

# קוטלי חיידקים טבעיים: כיצד בקטריופאג'ים מוצאים ומחסלים את המארחים שלהם

Floriciel Gonzalez \*, Birgit E. Scharf

מעבדת שצ'רף, המחלקה למדעי הביולוגיה, המכון הפוליטכני והאוניברסיטה המדינית של יורג'יניה, בלקסבורג, יורג'יניה, ארצות הברית

## סוקרות צעירות

ARIA  
גיל: 8



RUH-FAIDA  
גיל: 12



SAMIHA  
גיל: 12



## חיידקים (Bacteria)

מיקרובים חד-תאיים שניתן למצוא בכל מקום בטבע, ויכולים לגרום למחלות או להיות מועילים.

בקטריופאג'ים (נגיפי החיידק), שנקראים גם פאג'ים, הם וירוסים שאינם הורגים בני אדם, חיות, או צמחים, אלא סוג אחד או מספר סוגי חיידקים. לכן, אנו יכולים להשתמש בפאג'ים שהורגים רק חיידקים שגורמים למחלות בתור תרופות, באופן שמבטיח כי החיידקים המועילים יישארו בחיים. פאג'ים הורגים חלק מהחיידקים ולא אחרים על ידי כך שהם מזהים חלקים מסוימים בתא החיידקי. במאמר זה נתאר כיצד פאג'ים מוצאים את חיידק המטרה שלהם, אפילו כשמיקרובים אחרים נמצאים בסביבה.

## פאג'ים נמצאים בכל מקום סביבנו

כדור הארץ עמוס בחיידקים ובווירוסים שמדביקים אותם! הווירוסים האלה נקראים בקטריופאג'ים, או בקיצור פאג'ים. בכדור הארץ ישנם פי עשרה יותר פאג'ים מחיידקים [1]. מעניין להסתכל על בקטריופאג'ים מאחר שהם מגיעים בצורות שונות (איור 1A). לחלקם יש זנבות ארוכים שיכולים להיות גמישים או קשיחים ולאחרים יש זנבות קצרים מאוד. אחרים

**וירוס  
(Virus)**

מיקרוב שצריך להדביק תא כדי להתרבות.

**בקטריופאג'  
(Bacteriophage)**

וירוס שמדביק חיידקים.

**מיקרוב  
(Microbe)**

אורגניזם קטן שבדרך כלל לא ניתן לראות בעין בלתי מזוינת. מיקרובים כוללים חיידקים ווירוסים.

**איור 1**

סוגי פאג'ים והאופן שבו הם תוקפים חיידקים. (A) לפאג'ים יש צורות רבות. הם יכולים להיות בעלי סוגי זנבות שונים או ללא זנב, או פשוט להיראות כמו חוט. (B) פאג'ים תוקפים חיידקים על ידי זיהוי תא החיידק והיצמדות אליו. לאחר מכן, הפאג'ים נכנסים לתא, מייצרים הרבה עותקי פאג'ים והתא מתפוצץ מבפנים – מה שמשחרר מאות פאג'ים חדשים.

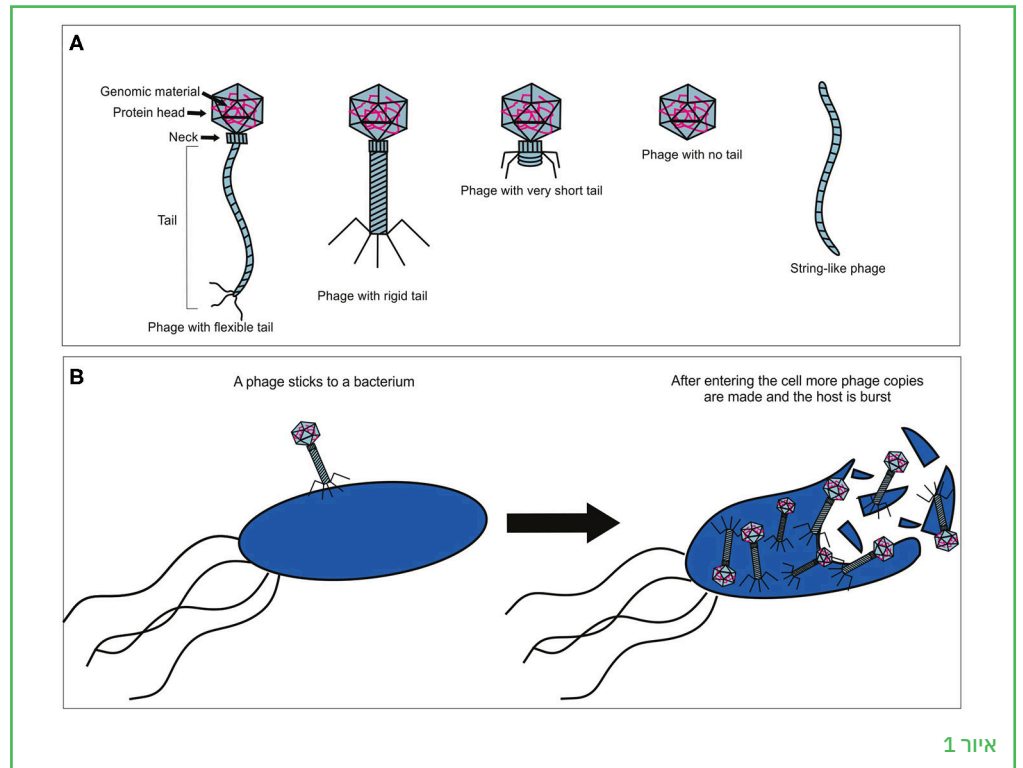
**מארח  
(Host)**

תא שווירוס משתמש בו במטרה להתרבות.

**עמיד לאנטיביוטיקה  
(Antibiotic-Resistant)**

מונח שמשמש לתיאור חיידק שכבר אינו רגיש לתרופות המשמשות באופן רגיל להרוג חיידקים או לעצור את גדילתם.

נראים כמו ראשים צפים או אפילו כמו מיתרים ארוכים. ממש כמו **מיקרובים** אחרים, פאג'ים מורכבים ממערכת של הוראות גנטיות שמוכרות בשם דנ"א או רנ"א. ההוראות האלה מאוכלסות בבטחה בראשיהם של הפאג'ים, אשר מורכבים מחלבון (איור 1A).



כמו כל הווירוסים, פאג'ים אינם יכולים להתרבות בעצמם או לייצר עותקי פאג'ים חדשים. כדי להתרבות, וירוסים תמיד צריכים תא שאותו יוכלו להדביק, שמקרא תא **מארח**. למטרה זו בקטריופאג'ים מנצלים חיידקים. הפיראטים המיקרוסקופיים האלה מתחילים את מתקפתם על ידי היצמדות לתא החיידק. לאחר מכן, הפאג' נכנס לתא ומייצר עותקים נוספים של עצמו. מכל תא חיידקי שמותקף, נוצרים מאות פאג'ים חדשים, אשר משוחררים כשתא החיידק מתפוצץ (איור 1B) [1-3]. התהליך הזה, שמתחיל בפאג' אחד, מתרחש באדמה, באוקיינוסים, ואפילו בגופנו!

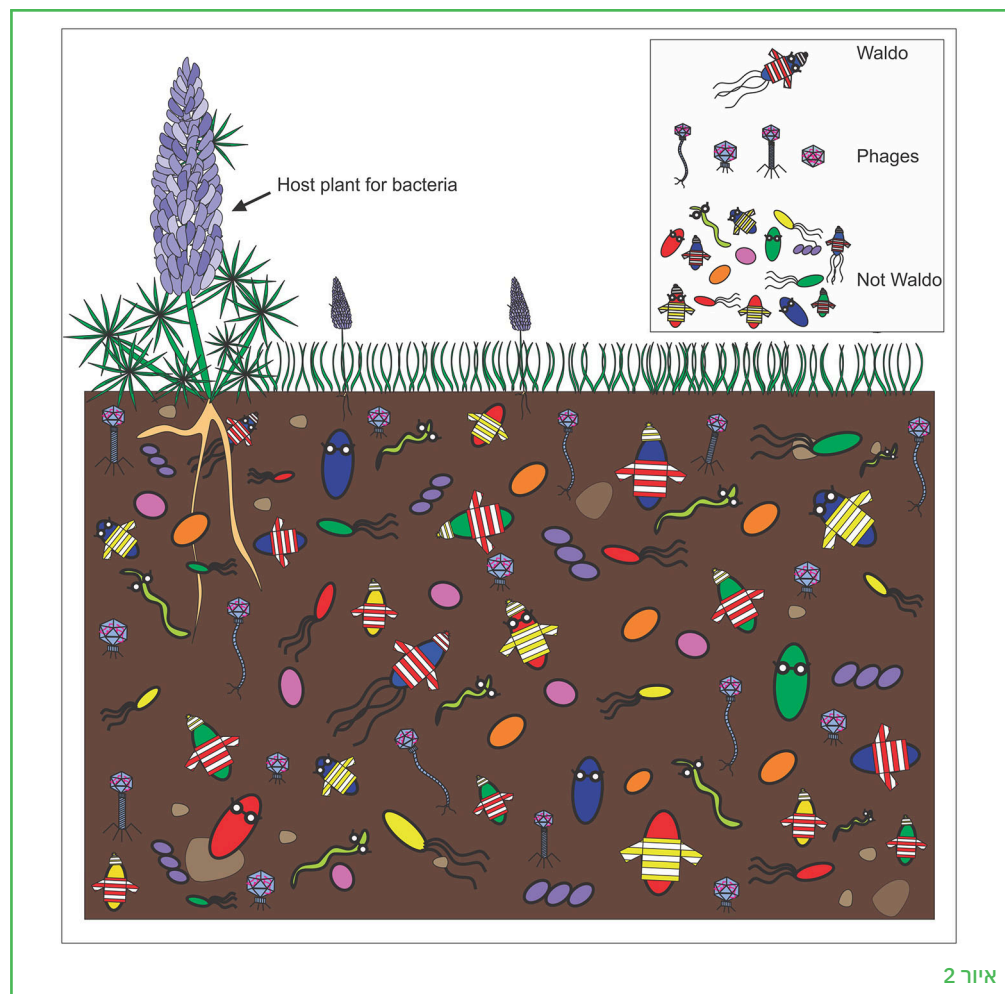
בני אדם משתמשים באויבים הטבעיים האלה של חיידקים. לדוגמה, פאג'ים יכולים לשמש בתור תרופות להריגת חיידקים מחוללי מחלות **שעמידים לאנטיביוטיקה**, כלומר שטיפולים תרופתיים רגילים משמשים להריגתם כבר אינם יעילים. במקרים אחרים, משתמשים בפאג'ים עבור משטחי בישול, בשר, או תוצרת חקלאית. זה מונע מחיידקים רעים שיכולים לגרום לחום ולשלשול, כמו סלמונלה וליסטריה מונוציטוגנס, להיכנס למזוננו [2, 4]. כפי שניתן לראות, פאג'ים הם וירוסים טובים, אשר מסייעים לנו להישאר בריאים ומוגנים מפני חיידקים גורמי מחלות.

## כיצד פאג'ים מוצאים את מארחהם?

אף על פי שישנם סוגי חיידקים רבים בכל מקום, פאג'ים תוקפים רק חלק מהם. כיצד פאג'ים יודעים אילו חיידקים להרוג? מתברר שפאג'ים הם בררנים! כל פאג' מסוגל להשתמש רק בסוגי חיידקים מסוימים בתור מארחים. פאג'ים מחפשים את מארחהם על ידי סקירת כל המיקרובים שסביבם. זה דומה למשחק החידה "איפה אפי?" (במקור, Where is Waldo®). כדי למצוא את אפי, מחפשים דמות עם משקפיים, שיער חום, כובע עם פסים אדומים ולבנים, חולצה תואמת ומכנסי ג'ינס כחולים. יכולים להיות אחרים בתמונה שלובשים תלבושות דומות או חלקים מהתלבושת של אפי, אך רק אפי לובש את התלבושת השלמה בצבעים הנכונים. פאג'ים משחקים גרסה מיקרוביאלית של המשחק הזה עם חיידקים (איור 2).

### איור 2

כיצד פאג'ים מוצאים את מארחהם? פאג'ים מוצאים את המארחים המסוימים שלהם באמצעות גרסה מיקרוביאלית של משחק החידה "איפה אפי?" פאג'ים משתמשים בקולטנים על פני השטח של תאי מארחהם, ממש כמו ששחקנים ב"איפה אפי" מזהים את אפי באמצעות חיפוש התלבושת שלו. האם תוכלו למצוא באיור את אפי החיידק?



איור 2

כדי למצוא את מארחהם, פאג'ים מחפשים חלקים מסוימים בתא החיידקי. החלקים האלה, שמזוהים על ידי הפאג'ים, נקראים **קולטנים** [2]. הקולטנים משמשים לאותה מטרה כמו תלבושתו של אפי במשחק "איפה אפי?". הם גורמים למארחים לבלוט ביחס למיקרובים האחרים שסביבם. לכן, חיידקים ללא הקולטנים הנכונים מפני מתקפת פאג'ים. הקולטנים הם גם האזורים שבהם הפאג'ים מתחברים לתא החיידקי בתחילתה של המתקפה.

### קולטן (Receptor)

מאפיין מיוחד של תא מארח שמזוהה על ידי יורוס.

## על פאג'ים, חיידקים וקולטנים

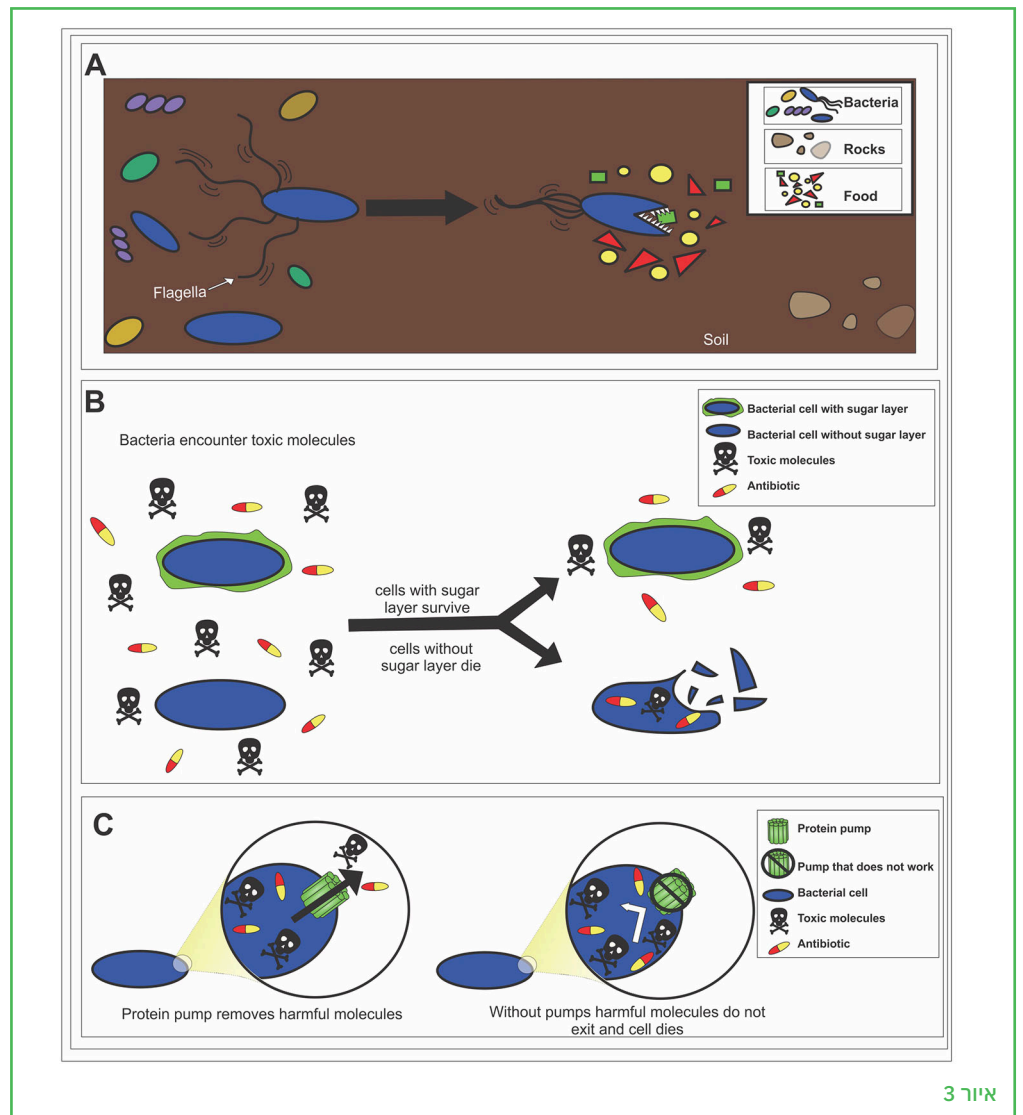
אילו סוגים של חלקי תא חיידקי משמשים פאג'ים בתור קולטנים? תלוי בפאג'! חלק מהפאג'ים נצמדים ל**שוטונים**, שהם חוטים ארוכים וגליים שחיידקים משתמשים בהם כדי לנוע בתנועת שחייה (איור 3A). פאג'ים אחרים נצמדים לסוכרים שנמצאים על פני השטח של התא החיידקי, שבאופן נורמלי מגינים על חיידקים מפני חומרים רעילים (איור 3B). משאבות החלבון שמצויות במקבנה של תא החיידק משמשות גם הן כקולטנים. ממברנת התא היא המחסום סביב לתא, שמסייע לו לשמור על צורתו, ומשאבות החלבון באופן תקין נפטרות מגורמים שעשויים להזיק לתא או להרוג אותו (איור 3C).

### שוטונים (Flagella)

חוטים ארוכים שהם חלק מתא חיידקי. משמשים לנוע בסביבה בתנועת שחייה.

### איור 3

תפקודים של חלק ממבני החיידקים שבקטריופאג'ים משתמשים בהם כקולטנים במטרה להתחבר לתאי חיידקים. (A) שוטונים משמשים לתנועה. חיידקים בעלי יכולת תנועה טובים יותר בהגעה למזון מאשר חיידקים שאינם נעים. (B) מולקולות סוכר על פני השטח של חיידקים יכולות לשמש כקולטנים. שכבות הסוכר האלה מגינות על חיידקים מפני מולקולות רעילות בסביבה. (C) משאבות חלבונים בממברנת התא של חיידקי גם יכולות לשמש כקולטנים. משאבות אלה מוציאות מולקולות רעילות מהחלק הפנימי של תא החיידק.



איור 3

אף על פי שצינו רק את שלושת הקולטנים האלה, זכרו שישנם סוגים נוספים [2, 5]. לא לכל החיידקים יש סוכרים, שוטונים, או משאבות חלבון. כתלות במקום שבו הם חיים, חיידקים עשויים להזדקק לחלקים ייחודיים אחרים שמאפשרים להם לשרוד. באופן מעניין, החלקים שגורמים לכל סוג תא להיות ייחודי, הם מה שהפאג'ים מזהים. הקולטנים משמשים פאג'ים קובעים אילו חיידקים יהיו המארחים שלהם. פאג'ים יכולים להיות בעלי טווח

מארחים צר או רחב – פאג'ים עם טווח מארחים רחב יכולים לתקוף סוגי חיידקים רבים; פאג'ים עם טווח חיידקים צר תוקפים רק סוג אחד של חיידק או שני סוגי חיידקים.

חיידקים יכולים להגן על עצמם מפני פאג'ים באמצעות שינוי או הסרה של קולטנים על פני השטח שלהם. אולם, יש לכך מחיר לתאי החיידקים. קולטנים ממלאים תפקיד חשוב בתפקודי החיים של חיידקים. התפקיד העיקרי של הקולטנים הוא לסייע לחיידקים לבצע את התפקודים האלה, ולא לאפשר את מתקפת הפאג'ים. שינוי של קולטנים או הסרתם עלולים להותיר את התא ללא מסוגלות לבצע תפקודים חיוניים מסוימים. לדוגמה, חיידקים שמשוגלים לנוע יכולים להגיע לאזורים חדשים שבהם נמצא מזון רב יותר, וכך יכולים להביס חיידקים שאין ביכולתם לנוע (איור 3A). אם חיידקים משתנים כדי להיפטר מהשוטונים שלהם, הם יהיו עמידים לפאג'ים, אך כבר לא יוכלו לנוע ולחפש מזון. באופן דומה, אם משאבות החלבון או שכבות הסוכר אינן, יש סבירות גבוהה יותר שהתא החיידקי ימות בסביבות קשות, (איורים 3B, C). למרות החסרונות האלה, חלק מהחיידקים עדיין משנים או מסירים קולטנים כדי להימנע ממתקפת פאג'ים.

באופן מפתיע, פאג'ים מסוגלים להתגבר על ההגנות של חיידקים. פאג'ים יכולים ללמוד לזהות חלק אחר בתא או את הקולטן ששונה – זה מתרחש בעיקר בדרך מקרה. כאשר פאג'ים חדשים נוצרים, חלקם שונים מהפאג'ים המקוריים שהדביקו בתחילה את התא החיידקי. זה נגרם על ידי מוטציות – שינויים קטנים שמתרחשים באופן טבעי בדנ"א או ברנ"א. מוטציות מתרחשות בתאים של חיידקים, של חיות ושל בני אדם, ולעיתים הן מספקות לתא יתרונות על פני תאים אחרים. אצל פאג'ים, המוטציות האלה עשויות להוביל ליכולת להדביק חיידקים שאחרת היו עמידים לפאג'ים. המחזור הזה של חיידקים שנהפכים עמידים לפאג'ים, ופאג'ים שמתגברים על ההתנגדות הזו, חוזר על עצמו שוב ושוב. בשל כך, חיידקים ופאג'ים נמצאים בתחרות מתמדת זה עם זה [3, 5].

## מדוע שיהיה לנו אכפת מפאג'ים?

אף על פי שווירוסים לעיתים קרובות נחשבים רעים, פאג'ים הם וירוסים מועילים שאנו מעוניינים שיהיו בסביבה. הקוטלים הטבעיים האלה של חיידקים, טובים במיוחד במה שהם עושים! לכן, באפשרותנו להשתמש בהם כדי להרוג את החיידקים הרעים שגורמים למחלות ולזיהומים קשים לטיפול. פאג'ים כבר הגיעו לכותרות החדשות משום שהצילו חיים. בקטריופאג'ים ריפאו בני אדם מזיהומים חיידקיים של הלב, המוח ומערכת השתן. הזיהומים האלה נגרמים מחיידקים בעייתיים, כמו למשל פסאודומונס אארוגינזזה או אצינטובקטר באומני [5], שמהר מאוד נעשים עמידים לאנטיביוטיקות רבות. חיידקים בעייתיים מסוימים גם יוצרים שכבות דביקות שנקראות ביופילמים, שקשה לפרקן. מסיבות אלה, אנטיביוטיקות הן לא תמיד אפשרות יעילה לטיפול. לכן, פאג'ים עשויים להיות הדרך היחידה להיפטר מהזיהומים המסוכנים האלה.

באמצעות שימוש בפאג'ים שהורגים רק את החיידקים מחוללי הבעיות, אנו יכולים להבטיח שהחיידקים הטובים בגופנו ישרדו. עלינו לחקור פאג'ים ביתר פירוט, ממש כשם שאנו חוקרים תרופות אחרות שאנו משתמשים בהן. המחקרים האלה מסייעים לנו לבחור את הפאג'ים הטובים ביותר לשימוש כתרופות. בינתיים, תוכלו לסייע להפיץ את הבשורה לגבי

הווירוסים המדהימים האלה. בפעם הבאה שתשמעו מישהו מדבר על וירוסים, ספרו לו מה שאתם יודעים על פאג'ים – הווירוסים הטובים שיכולים לסייע בטיפול בזיהומים!

## תודות

אנו מודות ל-Connor Caswell ול-Nathalia Barajas Gonzalez על שסיפקו לנו משוב יקר-ערך על טיוטה מוקדמת של כתב היד הזה.

## מקורות

1. Jurczak-Kurek, A., Gasior, T., Nejman-Faleńczyk, B., Bloch, S., Dydecka, A., Topka, G., et al. 2016. Biodiversity of bacteriophages: morphological and biological properties of a large group of phages isolated from urban sewage. *Sci. Rep.* 6:34338. doi: 10.1038/srep34338
2. Kahn, L. H., Bergeron, G., Bourassa, M. W., De Vegt, B., Gill, J., Gomes, F., et al. 2019. From farm management to bacteriophage therapy: strategies to reduce antibiotic use in animal agriculture. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1441:31. doi: 10.1111/nyas.14034
3. Stone, E., Campbell, K., Grant, I., and McAuliffe, O. 2019. Understanding and exploiting phage-host interactions. *Viruses.* 11:567. doi: 10.3390/v11060567
4. Koskella, B., and Brockhurst, M. A. 2014. Bacteria-phage coevolution as a driver of ecological and evolutionary processes in microbial communities. *FEMS Microbiol. Rev.* 38:916–31. doi: 10.1111/1574-6976.12072
5. Kortright, K. E., Chan, B. K., Koff, J. L., and Turner, P. E. 2019. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe* 25:219–32. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014

פורסם אונליין: 24 באפריל 2023

עורך: Michel Goldman

מנחים מדעיים: Mobashwer Alam and Yang Song

**ציטוט:** Gonzalez F and Scharf BE (2023) קוטלי חיידקים טבעיים: כיצד בקטריופאג'ים מוצאים ומחסלים את המארחים שלהם. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2021.574664-he

**תורגם והתאם מ:** Gonzalez F and Scharf BE (2021) Natural Bacteria Killers: How Bacteriophages Find and Eliminate Their Hosts. *Front. Young Minds* 9:574664 doi: 10.3389/frym.2021.574664

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

Gonzalez and Scharf 2023 © 2021 © COPYRIGHT רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). 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.

## סוקרות צעירות

### ARIA, גיל: 8

אַרְיָה אוהבת לשחק עם שני השרקנים שלה ולהאכיל את הציפורים והסנאים בגינתה. היא העניקה לכל סנאי שם מיוחד, ונתנה להם הרבה בוטנים. אַרְיָה תמיד סקרנית לגבי מדע, ויש לה שאלות רבות על הטבע, על חיות ועל היקום. בזמנה הפנוי, היא אוהבת לשיר ולצייר.



### RUH-FAIDA, גיל: 12

קוראים לי רוֹ-פֶאִידָה ואני בת 12, לומדת בכיתה ז'. נולדתי בבנגלדש, אך משפחתי עברה לאוסטרליה כשהייתי בת שלושה חודשים בלבד. יש לי אחות צעירה שנולדה כאן, והיא בת שמונה. אחרי שהגענו לאוסטרליה גרנו בארבע ערים שונות, ולעיתים אנו חוזרים לבנגלדש לבקר את משפחתנו. אני אוהבת את הטבע וחיות.



### SAMIHA, גיל: 12

קוראים לי סָאִמְיָה ואני בת 12, לומדת בכיתה ז'. יש לי תחביבים ותשוקות רבים. המקצוע האהוב עליי הוא ללא ספק מתמטיקה. אני אוהבת במיוחד גיאומטריה, וכל דבר שקשור בזוויות. אני אוהבת לקרוא, אך רק ספרים שמעניינים אותי כמו ספרי מתח, אִימָה וספרים על ארגונים סודיים. תמיד רציתי לבקר בצרפת, ואני אוהבת מאוד לבשל ולאפות, בעיקר מאחר ששתי הפעילויות קשורות במזון שאני אוהבת!



## הכותבות

### FLORICEL GONZALEZ

פְּלוֹרִיֶסֶל היא מיקרוביולוגית ב-Virginia Tech. אהבתה לווירוסים החלה בקולג', שם היא למדה על דרכים ערמוניות שבהן וירוסים מדביקים את מארחיהם. כאשר לימדו אותה על בקטריופאג'ים, הווירוסים של חיידקים, ידעה שהיא חייבת לעבוד איתם. כעת, היא מועמדת לדוקטורט החוקרת כיצד פאג'ים מזהים חיידקים שנגעים, ותוקפים אותם. היא גם מתעניינת בגילוי של חלבוני פאג'ים שיכולים להרוג חיידקים. מטרת עבודתה היא להשתמש בפאג'ים, או בחלקי פאג'ים, במטרה להיפטר מחיידקים גורמי מחלות בחקלאות. \*floric1@vt.edu



### BIRGIT E. SCHARF

דוקטור בירג'ט שְצָרְף היא מיקרוביולוגית מולקולרית ב-Virginia Tech. היא מתעניינת בתנועת חיידקים שמגיעת על ידי שוטונים, ובאופן שבו בקטריופאג'ים משתמשים בתכונה זו לגרימת זיהומים. דוקטור שצ'רף חקרה מיקרובים גורמי מחלות ומיקרובים מועילים בכמה מכוני מחקר בגרמניה ובארצות הברית.



קבוצת המחקר הנוכחית שלה בוחנת בעיקר כיצד חיידקים שמעודדים גדילת צמחים מוצאים צמחים מארחים, וכיצד פאג'ים שמשתמשים בשוטונים כקולטנים, מדביקים מיני חיידקים שונים. מחקר זה עשוי בסופו של דבר לסייע לנו להגדיל את תנובת היבולים, ולבסס שיטות חלופיות לטיפול וחיסול חיידקים פתוגנים בצמחים ובמוצרי בשר.

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**