

כשחיידיקים הולכים לישון

Orit Gefen*, Nathalie Q. Balaban

מכון רקח לפיסיקה, האוניברסיטה העברית בירושלים

כשאומרים "חיידיקים" חושבים על יצורים חיים קטנטנים, על מחלות ועל גוף האדם. ובאופן כללי – מתכוונים ל"ביולוגיה". לכן אנשים מופתעים בדרך כלל לגלות שגם פיזיקאים, כמונו, חוקרים חיידיקים. פיזיקה היא המדע שמנסה לתאר את העולם בצורה מדויקת בעזרת המתמטיקה וללמוד על תופעות שונות על-ידי ניתוח כמותי, כלומר – מדידות מדויקות. לכן לגישה הפיזיקלית יש מה לתרום גם לתחומים שנראים לא קשורים לפיזיקה. ננסה לספר כאן על חיידיקים, על המלחמה בחיידיקים גורמי-מחלה ועל אסטרטגיה מעניינת שחיידיקים פיתחו כדי לשרוד במלחמה הזו, כפי שהגישה הפיזיקלית עזרה לנו להבין.

כיצד חיידיקים בוחרים להתרבות או ללכת לישון?

חיידיקים הם יצורים מאוד קטנים, שנמצאים סביבנו, בתוכנו ובעצם כמעט בכל מקום. הם כל כך קטנים עד שאי אפשר לראות אותם בעין, אבל ההשפעה שלהם יכולה להיות גדולה ומורגשת. למשל: חיידיקים שנמצאים במעי שלנו מסייעים לנו לעכל חומרים שונים, חיידיקים שחוזרים למזון שלנו יכולים לקלקל אותו וחלק מהחיידיקים שנכנסים לגוף שלנו, עלולים לגרום למחלות ובהם אנחנו רוצים להילחם.

סוקרים צעירים

OHR
TORAH
STONE,
AMIRIM
PROGRAM
גיל: 12-13

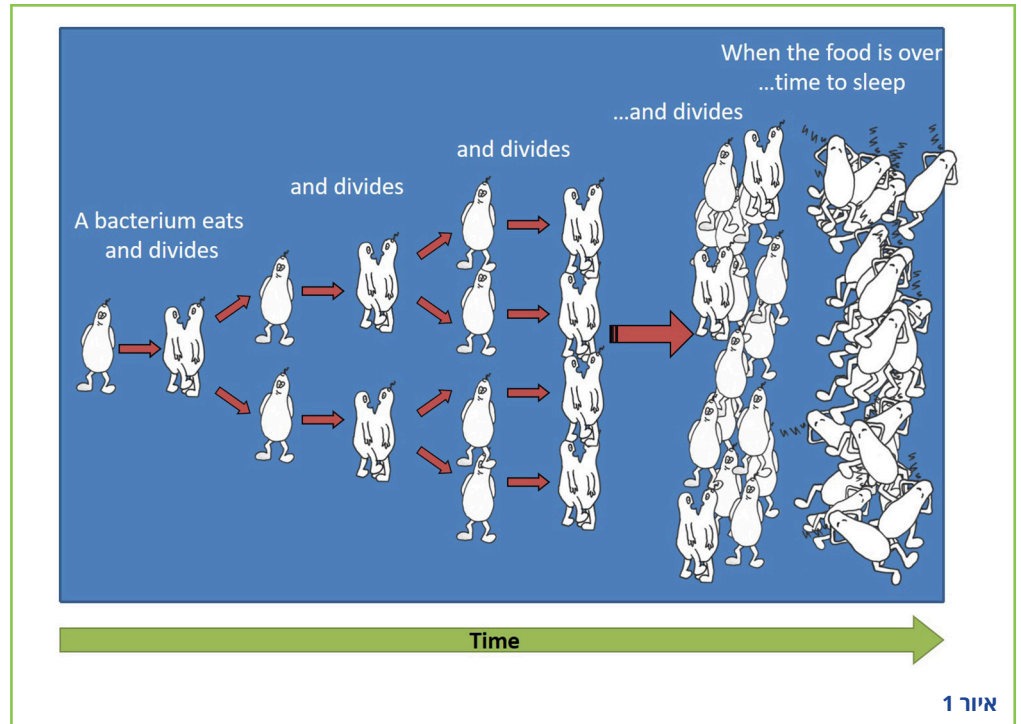


חיידיקים

יצורים קטנים מאוד, שלא ניתן לראות בעין. החיידיקים מתרבים על-ידי חלוקה. רובם לא מזיקים לאדם, אך חלק מהם יכולים לחולל מחלות.

איור 1

גידול מערכי של חיידיקים. בתהליך של חלוקת תא, חיידיק אחד מתחלק לשני חיידיקים זהים, שני חיידיקים אלה אוכלים ומתחלקים לארבעה חיידיקים, ארבעת החיידיקים מתחלקים לשמונה, וכן הלאה. בסופו של דבר המזון נגמר והחיידיקים הופכים רדומים.



כדי לספר איך מנסים להילחם באוכלוסייה של מיליארדי חיידיקים, צריך ראשית להבין איך הם רבים כל כך, כאשר הכל מתחיל מחיידיק אחד שחוזר לגוף. כשחיידיק נמצא במקום בו יש לו מזון, למשל בתוך גוף של אדם או של בעל חיים, הוא אוכל ומתרבה על-ידי חלוקה: חיידיק מתחלק לשני חיידיקים זהים, שני החיידיקים אוכלים ומתחלקים לארבעה, הארבעה לשמונה וכן הלאה (איור 1 מדגים את הגידול, חיידיקים אמתיים לא נראים כך ותוכלו לראות אותם בהמשך באיור 4), כך שמספר החיידיקים גדל בקצב מהיר מאוד המכונה "מְעֶרְיָכִי". בסופו של דבר תמיד המזון הזמין לאכילה נגמר ואז החיידיקים נכנסים למצב דומה לשינה, בו הם מנסים לבזבז כמה שפחות אנרגיה כדי לשמור על האפשרות שלהם לחזור להתחלק כאשר יגיע שוב מזון לסביבה. המצב החסכוני הזה נקרא בלועזית "מצב סטציונרי", כלומר "מצב עמיד", אנחנו נקרא לו תרדמת ואת החיידיקים שנמצאים בתרדמת נכנה "רדומים". כשמזון חדש, למשל סוכר, מגיע לסביבה שבה נמצא חיידיק רדום, החיידיק מתנהג כמעט כמו ילד רדום שצריך לקום בבוקר, כלומר לוקח לו קצת זמן עד שהוא מפעיל מחדש את המערכות החיוניות לחלוקה, שהוא "כיבה" כדי לחסוך באנרגיה בשלב הרדום. בסוף השלב הזה הוא ער מספיק ומוכן להתחיל לאכול ולהתחלק.

אנטיביוטיקה

חומר המשמש כתרופה נגד חיידיקים ומתוכנן לפגוע בהם באופן בררני.

בררני (סלקטיבי)

פועל באופן ספציפי. אנטיביוטיקה היא חומר בררני מכיוון שהיא פועל ספציפית כנגד חיידיקים, אך לא פוגעת בתאי הגוף שבתוכו הם נמצאים.

לפעמים עדיף להיות עצלן

כשחוזרים לגוף חיידיקים גורמי-מחלות, צריך להילחם נגדם: מערכת החיסון המופלאה שלנו מצליחה לרוב לחסל את החיידיקים המסוכנים בעצמה, אבל יש מקרים בהם מערכת החיסון לא מצליחה לבד ואז אנחנו חולים ונעזרים באנטיביוטיקה. חומרים אנטיביוטיים הם חומרים הפוגעים בחיידיקים באופן בררני (סְלֵקְטִיבִי), כלומר- אנטיביוטיקה היא חומר שאמור לפגוע בחיידיקים ולהרוג אותם, אך בו זמנית לא לפגוע בתאים חיים אחרים שהיא פוגשת- תאי הגוף.

מכיוון שהמערכות המשמשות את החיידיק להתרבות על-ידי חלוקה שונות מאוד ממערכות שקיימות בגוף האדם, רבים מהחומרים האנטיביוטיים מכוונים לפגוע במנגנון החלוקה וכך האנטיביוטיקה היא "ספציפית" - פוגעת באופן בררני בחיידיקים.

קורה לפעמים שאנחנו חולים, מקבלים אנטיביוטיקה ומבריאים, אבל אחרי כמה ימים אנחנו מרגישים שוב לא טוב ובבדיקה מתגלה שחלינו מחדש באותה מחלה. בשביל להבין איך המחלה חוזרת אחרי הטיפול, לפעמים אפילו יותר מפעם אחת, עשינו ניסוי שנקרא "ניסוי מבחנה" (מכונה בלועזית "*in vitro*") - הסתכלנו על חיידיקים מחוץ לגוף של אדם או בעל חיים, בשביל להבין איך הם מתנהגים וכך אולי להבין בהמשך מה קורה בתוך הגוף ("*in vivo*"). נתנו לחיידיקים מזון וראינו שהם מתחלקים ומתרבים ואז הוספנו את החומר האנטיביוטי שנמצא בתוך התרופה לחיידיקים שגדלו במבחנה, כלומר, טיפלו בהם בעזרת אנטיביוטיקה. על כל מה שקרה הסתכלנו בעזרת מיקרוסקופ.

בניסוי הזה ובניסויים נוספים גילינו דבר מעניין ומפתיע: שחלק קטן מהחיידיקים נשארים רדומים גם כאשר רוב החיידיקים גדלים. זאת אומרת שכאשר נתנו לחיידיקים מזון ויצרנו תנאים טובים ומתאימים להתרבות של אוכלוסיית החיידיקים, רוב החיידיקים הרדומים התעוררו והתחילו, כצפוי, לאכול ולהתחלק. אולם מספר מאוד מאוד קטן מהם נשאר רדום. החיידיקים הרדומים האלה מתעוררים הרבה אחרי כל שאר החיידיקים ואם האוכל עוד לא נגמר, הם מתחילים לאכול ולהתרבות באופן רגיל, כמו כל אלה שהתעוררו מוקדם יותר [1].

איך לדעתכם זה עזר לנו להבין את החזרה של המחלה אחרי שהטיפול האנטיביוטי הסתיים?

זוכרים שכתבנו שאנטיביוטיקה היא בררנית ופוגעת רק בחיידיקים ולא בגוף? ושלכן הרבה סוגי אנטיביוטיקה פוגעים במנגנון החלוקה. לפי זה, אם יש חיידיק רדום בזמן שמגיעה האנטיביוטיקה מה יקרה לו? הוא לא מנסה להתחלק ולכן הוא לא יפגע. כלומר, אם חיידיק נשאר במצב רדום הוא יצליח לשרוד את הטיפול האנטיביוטי. באיור 2 ניתן לראות חיידיקים רדומים שמתעוררים ומתחילים להתחלק אחרי שמזון חדש הגיע לסביבה. אם אנטיביוטיקה מגיעה לסביבה, היא הורגת את כל המתחלקים ורק חיידיקים שנשארו רדומים מצליחים לשרוד.

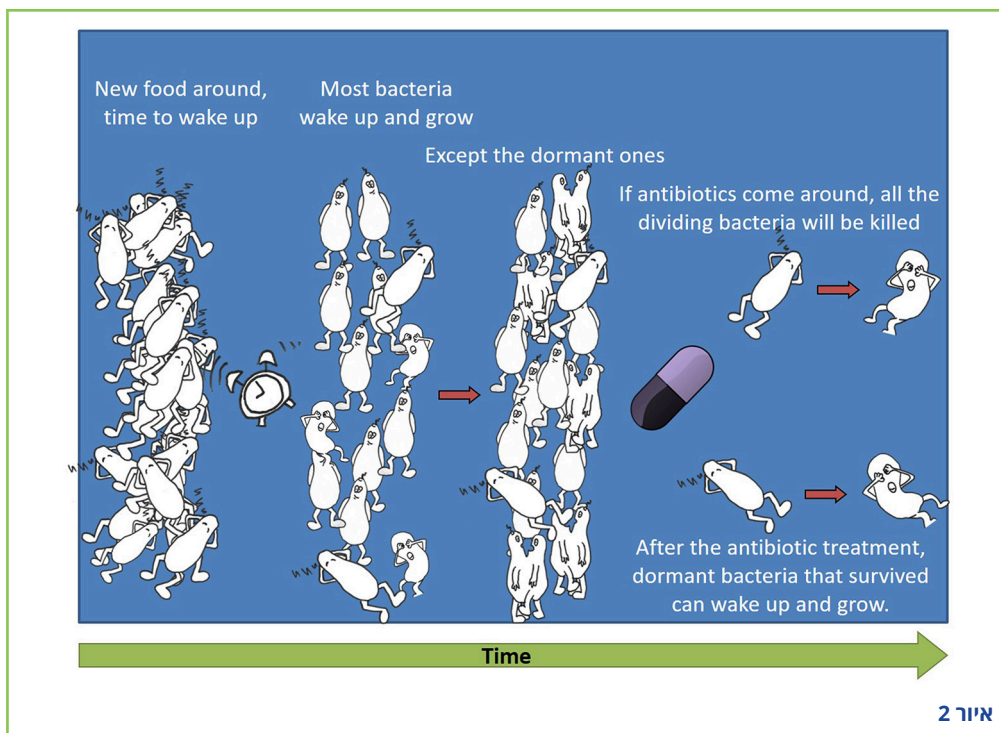
אם אנחנו חולים ולוקחים אנטיביוטיקה, כל חיידיק שמנסה להתחלק - מת. אבל אם נשארים קצת חיידיקים רדומים כאלה, שישנים הרבה זמן ולא מתעוררים במהלך כל ימי הטיפול, הם שורדים. אם חיידיק כזה ששרד יתעורר ויתחיל להתחלק, אחרי שהטיפול האנטיביוטי הסתיים, המחלה עלולה לחזור.

מתקן ייחודי למעקב אחר חיידיקים תוך כדי טיפול אנטיביוטי

בשביל לגלות את מנגנון השרידות הזה של החיידיקים בנינו מערכת מיוחדת המכונה מערכת "מיקרוֹפְּלוֹאִידִית" ומורכבת משלוש שכבות שקופות (מתוארות באיור 3): שכבה ראשונה של תעלות ברוחב מיקרוסקופי, בהן ניתן לשים את החיידיקים בתחילת הניסוי. השכבה השנייה היא מעין קרום דק (המכונה מִמְבְּרָנָה) שיש בו המון חורים קטנטנים, כמו במסננת. הקרום הזה מונח מעל החיידיקים וכולא אותם מתחתיו - החורים יותר קטנים מהחיידיקים ולכן הם

איור 2

חיידקים רדומים שורדים טיפול אנטיביוטי. חלק מהחיידקים הרדומים מתעוררים ומתחילים להתחלק אחרי שמגיע מזון חדש לסביבה. אם אנטיביוטיקה מגיעה לסביבה, היא הורגת את כל החיידקים המתחלקים ורק חיידקים רדומים שורדים.



איור 2

לא יכולים לצאת וכלואים מתחת השכבה המסננת הזו. בשכבה השלישית יש תעלות שבהן ניתן להזרים נוזלים. במהלך הניסוי אפשר להחליף את הנוזל שמוזרם בתעלות וכך לשנות את סביבתם של החיידקים הכלואים במערכת המיקרופלואידית הזו.

אינקובטור

תא שניתן לשלוט על התנאים בתוכו. ניתן לגדל חיידקים באינקובטור בעל טמפרטורה מתאימה. באינקובטורים מסוימים ניתן לשלוט גם על הלחות ועל תנאים נוספים.

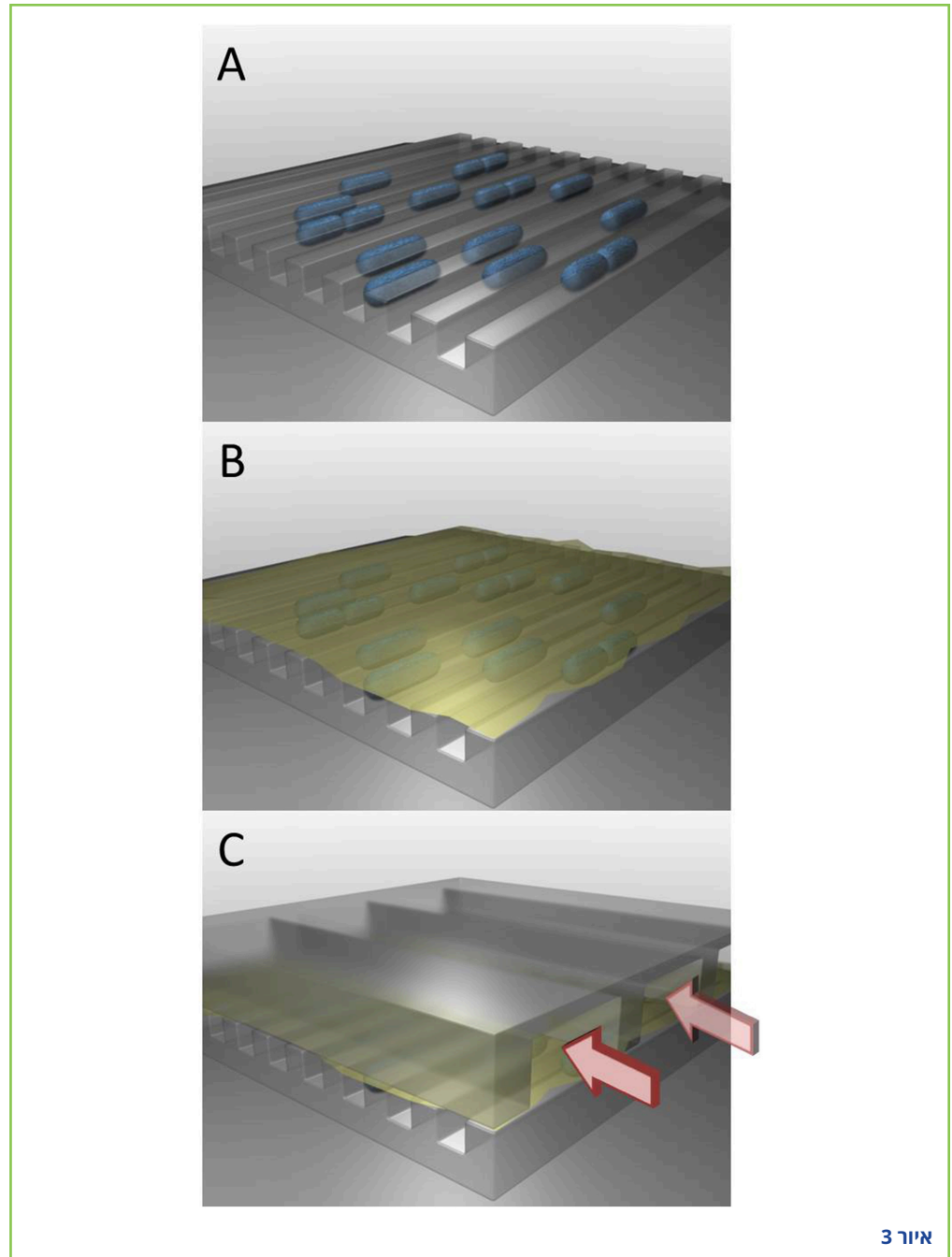
את כל המערכת הזו שמנו במיקרוסקופ שנמצא בתוך **אינקובטור**, הטמפרטורה בו היתה 37 מעלות צלזיוס, כמו בתוך גוף האדם, המיקרוסקופ מחובר למחשב וכך אפשר לצלם את החיידקים ולעקוב אחריהם לאורך זמן. בתחילת הניסוי (איור 4A) הזרמנו נוזל שמכיל מזון לחיידקים, חלקיקי המזון עברו דרך החורים הקטנטנים, החיידקים התעוררו והתחילו לגדול (איורים 4B ו-4C). אחר כך החלפנו את הנוזל והזרמנו נוזל חדש, שהכיל גם מזון וגם אנטיביוטיקה. החיידקים המתחלקים מתו וגם כל חיידק רדום, שהתעורר במהלך השלב הזה, מת כתוצאה מהטיפול האנטיביוטי (איורים 4D ו-4E). בשלב האחרון, כדי לדמות את סוף הטיפול האנטיביוטי, החזרנו את הנוזל שמכיל מזון בלבד וראינו שמבין החיידקים שהיו רדומים ושרדו את כל תקופת הטיפול, יש כאלה שהצליחו להתעורר, להתחלק וליצור אוכלוסייה חדשה של חיידקים (איורים 4F-H).

הבנת האסטרטגיה שעוזרת לחיידקים לשרוד

מעניין לנסות להבין את הסיבות להתנהגות הזו של החיידקים. כל החיידקים בניסוי (ובדרך כלל גם בזיהום שיש בגוף) הם צאצאים של חיידק אחד ראשון ולכן הם מאוד מאוד דומים. אם כולם זהים גנטית וגם היו כל הזמן באותם תנאים ולמרות זאת ההתנהגות שלהם שונה, כנראה יש לזה סיבה טובה. מכיוון שחיידק רוצה שיהיו לו כמה שיותר צאצאים, זאת אומרת להתחלק כמה שיותר פעמים, היינו מנחשים שכשהתנאים טובים, כל החיידקים יתעוררו מיד ויתחילו להתחלק. אבל גילינו שבפועל אוכלוסיית החיידקים כולה מורכבת מקבוצה גדולה של חיידקים

איור 3

מערכת מיקרו־פולואידית לגילוי מנגנון השרידות של חייזקים. (A) השכבה הראשונה של המערכת מכילה תעלות דקיקות, בתוכן מניחים את החייזקים (מופיעים באיור (B) בכחול) בתחילת הניסוי. (B) השכבה השנייה במערכת היא ממברנה (מופיעה באיור בצהוב) – מסננת דקה ושקופה – שמכסה את החייזקים וכולאת אותם בתעלות (C) השכבה השלישית של המערכת מכילה תעלות נוספות, גדולות יותר, דרכן נוזלים יכולים לזרום (הזרימה בכיוון החיצים). נוזלים אלה יכולים לעבור דרך הממברנה ולהגיע לחייזקים. כך ניתן לשנות את התנאים לחייזקים, הכלואים בתעלות שבשכבה (A).



איור 3

מצב עקה

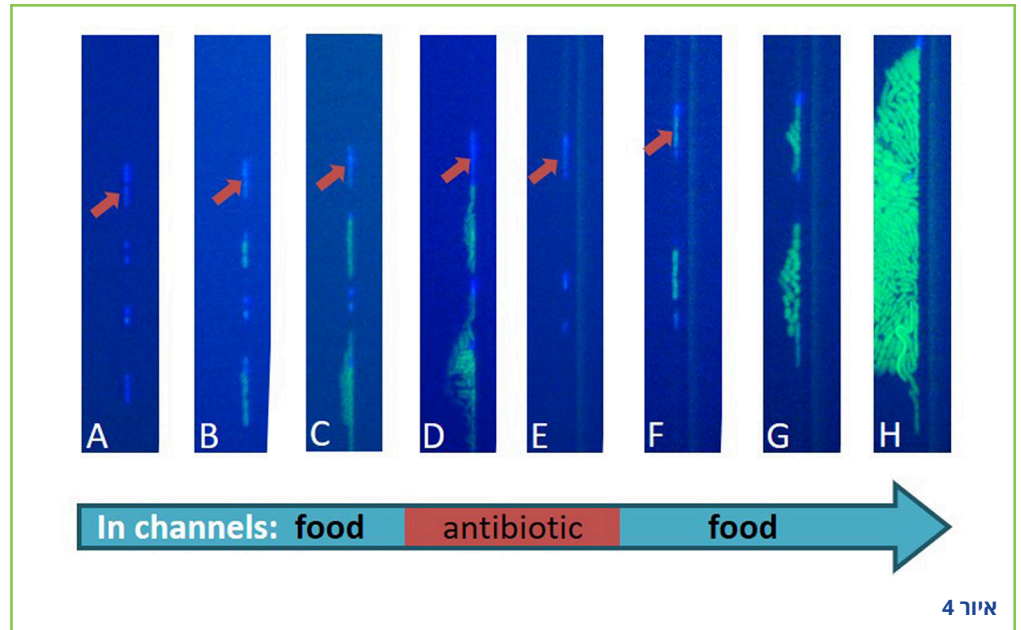
מצב בעל תנאים קשים. חייזקים במצב עקה נמצאים בתנאים בהם הם עלולים להיפגע בקלות (דוגמאות למצבי עקה עבור חייזקי-טמפרטורה גבוהה מדי, חומציות רבה, נוכחות אנטיביוטיקה).

ערים, פעילים ומתחלקים ומקבוצה קטנה של חייזקים רדומים. כדי להבין למה, נחשוב מה היתרון של כל אחד מהמצבים. את היתרון של חייזק מתחלק על פני רדום כבר ציינו- יהיו לו יותר צאצאים. אבל מה היתרון של חייזק רדום על פני מתחלק? הניסוי שתיארנו למעלה מדגים את היתרון של חייזק רדום- כשיש אנטיביוטיקה, חייזקים רדומים ישרדו, בעוד המתחלקים ימותו. מסתבר שבטבע יש עוד מצבי "עקה" (מצבים קשים מסוגים שונים שהחייזק צריך להתמודד איתם) בהם לחייזק רדום יש סיכוי גבוה יותר לשרוד.

אז מסתבר מכל זה, שלאוכלוסיית חייזקים יש אסטרטגיה טובה שמאפשרת גם לשרוד לאורך זמן וגם להתרבות ככל האפשר – רוב החייזקים באוכלוסייה גדלים ומתחלקים, מיעוט קטן

איור 4

צילום של חיידיקים במהלך הניסוי שתיארנו. החיידיקים נראים בצבע תכלת בתחילת הניסוי וכאשר הם מתחלקים הם מוצגים בצבע ירקרק, לחיידיקים צורה מעט מוארכת והם נפרדים זה מזה. (A) שורה של חיידיקים בתוך התעלות המיקרופלואידיות. (B,C) אוכל מוזרם בתעלות וחלק מהחיידיקים מתחילים לגדול ולהתחלק. ניתן לראות חיידיקים שנשארים רדומים (כמו זה שמסומן בחץ). (D,E) אנטיביוטיקה מוזרמת והורגת את כל החיידיקים המתחלקים. היחידים ששורדים הם אלה שהיו רדומים כל זמן הטיפול. (F) לאחר הזרמת האנטיביוטיקה חלק מהחיידיקים הרדומים מתחילים להתעורר ולהתחלק. (G,H) אוכלוסיית חיידיקים חדשה נוצרה מחיידיקים שהיו רדומים ושרדו את כל הטיפול האנטיביוטי.



איור 4

נשאר רדום ומהווה מעין "עתודה", אם יהיו תנאים שיהרגו את החיידיקים המתחלקים, למשל חשיפה לאנטיביוטיקה, המיעוט הרדום יתעורר וכך אוכלוסיית החיידיקים תשקם את עצמה כשהתנאים ישתפרו.

בעזרת מודלים פיזיקליים חישבנו והראינו שמספר החיידיקים שנשארים רדומים באוכלוסייה שלמה מתאים לתנאים שבהם החיידיקים רגילים לחיות – אם כל הזמן התנאים היו טובים, לא היה צורך בחיידיקים רדומים. אם רוב הזמן המצב קשה ויש סיכוי גבוה למות, היה עדיף שיהיו הרבה חיידיקים רדומים ושישנו זמן רב ויתעוררו לעיתים רחוקות [2]. אחוז החיידיקים הרדומים באוכלוסייה רגילה של חיידיקים בטבע, מתאים למצב שבו רוב הזמן התנאים טובים ומאפשרים גידול, מפני שמצבי עקה קיצוניים (כמו אנטיביוטיקה) קורים לעיתים רחוקות, כך שעדיף לכל החיידיקים להתחלק ולשמור רק אחוז קטן רדום כ"עתודה" לשעת חירום. כדי לבדוק את המודל הזה, עשינו ניסויים נוספים במעבדה – יצרנו "סביבות חיים" שונות עם תנאים משתנים וראינו שאוכלוסיות החיידיקים משתנות ושכל אוכלוסייה אחוז הרדומים מתאים בסופו של התהליך לתנאים בהם היא חיה. אוכלוסיית חיידיקים שנחשפה לאנטיביוטיקה פעמים רבות ולפרקי זמן ארוכים, השתנתה כך שמספר הרדומים בה גדל הרבה יותר מאשר באוכלוסייה "רגילה" והם גם התעוררו לאחר זמן רב. אוכלוסייה שניה שנחשפה לאנטיביוטיקה לפרקי זמן קצרים יותר, השתנתה גם היא לאוכלוסייה עם הרבה רדומים, אך הרדומים שבה התעוררו לאחר זמן קצר יותר [3].

בניסויים נוספים, שלא נתאר כאן, הראינו כי **חיידיקים עמידים לאנטיביוטיקה** נוצרים בקלות רבה יותר באוכלוסייה של חיידיקים רדומים [4]. ההבנות שנובעות מהמחקר עד עכשיו, מצביעות על שיטות שעשויות לעזור במניעת הפיכת החיידיקים לעמידים – או על-ידי שימוש באנטיביוטיקות שמצליחות להרוג גם חיידיקים רדומים, או על-ידי הוספת חומרים שמעירים את החיידיקים יחד עם מתן האנטיביוטיקה. שיטות אלה עשויות להיות בעלות חשיבות רבה בשיפור מתן אנטיביוטיקה לחולים באופן שימנע הופעת זיהומים חוזרים וחיידיקים עמידים.

חיידיקים עמידים לאנטיביוטיקה

חיידיקים שהאנטיביוטיקה לא פוגעת בהם. חיידיקים רבים כיום עמידים לחלק מסוגי האנטיביוטיקה. קשה יותר לטפל בחולה שנגוע בחיידק עמיד, מכיוון שלא כל סוגי האנטיביוטיקה יהיו יעילים.

נשארנו עם שאלה מעניינת נוספת – איך חיידיק יודע “להחליט” אם עליו להתעורר ולהתחיל להתחלק או שהוא זה שצריך להישאר רדום ולהיות ה“עתודה” לשעת חירום? אבל זה כבר סיפור אחר ואתם מוזמנים לנסות לחשוב על כך.

תודות

תודה לנעמה גפן על איור החיידיקים.

מקורות

1. Balaban, N. Q., Merrin, J., Chait, R., Kowalik, L., and Leibler, S. 2004. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science* 305:1622–5. doi: 10.1126/science.1099390
2. Kussell, E., Kishony, R., Balaban, N. Q., and Leibler, S. 2005. Bacterial persistence: a model of survival in changing environments. *Genetics* 169:1807–14. doi: 10.1534/genetics.104.035352
3. Fridman, O., Goldberg, A., Ronin, I., Shoshitashvili, N., and Balaban, N. Q. 2014. Optimization of lag time underlies antibiotic tolerance in evolved bacterial populations. *Nature* 513:418–21. doi: 10.1038/nature13469
4. Levin-Reisman, I., Ronin, I., Gefen, O., Braniss, I., Shoshitashvili, N., and Balaban, N. Q. 2017. Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. *Science* 355:826–30. doi: 10.1126/science.aaj2191

פורסם אונליין: 01 באפריל 2019

נערך על ידי: Idan Segev, Hebrew University of Jerusalem, Israel

ציטוט: Gefen O and Balaban NQ (2019) כשחיידיקים הולכים לישון. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2019.00045-he

תורגם והותאם:

Gefen O and Balaban NQ (2019) When Bacteria Go to Sleep. *Front. Young Minds* 7:45. doi: 10.3389/frym.2019.00045

הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

© 2019 © Gefen and Balaban 2019. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחברים (המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה). השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקרים צעירים

13-12, OHR TORAH STONE, AMIRIM PROGRAM

בנות כיתה ז' המשתתפות בתוכנית אמירים. תוכנית למצוינות. לומדות בבית הספר אור תורה סטון בירושלים. בית ספר מוביל לערכים, יצירתיות ומימוש עצמי לבנות דתיות.

הכותבים

ORIT GEFEN

אוהבת לקרא, לחשוב ולכתוב על דברים מעניינים, לפרק כל מה שאפשר ולהרכיב בחזרה (ואז לגלות מה יצא) וגם גלידת וניל. חוקרת מערכות משתכפלות מעצמן במכון רקח לפיזיקה באוניברסיטה העברית, מורה לפיזיקה בתיכון "אור תורה בנות" בירושלים ובעיקר שמחה לדעת שיש בעולם עוד כל כך הרבה דברים ללמוד ולפרק. *orit.gefen@mail.huji.ac.il

NATHALIE Q. BALABAN

החלק הכי מהנה במדע בשבילי הוא כאשר תצפית, המופיעה בהתחלה כמבולגנת ולא מובנת, מתבררת כמקיימת חוק מתמטי פשוט. זה מה שהפיסיקה מגלה שוב ושוב, וזה הכיף שאנחנו מחפשים במערכות ביולוגיות.



Hebrew version
provided by

מזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ער.)
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem

