**מיקרוביולוגיה –חיידקי ונגיפים**

**חידקים**

מבנה תא החיידק

תא החיידק מכיל בתוכו דופן, קרום תא, חומר תורשתי, ציטופלסמה, ריבוזומים, לעיתים איברוני תנועה - שוטונים. תאי חיידקים קטנים בהרבה מתא בע"ח או צמח.

דופן תא החיידק

תפקידים: 1. בסביבה היפוטונית מגינה הדופן על החיידק מפני ליזיס אוסמוטי (התפוצצות

תא). חיידקים בטבע מצויים בדרך כלל בתמיסות היפוטוניות.

2. הדופן שומרת על הצורה האופיינית של תא החיידק ומקנה לו יציבות.

3. הדופן ממלאת תפקיד בחלוקת התא.

מבנה: רב סוכר ייחודי לחיידקים בשם מוראין, המורכב משרשראות סוכרים שעליהם

מחוברים חומצות אמיניות.

כל החיידקים נחלקים לשתי קבוצות גדולות ע"פ הרכב דופן התא. ההבחנה בין שתי הקבוצות נעשת על סמך התגובה של הדופן התא לחומרי צביעה מסוימים, כלומר כושרם לקלוט חומר צביעה. החלוקה לשתי קבוצות אלו מתבססת על שיטת צביעה של חיידקים, שפיתח החוקר הדני כריסטאן גרם בסוף המאה ה - 18.

שתי הקבוצות

חיידקים גרם חיוביים (גרם +) חיידקים גרם שליליים (גרם -)

שומרים על הצבע מאבדים את הצבע

נכללים חיידקים שהדופן שלהם מכיל נכללים חיידקים בעלי דופן דק,

אחוז גבוה של רב סוכר מוראין המכיל אחוז נמוך מאוד של מוראין

\* דופן התא חדירה בדרך כלל לחומרים ממסים (אינו בורר חומרים).

חומר תורשתי

תאי החיידק הנם תאים ללא גרעין (**פרוקריוטים**), כלומר החומר התורשתי אינו נמצא בתוך גרעין, אלא מרוכז בתוך גופיף במרכז התא. תאי החיידק מכילים חוט אחד של ד.נ.א מעגלי, כלומר חסר קצוות, עליו נמצאים כל התכונות. כלומר כל הגנים נמצאים בהעתק אחד,

ישנם חיידקים שבנוסף לטבעת הארוכה של ד.נ.א. ישנם קטעי ד.נ.א בודדים הסגורים בצורת טבעתי והם **הפלסמידים**. בשום מקרה לא הוכח כי הם חשובים לקיומו של החיידק. בהנדסה גנטית הם משמשים כאמצעי תובלה להעברת תכונות מאורגניזם אחד לשני.

**פלסמידים** - קטעי ד.נ.א קטנים בעלי מבנה טבעתי, ואינם קשורים למולקולת הד.נ.א

הראשית. הפלסמידים קטנים מאוד ביחס לכרומוזומים של התא, והם נושאים מידע גנטי למס' מצומצם של תכונות (לדוגמא עמידות לתרופות, הכושר לפרק תרכובות פחמן).

**ריסים-** תוספות זעירות המכסות בדרך כלל את כל שטח הפנים של החיידק- מעין ריסים או ריסים זעירות. תוספת זו קשורה לפעמים ליכולתם של החיידקים להצמד לתאים בגוף וכך לגרום למחלה.

**השוטון** הוא איבר דמוי חוט אחד ( להבדיל מן הריסים ביצורים חד תאיים כמו סנדלית) חוץ תאי ובו מסתייעים החיידקים לתנועה. אורכו של השוטון בחיידקים מסוימים עשוי להיות גדול פי 10 ממימדי התא עצמו. תא של חיידק יכול להיות מצויד בשוטון יחיד או יותר בהתאם למין החיידק.

השוטון הוא איבר בעל קשיחות מסוימת, המאפשרת לו לנוע בתנועה סיבובית סביב צירו המרכזי. החלק הבסיסי של השוטון מעוגן בתוך הדופן ובקרום התא והוא משמש כמניע (עובד כמעין שני גלגל שיניים הנעות יחד ), והחלק החיצוני של השוטון מסתובב במהירות גבוהה.

**התרבות חיידקים-**

מצרפת קישור למצגת מנחשון העוסקת בנושא הפרק – מומלץ יש שאלות לתרגול טובות מאוד.

<http://highlearn2002.cet.ac.il/BareketNet/ItemMenu.aspx?TreePressed=yes&sid=612163&rsid=0&random=21099&handler=EditHandler&vcCourseGuid=0x2A622ABC4B937247905F4C9BADF2EA91&enableSkin=0&LinkBoardSID=#IAHREF2758313470>

כיצד מתחלק תא החיידק ?

בתהליך חלוקת תא החיידק מבחינים במספר שלבים:

1. גידול התא כתוצאה מניצול חומרי מזון בסביבה להרכבת ובניית חומר התא.

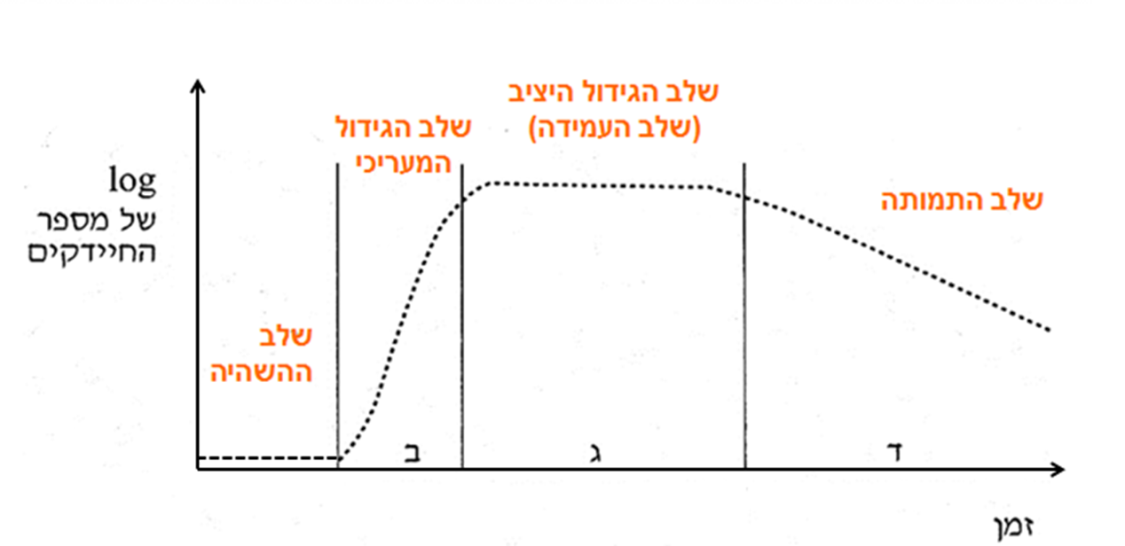
2. הכפלת הכרומוזום, כלומר הכפלת חומצת הגרעין ד.נ.א.

3. הפרדת שני התאים החדשים באמצעות מחיצה הנוצרת בתא המקורי.

לאחר שתא החיידק מתחלק, כל תא חדש מתפקד כיחידה עצמאית. תאי החיידקים מתקיימים בדרך כלל כתאים בודדים, או שהם נשארים דבוקים ויוצרים זוגות, שרשראות וכדומה.

**זמן דור** הוא הזמן שעובר מחלוקה אחת של תא ועד החלוקה הבאה. לכל חיידק זמן דור אופייני אך הוא תלוי בתנאי הסביבה. לדוגמה- זמן הדור של החיידק אשרכיה קולי ( חיידקי מעיים) הוא 20 דקות.

עקומות הגדילה המתארות את התרבות החיידקים

 העקומה מתארות את קצב ההתרבות של חיידקי אשריכיה קולי במצע נוזלי עשיר.

הערה- **מדוע משתמשים בציר Y לוגריתמי לתיאור עקומת הגידול?**

השינויים במספר החיידקים הם גדולים כל כך (בכל דור האוכלוסייה מוכפלת), שאם היינו משתמשים בציר Y רגיל , היה נחוץ ציר שאורכו מטרים רבים....

גידול במספר החיידקים במשך הזמן

שלב א' – **שלב השהייה –הסתגלות**-אין למעשה התרבות של חיידקים. החיידקים הוכנסו זה עתה למצע מזון והם אינם מתרבים משום שהם נמצאים בתהליכי הסתגלות למצע החדש. בשלב זה הם יוצרים תוצרים החיוניים לגדילתם כמו חלבונים, חומצות גרעין. שלב זה ממשיך עד שהחיידקים מוכנים להתרבות.

שלב ב' – **שלב הגידול המעריכי** החיידקים מתרבים בקצב מהיר. כמות החיידקים מוכפלת מדי דור ומספר החיידקים גדל בחזקות עולות של 2 (22 , 23, 24 ) בסיום שלב זה תרבית החיידקים צפופה מאוד. שלב זה נמשך כל עוד תנאי הגידול מתאימים

שלב ג' - **שלב העמידה** /גידול יציב- בשל הצפיפות הרבה, מתחילים גורמים שונים להפריע להתרבות החיידקים ולהאט אותה. יתר על כן, חיידקים רבים בתרבית מתים, מספרם הכולל

של החיידקים המתחלקים, שווה עכשיו למספר המתים. לכן, התוצאה היא שמספר החיידקים החיים נותר קבוע.

שלב ד' - **שלב התמותה** - בשלב זה קצב ההתחלקות נמוך מקצב התמותה, אך התרבית עדיין אינה מתה אלא מזדקנת. בשלב זה המזון פחות זמין, מצטברים חומרים שהם תוצרי חילוף החומרים שלהם, שחלקן מזיקות לחיידקים- מעכבות פעילות אינזמים ומדכאות תהליכי חילוף חומרים.

הערה- עקומות גדילה יכולות לשמש מכשיר לבדיקת גורמים המשפיעים על תרבית החיידקים למשל בדיקת השפעת טמפ' או ph .

העברה של גנים בין חיידקים

הקדמה: חיידקים המתרבים ברבייה אל זוויגית, הסיכוי לשינוי או לגיוון בתכונות התורשתיות הוא קטן ביותר.

**מוטציה-** שינוי במידע התורשתי. שינוי ברצף הנוקלאוטידים שב DNA שעשוי להביא לשינוי בתכונות הצאצאים. הסיכוי שיתרחש שינוי כלשהו בגן באופן טבעי הוא אחת למיליון.

גנים מועברים בפרוקריוטים בשלוש דרכים:

**קוניוגציה** - הכוללת מגע ויצירת קשר ציטופלסמטי בין התאים.

**טרנספורמציה** - ד.נ.א עובר מתא תורם לתא מקבל, ללא מגע בין התאים עצמם.

טרנסדוקציה

### קוניוגציה

העברת ד.נ.א בין חיידקים בתהליך של קוניוגציה כרוכה במגע פיסי בין התאים. התהליך התגלה לראשונה בשנות ה - 40 ע"י החוקר לדרברג. החוקר השתמש בזן ה"בר" של חיידקי אשריכיה קולי שלא עבר שום שינוי. זן זה מסוגל להתרבות במצע עני ולייצר לעצמו את כל החומרים הדרושים לקיומו. לדרברג הקרין את התרבית וגרם לשינויים בגנים. הקרינה פגעה בכושרם של החיידקים לייצר לעצמם מרכיבי מזון חיוניים. חיידקים אלה לא הצליחו להתרבות על מצעי מזון, שלא כללו את מרכיבי המזון הללו. הזנים הוגדרו כזנים חדשים השונים מזן הבר בכושרם לייצר מרכיבי מזון מסוימים. בתהליך הקוניוגציה מצליח התורם להעביר רק קטע של הדנ"א ולעיתים נדירות עוברת מולקולת דנ"א שלמה. הקוניוגציה מאפשרת יצירת צירופים חדשים של תכונות, אך היא לא צורת הרבייה הקבועה של החיידקים.

הזן החדש הנושא בקרבו תכונות תורשתיות שמקורן בהורים מזנים שונים קרוי בשם רקומבינאט

**טרנספורמציה**

טרנס = מעבר FORM = צורה

במהלך ה**טרנספורמציה** עובר ד.נ.א מחיידק לחיידק ללא מגע בין החיידק התורם לחיידק המקבל.

במהלך הטרנספורמציה חודרים קטעים קצרים יחסית של דנ"א לתוך התא המקבל ומחליפים בו חלק מהמידע הגנטי.

**ישנם מספר תנאים סביבתיים המשפעים על גידול חיידקים**:

1. טמפ'
2. PH
3. ריכוז מלחים.
4. לחץ הידרוסטטי
5. חומרי פסולת - לא מופיע בתרגיל
6. חומרים כימיים - כנ"ל

חיידקים מסוגלים להכפיל את עצמם תוך 20 דקות אם התנאים מתאימים כגון: שפע מזון, טמפרטורה, PH , ואין חומרים מעכבים בסביבה.

לגבי כל אחד ואחד מן הגורמים שמנינו קיים גבול תחתון וגבול עליון, ובתחום זה יתכנו חיים. אך יש לזכור שלכל מין של חיידקים מתקיים וגדל בתנאי סביבה אופייניים לו.

**פירוט**

1). טמפ' - לכל חיידק ישנה טמפ' מיטבית, אשר מתחתיה מואט קצב הגידול (לכן קירור

והקפאה הינם שיטות יעילות לשמירת המזון בפני קלקול) ומעל טמפ' זו מבנה

החיידק יכול להיהרס . לחיידקים הגורמים מחלות באדם יש טמפרטורה מיטבית של 37

מעלות. באוקיינוסים למשל הטמפרטורה המייטבית היא מתחת ל: 20 מעלות. חיידקים החיים

במעיינות חמים 60 מעלות. נמצא כי בנביעות חמות בקרקעית הים שם הטמפרטורה היא 110

מעלות (בשל לחץ של עמודת המים אין המים רותחים) חיים חיידקים **תרמופילים** אוהבי

טמפרטורות גבוהות.

2). PH - ריכוזי יוני מימן.

14 7 0

סביבה בסיסית נייטרלי סביבה חומצית

ריכוז נמוך של יוני מימן ריכוז גבוה של יוני מימן

רוב החיידקים מעדיפים לחיות בסביבות שבהם ה PHהינו נייטרלי וריבויים מעוכב בסביבה חומצית.

\* זו הסיבה שניתן לשמור מלפפונים חמוצים וכרוב כבוש למשך זמן ממושך.

3). חומרי פסולת שנוצרו עקב חילוף החומרים של החיידקים, חומרים אלו מעכבים את

התפתחות החיידקים.

4). מזון- כאשר החיידקים גדלים על מצע גידול עשיר – זהו מצע הכולל מגוון רחב של חומרים, החיידקים נדרשים לייצר פחות מזון בעצמם ולכן קצב ההתרבות יהיה מהיר יותר לעומת גידול במצע מזון דל.

5). חמצן- נוהגים למיין את המיקרואורגניזמים ע"פ תהליך הפקת האנרגיה:

1. נשימה אירובית - מיקרואורגניזמים היכולים לחיות רק בנוכחות חמצן - אירוביים אובליגטוריים
2. נשימה אנאירובית - מיקרואורגניזמים שאינם מסוגלים לחיות בנוכחות חמצן, כלומר החמצן מזיק להם - אנאירובים אובליגטוריים. לדוגמא: חיידקי הצפדת-טטנוס.
3. נשימה אירובית +אנאירובית - מסוגלים לחיות בשני המצבים - אנאירוביים פקולטטיבים לדוגמא: שמרים רבים, חיידקי אשרכיה קולי (חיידקי מעיים).

*שאלה:* כאשר מגדלים את החיידק אשרכיה קולי במקביל, בנוכחות חמצן ובהעדר חמצן באותו מצע גידול, מתברר שצפיפות החיידקים בתרבית בסיום הגידול היא גדולה הרבה יותר בתנאים האירוביים מאשר בתנאים האנארוביים. הסבר תופעה זו.

**הערה**: יצורים חיים מאופיינים ביכולתם לשמור על סביבה פנימית יציבה בו בזמן שהם מקיימים יחסי גומלין דינמיים עם הסביבה החיצונית שממנה הם משיגים את האנרגיה ואת החומרים החיוניים לקיומם. ייחודם של החיידקים היא יכולתם להתקיים בתחום נרחב מאוד של תנאים וכך ניתן למיין אותם. בין התנאים: טווח טמפ', לחץ אוסמוטי, תנאי PH אור או חושך, ריכוז חמצן וגזים אחרים.

כמו כן יש חיידקים המסוגלים לחיות בסביבה יבשה מאוד- בזכות הנבגים ויש המסוגלים לחיות בנוכחות מתכות ורעלים שונים.

**דרכים לגידול חיידקים**

ניתן לגדל חיידקים על שני סוגים של מצעי מזון- מצע נוזלי ומצע מוצק.

**מצע מזון מוצק** מורכב מאגר. האגר הוא חומר דמוי ג'לטין המופק מאצות. ממיסים אותו

במים חמים, מוסיפים לו את חומרי המזון הנחוצים ושופכים לצלחת פטרי. כאשר האגר מתקרר הוא נקרש ונוצרת שכבה מוצקה. יתרון האגר הוא שמעט מאוד חיידקים מפרקים אותו, ולכן הוא נשאר שלם והחיידקים גדלים עליו.

זורעים את החיידקים, ומדגירים את הצלחת בתנאי טמפרטורה מתאימים.

לאחר ימים מספר, מופיעות מושבות על האגר. כל מושבה מורכבת ממין אחד של חיידק.

כל הפרטים במושבה זהים במטענם הגנטי, כי מקורם בתא חיידק אחד.

לכל מין חיידק יש מושבה ייחודית, השונה בצורתה, בצבעה, במרקמה ולעתים גם בריחה ממושבות של מינים אחרים, ולפיכך בדיקת תכונות המושבות , היא אחת הדרכים לזיהוי מין החיידק.

**מצע מזון נוזלי-** מצע גידול נוזלי מורכב ממים ומחומרי מזון ואינו מכיל אגר, ולכן הוא נשאר נוזלי.

מכניסים את החיידקים לכלי המכיל את מצע המזון ושמים אותו בתנאי טמפרטורה מתאימים, בדרך כלל במכשיר המטלטל אותו.

החיידקים מתרבים אך אינם נשארים צמודים זה לזה, ולכן אינם יוצרים מושבות כמו במצע המזון המוצק, אלא מתפזרים בכלי. העלייה במספר החיידקים מתבטאת בעכירות.

ככל שמספר החיידקים עולה, כך עכירות הנוזל גדלה. אפשר למדוד את עכירות הנוזל במכשיר מיוחד הנקרא ספקטרופוטומטר, ובדרך זו לאמוד את מספר החיידקים בכל שלב.

**ספירת חיידקים**

במקרים רבים כאשר מגדלים חיידקים, חשוב לדעת את מספרם.

להלן תיאור של שלוש שיטות לספירת חיידקים, יתרונותיהן וחסרונותיהן. בכל שלוש השיטות נמדדת דגימה מתרבית החיידקים. לעתים, בשל מספר החיידקים העצום, יש צורך למהול את התרבית, לספור את החיידקים ואחר כך לחשב את מספרם בדגימה המקורית

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| השיטה | תיאור | יתרונות  השיטה | חסרונות השיטה |
| ספירה ישירה  בעזרת מיקרוסקופ | מתבוננים דרך המיקרוסקופ בחיידקים המצויים על לוח זכוכית מחולק לתאים, וסופרים את מספר החיידקים בכל תא. | מהירה | נספרים גם חיידקים מתים |
| ספירת חיידקים חיים | זורעים את החיידקים על צלחת פטרי. מחכים כמה ימים וסופרים את מספר המושבות (כזכור, כל מושבה מקורה בחיידק אחד). | נספרים רק חיידקים חיים | אִטית – דרוש זמן עד שהמושבות  גדלות. |

חומרים אנטיביוטיים

פריצת הדרך המרשימה ביותר בתחום הריפוי התרופתי, היו ללא ספק התרופות האנטיביוטיות. בשנת 1929 גילה חוקר סקוטי אלכסנדר **פלמינג** את תרופת הפניצלין. פלמינג גידל במעבדתו תרביות חיידקים על צלחות פטרי. יום אחד גילה שאחת הצלחות הזדהמה בעובש. הדבר המפתיע היה, שהמצע סביב העובש היה נקי לחלוטין מחיידקים. פלמינג העביר קורים של העובש לצלחות בהן היו תרביות חיידקים נוספות, והתברר שהתופעה חוזרת על עצמה: בנוכחות עובש, השייך למשפ' הפניצליום, נעלמו מושבות החיידקים.

פלמינג הניח שהעובש מפריש למצע המזון חומר הפוגע בדרך כלשהי בחיידקים. הוא הראה שמצע נוזלי שגדל בו העובש מעכב התרבות של חיידקים, גם לאחר שהעובש מורחק מהנוזל. פלמינג כינה את החומר פנצלין. הוא לא הצליח לבודד את החומר.

**חומרים אנטיביוטיים** – הם חומרים הנוצרים בכמויות זעירות ע"י פטריות וחיידקים כתוצרים רגילים של חילוף חומרים שלהם, והם מעכבים או ממתים חיידקים.

כל החומרים אנטיביוטיים משבשים תהליכים מרכזיים החיוניים והייחודיים לקיומם של חיידקים. ע"י כך מעכבים את גדילת החיידקים או גורמים למותם.

את החומרים האנטיביוטיים ניתן לחלק לשלושה סוגים, ע"פ אופי הפגיעה שלהם בחיידקים:

1. חומרים הפוגעים במעטה החיצוני של התא, בדופן או בקרום.
2. חומרים המשבשים ייצור חומצות אמיניות וגרעין וע"י כך פוגעים בתהליך הכפלת התא.
3. חומרים הפוגעים בייצור חלבונים.

**לתרופות אנטיביוטיות ולתרופות בכלל מספר חסרונות:**

1. בד"כ תרופות פועלות נגד סוגים מסוימים של חיידקים, ואינם פועלות נגד סוגים אחרים. לפני שמשתמשים בתרכובת מסוימת כתרופה, צריך לבדוק את יעילותה נגד החיידק הגורם למחלה.

עושים זאת ע"י מבחן רגישות של חיידק לתרופות אנטיביוטיים - על מצע אגר מניחים

רובד של חיידקים והנחה על פני האגר דיסקיות נייר ספוג בחומר אנטיביוטי. חומרים

אלו מפעפעים לתוך האגר שמסביב לדיסקיות. אם החיידק רגיש לחומר אנטיביוטי

מסוים הוא לא יגדל באזור שמסביב לדסקית הטבולה בחומר זה.

1. יש תרופות העשויות לגרום לתופעות לוואי, למשל, לתגובות אלרגיות, וסכנתן עלולה להיות יותר מסכנתו של החיידק הגורם למחלה. לדוגמא:
2. מתן רב של פניצלין גורם לפיתוח רגישות של החולה לתרופה.
3. אנטיביוטיקה הורגת את החיידקי המעיים שמיצרים עבורנו ויטמינים מקבוצת B.
4. לתרופה הפוגעת בחיידקים הגדלים במבחנה אין כל ערך, אם אין היא מגיעה למוקד הזיהום בחיידקים בגוף.
5. תרופות הן תרכובות כימיות, וככאלה הן עשויות לעבור מטבוליזם ולהתפרק בגוף המאכסן, בלי שיגיעו כלל למגע עם החיידקים הגורמים למחלה.
6. זמן השהייה של התרופות בגוף שונה, ואם הן אינן מתפרקות, הן מופרשות מהגוף בזמנים שונים אחרי שניתנה התרופה.

**מוטציות ועמידות לאנטיביוטיקה**

* קוניוגציה וטרנספורמציה הן דרכים בהם גנים יכולים לעבור מחיידק לחיידק ולגרום להתפתחות של אוכלוסיות חיידקים העמידות למגוון סוגי אנטיביוטיקה.
* חסרון נוסף בשימוש רב בתרופות אנטיביוטיות הוא בקיום תהליך הברירה הטבעית שבו הזנים העמידים שורדים. העמידות יכולה להיגרם כתוצאה מאחת מהאפשרויות הבאות: ( יש ללמד רק אחד)
  1. לחיידק יש אנזים המנטרל או מפרק את התרופה בדרך כלשהי. לדוגמה- אנזים המפרק פנצילין ונקרא פנצילאז. ייתכן ויופיע גן בחיידק המקודד ליצירת אנזים הפועל על התרופה, בדרך של פירוק כימי, וכך מנטרל את יעילותה.
  2. התרופה לא חודרת לחיידק בגלל שינוי שחל בקרום. ההסבר הוא- מנגנון מקנה עמידות נוסף הוא שינוי תכונות החדירות של הקרומית (של קרומית-התא, או של הקרומית החיצונית בחיידקים גראם שליליים), ההופך אותה לפחות חדירה לתרופה. שינוי כזה אינו יכול להקנות, בדרך כלל, עמידות מוחלטת (מאחר ומדובר במולקולות קטנות, חדירות כלשהי תשאר), אלא רק בהקטנת רגישותו של החיידק לתרופה. אפשרות נוספת היא רכישת מנגנון להדחת התרופה מתוך התא בעזרת חלבון מיוחד הממוקם בקרומית ומשתמש באנרגיה לשם סילוק פעיל של התרופה מהציטופלסמה החוצה- כלומר בעזרת משאבה.
  3. האתר שאליו נקשרת התרופה השתנה.
  4. בתא יש ריאקציה חדשה העוקפת את הריאקציה המעוכבת ע"י התרופה.
  5. בחיידק מופעלת משאבה המוציאה את החומרים האנטיביוטיים אל מחוץ לתא.

**נגיפים**

***וירוס הוא שמו הלטיני של נגיף שפירושו רעל. בעברית השם נגזר מלשון מגיפה***.

תפוצת הנגיפים

להלן מספר דוגמאות למחלות הנגרמות ע"י נגיפים:

1. אדם - אדמת, חצבת, אבעבועות רוח, צהבת, שפעת, דלקת ריאות, שיתוק ילדים נזלת ,חזרת, איידס ועוד.
2. עופות – חולירע.
3. בהמות - מחלת הפה והטלפיים.
4. כלבים – כלבת.
5. צמחים - מחלת מוזאיקה. שם זה ניתן היות ונוצרים כתמים היוצרים מעין פסיפס בעלי טבק המתקמטים.
6. יש נגיפים המתקיפים חיידקים והם מכונים בקטריופאגים או בקיצור פאגים.

**הפצת הוירוסים**

נעשית כמו בחיידקים

1. נישאים באוויר - אבק, מים, מזון, מגע מיצור ליצור.
2. נישאים ע"י חרקים - לדוגמא מחלה הפוגעת בצמחים טריסטזה.

מבנה הנגיף

קופסית - הבנויה ממספר רב של תת-יחידות או אבני בניין, כולן חלבוניות הנקראות קפסומרים.

בתוך הקופסית נמצאת מולקולה של חומצת הגרעין - הכרומוזום הנגיפי. המבנה וההערכות של הקפסומרים ליצירת הקופסית השלמה מוכתבים ע"י הגנים של הנגיף.

בחלק מהנגיפים יש בליטות מהקופסית וגם הן חלבוניות.

חומצת גרעין- המכילה את החומר התורשתי היא DNA ובמקצת הנגיפים היא RNA.

חלק מהנגיפים שחומצת הגרעין שלהם היא RNA, נקראים **רטרווירוסים**.

בחומצת הגרעין יש בעיקר גנים הקובעים את סוג החלבונים היוצרים את המעטפת.

מעטפת - לחלק מן הוירוסים ישנה מעטפת. במעטפת ישנו מרכיב שומני ומשולבות בה גם

מולקולות חלבון.

צורת המעטפת הינה ייחודית לכל מין וזה נקבע ע"פ הגנום.

# חלקם הפנימי של רוב הפאג'ים ורוב הנגיפים התוקפים בע"ח עשוי דנ"א וברוב הנגיפים התוקפים צמחים , החלק הפנימי עשוי רנ"א.

# הנגיפים ניתנים לצפייה רק בעזרת מיקרוסקופ אלקטרונים.

**לנגיפים אין קרום תא, ציטופלסמה, גופיפים או איברונים**

\* הנגיפים מסוגלים להתגבש כמו חומרים שונים בטבע- למשל מלח.

במה שונים וירוסים מתאים

טבלה: השוואה בין נגיפים לתאים אוקריוטים ופרוקריוטים

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **מבנה ותכונות** | **נגיפים** | **תאים פרוקריוטים** | **תאים אוקריוטים** |
| **סדר וגודל** | 0.001 מיקרומטר 0.02-0.45 מיקרון | 1 מיקרומטר | 10 מיקרומטר |
| **חומצות גרעין** | רק סוג אחד | שני סוגים | שני הסוגים |
| **ציטופלסמה** |  | + | + |
| **ריבוזומים** |  | + | + |
| **קרום תא** |  | + | + |
| **מעטפת** | אצל וירוסים מסוימים | לפעמים (+, - ) |  |
| **מטבוליזם עצמאי** |  | + | + |

עיון בטבלה מראה, שהנגיפים אינם "תאים" במובן המקובל של המושג, כי אין להם:

1. **מנגנון חילוף חומרים.**
2. **אינם מייצרים P.T.A .**
3. **אינם מייצרים חלבונים.**

הם דומים לתאים בכך שהם:

מתרבים - וירוסים מכילים חומצת גרעין (דנ"א או רנ"א), שבה טמון המידע התורשתי ליצירת חלבונים והחומר הגנטי שלהם.

# כל סוג של נגיף מותאם להדבקה של סוג אורגנזים אחד או סוגים מעטים של אורגנזמים. הנגיפים מגלים ייחודיות לפונדקאי.

התרבות הנגיפים

כל הנגיפים מתרבים ע"י שעבוד מנגנוני הייצור של התא. חומצת הגרעין שלהם חודרת לציטופלסמה של התא וגורמת למנגנוני הייצור של התא לייצר את מרכיבי הנגיף: חלבונים של הקופסית ועותקים של חומצת הגרעין.

**שלבי התרבות הוירוסים:**

תיאור של נגיף המדביק חיידק:

1. היצמדות הוירוס לצידו החיצוני של התא.
2. חדירת הוירוס לתא - הדנ"א חודר דרך קרום התא אל הציטופלסמה והקופסית (לרוב) נותרת בחוץ.
3. הכפלת חומצת הגרעין של הוירוס בתא החיידק, אנזים של הנגיף משכפל את הדנ"א שלו בעותקים רבים. כעת נוצרים חלבונים על הריבוזומים של החיידק, כך נוצרו בחיידק עותקים רבים של הנגיף קופסית וכרומוזומים. הכרומוזומים נארזים בקופסית והתא מתמלא בויריונים כלומר נגיפים שלמים.
4. בשלב זה קיימות מספר אפשרויות:

א. תא חיידק מודבק יתפרק ויהרס ואז מכל תא יצאו עשרות או מאות של ויריונים שיתפזרו וידביקו תאים אחרים.התהליך נקרא **תמס** של התא, באנגלית **lysis.** לדוגמא בקטריופאג מסוג T.

ב. הוויריונים נעטפים קרום של התא המאכסן ויוצאים ממנו בתהליך הנקרא הנצה, בלי לגרום לתמס של התא, התא סובל ואינו בריא.

צאצאי הנגיף עוברים מתא לתא ע"י איחוי של קרומי תאים שכנים או באמצעות תעלות המקשרות בין התאים. הנגיף נשאר בתוך התא ואינו יוצא ממנו אלא לאחר הרס הרקמה כתוצאה מהזדקנות טבעית, פציעה או פגיעה של חרק (אלה מצבים השכיחים בנגיפי הצמחים). נגיף משלב את חומצת הגרעין שלו בגנום של התא המאכסן, הגנים של הנגיף הופכים לחלק מהמאגר הגנטי של התא , ויכול לשהות בו במצב "רדום" זמן רב.

תופעה זו נקראת ליזוגניות כשמדובר בפאז'ים ואינטגרציה (השתלבות) כשמדובר בנגיפים אנימליים.

ב. הוויריונים נעטפים קרום של התא המאכסן ויוצאים ממנו בתהליך הנקרא הנצה, בלי לגרום לתמס של התא, התא סובל ואינו בריא.

ג. צאצאי הנגיף עוברים מתא לתא ע"י איחוי של קרומי תאים שכנים או באמצעות תעלות המקשרות בין התאים.

ד. הנגיף נשאר בתוך התא ואינו יוצא ממנו אלא לאחר הרס הרקמה כתוצאה מהזדקנות

טבעית, פציעה או פגיעה של חרק (אלה מצבים השכיחים בנגיפי הצמחים).

ה. נגיף משלב את חומצת הגרעין שלו בגנום של התא המאכסן, הגנים של הנגיף הופכים לחלק מהמאגר הגנטי של התא , ויכול לשהות בו במצב "רדום" זמן רב.

לדוגמא **מחלת ההרפס** - נגרמת מנגיפי דנ"א, המתרבים בתוך גרעיני התאים. השכיח

ביותר הוא הרפס סימפלקס. ההדבקה הראשונית נעשית דרך העור וגורמת לפצעים קטנים

או לשלפוחיות זעירות. הדבקה זו נגמרת מהר. הסתבר כי הוויריונים של ההרפס לא

נעלמים אלא מצויים בגוף במצב רדום ועלולים לגרום לתופעות אחרות לדוגמא:

1. **ההרפס** יכולים להגיע לתאי עצב ולחדור אליהם ושם הם לא מתרבים, אך נודדים בשלוחות העצבים ולהגיע למקומות מרוחקים ממקום ההדבקה. ההתפרצויות באות לידי ביטוי בשפתיים, עיניים או במותניים. הפצעים הללו מופיעים כאשר יש שינוי בגוף לדוגמא עליה בחום הגוף, שינוי הורמונלי (הריון) וכו'.
2. הצטברות של נגיפי ההרפס בקרבה העיניים או סביב המותנים. כאשר ישנם הצטברויות של נגיפי הרפס בקרבת העיניים ישנן דלקות עיניים חוזרות המלוות בכאבים ובכל פעם שהדלקת עוברת נשארת צלקת בקרנית דבר היכול להביא לעיוורון בסופו של דבר. ואילו סביב המותנים רואים פצעים מוגלתיים.

ו. במקרים מסוימים מוצאים בתא המודבק מולקולות של הדנ"א הנגיפי המתקיימות באופן עצמאי בציטופלסמה של התא ומתנהגות כמו פלסמידים בעלי כושר שכפול עצמי.

1. כאשר נגיף הוא נגיף דנ"א, הדנ"א יכול להתחיל מייד בתהליך של שכפול עצמי. חלק מנגיפי דנ"א מחדירים לתא אנזימים, המזרזים הכפלה של דנ"א נגיפי על פי תבנית הדנ"א הנגיפי המקורי. יש מקרים בהם תאים לא מבחינים בין דנ"א של הנגיף לשלהם ומכפילים את הדנ"א של הנגיף. אחר כך יש צורך בייצור רנ"א עמ"נ לייצר חלבונים. התוצרים- חלבונים וחומצות גרעין של הנגיף כנראה מעכבים פעילות של חלק מאנזימי התא המודבק ולפעמים משתקים אותו לחלוטין. כך הם משעבדים את התא כדי לייצר את מרכיבי גופם.
2. אם הנגיף הוא רנ"א, הוא נושא עמו אנזימים המאפשרים שכפול של רנ"א עפ"י תבנית של רנ"א.

**רטרווירוסים הם נגיפים שחומצת הגרעין שלהם היא RNA ולא DNA.**

מסלול ההתרבות של הרטרווירוסים בתא המאחסן דומה עקרונית למסלול ההתרבות של הנגיפים שחומצת הגרעין שלהם היא DNA, למעט הבדל אחד: הרטרווירוסים מחדירים לתא המאחסן לא רק את החומר הגנטי שלהם - ה-RNA, אלא גם אנזים ייחודי שלהם הנקרא **\*Reverse Transcriptase** (המתעתק במהופך), ההופך את ה-RNA שלהם ל-DNA.

הסיבה לכך היא שאנזימי החיידק "יודעים" לתעתק רק DNA, ולכן הפיכת ה-RNA של הנגיף ל-DNA בעזרת האנזים של הנגיף, מאפשרת את תעתוק הגנים שלו על ידי אנזימי החיידק ויצירת חלבוני המעטפת של הנגיף.

מטבעו, לחיידק אין אנזים ההופך RNA ל-DNA משום שפעולה זו אינה מתרחשת אצלו בדרך טבעית.

**H.I.V**-איידס

נגיף זה שוכן כפרווירוס בתאי דם לבנים. זהו נגיף רנ"א מקבוצת נגיפי הרטרו, כלומר יש לו אנזים התעתוק דנ"א עפ"י תבנית של רנ"א. הנגיף חודר לגוף רק במגע בין הדם או נוזל גוף של אדם נגוע. הנגיף לא שורד באוויר או בסביבה שמחוץ לנוזלי הגוף. כשהוא חודר לגוף הוא נכנס לתאי דם לבנים והופך לפרווירוס. הוא יכול להיות רדום במשך שנים או להתפרץ במהירות. בזמן ההתפרצות הו הורס לימפוציטים מסוג טי, כך משמיד את אמצעי ההגנה החשוב ביותר של הגוף מפני מזהמים מכל הסוגים. מכאן שם המחלה " כשל חיסוני נרכש".

תרופה- התרופות נגד איידס הן שילוב של מספר תרופות הנקרא קוקטייל. תרופות אלו פוגעות בשלבים שונים במחזור ההתרבות של הוירוס. קבוצה אחת של התרופות גורמת לעיכוב בפעילות אנזים המייצר את הנגיף וקבוצה שנייה של תרופות מעכבת את פעילות האנזים " המשכפל במהופך" ( מרנא לדנא).

1. חשוב לציין שתרופות אלו לא מרפאות את האדם.
2. הסיבה שעדיין אין חיסון לאיידס היא שווירוס האיידס יש תדירות גבוהה במיוחד של מוטציות המביאה לריבוי הזנים של הנגיף ולכן חיסון יהיה יעיל רק כנגד זן אחד ולא נגד כל הזנים.
3. יש לשים דגש על ההבדל בין נשא לחולה.

**שאלה 9:** מעובד מבגרות תשס"ב

מחלת ההרפס נגרמת על ידי נגיף התוקף את הרקמות הריריות של אזור הפה.

אחד הביטויים של מחלת ההרפס הוא הופעת שלפוחיות על השפתיים. במקרים רבים, לאחר ההדבקה הנגיף נשאר בגוף אך לנוכחותו אין כל ביטוי חיצוני, ורק לפעמים, בעקבות חום גבוה או מתח, נוצרים פצעים.

א. הסבירו את הבסיס לכך על סמך הידוע לכם על מסלולי החיים של הנגיפים.

ב. מהי משמעות המילה "נשא" בהֶקשר של מחלות נגיפיות?

ג. החומר התורשתי של נגיף ההרפס הוא DNA, ואילו החומר התורשתי של נגיף האיידס הוא RNA (נגיף האיידס הוא רטרו־וירוס). מהו ההבדל העיקרי בין דרך השכפול של החומר התורשתי של נגיף ההרפס ובין דרך השכפול של החומר התורשתי של נגיף האיידס בתאי אדם?

**תשובה:**

ב. לאחר ההדבקה ה־ DNA של הנגיף משתלב ב־DNA של תאי האדם והוא אינו פעיל, אינו מתרבה ואינו גורם לנזק (כמו מצב ליזוגני בבקטריופג'ים) ולכן בתקופה זו לא מופיעים פצעים. חום גבוה או מתח עלולים לגרום להפסקת מצב זה ולמעבר למסלול של התרבות הנגיף, הגורמת לפגיעה בתאים המתבטאת בפצעים.

ב. משמעות המילה "נשא" היא שה־DNA של הנגיף השתלב ב־DNA של תאי הפונדקאי (לדוגמה האדם), והוא אינו פעיל, אינו מתרבה ואינו גורם לנזק, ולכן האדם אינו חולה אבל יכול להדביק אנשים אחרים בנגיף.

ג. החומר התורשתי של נגיף האיידס הוא RNA, ולכן בשלב הראשון לאחר חדירת הנגיף מתרחשת הפיכת ה־RNA ל־DNA, על ידי אנזים שהחדיר הנגיף לתא הפונדקאי. שלב זה אינו מתרחש בנגיפים שהחומר התורשתי שלהם הוא DNA. פרט לכך, אין הבדל עקרוני בדרך הרבייה בין שני סוגי הנגיפים.

**הגנת התאים נגד נגיפים-** יש בתאים אנזימים המזהים דנ"א ומפרקים אותו. הצלחתו של נגיף דנ"א להדביק את התא תלויה בהצלחתו לגרום ליצירת רנ"א שליח לפני שהדנ"א שלו ייהרס. תאים המודבקים בנגיף מייצרים חלבון המונע הדבקה נוספת באותו נגיף. חלבון זה נקרא אינטרפרון. האינטרפרון לא מסוגל לעכב את התרבות הנגיף בתא אך הוא מופרש אל הדם, וכשנוגע בתאים אחרים להם ליצור חלבון המונע את התרבות של הנגיף בהם.

מניעה וריפוי

תרופות אנטיביוטיות חסרות כל ערך בהדבקה נגיפית

הנגיפים אינם מקיימים חילוף חומרים כלשהו, הם אינם בונים דופן או קרום תא ואינם מייצרים חלבונים. יתר על כן הם משתמשים באנזימים שבתאי האדם ואין אנו יכולים להשתמש בתרופה שתתדכא את האנזימים, כי היא פשוט תיפגע בנו.

ישנן מחלות נגיפיות רבות שפותחו תרכיבי חיסון נגדם כגון: שיתוק ילדים, קדחת צהובה, אדמת, חזרת וחצבת.

**הדרכים למניעה הם:**

א. ניקיון והיגיינה- אקונומיקה וכוהל ממיסים את המעטפת השומנית של הנגיפים.

ב. חימום- נגיפים רבים רגישים לחום ומתים בעיקור ובפיסטור.

ג. אור – חשיפה לאור הורגת , לדוגמה את נ גיף האיידס.

**מנגנוני פעולה של תרופות הפועלות כנגד מרכיבים ייחודיים לנגיף:**

לעומת האפשרות לשבש את פעילות החיידקים, המטבוליזם הנגיפי מסתמך ברובו על המטבוליזם של התא המאכסן. מכיוון שכך, כמעט אין אפשרות להשתמש בתרופות נגד הנגיפים, כי תרופות כאלה בעצם ישבשו את המטבוליזם של התא המאכסן ושל התאים האחרים בגוף המאכסן שאינם מודבקים.

שאלה- איזו תכונה צריכה להיות לתרופה שתפגע בנגיף?

תשובה- תרופות נוגדות נגיפים פועלות על תכונות הייחודיות לנגיפים (כמו חדירה לתא והשלת המעטפת החלבונית) ועל פעילויות אנזימיתיות מסוימות בנגיפים מורכבים, שיש להן מקבילות בתא המאכסן שאינה בשימוש הנגיף. התרופות לרוב ייחודיות לנגיפים מסוימים, או לקבוצה של נגיפים, בניגוד לתרופות האנטיביוטיות והאחרות שנוגדות חיידקים, שפוגעות בקבוצות גדולות של חיידקים (גם הטובים) ללא הבחנה.

עיכוב חדירה לתא- Oseltamivir, (המכונה Tamiflu), ו-Zanamivir (המכונה Relenza) - הדומות במבנן לקולטנים של נגיפי השפעת בתא המאכסן, מעכבות את פעילות האנזים הנגיפי Neuraminidase, שנצמד אליהן, במקום לקולטנים התאיים ובכך נשארים הצמדנים של הנגיפים החדשים שנוצרו צמודים לקולטנים של התא המאכסן, ולא מתאפשרת יציאת נגיפי השפעת מהתא ונמנעים מחזורי הדבקה נוספים. חלק מנגיפי השפעת עמידים גם לתרופות אלה.

עיכוב פעילות הפולמיראז הנגיפי- בנגיפים המשתמשים בפולימרז DNA נגיפי ולא בפולימרז תאי, המאפשר להם להתרבות מחוץ לגרעין, משתמשים באנלוגים של נוקלאוטידים, שהם בעלי זיקה גבוהה לפולימרז ה-DNA הנגיפי, וזיקה נמוכה לפולימרז התאי. אנלוגים אלה מפריעים רק להכפלת ה-DNA הנגיפי: Acyclovir, אנלוג של גואנין, מסייע בהפחתת התסמינים של נגיפי ההרפס; Zidovudine, אנלוג של תימידין המוכר גם כ-AZT, מעכב התרבות של נגיפי HIV (הגורמים ל-AIDS). Lamivudine, אנלוג של ציטידין, אושר לטיפול נגד נגיפי צהבת (Hepatitis) מסוג B, ונגד נגיפי ה-AIDS. למרות זיקתם הנמוכה לפולימרז התאי, הכפלת ה-DNA בתאי המאכסן עלולה להיפגע במידת מה. פגיעה זו נסבלת בבני אדם בוגרים וניתן להתאושש ממנה. אך בנשים בהריון האנלוגים עלולים להגיע לעובר ולפגוע בהתפתחותו.