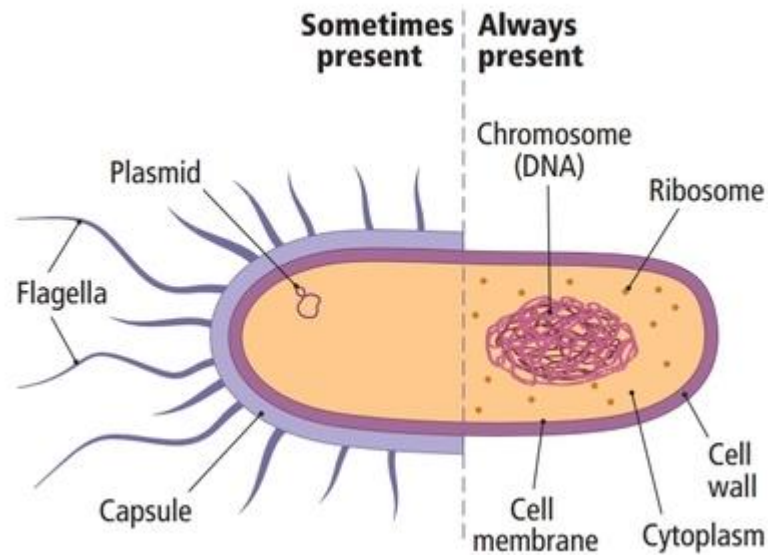
תאי חיידקים מוקפים בדופן הבנויה בעיקר מפפטידוגליקן peptidoglycan, בשונה מדופן תאי צמחים הבנויה בעיקר מתאית.

תאי החיידקים קטנים בסדר גודל אחד (= פי 10) מהתאים בעלי הגרעין. גודלם של תאי החיידקים הוא מיקרונים בודדים, לעומת תאים אוקריוטיים שגודלם עשרות מיקרונים.

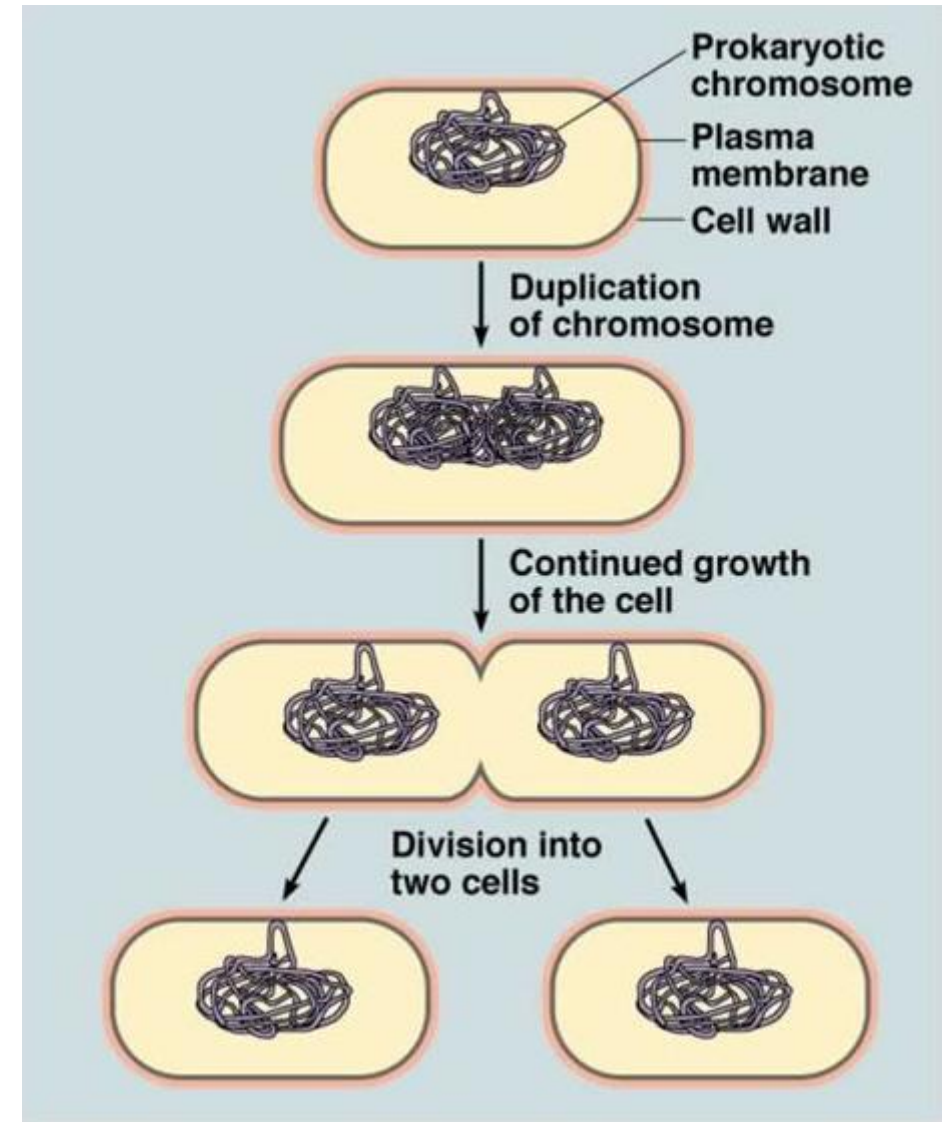


לחלק מהחיידקים יש תוספות מבנה שונות:

- **ריסים המכסים את שטח הפנים של תא החיידק מאפשרים לו להיצמד לתאים בגוף המאכסן.**
- **שוטון אחד או כמה שוטונים, משמש לתנועה.**
- **קופסית - מעטה רירי העוטף חלק מהחיידקים. הקופסית מונעת את זיהוי החיידק בגוף על ידי תאים בלעניים.**



כמו כל היצורים החיים, המשך קיומם מותנה ברבייה.
התרבות חיידקים נעשית ע"י חלוקת התא.



1. הכפלת הכרומוזום. הכרומוזום קשור בנקודה מסוימת לקרום.

2. הכרומוזום שנוצר נקשר לנקודה חדשה בקרום.
הגדלת נפח התא ותוספת דופן. יצירת מחיצה בין שני תאי
הבת.

3. השתנצות fission.

צאצאיו של חיידק בודד זהים גנטית זה לזה (פרט להשפעתן של
מוטציות אקראיות והעברה אופקית של גנים).

בתהליך חלוקת התא מתקיימת העברה אנכית של גנים, העברה של גנים מתא אם לתאי בת.

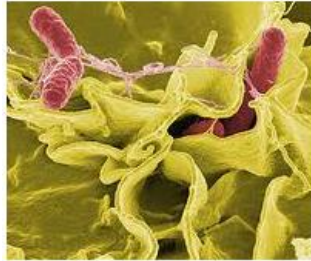
בחידקים מתקיימת גם **העברה אופקית של גנים**, העברה של גנים מתא אחד לתא אחר, שאינו צאצא שלו.
העברה אופקית של גנים בין תאים פרוקריוטיים מתרחשת בשלשה אופנים:

- קוניוגציה
- טרנספורמציה
- טרנסדוקציה



קוניוגציה conjugation

מגע ויצירת גשר ציטופלסמטי בין חיידקים.



בכל קוניוגציה מעורב חיידק מקבל וחיידק תורם.

החיידק התורם מכיל מולקולה קטנה של DNA = חלקיק F, F factor (F – fertility).

חיידקים המכילים גורם זה מכונים F+.

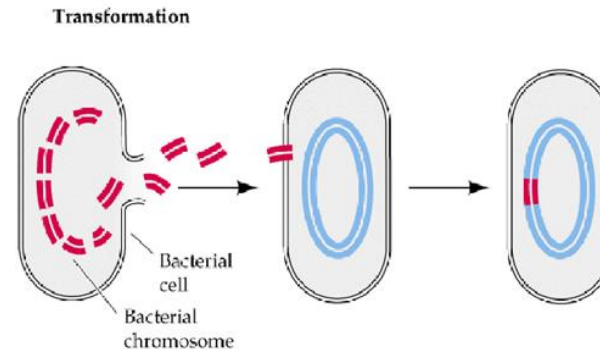
חלקיק F הוא פלסמיד = קטע DNA הנמצא בתא החיידק כיחידה עצמאית, מחוץ לכרומוזום

החיידק. נמצאים בו גנים הקשורים בהכפלתו העצמית וגנים האחראים לייצור שערות

F pili. באמצעות שערות אלה מתקשר החיידק לחיידק F – (= גשר ציטופלסמטי).

טרנספורמציה transformation

DNA עובר מתא תורם לתא מקבל ללא מגע בין התאים.
לאחר מותו והתפרקותו של תא חיידק ה-DNA שבו משתחרר לסביבה. קטעים קטנים של DNA יכולים להיקלט ע"י חיידק אחר.

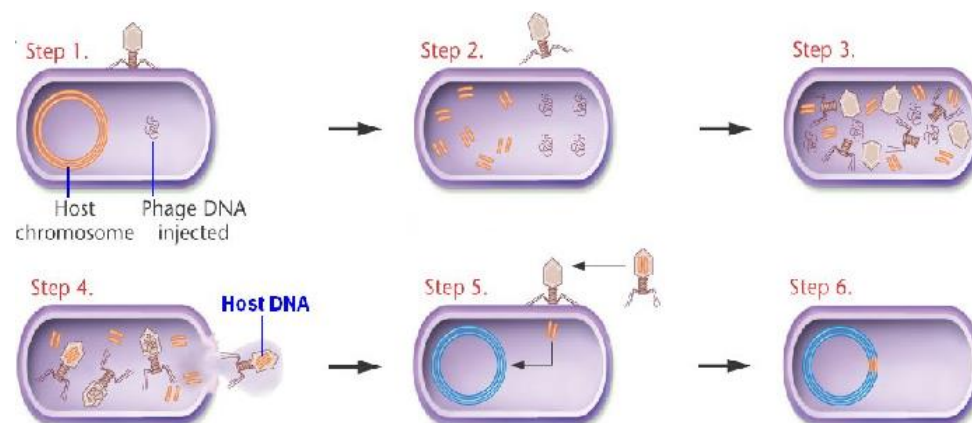


יש חיידקים הקולטים רק DNA מאותו סוג חיידק, ויש חיידקים המסוגלים לקלוט גם DNA מחיידקים אחרים.

העברה של גנים בין חיידקים איננה צורת רבייה!
זהו אמצעי להגדלת השונות באוכלוסיית חיידקים.

טרנסדוקציה transduction

DNA מועבר מחיידק לחיידק באמצעות בקטריופאזים.



במהלך "אריזת" הגנום הנגיפי בתוך מעטפת נגיפית, קורה שקטע DNA חיידקי נארז במקום DNA של הפאז'.
אורך קטע ה-DNA ה"נארז" בפאז' תלוי בגודל הפאז'. בכל מקרה הוא קטן, כאורך הגנום הפאז'.

גידול חיידקים

ניתן לגדל חיידקים במצע גידול נוזלי או על גבי מצע גידול מוצק.

מצע גידול נוזלי

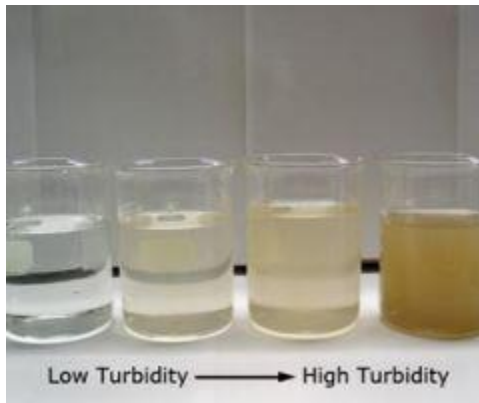
מצע גידול נוזלי מורכב ממים ומחומרי מזון.

הכלי ובו המצע והחיידקים נשמר בטמפ' המתאימה לגידול החיידקים, בד"כ על גבי משטח מטלטל.

החיידקים מתרבים במצע אך אינם נדבקים זה לזה אלא מתפזרים במצע.

החיידקים גורמים לעכירות המצע. ככל שישנם יותר חיידקים, העכירות גדלה.

מידת העכירות איננה מבחינה בין חיידקים חיים לחיידקים מתים.

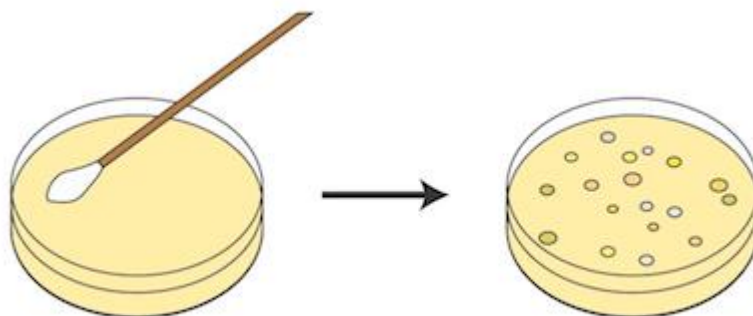


מצע גידול מוצק

מצע מזון מוצק הוא מצע גידול נוזלי בתוספת אגאר. אגאר הוא חומר דמוי ג'לטין, המופק מאצות. בשונה מג'לטין, מעט מאוד חיידקים מפרקים אגאר, לכן הוא מתאים לשימוש במצעי גידול.

את האגאר מוסיפים למצע חם, ויוצקים לצלחות פטרי (Petri dishes). המצע נקרש, ואז זורעים עליו את החיידקים ומדגירים את הצלחות בטמפרטורה מתאימה.

לאחר יממה עד מספר ימים (תלוי בסוג החיידקים), מופיעות מושבות של חיידקים על האגר.



SUPPORT BACTERIA!
it's the only culture some people have

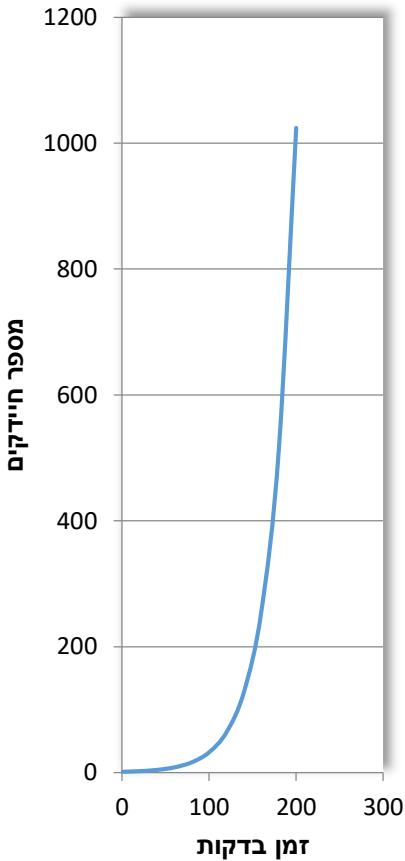
לכל מין חיידק יש מושבה ייחודית, בעלת צורה, צבע, מרקם ולעיתים גם ריח אופייניים. ניתן לזהות את מיני החיידקים שנזרעו על פי סוגי המושבות שצמחו על המצע.



ספירת המושבות משקפת את מספר החיידקים החיים בתרבית.

Growth curve של חיידקים

מתארת גידול של אוכלוסיית חיידקים.
העלייה במספר החיידקים שמקורם בחיידק אחד כשזמן הדור הוא 20 דקות:

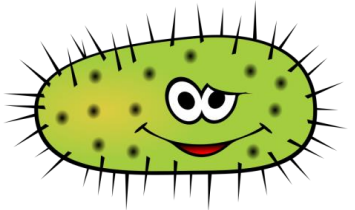
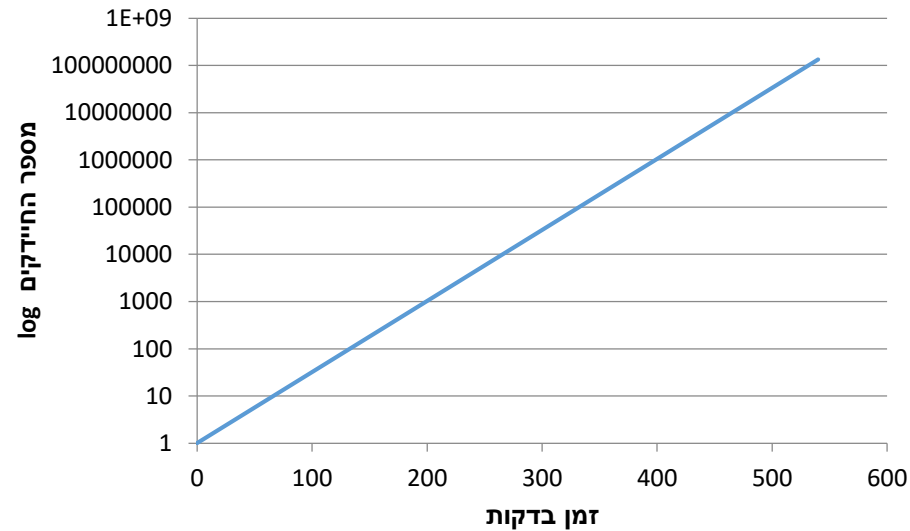


מספר הדור	זמן הדור בדקות	מספר החיידקים
0	0	1
1	20	2
2	40	4
3	60	8
4	80	16
5	100	32
6	120	64
7	140	128
8	160	256
9	180	512
10	200	1024

הגורם המגביל בעקומה זו הוא ציר γ .
במציאות מתחילים תרבית ממספר רב של חיידקים ולא מחיידק אחד, ציר ה- γ "נגמר" מהר מאוד.

כדי להתגבר על הבעיה הטכנית ברישום עקומי גידול של חיידקים נהוג להשתמש בקנה מידה לוגריתמי לציר y , כלומר כל רווח על ציר y יתאר מספר חיידקים גדול פי 10 מהמספר המתואר ברווח הקודם.

כשמתחילים בחיידק אחד הרווח הבא יתאר 10 חיידקים, הרווח שאחריו 100 חיידקים, הרווח הבא 1000 וכו'.



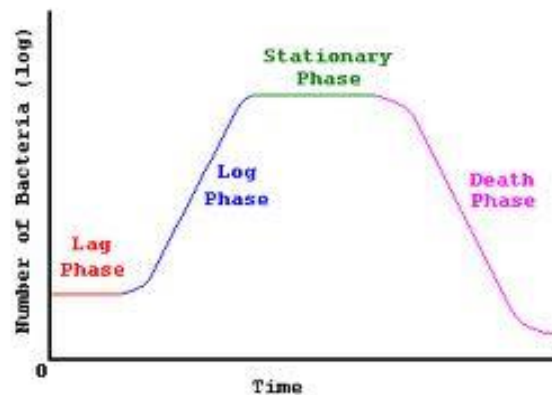
גידול של אוכלוסיית חיידקים היה יכול להמשיך, באופן תיאורטי, ללא גבול.

במציאות הדבר לא קורה כיוון שקיימות בטבע מגבלות של:

- מזון ומים
- שינויים בריכוז החמצן
- שינויים ב-pH
- שינויים בטמפרטורה
- הצטברות פסולת
- אויבים טבעיים
- מגע עם תאים אחרים.



גם בגידול במעבדה מתקיימות כל המגבלות האלה, למעט הימצאותם של אויבים טבעיים.
במהלך חייה של אוכלוסיית חיידקים הגדלה במערכת סגורה ניתן להבחין בארבעה שלבים:



שלב ההשהייה lag phase

כשמעבירים חיידקים למצע גידול טרי הם עוברים תקופת הסתגלות. זהו שלב ההשהייה. בשלב זה הם נערכים לניצול מקורות המחייה החדשים, מייצרים אנזימים וחומצות גרעין וצוברים חומרים החיוניים לחלוקה. שלב זה נמשך עד שהחיידקים מגיעים למצב בו הם יכולים להתחלק. שלב ההשהייה נמשך בד"כ זמן קצר.

שלב הגידול המעריכי logarithmic phase או, בקיצור, log phase

בשלב זה החיידקים מתחלקים בקצב קבוע. בכל דור מספרם מוכפל, כלומר מספרם עולה בקצב של טור מעריכי = טור לוגריתמי.

בשלב הגידול המעריכי העכירות של מצע הגידול גדלה.

שלב זה נמשך כל עוד תנאי הגידול מתאימים, בד"כ עד שצפיפות החיידקים מגיעה לכמיליארד (10^9) חיידקים למ"ל מצע.

שלב הגידול היציב stationary phase

כשצפיפות החיידקים גדלה חלה הרעה בתנאי הגידול - המזון פוחת וחומרי הפסולת הולכים ומצטברים. עלול לחול גם שינוי ב – pH. התרבות החיידקים מואטת והם מתחילים למות. בשלב זה יש איזון בין התרבות החיידקים לבין תמותת החיידקים, כלומר מספר החיידקים החיים נשאר פחות או יותר קבוע. שלב זה נמשך מספר שעות עד מספר חודשים.

שלב התמותה death phase

ככל שפוחת המזון במצע הגידול ועולה כמות חומרי הפסולת הרעילים, הולך ומשתנה האיזון שהתקיים בין מספר החיידקים המתרבים לבין מספר החיידקים המתים. מספר החיידקים מתרבים הולך ופוחת לכן הולך ויורד מספר החיידקים החיים. אם יוסיפו בשלב זה מצע טרי החיידקים ישובו להתרבות.

בגוף האדם מתקיימת באופן קבוע אוכלוסיית חיידקים המקיימת יחסי הדדיות עם המאכסן.

החיידקים בגוף האדם מקבלים מים, מזון ותנאי מחיה מתאימים וקבועים, והאדם מקבל הגנה מפני חיידקים פתוגניים, גורמי מחלה, וסיוע בתהליכי עיכול ובייצור ויטמינים.

בשנים האחרונות מתגלות השפעות רבות ומגוונות של החיידקים על גוף האדם ותפקודו.

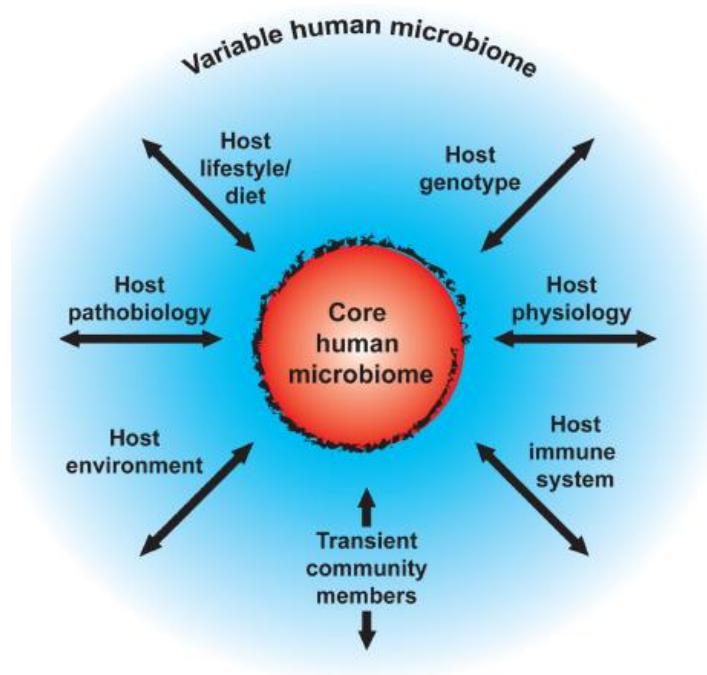
רק אחוז קטן מכלל אוכלוסיית החיידקים גורם למחלות.

**10X
MORE**
Bacterial Cells
Than Human Cells
in Your Body



אוכלוסיית החיידקים גדלה ומשתנה בהתאם לתנאים: המזון שהאדם אוכל, המצב ההורמונלי וגורמים פיזיולוגיים נוספים.

אצל כל אדם נוצר מגוון חיידקים האופייני לו, המתייבב בסביבות גיל שלש ומשתנה מעט במהלך חייו.



בארצות הברית נערך פרויקט שמטרתו ריצוף הגנום של המיקרואורגניזמים המאכלסים את גוף האדם, ואפיון הקשר בין שינויים במיקרוביום האנושי לבין מחלות שונות - פרויקט המיקרוביום האנושי Human Microbiome Project. הפרויקט נערך בין 2007 ל - 2015.

גוף האדם בנוי מכעשרה טריליון תאים (10^{13}).

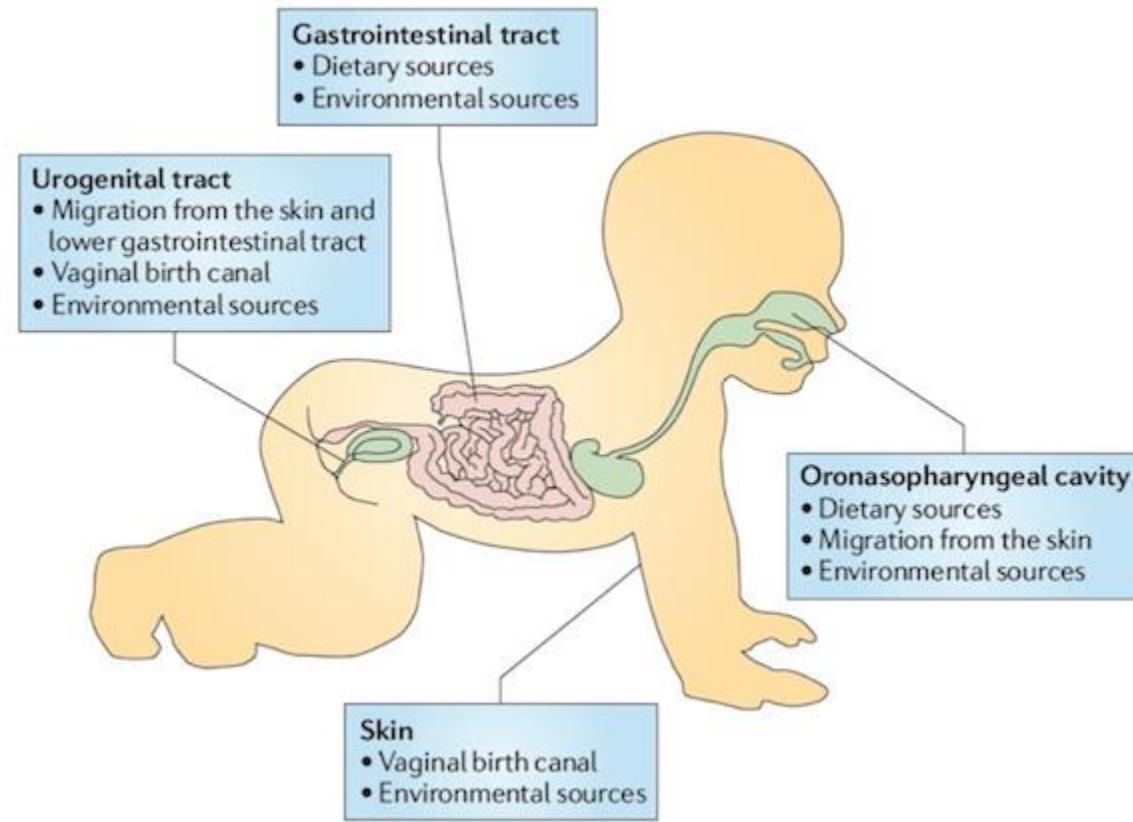
בגוף האדם חיים כ- 10^{14} מיקרואורגניזמים, רובם חיידקים, שחיים מחוץ לתאי הגוף, בחללים הבין תאיים. כיוון שתאי החיידקים, שהם תאים פרוקריוטיים, קטנים בהרבה מתאים אוקריוטיים, הם מהווים רק 1-2% ממסת הגוף.

חיידקים חיים בכל מערכות הגוף החשופות לסביבה החיצונית. רוב החיידקים בגוף חיים במערכת העיכול, בעיקר במעי הדק והגס.



האכלוס של החיידקים בגוף הוא הדרגתי.

מיקרואורגניזמים עוברים מהאם אל העור, דרכי הנשימה והמעי של הילוד בעת המעבר בתעלת הלידה. אל מערכת העיכול מתווספים מיקרואורגניזמים עם המזון והשתייה.



חיידקים במערכת העיכול

95% מהחיידקים בגוף האדם חיים במערכת העיכול.

אצל תינוק היונק חלב אם אוכלוסיית חיידקי המעיים מורכבת ברובה הגדול מחיידקים מסוג *Bifidobacterium longum*. חיידקים אלה מסוגלים לפרק כ – 20 סוכרים הנמצאים בחלב אם. סוכרים אלה אינם מיועדים לתינוק היונק, שאין לו האנזימים לפרק אותם. סוכרים אלה מיועדים לחיידקים מסוג B.I. כדי לאפשר לחיידקים אלה לאכלס את המעיים בתקופה הרגישה בחיי התינוק בה מערכת החיסון עדיין אינה פעילה. משערים שיש לחיידקים אלה תפקיד חשוב בהתפתחות מערכת החיסון ובהגנה מפני חיידקים פתוגניים.



תפקידם של חיידקי המעיים נבדק בניסויים בחיות נקיות מחיידקים. עכברים וחולדות הוצאו בניתוח קיסרי מהרחם, בתנאים סטריליים, והוחזקו בחדר אטום אליו מוזרם אוויר מסונן דרך פילטרים המונעים מעבר חיידקים. החיות קיבלו מים ומזון מעוקרים.

התופעה הראשונה שנצפתה בחיות הסטריליות היא מחסור בוויטמינים, בעיקר ויטמין K, וכן בוויטמינים מקבוצת B. הוספת הויטמינים למזון אפשרה לחיות להמשיך ולהפתח, לכאורה באופן תקין.

כשהחיות הוצאו מהחדרים הסטריליים שבהם הן גדלו ונחשפו, לראשונה, למיקרואורגניזמים שבאוויר, החיות שרדו שעות בודדות בלבד.



חלל הפה

בחלל הפה ישנה אוכלוסייה גדולה ומגוונת של חיידקים. לכל אזור בחלל הפה ישנה תת אוכלוסיית חיידקים אופיינית: חיידקי הלשון, חיידקי החניכיים וחיידקי השיניים.

חיידקי השיניים, יחד עם מיקרואורגניזמים אחרים, יוצרים רובד, biofilm, המהווה את הרובד השינני dental plaque, המצטבר על השיניים ויוצר את אבן השן.

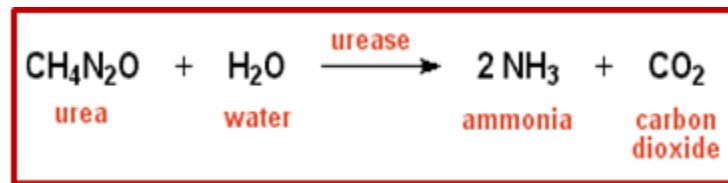
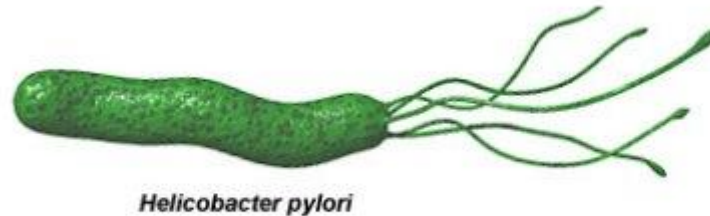


הקיבה

בקיבה אוכלוסיית החיידקים קטנה, בגלל החומציות הגבוהה שבה (pH2).
החיידקים חיים בדופן הקיבה, אזור בו החומציות נמוכה יותר (pH גבוה יותר).

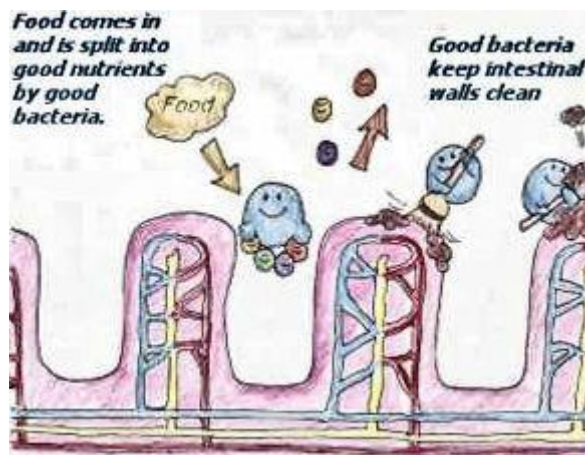
הידוע מבין חיידקי הקיבה הוא ה- *Helicobacter pylori*, הגורם, בתנאים מסוימים, לדלקת בקיבה, לכיב קיבה (אולקוס) ולפעמים לסרטן.

חיידק זה מפריש אוראז *urease*, שהוא אנזים המפרק שתן, *urea*, לאמוניה, שהיא בסיס חזק הסותר את החומצה ויוצר סביב החיידק סביבה כמעט נייטרלית.



המעיי הדק

בתריסריון ובמעיי הדק אוכלוסיית חיידקים גדולה מאשר בקיבה, אך קטנה מאשר במעיי הגס, בגלל רמת החומציות בחלקים אלה – pH4-5.



המעיהגס

המעיהגס, שבו ה- pH קרוב לנייטרלי, מאוכלס ע"י למעלה מ- 400 סוגים (בכל סוג יש לרוב יותר ממין אחד) של חיידקים.

מינים רבים מאכלסים את המעי בכל בני האדם ומהווים את המיקרוביוטה האנושית, ששונה משמעותית מהמיקרוביוטה של בע"ח אחרים. עם זאת ישנם מינים שייחודיים לבני אדם שונים.

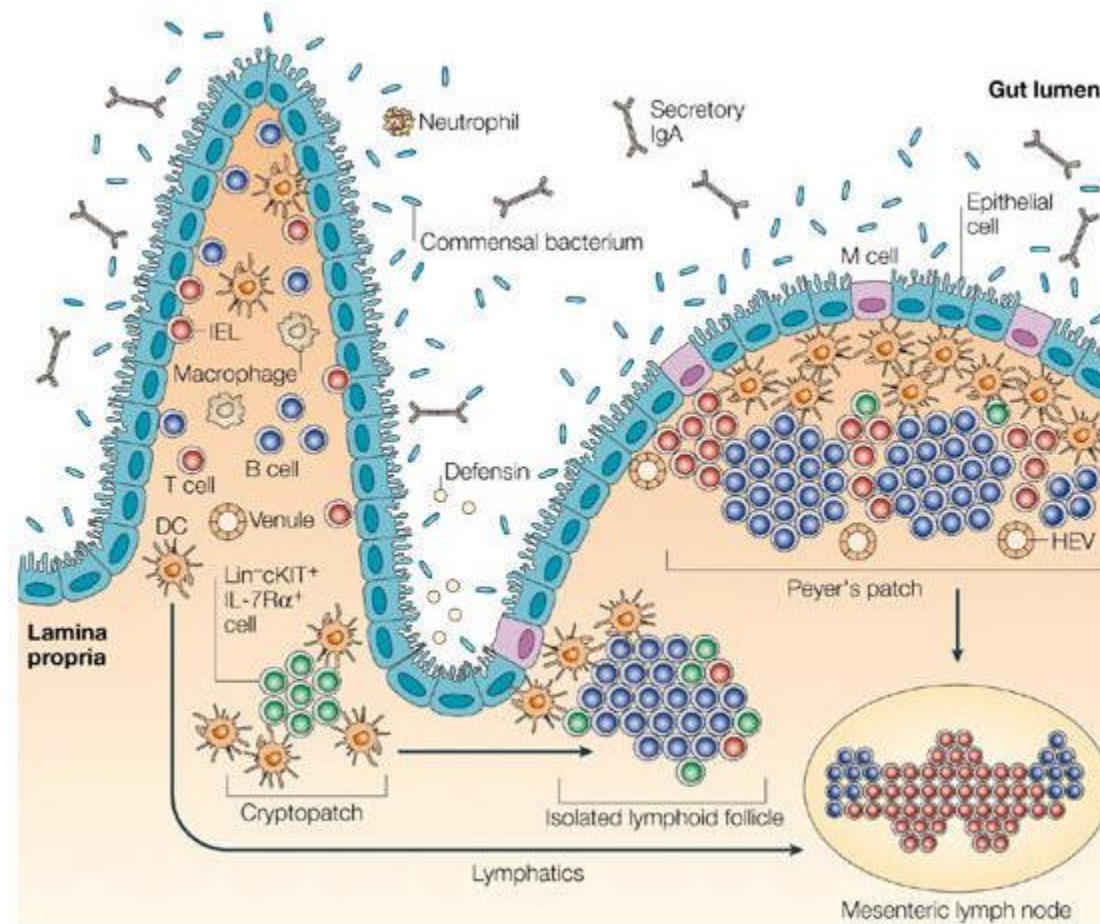


תרומתם של חיידקי המעיים לאדם:



- מייצרים ויטמינים, ויטמין K וויטמינים מקבוצת B.
- רק מיקרואורגניזמים - פטריות, אצות וחיידקים, יכולים לייצר ויטמין B_{12}
- מייצרים חומצות אמיניות, חומצות שומן ואנזימים לפירוק פחמימות מורכבות.
- מייעלים את הספיגה לדם של יונים שונים, בעיקר ברזל, סידן ומגנזיום.
- מונעים התבססות של חיידקים פתוגניים במעיים ע"י יצירת מחסום פיזי - יוצרים רובד על פני כל שטח המעיים, וע"י הפרשת חומרים המעכבים גידול של חיידקים פתוגניים.
- תורמים להתפתחות ולהתמיינות התאים המצפים את דפנות מערכת העיכול.
- בחיות נקיות מחיידקים כמות תאי האפיתל במערכת העיכול קטנה והתאים לא מפותחים.
- תורמים להתפתחות מערכת החיסון.
- המנגנון אינו ברור, ההשערה היא שהמיקרוביום מעורר דלקת קלה בדופן המעי. לדלקת זו חשיבות בשמירת היכולת החיסונית של המעי במניעת מחלות זיהומיות חיצוניות.

- תורמים להתפתחות מערכת החיסון. במערכת העיכול ישנן שלוחות של מערכת החיסון. שלוחות אלה מנוונות כמעט לחלוטין אצל חיות נקיות מחיידקים.



גירוי הרקמות החיסוניות ע"י אנטיגנים גורם בחיות "רגילות" לייצור נוגדנים. בחיות נקיות מחיידקים – גורם לייצור נוגדנים אלרגניים, הגורמים לתופעות אלרגיות – קוצר נשימה; שיעול; נזלת; פריחה. אלרגיה חריפה יכולה לגרום למוות, וזו כנראה הסיבה העיקרית לתמותה המהירה של החיות הנקיות מחיידקים עם חשיפתן לסביבה.

העברה הדרגתית של חיידקי מעיים מחיות רגילות לחיות צעירות מאוד, הנקיות מחיידקים, יכולה להחזיר את הרקמות החיסוניות למצב תקין. בחיות בוגרות הדבר לא יתרחש.

יתכן שמחלות אלרגניות הקיימות בכ – 10% מהאוכלוסייה נובעות מכך שאותם אנשים לא נחשפו בתקופת הילדות המוקדמת לחיידקי סביבה.



חיידקים פרוביוטיים

ביוונית: פרו = למען, ביו = חיים.

פרוביוטיקה הוא מונח המציין הוספה של חיידקי מעיים טובים למוצרי מזון שונים, בעיקר ליוגורטים ולמעדני חלב. במצבי חולי שונים, במערכת העיכול וגם בנרתיק, חיידקים פרוביוטיים תורמים במידה משמעותית להחלמה. חיידקים אלה טובים גם לשיקום הפלורה הטבעית לאחר טיפול אנטיביוטי ממושך.

כמות החיידקים הפרוביוטיים הניתנת ע"י רופאים לטיפול במחלות מעיים גדולה ב – 2-3 סדרי גודל, כלומר פי 100-1000, מכמות החיידקים הנמצאת ביוגורט. החיידקים ניתנים בכמוסות, המגינות עליהם במעבר דרך הקיבה.

כמות החיידקים המוספים ליוגורט זניחה יחסית לכמות החיידקים שבמערכת העיכול וגם אלה, רובם אינו שורד את המעבר בקיבה.



חיידקים גורמי מחלות

חלק קטן מהחיידקים החיים בגוף האדם גורם למחלות.

חיידקים הגורמים למחלות נקראים חיידקים פתוגניים, והמחלות שנגרמות ע"י פתוגנים, חיידקים או נגיפים, נקראות מחלות זיהומיות.

מחלות נגרמות ע"י רעלנים, טוקסינים, שחיידקים מסוימים מייצרים, הפוגעים בתאי הגוף.
התסמינים (הסימפטומים) של מחלה זיהומית הם תוצאה של פעילות הרעלנים ו / או תוצאה של פעילות מערכת החיסון כנגד החיידקים.



קיומם של מיקרואורגניזמים היה ידוע מאז פיתוח המיקרוסקופ, במאה ה-17. הקשר בין חיידקים מסוימים לבין מחלות הוכח לראשונה כמאתיים שנה מאוחר יותר, ע"י ד"ר רוברט קוך.



Robert Koch (1843 - 1910)

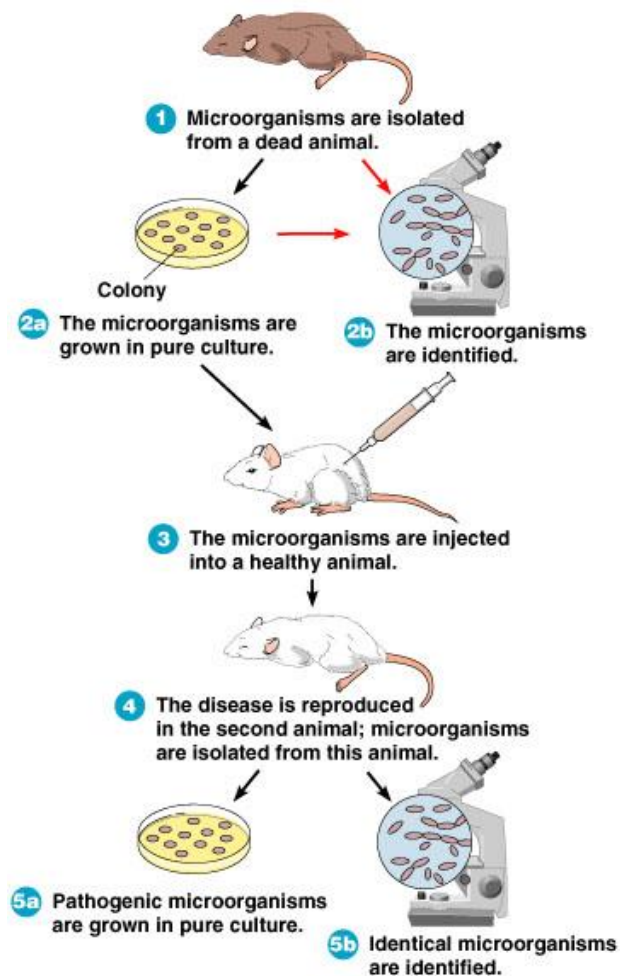
רוברט קוך היה רופא כפרי בגרמניה.
הוכיח שהגורמים למחלות רבות הם חיידקים – גחלת Anthrax; שחפת Tuberculosis; כולרה Cholera.
הבחין שבגוף חיות חולות בגחלת היו תמיד חיידקים מסוג בצילוס. בגופם של חולי שחפת היו תמיד חיידקים אחרים מסוג בצילוס.

הראה שחיידקים אלו הם אכן הגורם למחלות באמצעות העקרונות של קוך:

1. יש להראות שהאורגניזם הנחשב כגורם המחלה נמצא בגוף החולה.
2. יש לבודד את האורגניזם הנחשב כגורם המחלה ולגדלו בתרבית נקייה.
3. הזרקת האורגניזם מהתרבית לגופם של פרטים בריאים חייב לגרום לתופעות אופייניות למחלה.

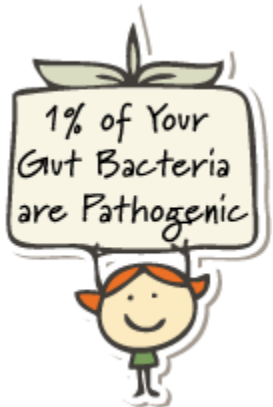
מאוחר יותר נוסף עקרון רביעי:

4. יש לבודד שוב את גורם המחלה, לגדלו בתרבית נקייה ולהשוותו עם התרבית הראשונה.



חיידקים פתוגניים יכולים לחדור לגוף:

- מהסביבה. למשל חיידקי הכולרה שחיים בנחלים.
- לעבור מחיות לבני אדם.
- יכולים להגיע מתוך אוכלוסיית החיידקים המתקיימת בגוף, מתוך המיקרוביום, בעקבות ערעור שיווי המשקל הפנימי בין אוכלוסיית החיידקים ובין האדם.

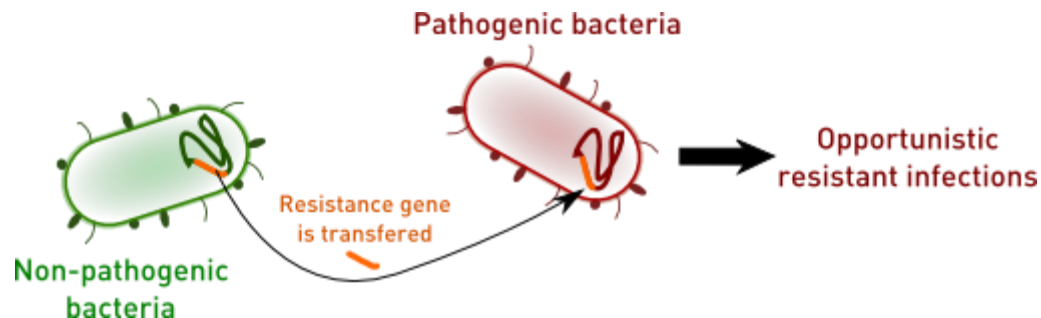


חיידקים נוספים הגורמים למחלות הם "חיידקים אופורטוניסטים", חיידקים המנצלים מצב ירוד של המאכסן. הם גורמים למחלות רק באנשים שמערכת החיסון שלהם חלשה מסיבות שונות:

- גיל - פגים וילודים מצד אחד וקשישים מצד שני.
- מחלות - איידס, סרטנים למיניהם, מחלות כבד וכליות.
- התמכרות - מעשנים כבדים, שתיינים וצרכני סמים.

החיידקים הפתוגניים מתחלקים ל:

- א. פתוגנים ראשוניים, המסוגלים לגרום למחלה באנשים בריאים.
- ב. פתוגנים משניים, או אופורטוניסטים, המסוגלים לגרום למחלה רק במאכסנים בעלי מערכת חיסון ירודה.



לחיידיק פתוגני יש בדרך כלל צירוף של חמש התכונות:

1. יכולת לחדור לגוף.
2. יכולת להיצמד לרקמות.
3. עמידות לפעילות מערכת החיסון.
4. גורם להפרעות בתפקוד התקין של הגוף.
5. יכולת לצאת מהגוף ולהתפשט על ידי מעבר לגוף בריא.



חיידקים פתוגניים גורמים לנזק בשלוש דרכים:

✓ **תקיפת תאי המאכסן וחיסולם באופן ישיר.**

✓ **שחרור רעלים.**

✓ **הפעלת תגובה חיסונית.**



תקיפת תאי המאכסן

רוב החיידקים הפתוגניים חודרים ומתרבים בנוזל הבין תאי. חלק קטן מהחיידקים פיתחו מנגנונים המאפשרים - להם לפלוש לתוך תאים כאמצעי הגנה נגד נוגדנים ונגד תאים בלעניים שמתפקדים רק בסביבה החוץ תאית.

חיידקים המתרבים בתוך התא יכולים לגרום נזק:

- בחדירתם לתא, כאשר אנזימים מנקבים את קרום התא.
- הנזק לתאים יכול להיות תוצאה של ניצול חומרי הזנה הדרושים לתא או מהפרשת חומרי הפסולת של החיידקים.

חיידקים התוקפים תאים גורמים לנזקים מקומיים בלבד. הנזקים נגרמים במקום החדירה, או במקומות שאליהם הצליחו החיידקים לפלוש.

חיידקי השיגלה, הגורמים למחלת הדיזנטריה, וחיידקי הסלמונלה חודרים ומתרבים בתוך תאי האפיתל של דופן המעי. חיידקים אלה גורמים להרס של רקמת האפיתל ולשלשולים דלקתיים.

שחרור רעלנים

ברוב המקרים המחלה נגרמת ע"י רעלנים, טוקסינים, שחיידקים פתוגניים מפרישים, ולא מנוכחות החיידק. הרעלנים פוגעים בחומרים בתא וגורמים לשיבוש פעילות התאים. רעלנים המופרשים ע"י הפתוגן יכולים לפעול גם על איברי מטרה רחוקים, למשל רעלן הטטנוס ורעלן הכולרה.

הפעלת תגובה חיסונית

התגובה הנפוצה ביותר של מערכת החיסון, המופעלת על ידי חיידקים פתוגניים, היא דלקת. דלקת מתבטאת בהצטברות נוזלים היוצאים מכלי הדם, לכן נגרמת נפיחות, אדמומיות וכאב. הכאב נגרם כתוצאה מכך שהרקמה הנפוחה לוחצת על קצות העצבים. הדלקת מלווה בדרך כלל בעלייה של טמפרטורת הרקמה שנפגעה ולעיתים בעליית טמפרטורת הגוף כולו.

טטנוס Tetanus צפדת

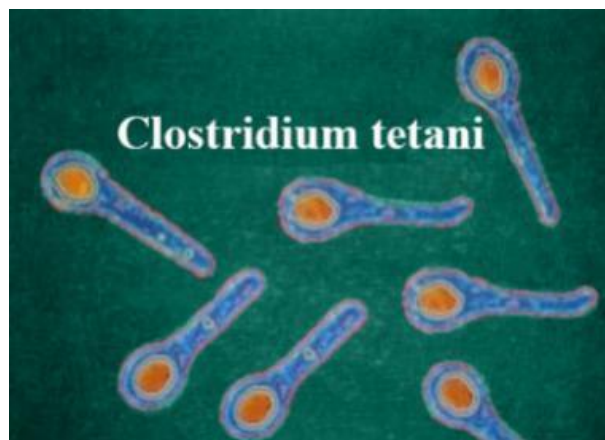
צפיד = נוקשה. בשלב הראשון של המחלה מתקשים שרירי הפנים והצוואר, וקשה לפתוח את הלסת.

מחלה המתבטאת בהתכווצות עוויתית של שרירי הגוף - בהתחלה הלסת, אחד כך קשיון עורף, קושי בבליעה, עד שבהדרגה כל השרירים בגוף מכווצים ללא יכולת שחרור, עד כדי מוות כתוצאה מפגיעה בשרירי הנשימה.

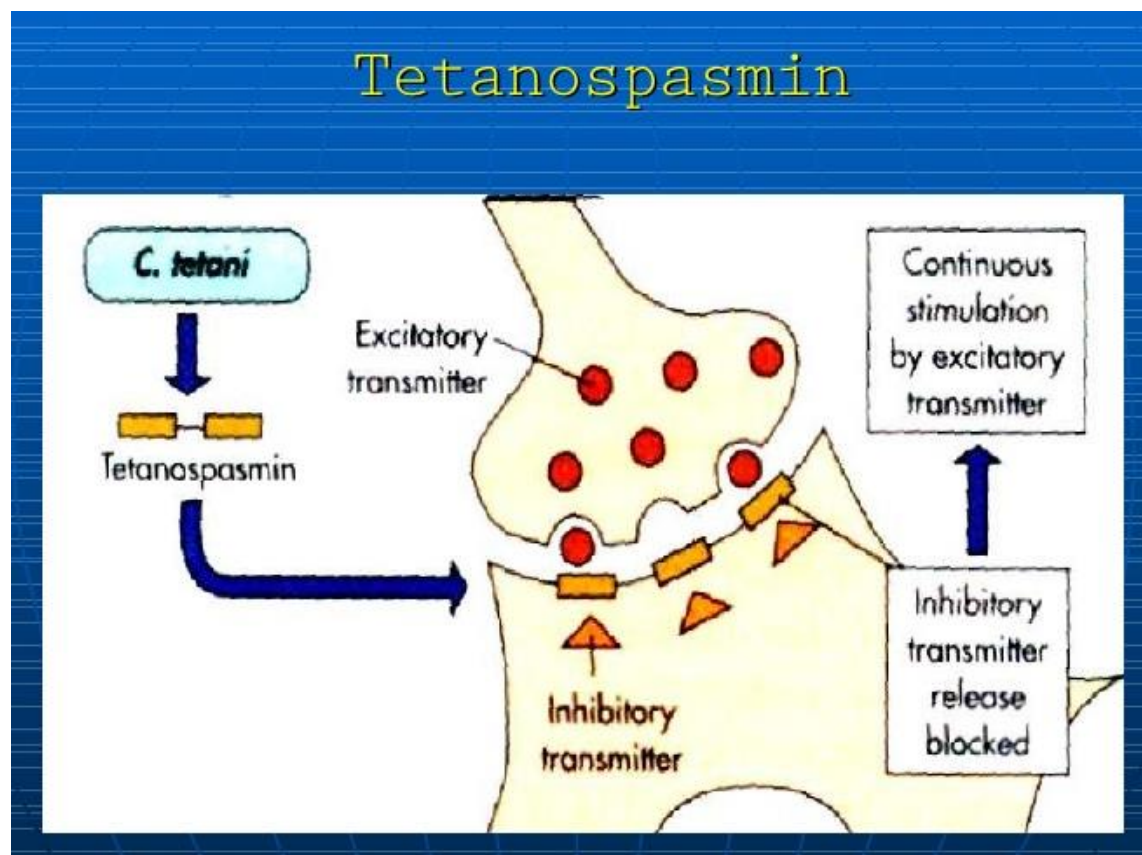
המחלה נגרמת על ידי רעלנים המופרשים ע"י חיידק (*Clostridium tetani*) שנפוץ בטבע, במיוחד באדמה, אליה הוא מגיע בהפרשות של בעלי חיים.

החיידק הוא אנאירובי וחי רק בסביבה דלה בחמצן.

בסביבה בה יש חמצן, חיידקי הטטנוס יוצרים נבגים המאפשרים להם להישאר במצב רדום לפרק זמן ממושך. החדירה לגוף נגרמת בדרך כלל על ידי זיהום של פצעים פתוחים בנבגים של החיידקים. כאשר הנבגים מגיעים לסביבה חסרת חמצן, הם חוזרים להיות חיידקים חיוניים, מתחלקים ומפרישים חומרים שונים ביניהם את הרעלן טטנוספסמין tetanospasmin הפוגע במערכת העצבים.



הרעלן מגיע עם זרם הדם לכל חלקי הגוף. כאשר הוא מגיע לקצה עצב, הוא נספג ע"י קרום תא העצב ונודד דרך האקסונים והסינפסות אל מערכת העצבים המרכזית. בסינפסות המחברות קצות עצבים לשרירים תנועתיים הוא מעכב שחרור של נוירורנסמיטרים מעכבים, הגורמים להרפיה של שרירים מכווצים. כתוצאה מעיכוב הרפיית השרירים פעילותם אינה נפסקת ומופיעות התכווצויות ועוויתות בלתי פוסקות הפוגעות גם בתפקוד שרירי הנשימה.



□ במקרה של חשש לזיהום של פצע ע"י חיידקי טטנוס תינתן זריקה המכילה נוגדנים לחיידקי טטנוס.

□ אדם שפיתח סימפטומים של טטנוס יטופל בבית החולים, במטרה למנוע את המשך התפשטות רעלני הטטנוס לעצבים ולהקל על העוויתות ונוקשות השרירים.

כדי למנוע את המשך הנזק למערכת העצבים, הנגרם על ידי הרעלן, תינתן אנטיביוטיקה מסוג פניצילין כדי להרוג את החיידקים ולמנוע שחרור נוסף של הרעלן.

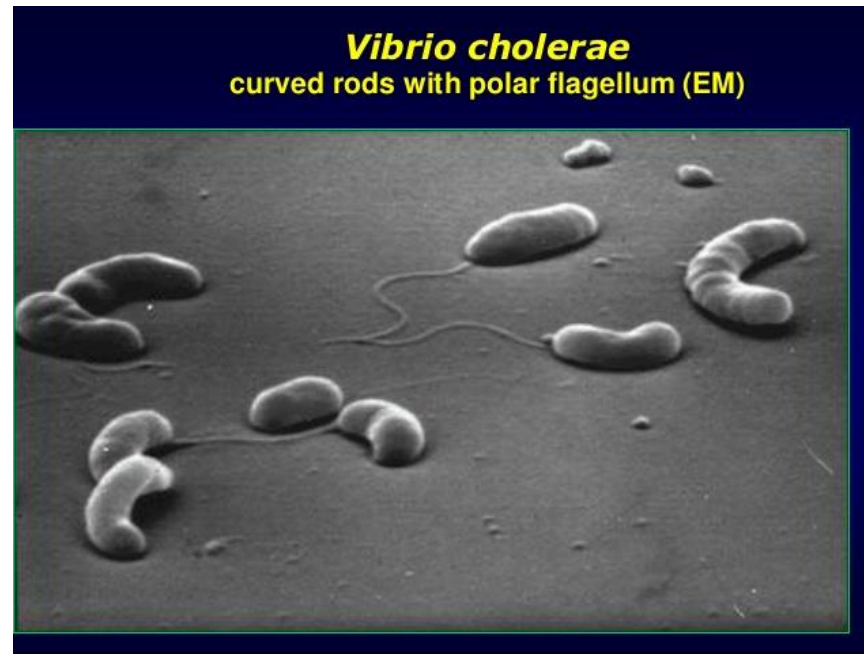
ההקלה על הסימפטומים היא באמצעות תרופות הרגעה, תרופות להרפיית שרירים ותרופות החוסמות מעבר אותות עצביים לשרירים.

שיעור התמותה בעולם ממחלת הטטנוס עומד על 50%.
החיסון מפני המחלה מורכב מחלבון דמוי הרעלן (טוקסואיד) הגורם ליצירת נוגדנים בגוף המנטרלים את הרעלן.



Cholera כולרה

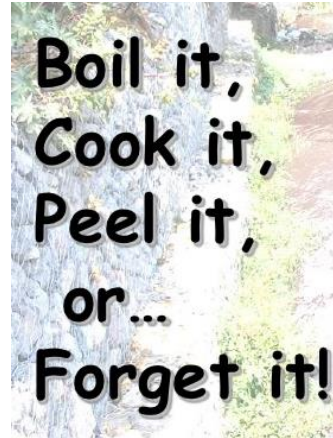
הינה מחלה זיהומית חמורה של המעיים.
המחלה נגרמת ע"י רעלן המופרש ע"י חיידק (*Vibrio cholerae*).



ההדבקה – בשתיה של מים או באכילה של מזון המזהם בחיידקים.

המחלה אינה מדבקת מאדם לאדם.

בכל המחלות המועברות באמצעות מזון ומים מזהמים:

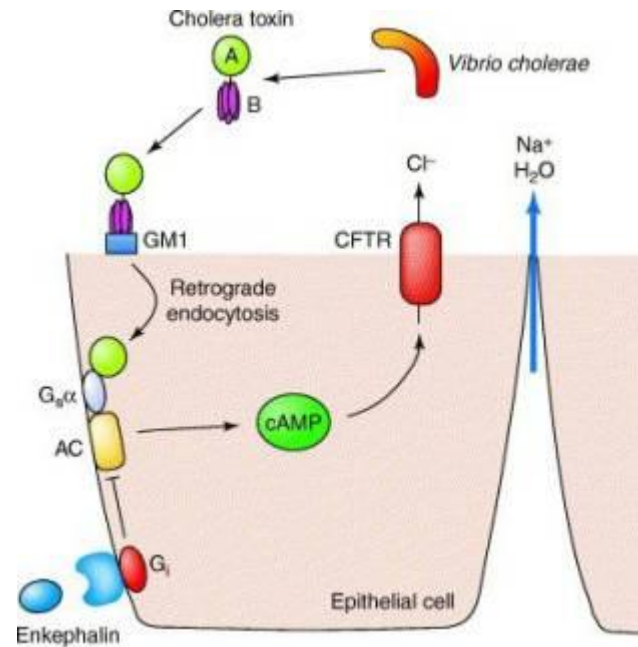


החיידק מפריש למחזור הדם של המאכסן רעלן (cytotoxin) אשר גורם ברוב המקרים לשלשול קל החולף מעצמו.

בכ – 20% מהמקרים נגרם שלשול מימי בלתי-נשלט, הקאות, התכווצויות שרירים, ירידה בחום הגוף.

ללא טיפול, החולים הקשים עלולים להגיע להתייבשות קיצונית ולמוות תוך שעות אחדות.

רעלן הכולרה נקשר לקולטנים בתאי אפיתל המעי. הרעלן חודר אל תוך התאים ומשבשש בהם את הפרשת המלחים והנוזלים. כתוצאה מכך תאי המעי מפרישים כמויות גדולות של מלח ומים לחלל המעי, ומחלל המעי יוצאים המים כצואה מימית אל מחוץ לגוף.



הטיפול: החזרת נוזלים ומלחים.

במקרים קלים ובינוניים - בשתיה.

במקרים קשים – בעירוי דרך הווריד.

במקרים קשים ניתן גם טיפול אנטיביוטי המקצר את משך המחלה ומפחית את חומרתה, אך חשיבותו פחותה בהרבה מזו של החזרת נוזלים - מהר והרבה.



טיפול תרופתי במחלות זיהומיות

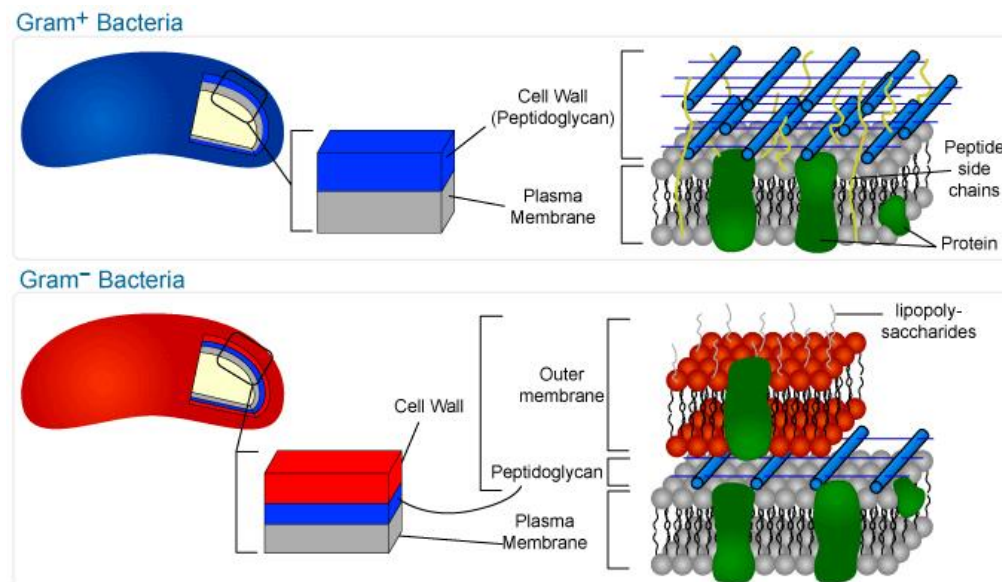
ניתן לטפל במחלות הנגרמות ע"י חיידקים בעזרת תרופות שפוגעות בחיידקים ולא פוגעות באדם. הפגיעה היא במרכיב ייחודי לחיידקים, או בתהליך חיוני המתקיים רק בתאי החיידקים.

דוגמאות למנגנוני פעולה של תרופות אנטיביוטיות:

❖ תרופות הפוגעות ביצירת דופן תא החיידק (פניצילין).

❖ תרופות הפוגעות בתהליך התרגום בתא החיידק (אריטרומיצין Erythromycin ; סטרפטומיצין Streptomycin).





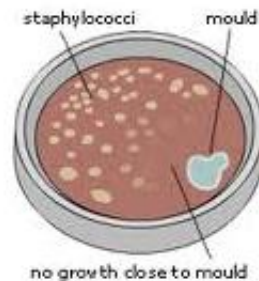
פניצילין הוא מעכב תחרותי לאנזים (transpeptidase) האחראי ליצירת הקשרים האנכיים הקצרים בין קבוצות סיבי הפפטידוגליקן. בנוכחות פניצילין, דפנות תאי הבת של חיידקים מתחלקים יוצרו פגומים. בהעדר דופן קשיח תאי החיידקים יתפוצצו.

גילוי הפניצילין



Alexander Fleming (1881 - 1955)

פניצילין התגלה ע"י הבקטרילוג אלכסנדר פלמינג ב - 1928.
בשנה זו פלמינג חזר ללונדון מחופשה ומצא בין צלחות הפטרי זרועות החיידקים שהשאיר במעבדתו, במסגרת מחקריו
בבקטרילוגיה, צלחות בהן התפתח עובש.
הוא שם לב שהאזורים שסביב מושבות העובש היו נקיים מחיידקים.



פלמינג הניח שפטריות העובש מפרישות חומר המונע התפתחות חיידקים. מאחר והעובש היה מסוג *Penicillium notatum* הוא קרא לחומר ששיער שמופרש על ידו פניצילין.

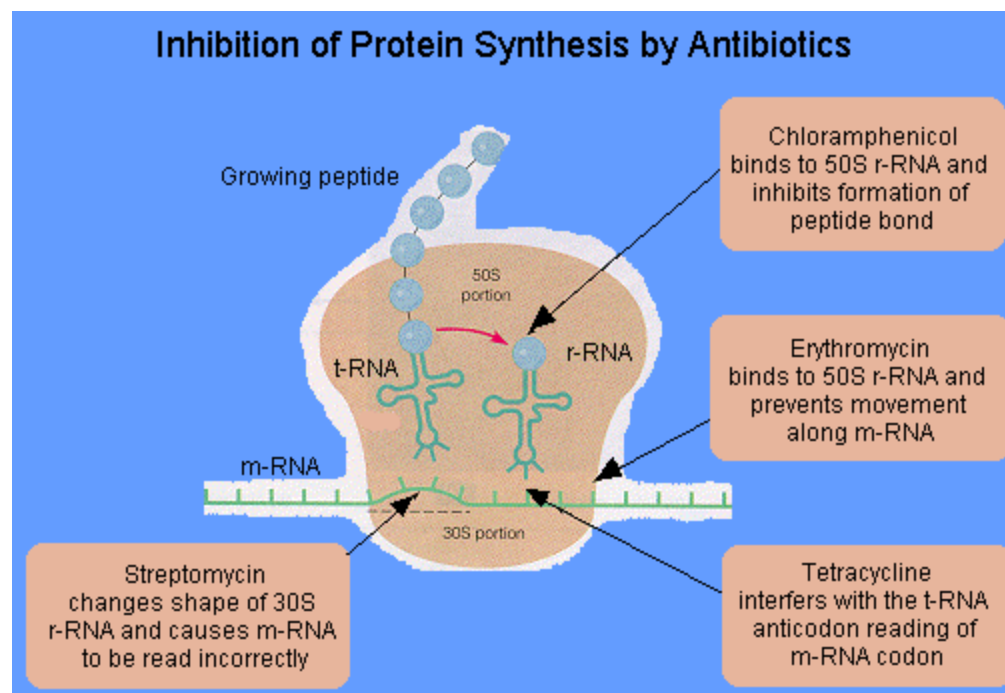
בידוד הפניצילין והניסויים הקליניים בו ארכו 15 שנים בגלל קושי בבידודו (בודד ב – 1939) ובגלל העדר תקציבי מחקר עם פרוץ מלחמת העולם.
פניצילין נכנס לשימוש קליני ב – 1943.



אריתרומיצין

תרופה הפוגעת בתהליך התרגום בתא החיידק, למשל ע"י מניעת קישור ה-RNAm לריבוזום או ע"י מניעת יציאת החלבון מהריבוזום.

ישנם הבדלים מבניים בין הריבוזומים בתאים אוקריוטיים לבין הריבוזומים בתאים פרוקריוטיים. אריתרומיצין, ותרופות אנטיביוטיות נוספות מאותה הקבוצה, פוגעות בפעילות הריבוזום הפרוקריוטי.



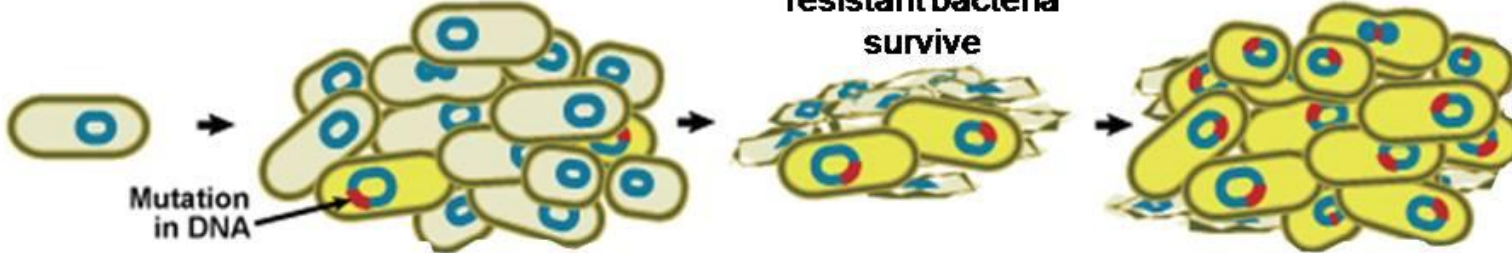
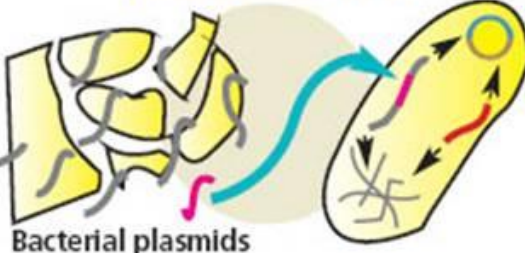
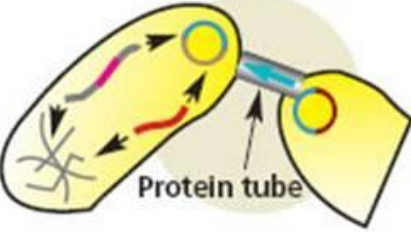
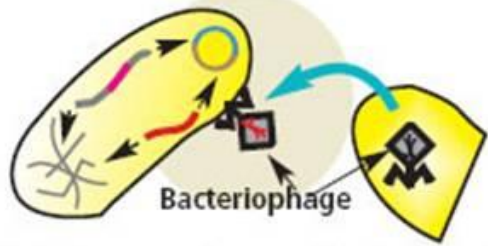
עמידות לאנטיביוטיקה

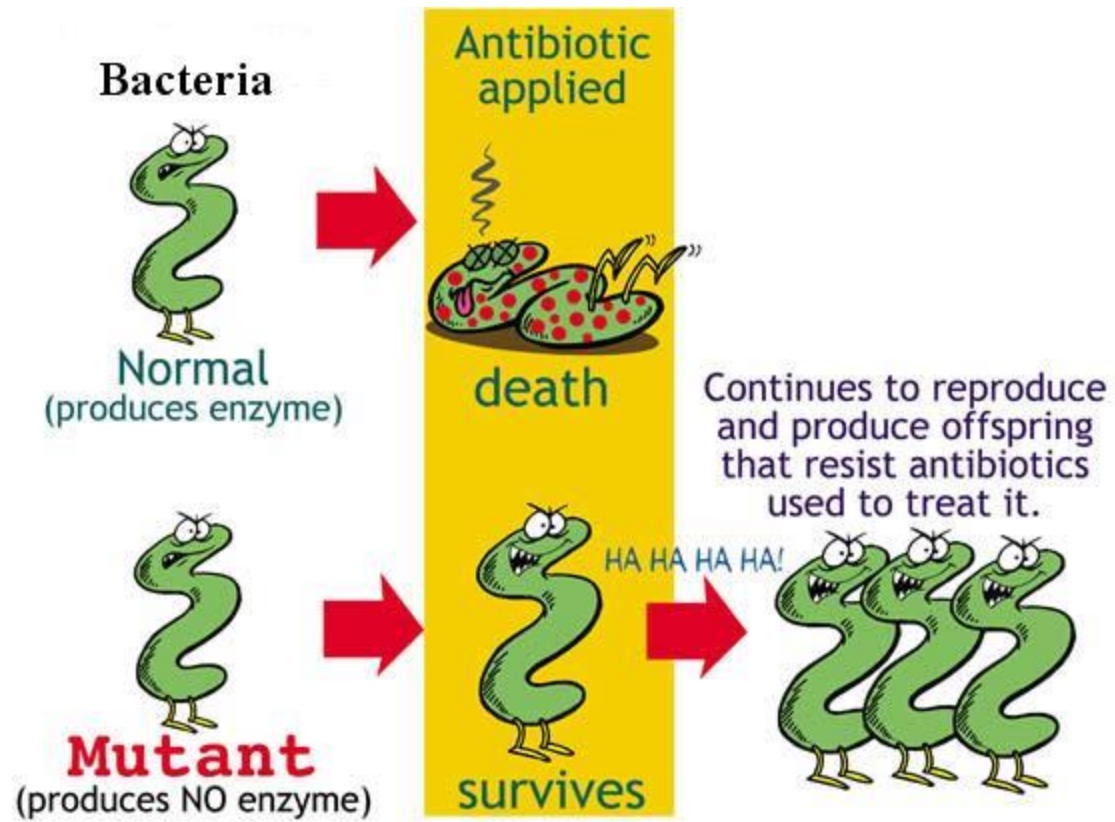
עם גילוי האנטיביוטיקה, בשנות ה – 1940, ירדה התמותה ממחלות זיהומיות חיידקיות באופן דרמטי. כמה שנים לאחר תחילת השימוש באנטיביוטיקה, התפתחו חיידקים עמידים. השימוש הנרחב בתרופות אנטיביוטיות הביא לכך שכתוצאה מהתפתחות העמידויות אליהן, אנשים מתים היום ממחלות זיהומיות שבעבר טופלו בהצלחה באנטיביוטיקה.

עמידות לאנטיביוטיקה מתפתחת בעקבות שינויים בגנום של החיידק. שינויים אלה מקנים לחיידק גנים חדשים שמקודדים למנגנונים המאפשרים לו לעמוד בפני נזקי האנטיביוטיקה.

שונות גנטית נגרמת באמצעות מוטציות ובאמצעות מעבר אופקי של גנים – קוניוגציה וטרנספורמציה.

בכל חיידק עמיד יש בד"כ יותר ממנגנון אחד שמקנה לו עמידות.

Resistance gene transfer	Vertical	Non-resistant bacteria A few of these bacteria will mutate In the presence of drugs, only drug resistant bacteria survive Drug resistant bacteria multiply  Mutation in DNA
	Horizontal	TRANSFORMATION  Bacterial plasmids Bacteria acquire new genetic material from environment CONJUGATION  Protein tube Direct transfer of DNA from one bacterium to another through a protein tube TRANSDUCTION  Bacteriophage Bacteriophages pick up genetic material and pass it on to other bacteria

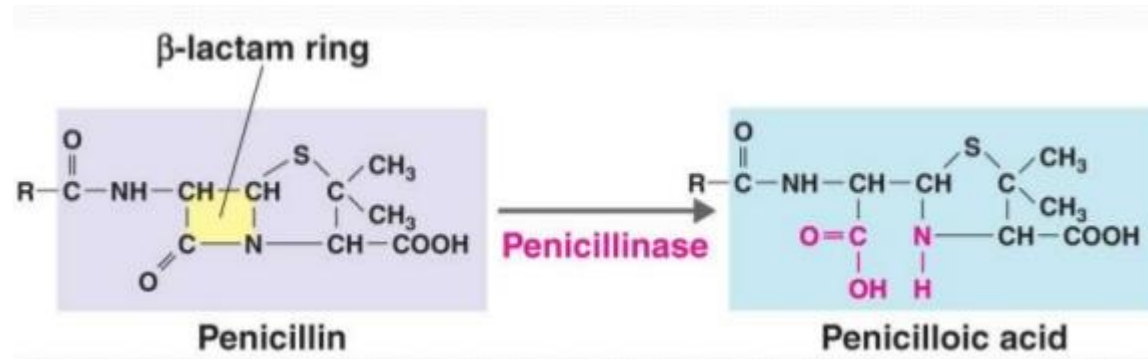


חיידק עמיד הוא חיידק שלא מושפע מתרופה אנטיביוטית ויכול לגדול ולהתרבות בנוכחות התרופה.

ישנם מנגנונים רבים המקנים לחיידקים עמידות בפני אנטיביוטיקה, ביניהם:

- פרוק או שינוי האנטיביוטיקה ע"י אנזימים.

חיידקים מסוימים מייצרים אנזימים המפרקים את האנטיביוטיקה לפני חדירתה לתא החיידק. למשל: חיידקים המפרישים פניצילינאז penicillinase, אנזים המפרק מולקולות פניצילין.



▪ מניעת כניסת האנטיביוטיקה

חומרים אנטיביוטיים צריכים לחדור לתא החיידק על מנת להגיע אל אתר המטרה שלהם. חומרים הידרופיליים חודרים דרך קרומי תאי החיידקים באמצעות תעלות. ירידה במספר התעלות, הקטנת הקוטר שלהן או שינוי בתעלות שגורם להן להיות בררניות כלפי מעבר חומרים דרכן, מפחיתים את המעבר של חומרים אנטיביוטיים דרכן.

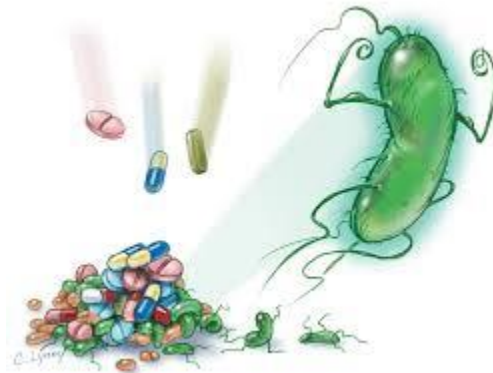


▪ שינויים באתר הפעולה של האנטיביוטיקה הגורמים להקטנת יעילותה.

האנטיביוטיקה נקשרת למולקולות בתא החיידק המהוות "אתר פעולה" לאנטיביוטיקה. התקשרות זו גורמת למות החיידק. שינוי אתר הפעולה יכול למנוע את הקשירה.

למשל: PABA (para-aminobenzoic acid) הוא חומר מוצא לבניית חומצה פולית (folic acid), ויטמין מקבוצת B הנחוץ, בין השאר, לבניית חומצות גרעין בחיידקים. אנטיביוטיקה ש"אתר הפעולה" שלה הן מולקולות PABA נקשרת למולקולות אלה ומונעת בכך בניית חומצות גרעין.

יש חיידקים שמייצרים חומצות גרעין במסלול מטבולי שאינו כולל PABA וכך אינם נפגעים מסוג זה של אנטיביוטיקה.



▪ הוצאת האנטיביוטיקה ע"י משאבות.

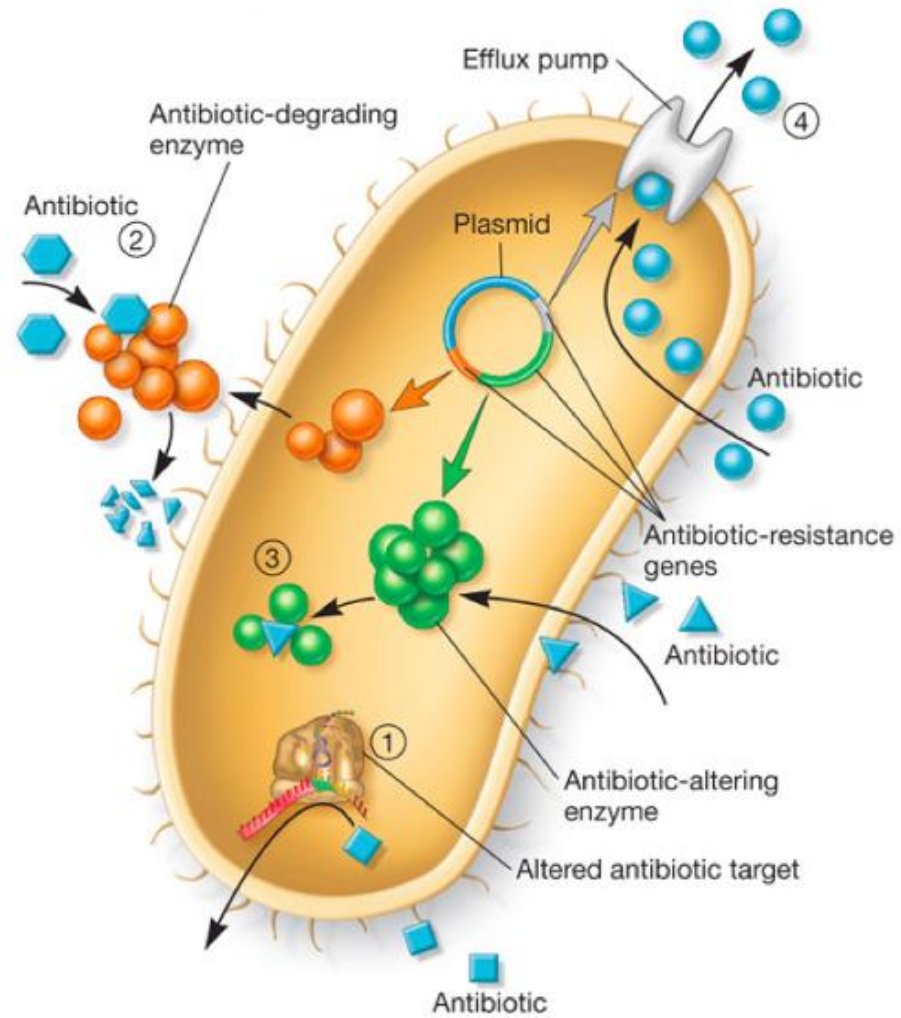
משאבות בקרום התא מוציאות את מולקולות החומר האנטיביוטי מהציטופלזמה אל מחוץ לתא בהעברה פעילה, תוך השקעת אנרגיה.

בקרום התא של חיידקים ישנן "משאבות שטיפה" שמוציאות חומרים רעילים מתא החיידק אל הסביבה החיצונית. מוטציה בגן המקודד למשאבות יכולה לייעל את הוצאת חומר/ים אנטיביוטיים. מוטציה הגורמת לביטוי יתר של הגן המקודד למשאבות היא המוטציה הנפוצה בחיידקים העמידים לקבוצות שונות של אנטיביוטיקה.

COLD? FLU?
TAKE CARE
NOT ANTIBIOTICS



Summary of resistance mechanisms





נגיפים Viruses

יצורים הבנויים ממעטפת חלבונית, קפסיד capsid, ובתוכה חומצת גרעין, DNA או RNA.
רוב הנגיפים עטופים גם במעטפת שומנית.

מיון הנגיפים האנימליים למשפחות וסוגים נעשה על פי:

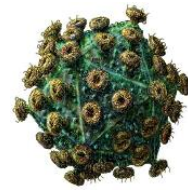
- 1 סוג חומצת הגרעין.
- 2 הצורה של המעטפת החלבונית, הקפסיד.
- 3 הימצאות מעטפת שומנית העוטפת את הקפסיד.

נגיפים הם טפילים מוחלטים; אין להם חילוף חומרים; הם מתרבים רק לאחר שחדרו לתא מסוג מסוים – לכל סוג נגיף תא אליו הוא חודר.

גודלם נע בין 0.03-0.3 מיקרון, קטנים פי 3-5 מחיידקים ופי 30-50 מתאים אוקריוטיים.



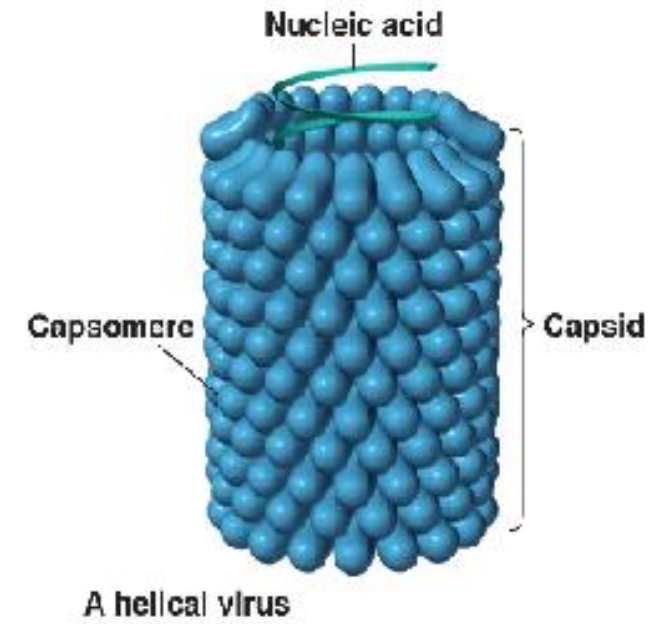
נגיף פוליו
0.03μ
(גודל של ריבזום)



HIV
0.1μ



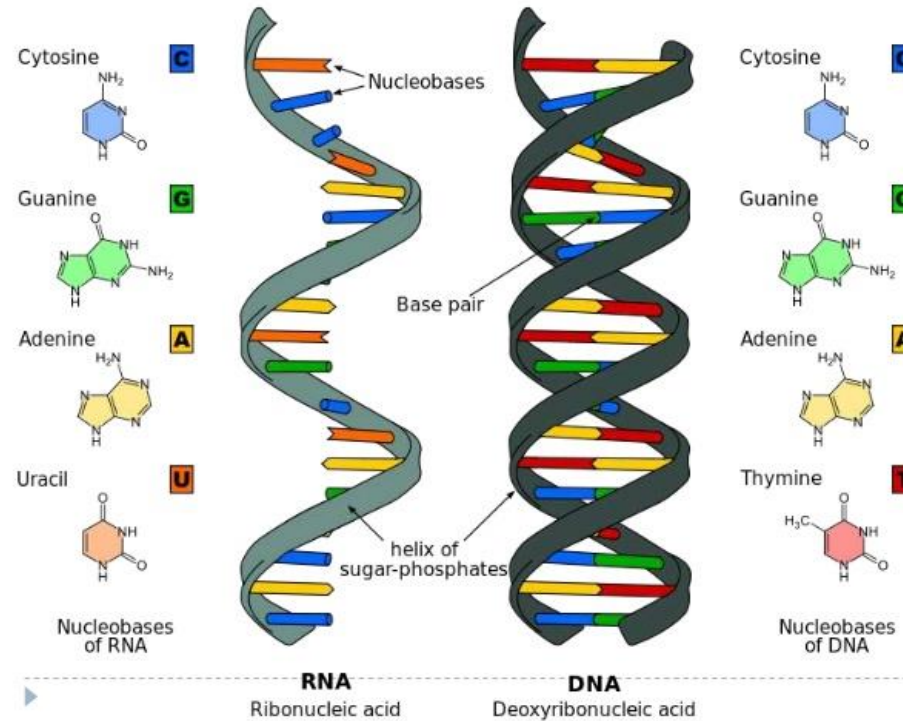
בקטריופאז'
0.2μ



נגיף מוזאיקת הטבק
0.3μ

חומצת הגרעין

חומצת הגרעין של הנגיף, כמו בכל יצור חי, מקודדת את המידע התורשתי לייצור כל החלבונים שלו. המידע התורשתי של כל היצורים החיים מקודד בחומצת גרעין מסוג DNA, שהיא מולקולה דו-גדילית. בנגיפים, המידע התורשתי מקודד ב- DNA או ב- RNA, שכל אחת מהן יכולה להיות חד גדילית או דו גדילית. הנגיפים נחלקים לנגיפי DNA ולנגיפי RNA לפי סוג חומצת הגרעין שהם מכילים.



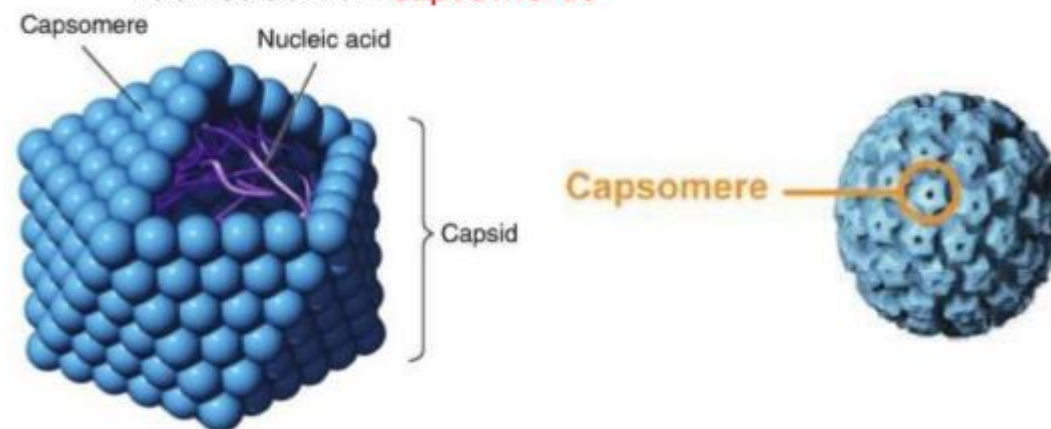
הקפסיד

מעטפת חלבונית שבתוכה ארוזה חומצת הגרעין.

לקפסיד של רוב הנגיפים האנימליים יש צורה של כדור או של גוף בעל 20 פאות.

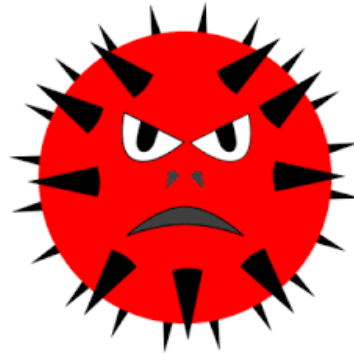
Capsid = protein coat that encloses and protects the nucleic acid of a virus

- Accounts for most of the viral mass
- Composed of single or multiple proteins
 - Each subunit = **capsomeres**



הקפסיד מגן על חומצת הגרעין של הנגיף מפני פירוק על ידי אנזימים. בנוסף לכך, ישנם אתרים על שטח הפנים שלו שמצמידים את הנגיף אל קולטנים על פני השטח של התא המאכסן. בסוגים מסוימים של נגיפים, ישנם בקפסיד חלבונים המסייעים לנגיף לחדור מבעד לקרום התא.

בנגיפים רבים הקפסיד מכיל, בנוסף לחומצת הגרעין, גם אנזימים אחדים משתתפים בתהליך ההתרבות של הנגיף בתא המאכסן. למשל: ברטרווירוסים retroviruses ישנו אנזים המתעתק לאחור reverse transcriptase.

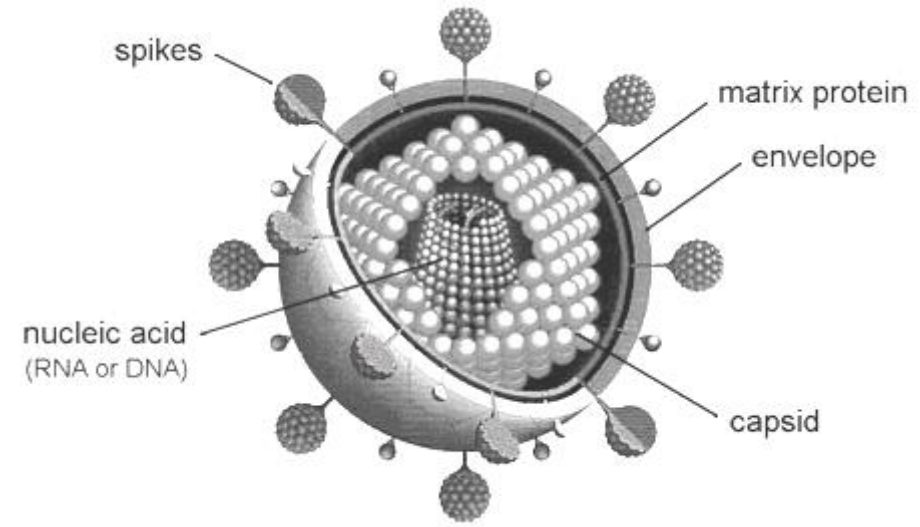


המעטפת השומנית

לרוב הנגיפים האנימליים יש, בנוסף לחומצת הגרעין והקפסיד, גם מעטפת הבנויה משכבה שומנית כפולה ומחלבונים, בדומה לקרום של תאים. בנגיפים שיש להם מעטפת, נגיפים עטופים, המעטפת מקנה את צורתם החיצונית. בנגיפים חסרי מעטפת, נגיפים ערומים, הקפסיד מקנה את צורתם.

רבים מחלבוני המעטפת הם גליקופרוטאינים, חלבונים שלהם רכיב סוכרי. הרכיבים הסוכריים פונים כלפי חוץ המעטפת ומהווים אתרי קישור לתאים המודבקים.

לנגיפים מסוימים יש זיזים הבולטים מן המעטפת, הבנויים מצבר קטן של גליקופרוטאינים. הגליקופרוטאינים הם האנטיגנים העיקריים של הנגיף הרכיבים המזוהים על ידי מערכת החיסון.



התרבות של נגיפים

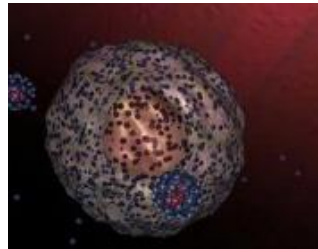
נגיפים מתרבים רק בתוך תאים חיים תוך ניצול המערכות והמשאבים של תאים אלו כדי ליצור העתקים של עצמם. בפעולתם זאת הנגיפים מגייסים את מרכיבי התא עד כדי הרס התא וגורמים בכך נזק ומחלות במאכסן.

שלב 1 - קשירה של הנגיף לתא המאכסן

נגיף מזהה תא מאכסן באמצעות התאמה בין גליקופרוטאינים על פני השטח של הנגיף לבין קולטנים על פני קרום התא המאכסן. כל סוג של נגיף יכול לתקוף רק תאים שמערכת הזיהוי שלו מזהה. יש נגיפים המזהים רק סוג אחד של תאים, כמו נגיפי החצבת המזהים רק תאים של אדם. נגיף הכלבת תוקף את רוב היונקים.

זיהום נגיפי מוגבל בדרך כלל לרקמות מסוימות. נגיפים הגורמים להצטננות תוקפים רק תאים המרפדים את החלקים העליונים של צינור הנשימה, ונגיף האיידס נקשר לקולטנים הנמצאים רק בסוג מסוים של תאי דם לבנים.

מספר הקולטנים שעל קרום התא נע בין 500 ל - 500,000, כלומר לתא אנימלי יכולים להקשר מספר עצום של נגיפים.

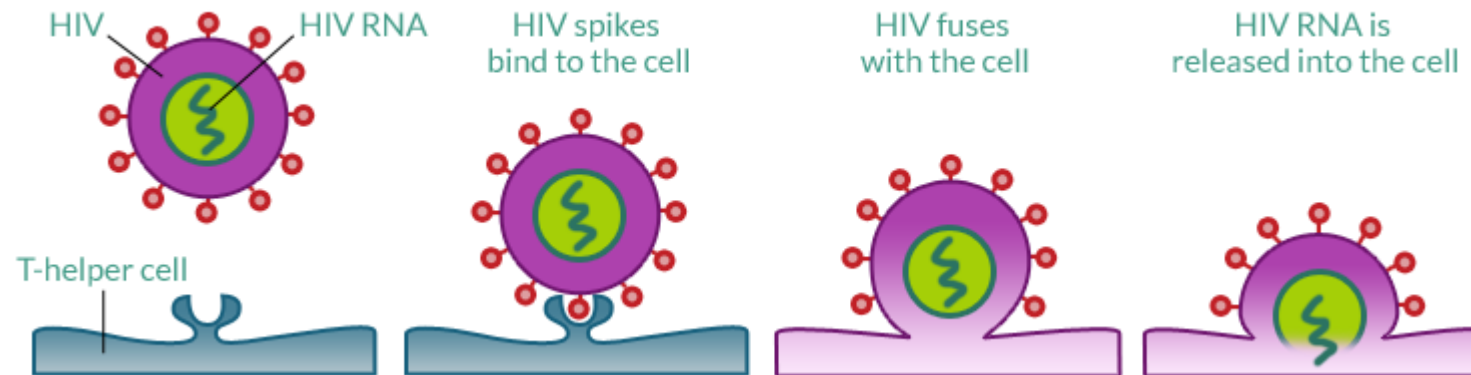


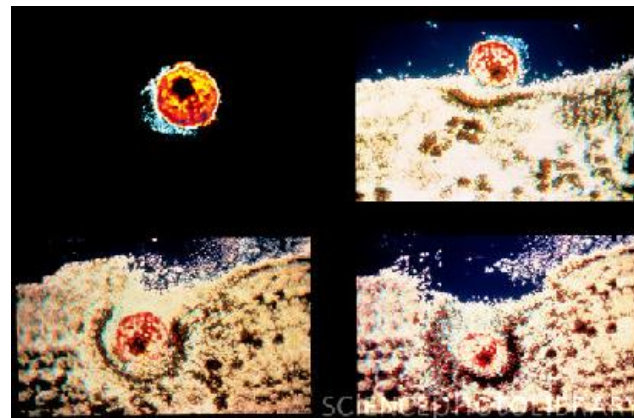
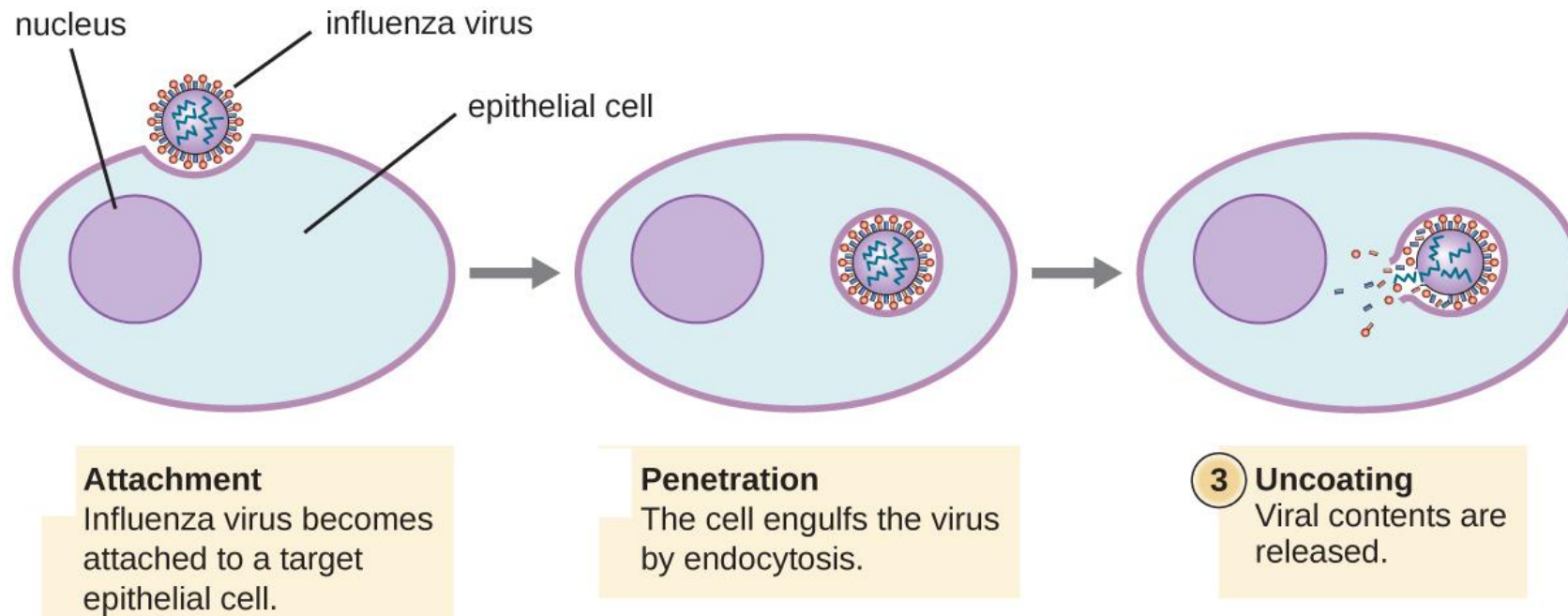
שלב 2 - חדירת מרכיבים של הנגיף לתא המאכסן

על מנת שחומצת הגרעין של הנגיף תוכל לשכפל את עצמה, עליה להיות חשופה. לשם כך יש צורך להשיל את הקפסיד, ואם יש מעטפת, גם את המעטפת.

נגיפים אנימליים חודרים בשלמותם אל התא, וחומצת הגרעין משתחררת מהם במהלך החדירה או אחריה.

ישנן שתי שיטות של חדירת נגיף אנימלי לתא: אנדוציטוזה או איחוי בין מעטפת הנגיף לבין קרום התא.





שלב 3 - ייצור מרכיבי הנגיף על ידי התא המאכסן

לאחר שחומצת הגרעין הנגיפית השתחררה מהמעטפות שסביבה, מתחיל הייצור של מרכיבי הנגיפים הצאצאים,

שהם: חומצת גרעין, קפסיד חלבוני ומעטפת, במידה ויש.

תהליך ייצורם נעשה בשלושה שלבים:

❖ שכפול הגנום הנגיפי

❖ תעתוק הגנים הנגיפיים

❖ ייצור חלבוני הנגיף

לנגיפים דרושים אנזימים לשכפול חומצת הגרעין הנגיפית, לתעתוק חומצת הגרעין הנגיפית ל - RNA שליח ולתרגום ה - RNA השליח לחלבונים.

חלק מהנגיפים מנצלים אנזימים של התא המאכסן.

ישנם נגיפים שנחוצים להם אנזימים ייחודיים לנגיפים, נגיפים שהחומר התורשתי שלהם הוא RNA או ssDNA, DNA חד-גדילי, שאינם מצויים בתא המאכסן. האנזימים הנגיפיים, הנחוצים בשלבים המוקדמים של מחזור ההתרבות, מיובאים לתא בתוך הקפסיד. הם נמצאים בצורה לא פעילה, ומופעלים רק לאחר השלת הקפסיד. האנזימים הדרושים בשלבים המאוחרים יותר של מחזור ההתרבות מיוצרים בתא המאכסן על פי מידע גנטי בחומצת הגרעין של הנגיף.

שלב 4 - הרכבת מרכיבי הנגיף והבשלתו

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

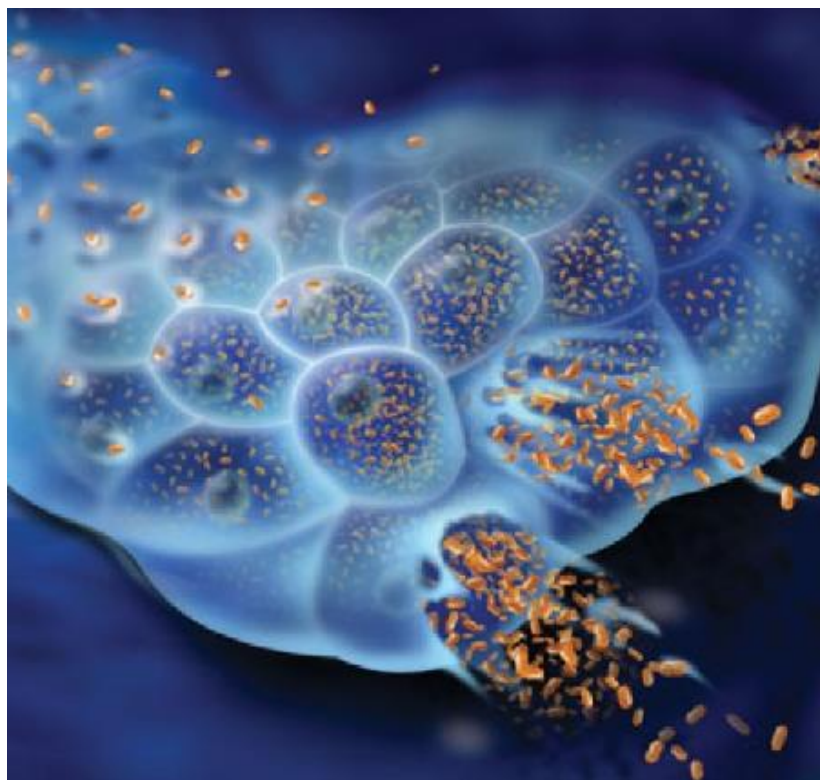
שלב 5 - יציאת נגיפים מהתא

שלב שחרור הצאצאים מן התא המאכסן שונה בנגיפים הערומים ובנגיפים העטופים.

הרכבת הנגיפים הערומים והבשלתם מתרחשת בציטופלסמה או בגרעין. שחרורם מן התא מלווה בהרס התא. נגיפים אלה יכולים, מיד עם סיום ההרכבה וההבשלה, להדביק תאים נוספים. התא המאכסן נהרס, והנגיפים משתחררים ויכולים לעבור לתא אחר.

בנגיפים העטופים, השלב האחרון בהבשלה נעשה תוך כדי שחרורם, בהנצה, מן התא המאכסן. הנגיפים נקשרים אל אזורים בקרום התא ויוצאים מן התא בהנצה תוך כדי התעטפות בקרום. השחרור בדרך ההנצה אינו מלווה בהכרח בהרס התא המאכסן.

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



שכפול ותעתוק הגנום הנגיפי שונה בסוגים שונים של נגיפים בהתאם לחומצת הגרעין שלהם. על פי צורת שכפול הגנום הנגיפי ועל פי הדרך בה נבנה ה - RNA שליח, הנגיפים מסווגים לשבע קבוצות, מהן נכיר שתיים: נגיפי DNA דו גדיליים ונגיפי RNA מסוג רטרו וירוס.



התרבות נגיפי DNA

כמעט בכל נגיפי ה- DNA ה- DNA הוא דו גדילי, כמו זה של התא המאכסן, ולכן הם יכולים לנצל את האנזימים של התא המאכסן לשכפול ה- DNA הנגיפי ולתעתוק הגנים הנגיפיים ל- RNA שליח. לאחר השלת הקפסיד חודר ה- DNA הנגיפי לגרעין התא. בגרעין נמצאים אנזימי השכפול והתעתוק של התא. ה- DNA הנגיפי עובר שכפול ותעתוק בגרעין התא. בתהליך השכפול נוצרים, מכל מולקולת DNA נגיפי, מאות עד אלפי עותקים של DNA נגיפי. בתהליך התעתוק נוצרות מולקולות RNA שליח שיוצאת מהגרעין ועוברת לריבוזומים, בהם נעשה תהליך התרגום, בנייה של חלבוני הנגיף - חלבוני הקפסיד וחלבוני המעטפת.

בגוף האדם (ובגופם של כל בע"ח) רוב התאים נמצאים בשלב G1 של מחזור התא. שכפול ה- DNA התאי נעשה כאשר התא מתכוון לחלוקה, בשלב S של מחזור התא.

כדי להתגבר על הבעיה, קיימים בנגיפי DNA רבים מנגנונים שונים המפעילים את מערכת הכפלת ה- DNA בתא המאכסן. נגיפי ה- DNA משנים את המטבוליזם של התא המאכסן על ידי הפעלת מסלולים שמאלצים את התא להיכנס לשלב השכפול, שלב S במחזור חיי התא.

עם נגיפי ה- DNA נמנים נגיפי הרפס מסוגים שונים הגורמים לאבעבועות רוח בילדים, לשלבקת חוגרת במבוגרים, ולשלפוחיות בשפתיים או באברי הרבייה.



נגיפים במצב לטנטי

לא כל הנגיפים עוברים שכפול ותעתוק מיד לאחר חדירתם לתא. יש נגיפים שמחדירים את החומר התורשתי שלהם לתא והגנום הנגיפי נשאר בתא בצורה רדומה, לטנטית (latent).

בנגיפים מסוג רטרו וירוסים ה- DNA הנגיפי משתלב בכרומוזום של התא המאכסן. DNA נגיפי המשולב בכרומוזום התא נקרא פרו וירוס. הפרו וירוס מוכפל יחד עם כרומוזומי התא המאכסן. מצב זה יכול להמשך זמן קצר או ארוך, עד מספר שנים.

בתנאים מסויימים כמו שינוי בטמפרטורה או ב- pH ובעיקר - מסיבות לא ידועות, יכול ה- DNA של הנגיף להינתק מכרומוזום התא המאכסן ולעבור לשלב פעיל. בשלב זה נוצרים נגיפים חדשים המשתחררים מהתא ואז מתפרצת המחלה.

אדם שבגופו נגיפים במצב לטנטי הוא נשא של הנגיף. כיוון שלא נוצרים נגיפים חדשים בגוף, הנשא אינו חולה במחלה אבל הוא יכול להדביק אדם אחר בנגיף הרדום.

הלטנטיות היא מנגנון מילוט משוכלל, שמאפשר לנגיפים להתחמק מהשמדה מוחלטת על ידי מערכת החיסון, ולהישאר בגוף לאחר ההדבקה בצורה לטנטית לתמיד.

יש נגיפים לטנטים שאינם משלבים את ה - DNA שלהם בגנום התא. נגיפי הרפס למשל, הגורמים לפצעים בזוויות הפה, חודרים לתאי עצב ונודדים לאורך הנוירון עד לגוף תא העצב. ה - DNA שלהם נשאר בתא כחלקיק DNA עצמאי הנקרא אפיזום.

נשאים של נגיפי הרפס במצב לטנטי אינם סובלים מהפצעים בפה. טמפרטורה קיצונית, טראומה, לחץ רגשי, ומערכת חיסון מוחלשת גורמים לאפיזום לנדוד חזרה לאורך תא העצב ולעבור שכפול בתאי האפיתל. בשלב זה התסמינים של מחלת ההרפס באים לידי ביטוי. מסיבה זו כאשר נשא של נגיף ההרפס חולה במחלה כלשהי הגורמת לעלייה בטמפרטורת הגוף, מופיעים הפצעים בזוויות הפה. כאשר האדם מבריא וטמפרטורת גופו יורדת, הנגיפים שוב עוברים למצב רדום, והפצעים נעלמים.

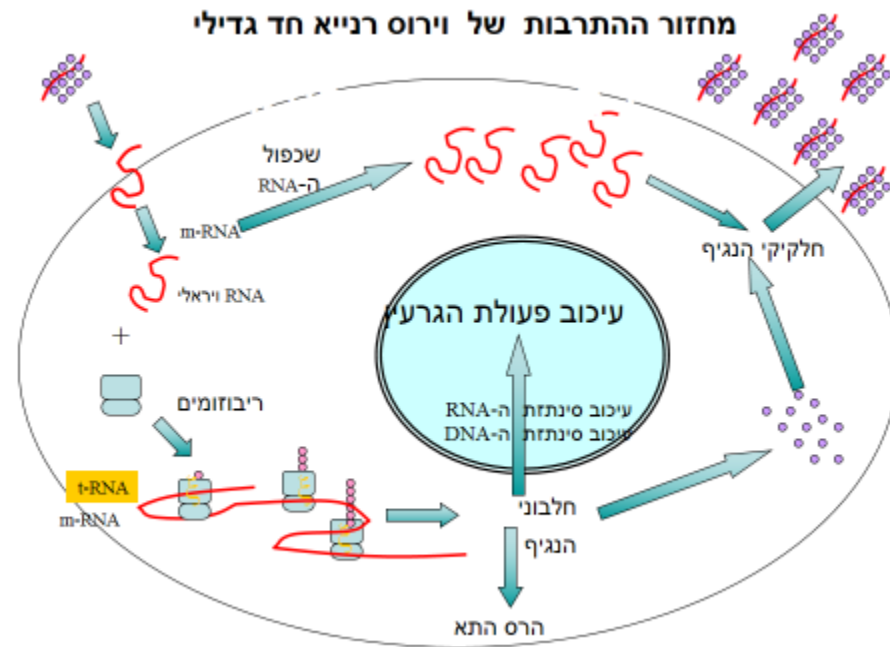


התרבות נגיפי RNA

נגיפי ה- RNA לא יכולים לנצל את אנזימי השכפול והתעתוק של התא המאכסן כמו נגיפי ה- DNA. תהליכי השכפול והתעתוק נעשים בציטופלסמה של התא המאכסן בעזרת אנזימים של הנגיף. חלק מהאנזימים מגיעים לתא המאכסן כשהם ארוזים בתוך הקפסיד ומשתחררים בציטופלסמה ביחד עם מולקולת ה- RNA וחלקם נוצרים בציטופלסמה מיד לאחר חדירת הנגיף, על פי המידע הגנטי במולקולת ה- RNA הנגיפית. נגיפי ה- RNA מסוגלים להתרבות במהירות משום שהתאים המאכסנים, גם אלו שאינם מתחלקים, מייצרים RNA, ולכן מכילים ריכוזים גבוהים של חומרי גלם הנחוצים לנגיפים.

על נגיפי ה- RNA נמנים נגיף הפוליו, הגורם לשיתוק ילדים, נגיפים הגורמים להצטננות והנגיף הגורם לדלקת כבד זיהומית מסוג הפטיטיס A .

מחזור ההתרבות של וירוס רנייא חד גדילי



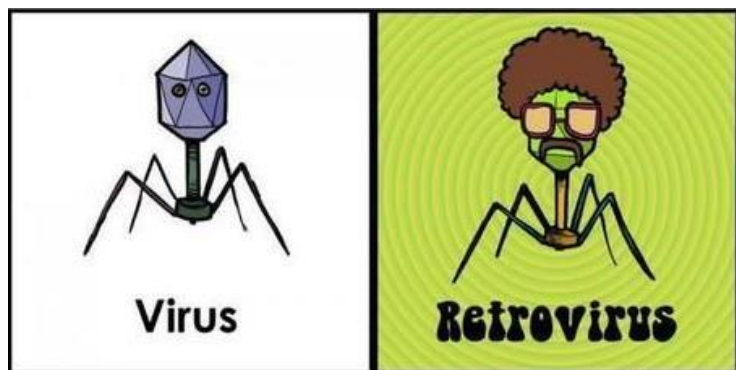
התרבות רטרו וירוסים (נגיף HIV)

רטרו וירוסים הם קבוצה של נגיפי RNA שמתעתקים ל – DNA, מתעתקים לאחר, באמצעות אנזים ייחודי reverse transcriptase .

הנגיף הידוע ביותר מסוג הרטרו וירוס הוא ה - HIV (Human Immunodeficiency Virus) הגורם למחלת האיידס Acquired Immuno Deficiency Syndrome.

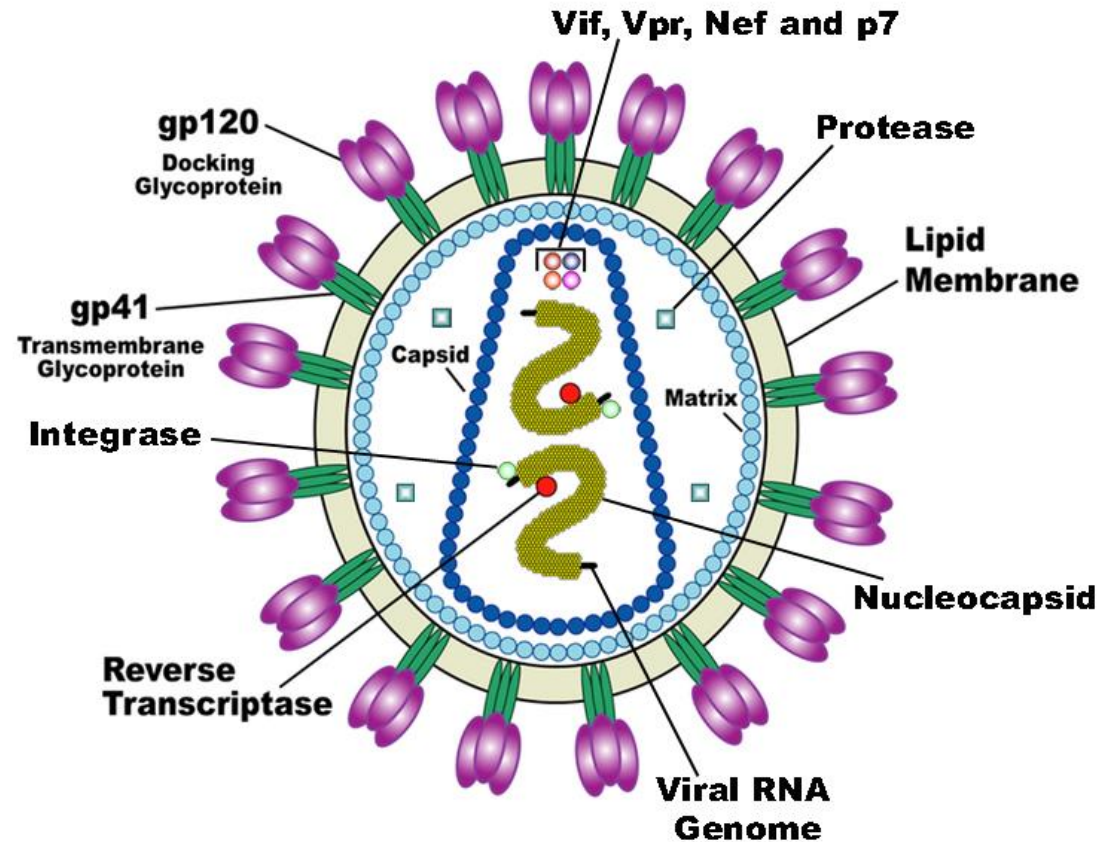
המעטפת החיצונית של נגיף ה - HIV מכילה חלבונים המזהים את הקולטן CD4, הנמצא על פני קרום התא בסוגים אחדים של תאי מערכת החיסון ובעיקר בתאי הדם הלבנים מסוג T helper (T מסייעים).

HIV גורם לכשל חיסוני על ידי הרס של לימפוציטים מסוג תאי T מסייעים.

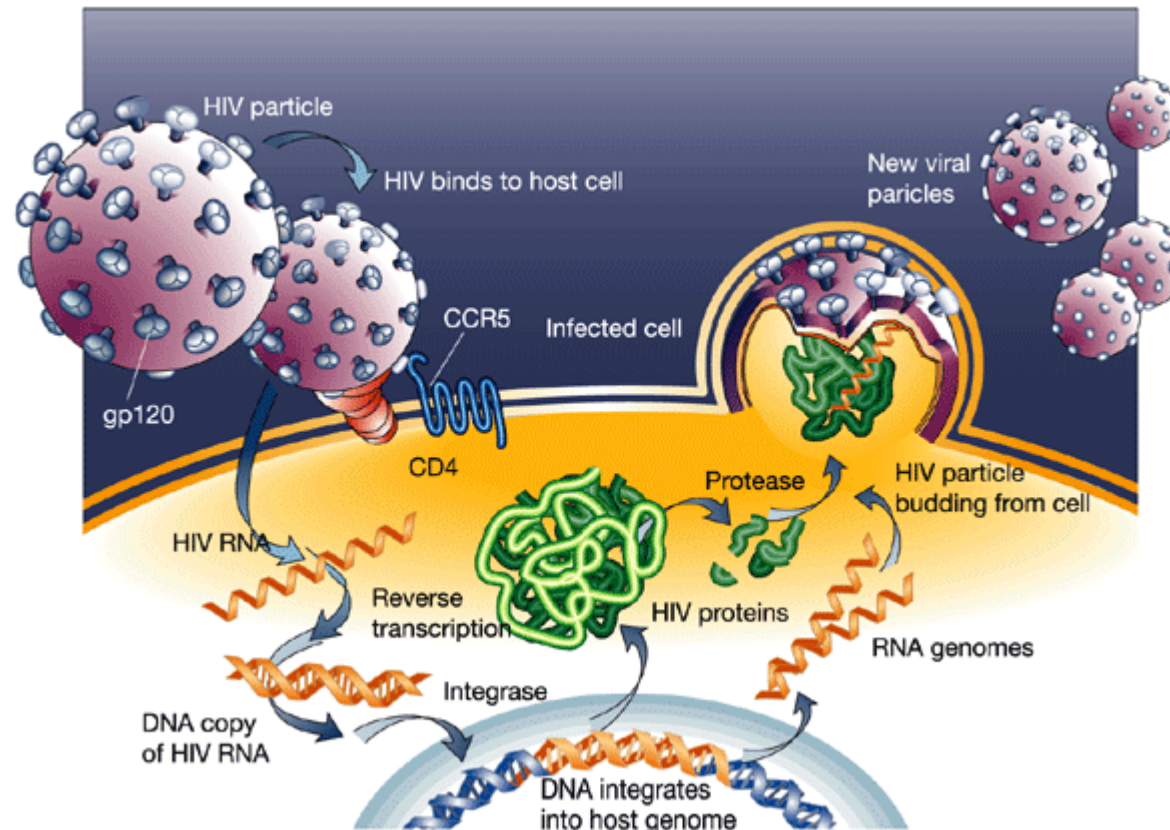


בתוך מעטפת הנגיף יש קפסיד שמכיל שני עותקים זהים של RNA ושלושה אנזימים:

- רברס טרנסקריפטאז reverse transcriptase שאחראי על תעתוק לאחר של ה-RNA ל-DNA.
- אינטגרז integrase שמכניס את ה-DNA הנגיפי, לאחר ייצורו, ל-DNA של התא המאכסן.
- פרוטאז protease שמבקע חלבונים ארוכים של הנגיף.



כשנגיף האיידס חודר למערכת הדם הוא מזהה את הקולטן CD4 על פני הקרום של תאי T מסייעים ונקשר אליו בעזרת הגליקופרוטאין gp120 הנמצא על פני המעטפת החיצונית שלו. בעקבות הקשירה לקולטן CD4 חל שינוי במבנה הגליקופרוטאין והוא נקשר לקולטן נוסף מסוג CCR5. קשירה לקולטן CCR5 גורמת להצמדות מעטפת הנגיף לקרום התא ולאיחוי שלהן. בעקבות האיחוי נוצר פתח בקרום התא דרכו חודר הקפסיד אל תוך התא. מולקולות ה- RNA ושלושת האנזימים הדרושים לשכפול הנגיף: רברס טרנסקריפטאז, אינטגרז ופרוטאז משתחררים מהקפסיד אל ציטופלסמת התא.

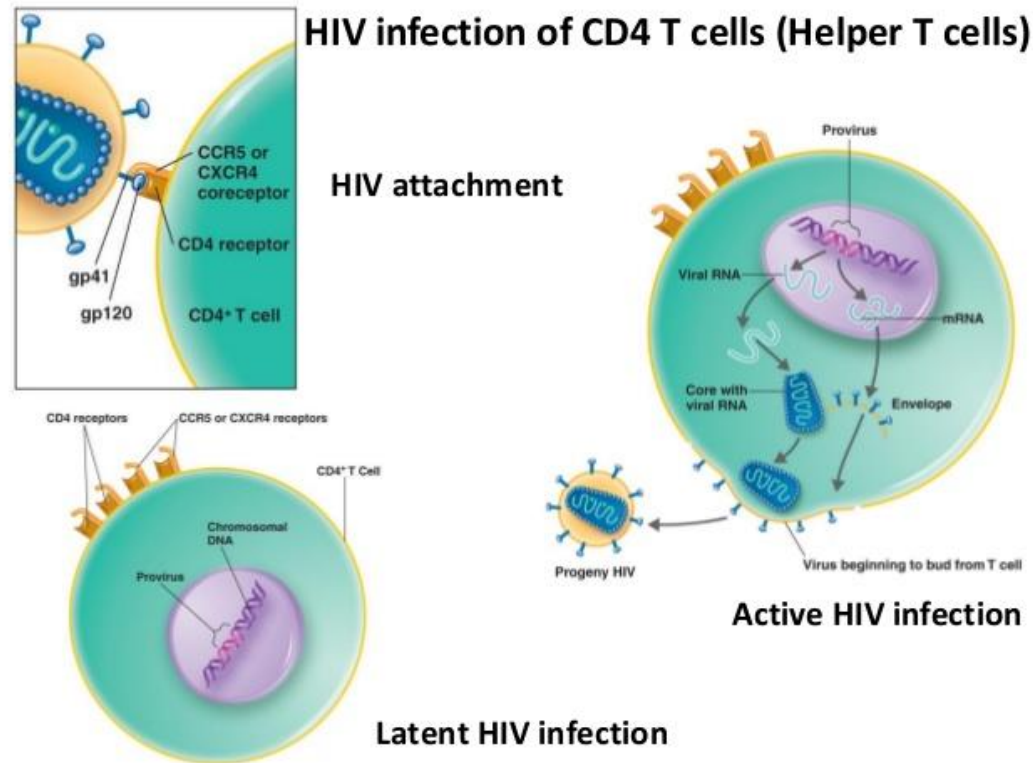


על מנת שהגנום הנגיפי יוכל להשתלב בגנום של התא המאכסן, עליו להפוך לגנום מסוג DNA. בנגיפי RNA מסוג רטרו וירוס, מולקולת ה- RNA הנגיפית (שהיא חד גדילית) מתועתקת למולקולת DNA דו גדילית. נבנית מולקולת DNA על פי תבנית ה- RNA בתהליך של תעתוק לאחור, מכאן שם האנזים - המתעתק לאחור reverse transcriptase.

ה- reverse transcriptase יוצר גדיל DNA על גבי ה- RNA הנגיפי, אחר כך מפרק את ה- RNA ובונה גדיל DNA משלים.

ה- DNA הנגיפי שנוצר, ביחד עם האנזים אינטגרז, חודרים לגרעין התא. האינטגרז משלב את ה- DNA הנגיפי ב- DNA של התא. ה- DNA הנגיפי המשולב נקרא פרו וירוס, קדם נגיף.

לאחר השתלבות הפרו וירוס ב - DNA של התא, הנגיף נכנס לשלב לטנטי, שלב תרדמה.
ה - DNA הנגיפי (= הפרו וירוס) משתכפל בכל פעם שה - DNA התאי משתכפל, בכל פעם שהתא מתחלק.
מספר הפרו וירוסים גדל אך לא נוצרים נגיפים חדשים.
הנגיף יכול להישאר במצב רדום, לטנטי, למשך שנים. במצב זה הנגיף אינו גורם למחלה. האדם הוא נשא של המחלה, אינו סובל מתסמינים של מחלת האיידס, אולם יכול להדביק אנשים אחרים.



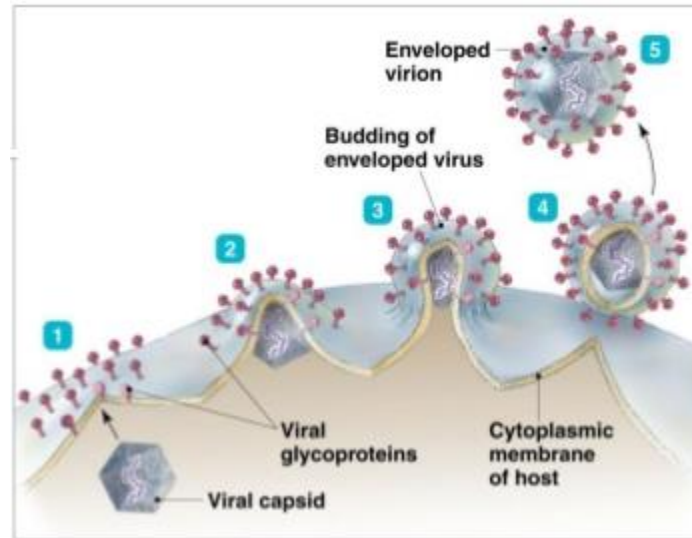
בעקבות גירויים שונים, שאינם ברורים עדיין, מתחילים הפרו וירוסים להתרבות בתוך התא. הגנים הנגיפיים של הפרו וירוס עוברים תעתוק (על ידי האנזים RNA פולימראז של התא המאכסן) למולקולות RNA המשמשות גם כ - RNA שליח וגם כ - RNA גנומי של הצאצאים. מולקולות ה - RNA שנוצרו יוצאות מגרעין התא לציטופלסמה.



בציטופלסמה, הנגיף מנצל את מנגנון התרגום של התא - הריבוזומים והאנזימים התאיים, כדי לייצר את חלבוני המבנה ושלשת האנזימים הנגיפיים. (ה - RNA שליח הכולל בסך הכל תשעה גנים, שעוברים תרגום לתשעה חלבונים).

שני גדילי RNA ואנזימי הנגיף שנוצרו בציטופלסמה מתקבצים סמוך לקרום התא. חלבוני המבנה מתאספים סביבם ויוצרים את הקפסיד של הנגיף.

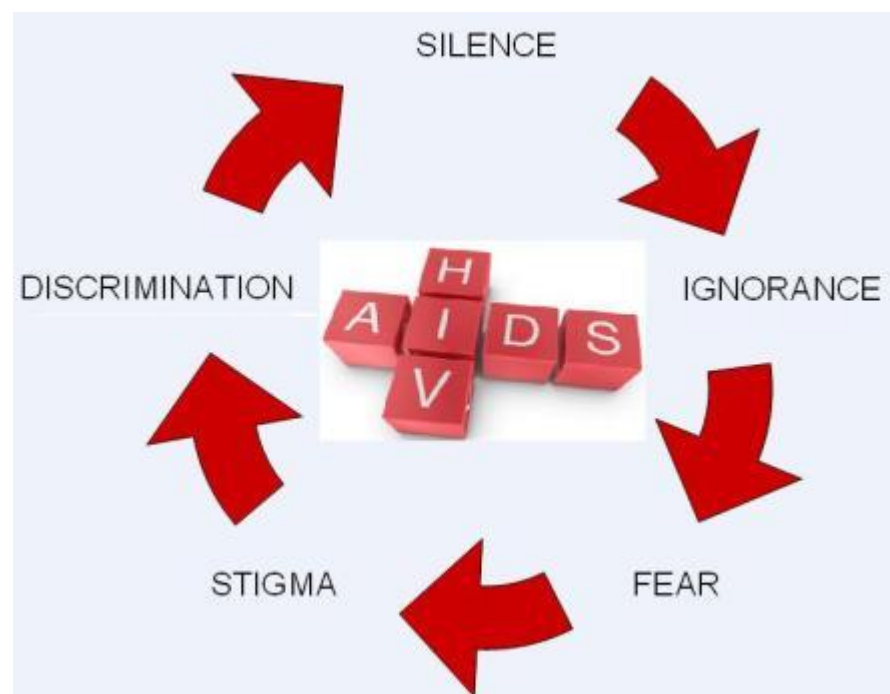
הקפסיד יוצא מהתא בתהליך הנצה ומתעטף בדרכו החוצה במעטפת שמקורה בקרום תא המאכסן. הנגיפים העטופים יוצאים מהתא המאכסן כנגיפים ראשוניים, עדיין לא בשלים ולא מדבקים. חלבוני המבנה שנוצרים במהלך התרגום בתא המאכסן נוצרים כמולקולת חלבון ארוכה המכילה חלבונים אחדים מחוברים זה לזה. בתהליך ההבשלה מולקולת החלבון הארוכה עוברת חיתוך לחלבונים הבונים את הנגיף. חיתוך זה נעשה על ידי האנזים הנגיפי פרוטאז. בסוף תהליך ההבשלה הנגיפים מסוגלים להדביק תאים נוספים.



נגיף בודד יכול ליצור כ- 2000 נגיפי איידס בתוך לימפוציט T מסייע אחד. הנגיפים הצאצאים נודדים עם זרם הדם וחודרים לתאי T מסייעים נוספים.

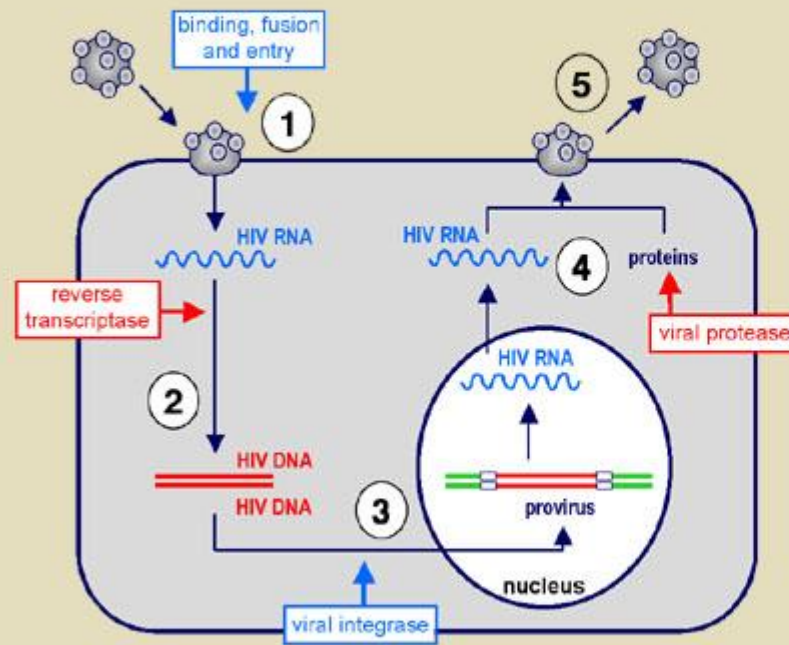
התא ממנו יצאו הנגיפים נהרס. הרס תאי T המסייעים מוריד משמעותית את מספרם, ויוצר כשל בכל הפעילויות של מערכת החיסון – כשל חיסוני נרכש.

נגיף ה- HIV משתכפל גם במונוציטים, במקרופאגים ובתאים דנדריטיים, אך בדרך כלל אינו גורם למותם. תאים אלו מהווים מעין מאגר של נגיפים.



HIV Life Cycle

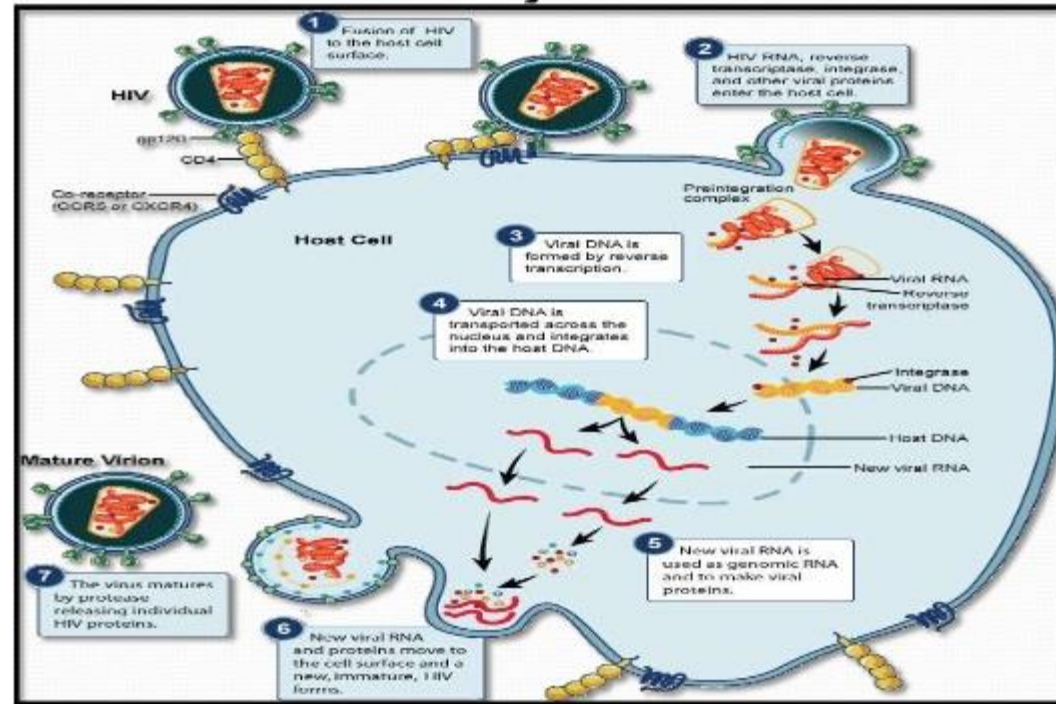
AIDS is caused by HIV....



1. HIV binds, fuses to immune system cells, releases its RNA
2. HIV RNA converted to HIV DNA during reverse transcription
3. Viral DNA enters host cell nucleus and is integrated into host cell chromosomal DNA
4. HIV RNA is made and viral protease processes proteins for viral assembly
5. Newly made HIV buds from the cell and is ready to infect other cells

T-cell is now an HIV production factory

HIV Life Cycle



ההדבקה בנגיף האיידס היא רק במגע ישיר של נוזל גוף של אדם נגוע: דם, נוזל זרע, ריריות ובכלל זה רירית הנרתיק, עם דם.

הנגיפים יכולים לעבור מאדם נגוע באיידס לאדם בריא:

- **במגע מיני לא מוגן, במידה ויש שריטה / חתך באברי המין.**
- **במחט מזרק לא מחוטאת.**
- **מגע עם דם כשיש שריטה / חתך בעור.**
- **עירוי דם נגוע.**

נגיף ה – HIV רגיש לתנאי הסביבה ומתפרק במהירות ביובש, בחום ובאור.

ריפוי מחלות נגיפיות

ריפוי מחלות נגיפיות הוא בעייתי כי קשה למצוא תרופה שתפגע רק בנגיפים, ולא בתאים שמאכסנים אותם.

ישנו טיפול מקומי, בטיפות או במשחה, בחומרים הפוגעים בתאים שמתחלקים. הנזק לאדם זניח והתרבות הנגיפים נפגעת.

טיפול המעכב שלבים שונים בהתפתחות הנגיף ניתן בבליעה רק במקרים בהם הסיכון בפעילות הנגיף עולה על הנזק שייגרם לגוף מהתרופה, למשל במחלת האיידס.

בתא נגוע ע"י נגיפים:

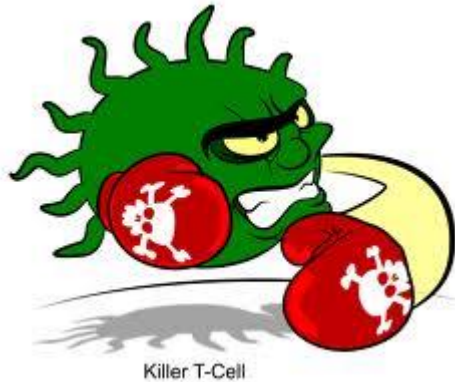
❖ **זיהוי DNA זר ופירוקו ע"י אנזימי התא.**

❖ **ייצור אינטרפרון interferon ע"י תאים מודבקים בנגיפים והפרשתו אל מחוץ לתא. האינטרפרון עובר בדיפוזיה לתאים השכנים ומעורר בהם ייצור חלבון המונע התרבות נגיפים. (ישנם מספר סוגים של אינטרפרונים).**

בנוסף לכך, מערכת החיסון מתמודדת עם זיהום נגיפי באמצעות:

❖ **לימפוציטים מסוג T cyt תאים ציטוטוקסיים (תאי הרג, T killer), מזהים תאים שהותקפו ע"י נגיפים והורגים אותם.**

❖ **לימפוציטים מסוג B מייצרים נוגדנים ספציפיים הנקשרים אל הנגיפים ומנטרלים את פעולתם.**



ניתן למנוע מחלות נגיפיות מסוימות ע"י מתן חיסון נגדן. תרכיב החיסון כולל נגיפים חיים (מוחלשים!) או נגיפים מתים. בעקבות החשיפה לנגיפים שבתרכיב החיסון נוצרים נוגדנים נגד נגיפים אלה. בזכות הזיכרון החיסוני של מערכת החיסון נוגדנים אלה ייווצרו בכל מקרה של חדירה חוזרת של נגיפים מסוג זה.



מעט הרחבה בנושא איידס:

איידס התגלה ב – 1980 בארה"ב.

התגלתה מחלה חדשה, לא מוכרת, בקרב גברים צעירים הומוסקסואליים שהתבטאה בחום, חולשה, נפיחות של קשרי הלימפה, שלשולים, איבוד משקל מהיר ומגוון מחלות שלא נראו קודם אצל אנשים צעירים: דלקת ריאות, סרקומה ע"ש קאפוסי.

המחלה "נולדה" באפריקה.

רופאים בפריז ובבריסל, שטיפלו בחולים ממרכז אפריקה, הבחינו בדמיון הרב בין הסימפטומים של המטופלים שלהם (אפריקאים עשירים שבאו לקבל טיפול באירופה ואירופאיים שעבדו במרכז אפריקה) לבין תיאור הסימנים הקליניים של איידס בקרב החולים האמריקאים.

קבוצת חוקרים מאירופה ומארה"ב יצאה לזאיר ולרואנדה ואח"כ לקניה ושמעו מהתושבים על הקוף הירוק שחי בלהקות שתוקפות בנשיכות את החקלאים בשדות.



מקור מחלת האיידס כנראה בקוף הירוק, שחי במרכז אפריקה.

כריתת יערות כדי לפנות שטחים למגורים ולחקלאות צמצמו את שטח המחיה של הקופים, וכן קרבו את בני האדם אל מקום מחיית הקופים. הקופים הפכו תוקפניים יותר, כנראה בגלל צמצום שטח המחיה וכמות המזון, ונשכו את החקלאים שהחלו לעבוד בסמוך אליהם. בנוסף לכך תושבי האזור נוהגים לאכול את מוחם של הקופים כשאינו מבושל וכן להשתמש בדמם של הקופים לטכסים שבטיים.

מדמם של הקופים בודד "נגיף הקוף הירוק" שלא גרם לקופים אלה נזק אך כשהודבקו בו זנים אחרים של קופים הם פיתחו תופעות מאוד דומות לאיידס.

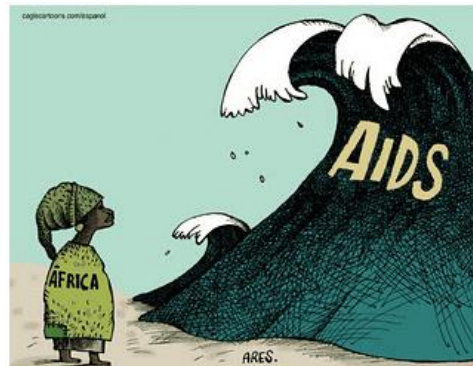


מחקר של מנות דם וזרע שנשמרו 20 ו- 30 שנה בהקפאה, במעבדות שונות בארה"ב, נמצא שנגיף ה- HIV לא היה קיים בארה"ב לפני אמצע שנות השבעים. באפריקה, לעומת זאת, יש עדויות להמצאות הנגיף ב- 1959.

מדוע לא אובחנה המחלה ע"י הרופאים המקומיים?

- ❖ באפריקה מקרים של זיהומים חוזרים הם מרובים ושכיחים. מצב הבריאות של אוכלוסייה זו ירוד, שלשולים כרוניים ואובדן משקל מהיר מאפיינים הרבה מצבי תחלואה.
- ❖ המחשבה שתופעות אלו נובעות מחוסר תזונה מתאימה ולא בשל מחלה חדשה הייתה סבירה.
- ❖ פגיעתו הראשונה של הנגיף הייתה בכפרים מבודדים באפריקה. רק כשהחלה תנועה של אוכלוסייה מהכפרים אל הערים והנגיף פגע בריכוזי אוכלוסייה בערים הובן שמדובר במחלה חדשה.

בארה"ב, כשהחלו אנשים צעירים ובריאים למות מגורם בלתי ידוע, הדבר משך תשומת לב מיידית.



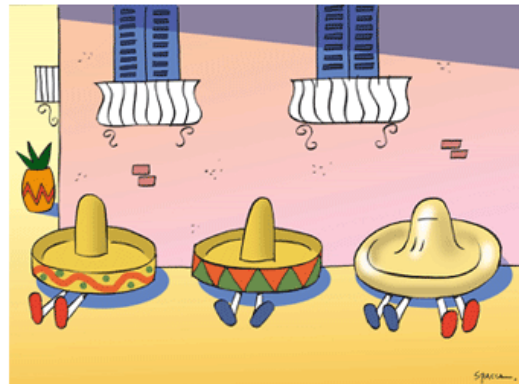
נכון להיום אין תרופה לאיידס ואין חיסון נגדו.

ישנן תרופות המעכבות את התרבות הנגיף, כגון AZT שמעכב reverse transcriptase.

הדרך היחידה לא לחלות באיידס היא להימנע מהידבקות במחלה.



✓ להשתמש בקונדום בכל מגע מיני עם בן -זוג שאין וודאות שאינו חולה או נשא של איידס.





✓ שימוש במזרקים חד-פעמיים חדשים או במזרקים מעוקרים.

✓ שימוש בכפפות חד-פעמיות בטיפול באנשים.

✓ לקבל עירוי דם רק במקומות בהם מנות הדם נבדקות לנגיף HIV.



✓ לחולים ולנשאים – לנהל אורח חיים אחראי, ליידע בני זוג, להשתמש תמיד בקונדום, לא לתרום דם.



