



## לחימה בזיהומים באמצעות ננו-חלקיקי מתכת

Jessica Berry<sup>1</sup>, Cristiane A. Ottoni<sup>2</sup>, Marta Filipa Simões<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>בית חולים מלכותי הלמשייר, קרן נאמנות של שירות הבריאות הלאומי (NHS) בבתי חולים להוראה בשפילד, שפילד, בריטניה  
<sup>2</sup>המכון למדעי הביולוגיה, האוניברסיטה המדינית של פאוליסטה על שם ג'וליו דה מסקוטה פילהו (UNESP), סאן ויסנטה, ברזיל  
<sup>3</sup>מעבדת סטייט קי למדעי הירח וכוכבי הלכת, אוניברסיטת מקאו למדע ולטכנולוגיה, מקאו, סין  
<sup>4</sup>סוכנות החלל הסינית הלאומית (CNSA), מרכז מקאו לחקר ולמדע החלל, מקאו, סין

### סוקרת צעירה

MRITTIKA

גיל: 13



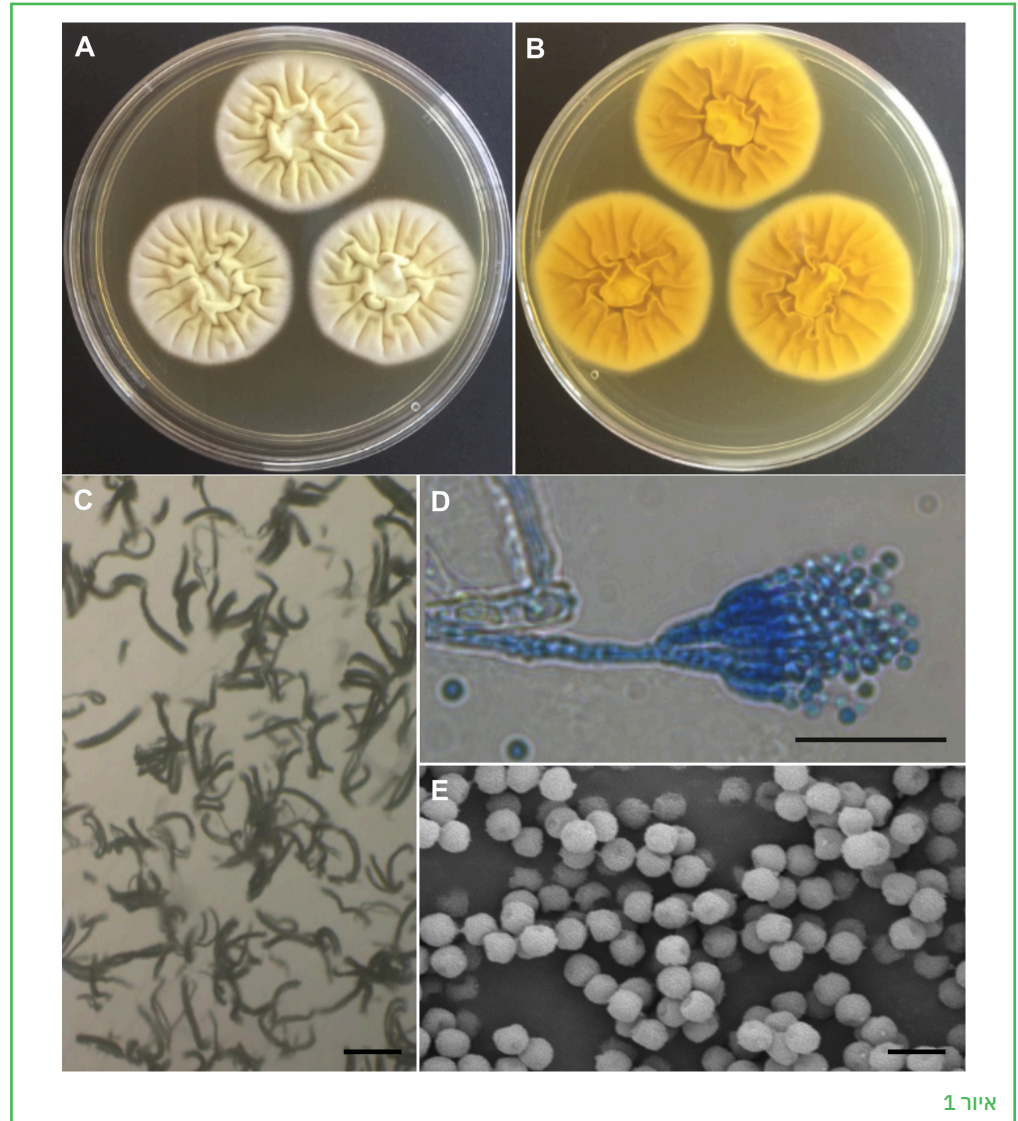
מיקרובים רבים – אורגניזמים זעירים שמסוגלים לגרום למחלות – פיתחו עמידות לתרופות שכיחות שמשמשות כנגדם. במטרה להילחם במיקרובים העמידים האלה מפותחות תרופות חלופיות. אחת החלופות היא שימוש בננו-חלקיקי מתכת, שהם חלקיקים זעירים ביותר של מתכות כמו כסף, זהב, או נחושת. ננו-חלקיקי מתכת יכולים לשמש ישירות כנגד מיקרובים, או בתור משלימים לטיפולים מסורתיים. הם גם יכולים לשמש ליישומים רבים אחרים במגוון תעשיות. פטריות נימה, שלעיתים קרובות נקראות עובש, יכולות לסייע בייצור דרכים חלופיות להילחם בזיהומים מיקרוביים. במאמר זה, אנו מביאים כדוגמא, הסבר על ייצור של ננו-חלקיקי כסף על ידי פטריות נימה, ועל מגוון השימושים האפשריים בננו-חלקיקים אלה.

## על פטריות וסוגי מיקרוסקופיה

פטריות הן קבוצה מגוונת של אורגניזמים, והן נמצאות בכל מקום. ישנם מינים רבים ידועים, אולם טרם גילינו את כולם. למעשה, הצלחנו לאפיין רק 10%-8% מכל זני הפטריות – זה משאיר מרחב גדול לחקירה, ללימוד ולהבנה [1]. פטריות יכולות להיות בעלות מראָה שונה, גדלים וצבעים שונים, כתלות במיקום בו הן גדלות. כשצופים בהן תחת מיקרוסקופ, אנו יכולים לראות את המבנים שלהן לפרטים, כמו באיור 1. הפרטים שנראה תלויים בסוג המיקרוסקופ שבו אנו משתמשים (ראו תיבה 1).

### איור 1

זויות מבט שונות על זן אחד של פניצילין, בפירוט הולך וגדל. (A,B) צלחת פטרי (בקוטר 90 מילימטרים) עם מושבות כפי שרואים בעין בלתי מזוינת, מלפנים (A) ומאחור (B). (C) ניתוח סטריאו-מיקרוסקופי של תפטירים או קורים של פטריות (הגדלה פי 10; סקאלת הבר: 75 מיקרומטרים). (D) תמונת מיקרוסקופ אופטי (הגדלה פי 400; סקאלת הבר: 20 מיקרומטרים). (E) תמונת מיקרוסקופ אלקטרוני סורק של נבגי פטריות (הגדלה פי 8,000; סקאלת הבר: 5 מיקרומטרים).



תוכלו לראות את העלייה בפרטים מסטריאו-מיקרוסקופיה (איור 1C), למיקרוסקופיה אופטית (איור 1D), ואז למיקרוסקופית אלקטרוני סורק (SEM; איור 1E).

### תיבה 1. סוגי מיקרוסקופיה.

ישנם כמה מיקרוסקופים השונים זה מזה בסוג, בגודל, במחיר ובמורכבות התמונה שמתקבלת. מיקרוסקופים מורכבים יותר יראו כמויות פרטים גדולות יותר, אך יהיו גדולים יותר, מורכבים יותר לשימוש, ויקרים יותר. תוכלו לראות עלייה בפרטים מסטריאו-מיקרוסקופיה (בניקולאר), למיקרוסקופיה אופטית (מיקרוסקופ אור), ועד למיקרוסקופית אלקטרונית, הכוללת מיקרוסקופ אלקטרוני סורק (SEM) או מיקרוסקופ אלקטרוני חודר (TEM). ראו **איור 1** לדוגמה של רמת הפרטים שניתן לראות בכל אחד מסוגי המיקרוסקופים.

מיקרוסקופ	תיאור
סטריאו-מיקרוסקופ	נקרא גם מיקרוסקופ נתיחה, או בניקולאר, משתמש באור רגיל כדי ליצור תמונות. מספק הגדלה נמוכה של עד פי 300.
מיקרוסקופ אופטי	נקרא גם מיקרוסקופ אור, אף הוא משתמש באור רגיל כדי ליצור תמונות, אך יכול לספק הגדלה של עד פי 1,000. זהו הסוג השכיח ביותר שנמצא בשימוש. משתמש באלקטרוני במיקרוסקופ באור כדי ליצור תמונות מדגימות שמנותחות בוואקום. יכול לייצר הגדלה של עד פי 3-1 מיליון.
מיקרוסקופ אלקטרוני סורק (SEM)	גם משתמש באלקטרוני במיקרוסקופ באור, אך יוצר תמונות מדגימות שמוכנות בצורה של פרוסות או גרידים (כמו פרוסות של חיידקים), עם דרגת שקיפות כלשהי, ומציג פרטים רבים. מאפשר הגדלות גדולות הרבה יותר של עד פי 50 מיליון.
מיקרוסקופ אלקטרוני חודר (TEM)	

### מטבוליטים (Metabolites)

חומרים כימיים שמשוחררים במהלך חילוף החומרים הפעיל של מיקרוב, במקרה זה פטריות. חלק מסוגי המטבוליטים הם תרופות כמו אנטיביוטיקות, וכן פיגמנטים שמשמשים לצביעת מזון.

### אנטיביוטיקה (Antibiotic)

חומר שמשמש לטיפול בזיהומים שנגרמים על ידי חיידקים, או למניעתם.

### עמידות אנטי-מיקרובית (Antimicrobial Resistance)

יכולת של חלק מהמיקרובים להיות עמידים כנגד חשיפה לתרופות שמיועדות להרוג אותם, ולהמשיך לגדול.

### ננו-חלקיקי מתכת (Metal Nanoparticles, MNPs)

חלקיקי מתכת קטנים מאוד, בגדלים שנעים בין 1 ל-100 ננומטרים. חלקיקים אלה קטנים הרבה יותר מרובית המיקרובים.

### פטריות נימה (Filamentous Fungi)

פטריות שיוצרות קורים שנקראים תפטירים.

פטריות הסתגלו לכל מקום שאותו הן מאכלסות. אחד מאופני ההסתגלות מתבטא ביכולתן ליצור כמה חומרים כימיים, שנקראים **מטבוליטים**. פטריות משתמשות במטבוליטים שלהן בתור כלי נשק כנגד חיידקים, או אפילו כנגד פטריות אחרות. בני אדם גם יכולים להשתמש בחלק מהמטבוליטים בתור **אנטיביוטיקה** במטרה להילחם בזיהומים שנגרמים על ידי חיידקים, או אפילו כדי להילחם בסרטן [1].

## מדוע אנו זקוקים לפטריות שיסייעו לנו להילחם בזיהומים?

תרופות נעשות פחות ופחות יעילות כנגד מיקרובים פתוגנים. זוהי בעיה עולמית מדאיגה, שמובילה למחלות שאינן קלות לטיפול, ולהתפתחות מיקרובים שלא קל להרוג. כאשר מיקרובים חשופים לתרופות, הם יכולים להסתגל אליהן. אם הם מפתחים יכולת לשרוד, הם הופכים לסופר-חיידקים, עם יכולת **עמידות אנטי-מיקרובית**. אנו זקוקים בדחיפות לחלופות לתרופות הנוכחיות שלנו. **ננו-חלקיקי מתכת** (MNPs) הם חלק ממאמץ החקירה המתמשך לאיתור ופיתוח חלופות כאלה. אלה הם חלקיקים זעירים ביותר של מתכת שיכולים להיות מיוצרים מכסף, מזהב, או מנחושת.

מדענים גילו שפטריות יכולות לשמש להפקת ננו-חלקיקי מתכת. ייצורם מפטריות הוא בר-קיימא, והמשמעות היא שניתן להפיק כמויות גדולות במהירות רבה יותר ובעלות נמוכה יותר, וללא ייצור של חומרי פסולת מסוכנים, לעומת שיטות ייצור אחרות. פטריות עובש הן הסוג השימושי ביותר של פטריות לייצור ננו-חלקיקי מתכת. פטריות אלה, שידועות גם בתור **פטריות נימה**, שונות מפטריות מאכל. הן יוצרות קורים או תפטירים (**איור 1C**). פטריות עובש

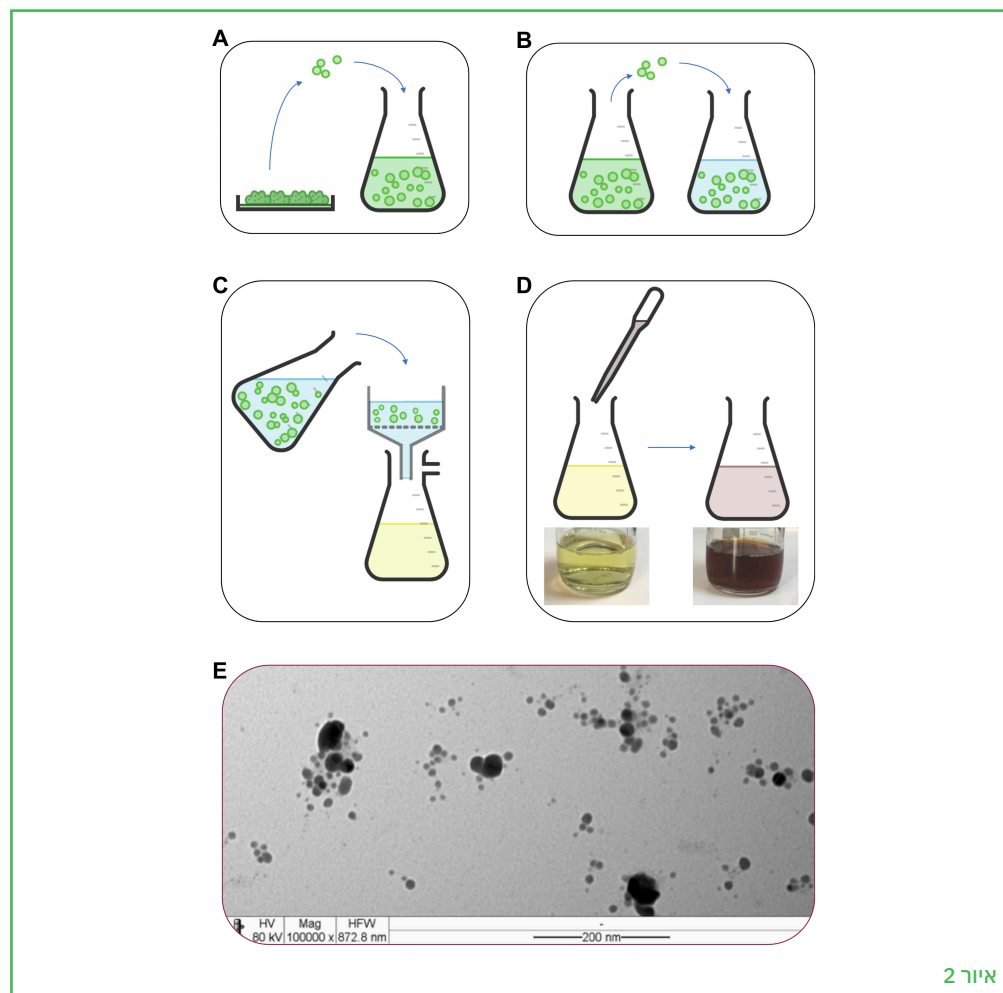
הן אורגניזמים חסונים מאוד, ויכולות לצבור בתוכן מתכות מהסביבה שמקיפה אותן, מה שגורם להן להיות יצרניות אידיאליות של ננו-חלקיקי מתכת.

### איור 2

אפשר לייצר חומרים אלה ממתכות שונות לרבות נחושת, קובלט, פלדיום, סלניום, פלטינה ועופרת. חלקיקי המתכת השימושיים והנחקרים ביותר הם חלקיקי כסף (AgNPs) וזהב (AuNPs). הוכח כי לשני הסוגים האלה יש פעילות אנטי-מיקרובית, כלומר הם יכולים למנוע גדילה של מיקרובים רבים, או להורגם. פעילות זו אינה מובנת לגמרי, אך אנו יודעים שחלק מיוני המתכת שמשוחררים מננו-חלקיקים אלו (AgNP, **איור 2E**) יכולים לדכא גדילה של חיידקים ופטטריות [2]. אנו גם יודעים שגנו-חלקיקי כסף וזהב פועלים על ידי פגיעה בממברנות של תאים מיקרוביים. הפעילות האנטי-מיקרובית של הננו-חלקיקים יכולה להיות מושפעת מפני השטח שלהם, מהרכבם ומכמותם. בנוסף, ננו-חלקיקי מתכת פועלים באופן שונה כתלות בסוג המיקרובים שהם משמשים כנגדם [3].

### איור 2

ייצור ננו-חלקיקי מתכת מפטריות. **(A)** פיסות קטנות שנחתכו ממושבות פטריות בוגרות (בצלחות פטרי) מועברות לציר נוזלי, שם תרחש גדילה נוספת (במשך ארבעה-חמישה ימים). **(B)** תאי הפטריות מוסרים מהציר ומועברים למים סטריליים, שם הם משחררים מטבוליטים. **(C)** אחרי יום אחד, תאי הפטריות מוסרים על ידי סינון, והנוזל העליון נשמר. **(D)** כימיקל מוסף לנוזל העליון ונותר בו במשך זמן מה (בין כמה שעות לכמה ימים), עד שגנו-חלקיקי מתכת נוצרים. ייצורם מאותר על ידי שינוי צבע או על ידי מיקרוסקופיה. **(E)** תמונת מיקרוסקופ אלקטרוני חודר (TEM) של AgNPs שמסוננת על ידי נבג של פטריית הפניצילין.



איור 2

ניתן לייצר ננו-חלקיקי מתכת באמצעות כמה תהליכים שונים, כימיים, פיזיקליים, או ביולוגיים [4]. סינתזה כימית משתמשת בכימיקלים שעלולים להיות מסוכנים, ויוצרת תוצרי פסולת רעילים. אם תוצרי פסולת אלה משוחררים לסביבה, הם ישפיעו על המערכת האקולוגית.

### סינתזה ביולוגית (Biological Synthesis)

הפקה של תרכובות או ייצורן מרכיבים פשוטים יותר, על ידי יצורים חיים או מחומרים אורגניים שמקורם באורגניזמים. הסינתזה הביולוגית של ננו-חלקיקי מתכת נעשית על ידי פטריות.

### נוזל עליון (Supernatant)

תמיסה נוזלית שנותרת אחרי הסרת כל החומרים המוצקים.

סינתזה פיזיקלית משתמשת בשיטות מכניות כמו ריסוק כדי להפוך פיסות גדולות של מתכת לחלקיקים בגודל ננומטרי [4]. **סינתזה ביולוגית** של ננו-חלקיקי מתכת, כלומר כאשר הייצור מתבצע באמצעות אורגניזמים חיים (פטריות במקרה הזה), היא לעיתים קרובות השיטה המועדפת, ונחשבת ידידותית לסביבה בהשוואה לשיטות האחרות. ננו-חלקיקי מתכת שנוצרים בסינתזה ביולוגית מתאימים יותר לרקמות חיות ופחות רעילים עבור אנליזה רפואית; מיקרובים רבים לרבות פטריות, יכולים לשרת כמפעלים ננומטריים ידידותיים לסביבה לייצורם של חומרים אלה [3].

סינתזה ביולוגית של ננו-חלקיקי מתכת באמצעות פטריות היא תהליך פשוט יחסית. הסיבה לכך היא שפטריות מפרישות כמויות גדולות של מטבוליטים שיכולים לשמש לייצור ננו-חלקיקי מתכת. לדוגמה, כדי לייצר ננו-חלקיקי כסף (AgNPs) מפטריות נימה (איור 2), ראשית יש לגדל את הפטריות במצע גידול מתאים, כזה שבו הפטרייה מתפתחת באופן מיטבי, כמו למשל ציר-בשר. מצע הגידול עשוי להיות שונה עבור כל מין פטרייה. אחרי שגדלו במשך זמן מה, תאי הפטרייה מוסרים מהציר ומוֹשָׁמֵם במים, שם התאים משחררים מטבוליטים. לאחר מכן תאי הפטרייה שוב מוסרים, והמים שמכילים את המטבוליטים נשמרים. תמיסה זו, שהיא נטולת פטריות, נקראת **נוזל עליון**. הנוזל העליון משמש ליצירת ננו-חלקיקי מתכת באמצעות תהליך ביולוגי שמתרחש כאשר כימיקלים מסוימים מוספים אליו. אפשר להבחין בהיווצרות של ננו-חלקיקי מתכת על ידי שינוי צבע מצהוב לחום, אך ניתן לנתח אותה לעומק באמצעות כמה שיטות, כמו מיקרוסקופיית אלקטרוני, כדי לוודא שנו-חלקיקי מתכת אכן נוצרו (איור 2E) [3]. עבור יצירה של AgNPs, הכימיקל שמוסף לנוזל העליון הוא ניטרט כסף. הנוזל העליון הצהוב שהתקבל מפטריית הפניצילין יהפוך לחום אחרי ארבעה ימי הדגרה עם ניטרט כסף, מה שיוביל להיווצרות של AgNPs.

## שימושים אחרים של ננו-חלקיקי מתכת

כפי שצוין, ננו-חלקיקי מתכת יכולים לשמש כדי להילחם בזיהומים שנגרמים על ידי חיידקים, פטריות, או וירוסים. אך הם גם יכולים לשמש לאיתור זיהומים כחלק מבחינות רפואיות, או באריזות מזון, במטרה למנוע ממיקרובים לזהם את המזון. הם יכולים להיות מוספים לחומרים שמשמשים ליצירת ציוד רפואי, ולמנוע ממיקרובים להיצמד לציוד הזה – הדבר יכול לסייע במניעת זיהומים, לדוגמה במהלך ניתוחים. ננו-חלקיקי מתכת בצורה של משחות, קרמים מקומיים, או תמיסות אפשר למרוח ישירות על פצעים. ננו-חלקיקי מתכת יכולים להיות מעורבבים עם חומרים או כימיקלים אחרים, כחלק מתרופות אנטי-מיקרוביות שונות, ואפילו יכולים לשמש ככלי להעברת תרכובות אחרות, על ידי נשיאתן לאתרי מטרה מסוימים בגוף. ננו-חלקיקי מתכת יכולים לשמש כרכיבים בקוסמטיקה, בסלולות, ומיוחסת להם גם פעילות אנטי-סרטנית. לננו-חלקיקי מתכת שימושים במגוון תעשיות, מרפואה ורוקחות, עבור בחקלאות, בתעשיית המזון, בתעשיית הטקסטיל, בתעשיות האנרגיה והתחבורה ובתחומים רבים בביוטכנולוגיה [2, 4].

## מסקנות

קל לעבוד עם פטריות נימה (פטריות עובש) במעבדה – הן פשוטות לגידול ומסוגלות ליצור כמויות גדולות של תאים, בעלויות נמוכות יחסית. תכונות אלה גורמות להן להיות אורגניזמים אידיאליים לתהליכים ביולוגיים כמו למשל ייצור ננו-חלקיקי מתכת.

כפי שלמדתם, לננו-חלקיקי מתכת שימושים רבים בלחימה כנגד מגוון של זיהומים. אולם, יש עוד הרבה מה לחקור. גילוי מיני פטריות נימה חדשים, עשוי לתרום לפיתוח תהליכים ביולוגיים טובים ויעילים יותר כדי לייצר ננו-חלקיקי מתכת עם פעילות אנטי-מיקרובית יעילה יותר כנגד מיקרובים מזהמים. חומרים שכאלה יוכלו לסייע בלחימה כנגד סופר-מיקרובים.

## מקורות

1. Simões, M. F., Pereira, L., Santos, C., and Lima, N. 2013. Polyphasic identification and preservation of fungal diversity: Concepts and applications, in: *Management of Microbial Resources in the Environment*, eds A. Malik, E. Grohmann, and M. Alves (Dordrecht: Springer). p. 91–117. doi: 10.1007/978-94-007-5931-2\_5
2. Mandal, D., Bolander, M. E., Mukhopadhyay, D., Sarkar, G., and Mukherjee, P. 2006. The use of microorganisms for the formation of metal nanoparticles and their application. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 69:485–92. doi: 10.1007/s00253-005-0179-3
3. Ottoni, C. A., Simões, M. F., Fernandes, S., Dos Santos, J. G., Da Silva, E. S., de Souza, R. F. B., et al. 2017. Screening of filamentous fungi for antimicrobial silver nanoparticles synthesis. *AMB Express* 7:31. doi: 10.1186/s13568-017-0332-2
4. Simões, M. F., Ottoni, C. A., and Antunes, A. 2020. Biogenic metal nanoparticles: a new approach to detect life on Mars? *Life* 10:28. doi: 10.3390/life10030028

פורסם אונליין: 28 בפברואר 2023

עורך: Michel Goldman

מנחה מדעי: Mukul Mukherjee

**ציטוט:** Berry J, Ottoni CA and Simões MF (2023) לחימה בזיהומים באמצעות ננו-חלקיקי מתכת. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.547529-he

**תורגם והותאם מ:** Berry J, Ottoni CA and Simões MF (2020) A Moldy Way to Fight Infections—Through Metal Nanoparticles. *Front. Young Minds* 8:547529. doi: 10.3389/frym.2020.547529

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

**COPYRIGHT** © 2020 © Berry, Ottoni and Simões. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחבר(ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

## סוקרת צעירה

### MRITTIKA, גיל: 13

מריטיקה אוהבת לבלות עם חבריה ומשפחתה. תחומי העניין שלה כוללים נגינה על כינור ויוקוללה, ריקוד, שירה כתובה, שירה, קריאה וקליגרפיה. מתמטיקה, מדעי החברה ומוזיקה הם בין המקצועות האהובים עליה. ענפי הספורט המועדפים עליה הם כדורעף, קרטה וריצה. ההישגים שאליהם מריטיקה שואפת הם להיות עורכת ראשית בקבוצת העריכה של ספר המחזור שלה, ולהתקבל למקהלת בית הספר. היא גם אלופת הגיאוגרפיה של בית הספר שלה, ושואפת להיות אדם פתוח ומשכיל יותר.

## הכותבות

### JESSICA BERRY

אני בוגרת ביולוגיה מאוניברסיטת אדג' היל (EHU), אנגליה, שם התעניינתי במיוחד במיקרוביולוגיה ובמחקר מעבדה. ערכתי התמחות של מחקר קיץ בהגבלת גדילת עוברים בעכברים, שבה רכשתי כישורי היסטולוגיה ומעבדה. המחקר שלי לפרויקט השנה האחרונה התמקד בפוטנציאל אנטי-מיקרובי של ננו-חלקיקים מתכתיים, במיוחד אלה שמסותנזים על ידי פטריות, במטרה להילחם במחלות מיקרוביות מזיקות כמו למשל שחפת. כיום אני עובדת בשירות הבריאות הלאומי (NHS), כחלק מקבוצת היסטופתולוגיה, שם אני מעבדת ומכינה רקמות חולות לאבחון על ידי פתולוגים מומחים.

### CRISTIANE A. OTTONI

כיום אני מרצה באוניברסיטה המדינית של פאוליסטה על שם ג'וליו דה מסקיטה פילהו (UNESP), סאו פאולו, ברזיל. מרבית עבודתי משלבת כימיה, ביוטכנולוגיה ומיקרוביולוגיה. פיתחתי את המחקר שלי בנו-טכנולוגיה יישומית, שם אני מתמקדת בחקירת סינתזה של ננו-חלקיקים ומאפייניהם, כמו גם ביישומיהם במגוון תעשיות ובהשפעה הסביבתית שלהם. אני גם חוקרת כמה תהליכים ביוטכנולוגיים אחרים, וכן עיצובים ויישומים שונים לתאי דלק מיקרוביים.

### MARTA FILIPA SIMÕES

אני עובדת באסטרוביולוגיה במעבדת סטייט קי למדעי הירח וכוכבי הלכת (SKLPlanets) באוניברסיטת מקאו למדע ולטכנולוגיה (MUST), סין. אני מיקרוביולוגית שעבדה עם מגוון של מיקרואורגניזמים (מיקובקטריומים, חיידקים סביבתיים וקליניים, מיקובקטריופאגים ופטריות נימה) בכמה מדינות: בריטניה, ערב הסעודית ופורטוגל. אני חוקרת בעיקר אקולוגיה של פטריות ומגוון ביולוגי בסביבות שדומות לתנאים בחלל החיצון, מחפשת מיני פטריות נימה חדשים או מינים עם יכולות חדשות ושימושיות ומתבוננת בגדילת פטריות במטרה לשלוט על זיהומים פוטנציאליים ולעצור אותם. \*[msimoes@must.edu.mo](mailto:msimoes@must.edu.mo)



מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים  
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس  
Bloomfield Science Museum Jerusalem



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל  
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK