

מתחת לפני השטח: מבט מקרוב אל קהילות חיידקים שיתופיות – ד"ר אילנה קולודקין-גל

20.12.2016

שלום. אני אילנה, חוקרת גנטיקה מולקולרית, מאוהבת בחיידקים וזה יתבטא במהלך ההרצאה. הם יצורים מדהימים שיש הרבה מהם ללמוד מהם, חשוב לתקשר איתם טוב יותר לטובת כולנו. אני אם לשני ילדים, חולנית, 4 שנים במכון ויצמן.

אעבור לנושא שאני הכי אוהבת בעולם. כותרת ההרצאה: מבט מקרוב אל קהילות חיידקים שיתופיות. מה שרואים פה, הפרח היפה הזה, הוא מושבה של מיליארדי חיידקים שעובדים יחד על בניית מבנים מורכבים. אסביר למה המושבות האלה, למה צורת החיים של חיידקים כל כך מעניינת.

לפני הרבה שנים, כשהתחלתי את הקריירה המדעית שלי, קראתי מאמר, ותירגמתי כמיטב יכולתי את השורות הראשונות של המאמר: "קהילות נוצרות על ידי אינטראקציות בין אינדיבידואלים. בהתחלה, מספר נשמות בודדות מוצאות מקום להתיישב בו. עם העלייה בגודל האוכלוסייה תושביה חייבים לתקשר על מנת לוודא אספקה תקינה של מזון וסילוק יעיל של חומרי פסולת. והיה וצלחו את השלבים הראשונים, יישובים חדשים יכולים לספק לתושביהם הגנה ותשתיות". חשבתי שזה מאמר על כל האנשים שהולכים למדבר לייסד קיבוץ חדש, חשבתי על ניו יורק שהגיעו אליה בהתחלה וייסדו את כל המטרופולין הזה, ואז התברר לי שזה מאמר על חיידקים, איך הם מקימים עיר שיתופית ביחד. ההקבלה הכל כך ברורה בין אנשים שמקימים ישוב בשום-מקום, מורשת שהתחננו עליה בישראל, זו אנלוגיה כל כך מרתקת שהייתי חייבת לחקור אותה.

עכשיו אראה מושבת חיידקים באופן אמיתי. זו מושבה שגדלה אצלי במעבדה, והסרט מציג אותה בגודל טבעי. גודלו של חיידק הוא פחות ממיקרון וזו מושבה בגודל מטבע, עומד יצור מיקרוסקופי שבכלל אי אפשר לראות, מגיע למשטח, ולאט אבל בטוח בונה מבנה שצורתו מטבע, מבנה תלת מימדי, מיליארדי חיידקים שבונים לגובה, וכדי להשיג זאת הם צריכים לעבוד ביחד.

המון פרסי נובל על הסינתזה של חומר תורשתי, לחוקרי חיידקים. ביניהם ארתור קורנברג, שכתב ספר לילדים כדי להביע את אהבתו לקהילות חיידקים. בתחילת הספר שואל הילד את המבוגר האחראי היכן קהילות החיידקים נמצאות? באף שלי? בכלבים, בחתולים, באדמה? על גבעול? התשובה היא קהילות חיידקים הן בכל מקום, חלק מהם הם טובים, חלק מהחיידקים רעים, חלקם יגנו עליך, חלקם יהרגו אותך, הם נמצאים בכל מקום וחיים כקהילה. יש פה איור של קהילת חיידקים להדגים איך הם מתאחדים כקבוצה.

יש פה גם תמונה מהחיים, ורואים פה קהילת חיידקים שנוצרת על שורש, שנצפית במיקרוסקופ אלקטרוני בהגדלה פי 25 אלף. קהילת החיידקים מגינה על שורש מפני מחלות. קהילת חיידקים הורגת חולה סיסטיק פיברוזיס. בשני המקרים קהילות אלה נבנות בצורה דומה. הנה אותה מושבה של אותם חיידקים שהורגים חולה סיסטיק פיברוזיס, והנה מושבה של חיידקים שמגינים על הצמח מפני מחלות. רואים פה הדגמה למבנה עיר של חיידקים. על פי איך שהם נראים כאשר מגדילים, הרי שהתושבים הבודדים של המושבה על השורש והחיידקים שנמצאים בריאה (בתמונה העליונה) הם בעלי מאפיינים דומים.

למה זה חשוב? וזו פעם אחרונה שאכנס לזה ברמה האולי קלינית למשך 10-20 השקופיות הקרובות. קודם כל כי הכוח של רבים הוא תמיד הרבה יותר גדול מכוח של אורגניזם בודד. ברור

שכמטרופולין ניו יורק חסינה יותר לפגעי הסביבה כי יש בה מקלט לתושבים, אפשר בחורף לברוח למוזיאון, כך גם חיידקים שנמצאים במושבות הם הרבה יותר מוגנים מאנטיביוטיקה. כל האנטיביוטיקות שאנחנו לוקחים נבדקו על חיידקים בודדים ולא על קהילות. אחת הסיבות שהאנטיביוטיקות לא עובדות כפי שרוצים, היא כי הן נוסו על חיידקים בודדים אבל הם גדלים במטרופולינים של מיליארדי חיידקים. הם עמידים לחומרי חיטוי כקהילה, לא כחיידקים בודדים. כשהם קהילה מאוחדת, יש חיידקים שמגינים עלינו מפני מחלות, אבל יש קהילות שגורמות מחלה. אם נסכם בקצרה את חזון המעבדה שלי, צריך להבין איך חיידקים מתקשרים ביניהם, להבין איך הערים האלה בנויות, כיצד הן נותנות עמידות לתושבים שלהם, אם נבין את זה יהיה לנו כוח להכיר ולמנוע מחלה.

עכשיו אספר לכם מה התמונה שהיתה בתחום שנכנסנו אליו לגבי קהילות חיידקים. בעצם עד לפני 30 שנה – ובמונחים של מדע זה זמן קצר – חשבו על החיידקים האלה כשחיינים נידים. כל שחין שוחה באושר לבד בלי לעשות תיאום; הוא רוצה לשחות ימינה, שוחה ימינה, רוצה לשחות שמאלה, שוחה שמאלה; הוא רואה מקור מזון, רץ אליו ותופס אותו. התחרות היחידה היא מי שוחה מהר יותר. ואז, לפני 30-40 שנה הבינו שהמצב הזה משקף מעט מאוד כי רוב החיידקים חיים בקהילה. מכיוון שחשבו על חיידקים כפרימיטיביים, הסבירו את הקהילה כקבוצות חיידקים דבוקים אחד לשני. זה הזכיר לי קרמבו, אבל זה לא כך; הם דבוקים אחד לשני בגלל, בחומר פוליסקרידי רך וצמיג, לפי זה חשבו שנוצרים המבנים המורכבים.

רק אדגים את המבנים המורכבים שחיידקים יכולים ליצור. בשקף רואים חיידק פתוגן גורם מחלה, זו מושבה שלו בגודל טבעי. חיידק אי אפשר לראות בהגדלה של פחות מ-25 אלף, מסתכלים על מיליארד חיידקים עובדים יחד. רואים פה גם חיידק שמגן על צמחים, והוא גם יכול להרוג חולה שחפת. אין מכנה משותף גנטי בין החיידקים הללו, אבל הם יוצרים קהילה דומה. אנחנו מנסים להבין את אבן הבניין שמאפשרת לחיידקים כל כך שונים לייצר קהילות כל כך דומות, מה הכלים שמאפשרים את זה. הראו שהצורות המורכבות האלה קשורות ליכולת של חיידקים להשתמש בחמצן, לנשום. יש תיאוריה האומרת שהצורות המורכבות של חיידקים הם הקבלה לריאות של בני אדם, הן פועלות כמו ריאות של בני אדם, ככל שיש יותר קפלים החמצן עובר יותר בקלות.

שאלה: המבנה שנוצר הוא שונה לכל סוג חיידק?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: יש ארבעה סוגי חיידקים שונים מאוד, בלי קשר. הם יכולים להתערב ביניהם, אבל יש להם חוקים שמורים על חיידקים מאוד שונים. ניסינו להסביר את השמירות הזאת עם משהו שכל חיידק יכול לייצר. מכיוון שזאת הרצאה לקהל הרחב, אסביר את הרעיון הפרימיטיבי שישב אצלי במוח. אני מאוד אוהבת אלמוגים, הקריירה שלי התחילה באקולוגיה ימית, אלמוגים הם חד תאיים. התיאוריה היתה שאולי מושבות של חיידקים הן כמו מושבות אלמוגים, ולכן יוצרות מבנה מורכב. מושבות אלמוגים זה המבנים היפהיים שכולנו הולכים לראות באילת, הם נורא מורכבים ויפים. אלמוגים יוצרים את המבנים האלה, שהם ממש כמו שלד של בני אדם, רק שהוא חוץ תאי.

היות שאני מאמינה במורכבות של קהילות חיידקים, עשיתי את ההנחה הבאה שנשמעת נועזת. אם חיידקים הם כל כך מורכבים, לא פחות מורכבים ממושבות אלמוגים או בני אדם, אולי יש להם שלד לכל בניין? דיברנו על ערים. כדי לבנות לגובה מבנה מורכב, ג'לי לא יעזור. וזו היתה התיאוריה בתחום שלי, שהמבנה מושג על ידי ג'ל. ואני הנחתי שאולי יש שם שלד כמו שלנו, שמאפשר לבנות

לגובה, ובין התאים יושב שלד סידיני מאוד דומה לשלד של מושבות אלמוגים. אם אבין את השלד, אבין את המבנים האלה. היתה רק בעיה אחת להבין את השלד, שלפני ארבע שנים אף אחד לא טען שלחיידקים יש שלד, אבל זו בעיה פתירה שאפשר להתמודד איתה. אם לאדם או לחילזון או לאלמוג יש שלד, מבנה קשיח, אז יש ניסוי מגניב שניתן לעשות. אתה ניגש לכיור, לוקח יצור שאתה חושב שיש לו שלד וזורק אותו לתוך אקונומיקה. שלד שורד אקונומיקה. אם לחיידקים יש שלד, אז המינרל ישרוד את האקונומיקה. ג'לי לא שורד אותה, סוכרים לא, אבל שלדים שורדים אקונומיקה. ואז אוציא את השלד מהאקונומיקה ואוכיח שלחיידקים להם שלד. כשאני זורקת מושבות של אלמוגים לאקונומיקה יוצא משם מינרל שהוא בדיוק המינרל של המבנה, תמצית שבונה את כוכב הים. זה אומר שיש שם חומר קשיח שמאפשר להם לבנות לגובה, כי לבנות לגובה צריך שלד. גם בתוך חיידקים יש חומר קשיח שהוא כמו של יצורים ימיים; החומר הזה יכול להוות שלד, לא שלד בתוך התא, אלא חומר שמדביק המון חיידקים זה לזה. מי שיוצר את זה אלו החיידקים עצמם.

רוב השלדים בעולם בנויים מסידן, אוסטאופורוזיס זה בריחת סידן. אם ארעיב את החיידקים לסידן, הם לא יצליחו לבנות את המושבה. המושבה הזאת (בשקף) של חיידקים גדלה בהעדר עודף סידן, למושבה הזאת סופק עודף סידן, הם הצליחו לבנות עיר יפה מיתמרת לגובה לתפארת מדינת ישראל. בהעדר סידן הם גדלו, אבל לא לגובה. הם תלויים בסידן כדי לבנות את הערים שלהם, ודאי שמבנה קשיח סידיני מאוד דומה לעצמות והשלדים של יצורים ימיים וקונכיות. עדיין יש בעיה, שלא יודעים איפה זה נמצא, לאיזה גובה האלמנט הקשיח מתנשא. מה שאמרנו לא מוכיח שזה באמת שלד הבניין.

ואז בעצם הלכנו עוד קדימה. אמרנו: אם למושבות החיידקים יש שלד בין חיידקים שמחזיק הכל ביחד, אולי נצליח לעשות רנטגן למושבות החיידקים? הרי לאורך כל ההיסטוריה של מיקרוביולוגיה, כל פעם שראו זיהום עמיד, ראו בצילום רנטגן הצטברות מינרל. לדוגמא, בחולי סיסטיק פיברוזיס שחיידקים מצטברים אצלם בריאות, החיידקים מתמלאים במינרל וזה מה שרואים בצילום רנטגן. גם בריאות של חולי שחפת יש הצטברות מינרל. אם חיידקים צריכים מינרל כדי ליצור עיר, אולי אפשר להכניס מושבות חיידקים לרנטגן. פה במכון יש רנטגן שמתאים לראש של עכברים, ומושבות חיידקים הן באותו גודל. אז הנה ראינו מושבות חיידקים ברנטגן שמיועד לראש של עכברים. זו תמונה של מושבה; יש פה רק חיידקים ולא שום דבר אחד, מיליארדי חיידקים. זה צילום רנטגן של מושבה (בשקף). מאיזושהי סיבה שאף אחד לא יודע אותה, אף אחד לא הטריח את עצמו להכניס חיידקים לרנטגן, אנחנו טרחנו לעשות זאת כי משמח לחשוב שיש להם יכולת לבנות מבנה כל כך מעניין. הרנטגן חושף שיש למושבה הזאת מבנה קשיח שרואים ברנטגן. בדרך כלל קוראים לזה פיגום; בוודאות יש שם פיגום, ואולי המקבילה הכי טובה לכך זה שלד חיצוני כמו שיש לאלמוגים. לא בתוך התא אלא מחוץ לתא, שלד שמחזיק המון תאים יחד כדי שיוכלו לבנות לגובה.

פה בשקף רואים מבט מהצד, זה אומר שיש פה חצי מילימטר של פיגום. חיידק הוא פחות ממיקרון, כך שהגובה של כל פיגום הוא 1000 חיידקים. הם בונים עד כדי כך לגובה, עד כדי כך הם יודעים לבנות מבנים גבוהים, שאפשר לשאול שאלות על היררכיה, האם דירות הגבוהות הן הכי יקרות כמו ברחובות, האם הדירות הנמוכות הן פחות אטרקטיביות. אבל יש פה שינוי מחשבתי אמיתי, במקום גוש דבוק עם ג'לי, זו עיר שמיתמרת לגובה.

שאלה: זה מיקרו CT?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: כן, זה סוג CT שרגיש למינרלים. יש דרכים אחרות לאמת זאת, אנחנו תיכף נראה עוד אימות בלתי תלוי, כי זה ממצא שעורר קצת רעש בזמנו.

עכשיו יש עוד השלכה של העבודה הזאת, השלכה שהיא לא צפויה. אם בצילומי רנטגן של חולים רואים כל הזמן צללים עם מושבות, אולי אפשר להשתמש ברנטגן ככלי לחזות את מבנה עיר החיידקים. רואים פה חתך של עיר חיידקים, זו תמונת רנטגן שלה. אני אתפעל מהחיידקים עוד רגע אחד, זה מבנה גאוני מושלם. כי קורים פה שני דברים, הצד הזה שכמעט אין בו מינרל הוא קרוב לאוכל, החיידקים כאן מגיעים לאוכל מצוין. הצד שמגן מפני עולם החיצוני, מאנטיביוטיקות למשל, הוא עטוף כולו מינרל שהוא כמו שריון צב, שום דבר לא חודר אותו. בין לבין, אם מסתכלים בתמונת הצד, רואים שעוברות פה תעלות מגניבות כמו כלי דם, תעלות שמאפשרות לשנע חומרי מזון ונוזלים בעילות מצד אחד של המושבה לצד השני. אם הייתם צריכים לחזות מבנה שבו יצורים חיים יגנו על עצמם מכל מה שנוכל לעשות להם, תוך כדי חילופים יעילים של תקשורת וחומרי הזנה, זה המבנה שיש בו אינסוף יתרונות.

פה בשקף זה אימות בלתי תלוי. מה שטוב בשילוב בין כימיה למיקרוביולוגיה, זה שהניסויים הם פשוטים, כמו אקונומיקה ורנטגן. פה פשוט שרפנו את מושבות החיידקים, זה מין רגע שאתה מרגיש שהניסוי מרגש אם אתה אוהב פיצוצים. אתה מעלה את הטמפרטורה ל-400 מעלות, מינרלים כמו שלדים נשרפים בטמפרטורה גבוהה יותר מאשר חומרים אורגניים. מה שרואים ברנטגן זה בקורלציה לכמות המינרלים במושבה. פה נשרף חומר אורגני, הרבה אחרי כן נשרפים המינרלים, אפשר לראות את כימות החומר הקשיח שאינו נשרף במושבה.

אם כך, ראינו פה שלוש שיטות בלתי תלויות, לא קשורות זו לזו, שמהן מסתבר שלחיידקים יש רכיב קשיח שמחזיק אותם, רכיב דמוי שלד שמגן עליהם.

אחד הדברים המגניבים בשלדים של אלמוגים ובני אדם, זה שהם מתפלמרים על גבי חומרים אורגניים. בחיידקים נמצאים החומרים האורגניים שהזכרתי, ואנחנו החלטנו לבדוק את התיאוריה הבאה. בבני אדם, מחלות תורשתיות של שבירות עצמות, להבדיל מפרכת עצמות, לא נוצרות מפגמים בעצם אלא מפגמים בתבנית האורגנית, בסיבי קולגן. לרוב עצמות גדלות על תבנית אורגנית. אם הפיגומים בחיידקים דומים לפיגומים של בני אדם, נצפה שאם נתערב ביכולת ליצור את התבנית אז העצמות יהיו פגומות בהתאם. אפשר למחוק את כל הדברים שחשבנו שיהיו תבנית ליצירת עצמות – בחיידקים קל להחסיר ולהחזיר גנים, בבני אדם לא עושים זאת מסיבות אתיות מובנות – ולבדוק מה קורה בעקבות זה לשלד של החיידקים.

אני עוברת לשקף הבא. כך נראית עצם, זה פיגום של חיידקים אחרי שזרקתי את החיידקים לאקונומיקה. זה מבנה ארוך שמזכיר את העצמות נושאות המשקל בגופנו, שהן מאוד ארוכות. אם אנחנו מוחקים את הגן שהוא בגדר התבנית, מקבלים פיגומים פגומים כמו שקורה באורגניזמים מורכבים יותר. מקבלים עצמות קצרות ודפקטיביות שלא יכולות להחזיק משקל. יש עקרונות שמורים שהלכו כל הדרך עד לחיידקים, אולי לאלמוגים, אולי אלינו. עקרונות אלה הם שמורים. יש דיאלוג, יש תאים שיוצרים עצם או פיגום, יש תבנית שהעצם גדלה עליה, ואם יש פגם בתבנית אז העצם לא גדלה נכון.

זה לא היה קל, עבדנו קשה כי היינו לבד, לא היו עוד אנשים בתחום, ולכן זה היה קישור שקשה לעשות. עבדנו כדי להצליח לראות את התאים שיוצרים עצם, את סביבת המינרל, לראות איפה הוא

ממוקם, האם הוא פיגום ביחס לתאים בודדים, ואחרי לא מעט ניסיונות כושלים הגענו למצב שרואים אותו. כאן בשקף רואים את המינרל ברזולוציה של תאים בודדים, בצד השני כאן רואים את התאים. זה מראה שגם במושבת חיידקים לא כל התאים שווים, יש תאים שמכוסים במינרלים, יש תאים שלא מכוסים במינרלים. זה פיגום שהולך עמוק לתוך המושבה.

את התמונה הזאת אנשים אוהבים, כי חושבים שתפסנו פה את המקום שהמינרל מתארך. קוביות קצרות זו הצורה הטבעית של מינרל שלא פוגש את התבנית שלו, רואים פה מינרל מתארך לתוך מושבה חיידקים. אנחנו מאמתים פה שוב ושוב את הממצאים, והתחום מתחיל לקבל אותם. זה מרתק.

מה אנחנו עושים עם זה? אמרנו שמושבות חיידקים מוגנות שגורמות מחלה, יכולות לקטול אנשים פגיעים לחיידקים. אם זיהינו מבנה מאוד שמור זה נורא חשוב לכל תהליך הזה, אולי אנחנו יכולים לחסל את החיידקים דרך פגיעה במבנה, אולי מצאנו מטרה חדשה שבגלל שאף אחד לא חשב שלחיידקים יש שלדים, אנחנו יכולים לתקוף אותה.

הדבר יחיד שאני מראה פה בשקף – המינרל הזה נקרא קלציום קרבונט, הוא נוצר מסיידן ופחמן דו חמצני. מאוד אוהבים את זה, כי זה פתרון אלגנטי שלא הצלחנו למצוא, גם לסלק פחמן דו חמצני מהמושבה, שזה גז חממה, וגם לבנות לגובה. זה מבנה חכם שעושה הרבה דברים בו זמנית. כדי לייצר את המינרל הזה, לחיידקים יש אנזימים שהם כמו של אדם ואלמוגים, רק הצורה שונה. השאלה אם אפשר לתקוף את האנזימים האלה ולפגוע ביכולת של החיידקים ליצור מושבה ולהיות לא פגיעים. נורא קל בחיידקים למחוק גנים, לתקוף אנזימים. כשאנחנו מוחקים את היכולת ליצור מינרל, הם לא יוצרים מושבות. כחיידקים בודדים הם גדלים מצוין, אין להם בעיה לגדול, אבל יש להם בעיה ליצור מבנים. לא הרגנו אותם, הרגנו רק את היכולת שלהם לבנות ערים מיתמרות לגובה.

מכיוון שהערים האלה עמידות לאנטיביוטיקה וחומרי חיטוי, השאלה אם יחד עם הפגיעה בערים יש פגיעה בעמידות שלהם. התשובה היא כמובן כן. חיידקי זן הבר מאוד עמידים לאלכוהול, שזה חומר חיטוי נפוץ. אם זורקים מושבה כזאת לאלכוהול, 40% מהחיידקים ישרדו, צריך לחטא את הידיים עשרים דקות כדי שהם לא ישרדו. באמת יש לנו יכולת לטפל בעמידות של חיידקים לחומרי חיטוי שנגרמת מיצירת מושבות מורכבות. העמידות הזאת נוצרה על ידי המבנה שהם יוצרים.

בואו נבדוק אם לכל החיידקים יש מבנה כזה. פה בשקף רואים שלושה חיידקים שאין קשר ביניהם, החיידק של חולה סיסטיק פיברוזיס, חיידק קרוב לחיידק השחפת ועוד סוג. נכניס את כולם לרנטגן, כולם יוצרים את רכיב הקשיח השמור הזה. כמובן שלכולם יש אותה זהות כימית, הם יוצרים פיגום קשיח. השאלה היא: אם אנחנו נעכב את אנזימים, לא נמחק גנים באדם שהוא באמצע זיהום קטלני, אלא נטפל בחומר כימי שמעכב יצירת מינרל, אולי כך נצליח להחזיר לאוכלוסיות האלה את הרגישות לאנטיביוטיקות או חומרים שאנחנו משתמשים בהם. אנחנו רק מתחילים, זה רחוק מיישום.

פה בשקף אני מראה כל המחלות שבהן מעורבות מושבות של חיידקים, לא חיידקים בודדים. לכן זה כל כך חשוב. יש מחלות שהורגות חולי סיסטיק פיברוזיס, זו קבוצה קטנה. המחלה הכי נפוצה זה זיהום של מחדרים איכותיים. אם יש לך פלטינות או צריך להחליף עצם ירך וזה מזדהם, אין תרופה, נוצרת על זה קהילה יפה של חיידקים. אם נוכיח שכאשר מעכבים את המינרלים, מעכבים בהתאם את יכולתם של החיידקים ליצור מושבות, אולי נמצא פתרון כללי לכל המחלות האלה. אולי. אסכם

סיכום ביניים ואראה בקצרה עוד שני דברים, שאני מקווה שיגרמו לכם להבין עד כמה אנחנו מתמודדים פה כנגד יצורים מורכבים, מושכלים, מפותחים ובעלי חזון. והכוונה לחיידקים... אסכם שמה שגילינו בראשית דרכי במכון – ואנחנו מאוד מחוברים לממצא הזה כי הוא משנה את האופן שבו אנחנו רואים חיידקים – זה שמדובר במבנים קשיחים מורכבים, מבנה שצריך לחשוב עליו. החומר הקשיח גדל על תבנית שמורכבת ממשתית אורגנית. אנחנו מתלהבים מזה כי כך גדלות עצמות, הן מורכבות ממשתית אורגנית. אף אחד לא ציפה שחקר החיידקים יתקדם בכיוון זה דווקא, אבל חלק מהממצאים משליכים על בניית מבנים קשיחים בטבע. התחלנו להבין שאפשר לפתור את הבעיה הזאת, כי יש אנזימים שמשתתפים ביצירת המינרל. אנחנו מניחים שאולי נוכל למנוע קהילות שיתופיות אם נצליח לעכב את יצירת המינרל. זו קשת אחת של מה שהמעבדה שלי עושה. אספר בקצרה על מה עוד אנחנו עושים, כדי להבין אוכלוסיות שגדלות על גבי השורש, שגדלות באדמה, שגדלות בחולים וגורמות למותם, וגם מגינות עלינו מפני מחלה. אנחנו מנסים להבין כמה דברים נחבאים מתחת לפני השטח, כמה התנהגויות נחבאות מתחת לפני השטח וצצות לא במצבי שלום. הראיתי ערים שגדלות במצבי שלום, החיידקים בהן לא היו בלחץ, הם היו חיידקים שמחים שגדלו בתנאים מיטביים. הרבה מצבי אלימות של חיידקים מתגלים כאשר הם נלחמים לחיים או למוות. המעבדה שלי מנסה להבין את תנאי המלחמה של חיידקים, לא רק תנאי שלום.

אחזור אחורה לרגע. יש פה משפט סיכום שכתבתי: הבנו שחיידקים יוצרים ערים בצורות ומוגנות. זה קצת משונה איך שאנחנו תופסים אנטיביוטיקות, כי הן נועדו לעבוד על חיידקים בודדים שלא מוגנים במינרל, אבל זה משנה את הדרך שנילחם בחיידקים. יש חיידקים מאכלסים את עור והמעי, אם הם לא בודדים זה לא נקרא דו קרב חרבות, מלחמה בין חיידקים אמורה להיראות יותר כך, כמו שרואים פה בשקף. רואים פה עיר של חיידקים שמנסים לחסל. אשאל את החיידקים: איך אתם מתמודדים עם ערים אחרות של חיידקים? בטבע אינכם מתמודדים עם חיידק בודד, אתם צריכים לעשות מצור עם כלי נשק, להרכיב את העיר למזון, להפיל את חומותיה ולהיכנס. אולי החיידקים עצמם יודעים לעשות זאת כי הם נלחמים בחיידקים אחרים כל הזמן. אולי במקום שאנחנו נכשלים לפתח נשק להתמודדות עם חיידקים, החיידקים עצמם ינחו אותנו איך לעשות את זה טוב יותר.

בארבע השקופיות הבאות אסביר שחיידקים עושים מצור על עיר החיידקים המתחרה, מייבשים אותה, זורקים על החומות חומרים מפוצצים וכובשים את העיר. חשבנו שאנחנו המצאנו את זה, מסתבר שגם את ההבנה של איך כובשים עיר גנבנו ישירות מחיידקים.

הנה בשקף עיר חיידקים א', עיר חיידקים ב'. שתיהן בנויות יפה מחומות בצורות של מיליארדי חיידקים הקשורים אחד לשני. דבר ראשון שעושים כשמאתגרים אותנו בלהילחם על אותו שטח זה מצור. יוצאים חיידקים מעיר א', מקיפים את עיר ב', לאט-לאט פולשים אליה. הדבר הראשון שרואים כשערים נלחמות ביניהן המצור, הקפת העיר. שני חיידקים יודעים לגדול לבד מצוין, במהלך המצור חיידק אחד מנצח, השני נכחד. כך חיידקים מצליחים להכחיד ערים של חיידקים אחרים. הדבר הראשון זה מצור. הדבר השני זה כלי נשק. הצלחנו להוכיח שהם ממיסים את העיר, יוצרים חומרי נשק שממיסים את חומות העיר שצרים עליה. פה מבודדים מחיידק חומר שממיס את העיר הזאת, זה גורם לתקום של תאים ומבנים, חומר שיש לו יכולת כימית מוכחת, וזה אחד שימושים שלו בתעשייה. יש מצור וניסיון לתקוף את אותם אלמנטים שנותנים הגנה לחיידקים. באמצעות ההגנה

אפשר לסרוק ארסנל גדול של חומרים שהחידקים מייצרים כדי להילחם, יש מולקולות שיוצרות להמיס מבנים וגם לטפל בחיידקים, ולא מבינים את החשיבות שלהן בקונטקסט קליני. אנחנו מנסים להרוג חיידקים, אבל צריך גם להגיע אליהם ולטפל במבנים שלהם.

כדי לא להקשות, אלך ישירות למצור שהוא חשוב מאוד. לא אעבור על כל השקופיות שיש כאן, למרות שהן יפות נורא, כדי שאספיק לדבר על דבר אחד מאוד מעניין. אני רוצה לדבר על המצור. הראיתי מה הדוגמה, הדוגמה בתחום שלי היא שמדברים על קרמבו של סוכרים וחלבונים ואנחנו לא מרגישים עם זה נוח לאור הממצאים. הדוגמה השנייה היא שכדי ליצור מושבה אתה הופך משחיין נייד לחבר קבע ניח, כמו קיבוץ שנכנסים אליו ולא עוזבים, אתה בא, הדלתות ננעלו, אתה שוכן כתושב קבע. אבל כדי ליצור מצור משהו צריך לצאת. יש פה בעיה עקרונית, בתחרות בין החיידקים לתפיסה הזאת. זו תפיסה שלקחתי ממורי ורבי פרופ' אמוץ זהבי אני מראה שאם אתה מוריד מהחיידקים את היכולת לשחות, הם יוצרים ערים יפות מאוד. כדי ליצור עיר יפה לא צריך לזוז לשום-מקום, אבל אז הם נכשלים קשות במצור, לא מצליחים לצאת להקיף ערים יריבות. תאים שיוצרים לשחות, יכולים לצאת מתוך המושבה. הראיתי שיש תעלות, מתוך התעלות הם שוחים ומשתתפים בצורה פעילה במצור של מושבות אחרות. סימנו את התאים האלה ברוק, רואים תאים שהם תאים מאוד ספציפיים, תאים שיכולים לזוז הכי ביעילות, יוצאים מתוך עיר אחת וצרים על עיר אחרת. אז כהרגלנו שאלנו את עצמנו האם זה תופעה כללית שהתפספסה, האם כדי לנצח בתחרות יש אסטרטגיה של מצור, להקטין מרחקים, לתת לאנטיביוטיקה סיכוי טוב להגיע ולייבש את המתחרה שלך מחומרי הזנה; זו טקטיקה הגיונית, בני אדם השתמשו בה כל הזמן ולא ידעו שחיידקים משתמשים בה. זו טקטיקה שאחד היצורים ששתמש בה זה נמלים טורפות. ארס של נמלה אחת לא בעיה, נחיל שלם של נמלים טורפות זו בעיה רצינית. נחיל חיידקים שמקיף את העיר דומה לנמלים טורפות, המון יצורים בעלי יכולת הרג מסוימת שנעים ביחד.

פה בשקף אנחנו רואים שוב הדגמה בשלושה חיידקים שלא קשורים אחד לשני, כולם הוגדרו ניחים חסרי יכולת תנועה. בכל המקרים אלה יש טריפת מושבה שמתחרה על אותה טריטוריה, על ידי אסטרטגיה של תנועה מכוונת היטב שנשלטת בידי גנים, תנועה נורא מעניינת של חיידקים שצרים על מושבה אחרת. יש לנו גנים לזה, זה נראה משהו שאפשר לתווך בצורה מדויקת ויותר מזה, אנחנו הצלחנו להוכיח שזו אחת הדרכים שחיידקים מגינים על צמחים ממחלות. כדי להגן על צמח מחיידק גורם מחלה, חיידק מייב צריך להקיף את החיידק שגורם מחלה, להמיס את התכונות שלו, להמציא אנטיביוטיקה, כדי שהצמח יזכה לחיות עד היום הבא.

שאלה: משהו שואל מי חיידק טוב ומי רע במערכת הזאת? למה חיידק אחד רוצה לתקוף את היריב? ד"ר אילנה קולודקין-גל: חושבים שזה מתחיל ברגע המגע. הרגע שהחיידקים עוזבים את המושבה המוקפת ובאים לצור על מושבה אחרת, זה מגע שעצמי נוגע בלא עצמי. זהות של חיידקים תוארה בידי מעבדות אחרות, שמצאו שחיידקים יודעים לזהות מי משלהם ומי לא על ידי מגע פיזי. ברגע שנוגעים בהם מתחיל שינוי בדינמיקה סביב המושבה. חיידקים שמגינים על הצמח מפני מחלות אלה חיידקים טובים, מנקודת המבט שלהם הם מנסים להשיג אוכל. החיידקים לא חושבים אם הם טובים או רעים, כאשר הם מנסים להתגונן ממערכת חיסון או להשיג אוכל.

שאלה: ממה הם ניזונים?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: החיידקים שאני הראיתי פה, שמגינים על צמח ממחלות, הם חיידקים טובים. אני מאוד אוהבת חיידקים, קל לי לעבוד על חיידקים טובים ולהבין איך הם מגינים ממחלות, תוך כדי זה צצים עקרונות שקשורים לחיידקים רעים ואיך הם פועלים. אפשר להגיד שהמצור רלוונטי גם בניסיון לחדור לרקמה קשה לחדירה, אם יצליחו לבודד את הנוטריונטים יצליחו לחדור טוב יותר. חיידק טוב יוצר סימביוזה ומגן על הצמח מפני מחלות, אבל זה תפקידו במערכת האקולוגית, זה לא טוב או רע.

אסכם. במהלך האבולוציה התפתחו אנשים, עופות, זבובים, תולעים, כולם יצורים מרתקים לעבוד עליהם. בדרך כלל חושבים שכדי לעבוד על התנהגויות מורכבות צריך לחקור בני אדם, קופים וג'רפות. אני חוקרת התנהגויות מורכבות בחיידקים, אפשר ללמוד מזה המון דברים שילכו כל הדרך לאותם עקרונות בסיסיים. מלחמות בין חיידקים מראות גם איך לנצח חיידקים, אפשר ללמוד המון מהאופן שבו הם מנצחים אחד את השני, אפשר למצוא מולקולות שיפגעו במבנים שלהם ויהרגו אותם. אנחנו חושבים עליהם בצורה מוגבלת, אבל הם נלחמים כל הזמן זה בזה, ההבנה שלהם את היריבים שלהם עמוקה מזו שלנו.

מה שאנחנו נעשה עם זה, מצד אחד נפתח כלים חדשים להילחם בגורמי מחלה, לתקוף את יכולתם של החיידקים לייצר מינרל, כדי להגן על עצמנו מפני מחלות שמעורבת בהם יצירת הערים המאוד מורכבות של חיידקים. לפחות במקרה אחד אנחנו מוכיחים שעקרונות אלה חשובים מאוד, כדי להגן על המארח, להגן על הצמח מפני מחלה למשל. מי שצורך פרוביוטיקה צורך חיידק דומה לזה שמגן על הצמח, אולי נצליח להבין איך חיידקים פרוביוטיים מגינים עלינו ממחלות. אולי נצליח לעודד אותם להגן עלינו טוב יותר ממחלות.

קבוצה מדהימה עשתה את העבודה, זו עבודה שלא עשיתי בידיים, סטודנטים נפלאים במכון עשו אותה. הסטודנטים שהיו מעורבים בעבודה היו איריס, אלונה, אודליה ויערה על פרויקט המינרלים. גילי על פרויקט מלחמות החיידקים. זה משהו חשוב. וכן ניתאי, נטליה, אריק, רונית. יש לנו המון מזל עם שיתוף פעולה, אנשים שמסייעים לנו במקומות לא נוחים בתחום, בניסיון לשנות חלק מהדוגמות שהתפתחו.

אני מודה לכם שבאתם להקשיב לי. תודה.

שאלה: מה יודעים על פקטורים שונים שמגינים על המבנים, הגובה שלהם, הגודל שלהם, מתי הם מפסיקים לגדול אם הם מפסיקים.

ד"ר אילנה קולודקין-גל: אנחנו קבוצה ראשונה שראינו את זה, ואף אחד לא עובד על זה. התשובות לא קיימות עדיין, וזה אחד היתרונות. האמת שזה מסוג הדברים שלא צריך להאמין בו למאמרים אחרים מאוד חדשניים. כשיצא המאמר על תעלות לא האמנתי, עד שראיתי בעצמי שכנראה באמת יש תעלות. אני לא יודעת את התשובה על תעלות. לגבי מבנים סידניים, יש מרכיב תוך תאי, במקביל – הפעולה של שני אנזימים ביחד בידי תאים שמקבילים לתאים יוצרי עצם, יוצרת אירוע ראשוני שבו נוצר גביש. הגביש מופרש מהתא, גדל על תבנית אורגנית כדי להגיע לגודל וצורה נכונים. בטח קורים שם דברים שלא יודעים עליהם, שהפיגומים גדלים בחלל מאוד מורכב, שם יש לנו קצת יותר הבנה.

שאלה: האם יש מבנים שונים לחיידקים, מבחינת אנזימים?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: כשאנשים צורכים אנטיביוטיקה, פוגעים גם בחיידקים הטובים וגם ברעים. העבודה הזאת מכוונת אותנו למקום שבו אנטיביוטיקה לא עובדת יותר, שהחיידקים הגיעו למסה

קריטית ואנטיביוטיות לא עובדות. אם נרופף את יכולתם של החיידקים לבנות מבנים, האנטיביוטיות תעבוד. זו חוליית הגנה במקרה שאנטיביוטיות לא עובדת. נכון שיחד עם האנטיביוטיות כדאי לצרוך גם חיידקים טובים, כדי לקבל אוכלוסייה שכן טובה לך.

דובר: יש לי שתי שאלות, אמרת משהו לגבי מגע בין מושבות חיידקים, שהמגע הדדי. האם המבנה השני יוצר תגובת נגד למגע? האם יכול להיות שהתגובה מתחילה מגע. האם שתי הקבוצות צריכות להיות עם מבנה מספיק חזק כדי ליצור מולקולה שמופרשת?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: אסכם את השאלה הראשונה. כשחיידק נוגע במשהו זר זה תקף לשני חיידקים, גם לטורף גם לנטרף. למה רק צד אחד מתקיף? השני מנסה ונכשל, מי שטוב יותר בלעשות את זה ינצח בתחרות. היכולת ליצור אחד הגורמים הקריטיים מי יזכה בתחרות, מי מהיר יותר. זה מעורר תגובה משני צדדים, שניהם מנסים לעשות זאת, השאלה מי יעשה ראשון.

הראיתי צמדים שונים, גם חיידק שלילי שיודע לעשות את זה, גם חיידק חיובי. יש סוגי חיידקים שהם טובים יותר בלצור, הם מאוד מצליחים באקולוגיה. יש עבודה של הפקולטה לחקלאות, שמראה שחיידק לפעמים סוחב איתו מין אחר של חיידקים, מערכת אחרת שבה הם שוחים. לפעמים שחיין יותר טוב לוקח איתו שחיין פחות טוב. כשחיידק מנסה לפלוש לטריטוריה, הוא שוחה וסוחב איתו חיידקים פחות טובים בשחייה והיכולת לשתף פעולה מכריעה את המלחמה.

האם יש מולקולה שגורמת לעשות את זה? אחד הדברים שחיבבנו בצמחים, ראינו שהצמח מעודד את החיידקים שמגינים עליו לעשות מצור. בלעדיו הם לא היו עושים את זה. בנוכחות הצמח הם מפעילים את ההתנהגות יותר מהר, כנראה מרגשת אותם נוכחות של חיידקים זרים.

שאלה: עד כמה מעכבי קרבניק אנהידראז הם ספציפיים?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: אנחנו מנסים למצוא משהו עם טווח דיפרנציאלי. בגלאוקומה יש שימוש במעכבי קרבניק אנהידראז, לכן הם מאושרים לשימוש קליני. גם אם מעכבים את קרבניק אנהידראז עם כדוריות דם אדומות, זה כנראה לא באותה יעילות. זו עבודה שצריך לעשות על משהו מוכון חיידק ולא מוכון כדורית דם אדומה.

קריאה: אתם תלויים בפרדיגמה שאת המבנה צריך להרוס על ידי כימיה. לכל מבנה יש דרך אחרת להרוס אותו. בואו נמצא את התדר הזה ונהרוס את המבנה מבחוץ.

ד"ר אילנה קולודקין-גל: שאלה נכונה, אנשים מנסים לעשות זאת. לא אנחנו, כל חוקר יש לו אוזר נוחות שלו, לנו יש את אוזר הנוחות של השילוב בין כימיה למיקרוביולוגיה. בגלל שהערים הן בעיה אמיתית, יש קבוצה בבר אילן של פרופ' אודי בנין, שבלי להבין מה המבנה, מנסים למצוא תדרים שיאפשרו לפגוע במבנה.

שאלה: כשיש שתי מושבות של אותו חיידק, מה קורה?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: לרוב איכשהו ממזגים את ההבדלים ביניהם. רואים את האזור שהם נוגעים, לאט-לאט נבנית עיר אחידה, יש חיבורים של אזורים מפרידים. למשל כאשר חיידקים ממין אחד גרמו להתחרות במין אחר, הם לא מזהים את עצמם. הם נהיים אלימים מאוד בתהליך מסיבות גנטיות ושינויים בביטוי הגני, שהם לא מזהים עצמם חזרה. לרוב חיידק מזהה את מינו, לרוב הוא שוכח מיהו אחרי מלחמה אכזרית מדי. נוצר ביניהם גבול ברור שמעיד שהם לא מזהים אחד את השני ולא מתחברים, חיידק לא ממיס את מינו. כאשר חיידק נהיה אלים לאחר תחרות ממושכת, זה מה שקורה. זה דברים שדילגתי עליהם מקוצר זמן.

מה לגבי מחלה אוטואימונית? מערכת החיסון שלנו היא לא בתוך המשוואה הזאת כרגע. אם מתייחסים לזיהוי של עצמי ולא עצמי, יש להם יכולת לזהות קרובים, מערכת החיסון שאמורה להגן על חיידק מפני חיידק שאינו עצמי כנראה מועצמת במהלך התחרות. אולי זה מזכיר איך נוצרות מחלות אוטואימוניות אבל זה קצת רחוק.

שאלה: מה עם מוות עצמי בקהילות חיידקים?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: אני עבדתי על סקס בין חיידקים בתואר שני, ובדוקטורט עבדתי על התאבדות חיידקים. השאלה אם הלחץ הסביבתי של כמות האומללות הכללית ביחסים לבין כמות האומללות בתא בודד, תגרום לחיידק להתאבד לאט יותר או מהר? יש להם מוות עצמי, התפקיד שלו בקהילות חיידקים לא מובן. למוות עצמי יש תפקיד חשוב בסילוק תאים שאיבדו שליטה על מחזור התא, זה אנלוגי למה שרואים בסרטן. אני מאמינה שיש תפקיד חשוב למוות של תאים. המידע הזה בקהילות חלש יותר מאשר בתרביות של חיידקים בודדים. אבל לגמרי יש התאבדות חיידקים, ביליתי עם זה את כל שנות הדוקטורט שלי, זה נושא מעניין.

שאלה: האם המושבות שנלחמות נגד מושבות אחרות, זה נגד השלד או החומר הרך?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: מכוונים דרך החומר הרך. השלד לא מפוזר באופן אחיד במושבה, יש חורים קטנים שדרכם מצליחים להיכנס. נכון לרגע זה לא מצאנו חומרים מכוונים נגד שלד; עוד לא בדקנו מספיק את החומרים נגד השלד, שזו הדרך הנכונה לעשות זאת. צריך לעשות סריקה רחבה יותר.

שאלה: יש מסה קריטית שמבדילה בין התנהגות של חיידק למושבה? איזה מספר? מה הגודל?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: הקורלציה היא שברגע שמתחיל להיווצר מבנה מורכב, ההתנהגויות החברתיות של החיידקים מועצמות בסדרי גודל. זה שלב מתקדם, זה מעבר לתקשורת בסיסית. כדי ליצור מבנה מורכב צריך ארבעה חומרי תקשורת שונים שפועלים אחד אחרי שני. עם זאת, השאלה אם אחד יתנהג כמו 1,000, כמו 2,000 או 10,000 – התשובות הן פחות מוחלטות, הן תלויות גם בגודל השטח שהן נלכדו בו, עד כמה הוא קטן. כי אם מאוד תצופף אותם והם ייתקעו אחד בשני הרבה פעמים והתקשורת תהיה על מרחקים קטנים, מהר יותר תהיה התנהגות קהילה מאשר בשטח גדול יותר. יש דרגות של מורכבות. זה לא כל הדרך מאחד לקהילה.

שאלה: האם יש תהליך קבלת החלטות של מבנה?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: תהליך קבלת החלטות במערכת מורכבת שונה מאשר קודם. בעיר שהראיתי יש תאים מועשרים במינרלים. לא כל התאים מועשרים במינרל, יש תאים שיוצרים נבגים שזה עמיד לאנטיביוטיקה. יש תאים שבונים משתית, יש שלא, כשאתה מושבה אתה עובר דיפרנציאציה, כי אי אפשר לבנות עיר בלי חלוקה בין סוגי תאים שונים. לא כל התאים יכולים להגיב אותו דבר. האינטליגנציה היתה שם, הסרבול בתהליך קבלת ההחלטות הלך ועלה. לחיים יש אינטליגנציה, ליצורים חיים יש אינטליגנציה, הם צריכים להתחלק, לשרוד את תנאי סביבה. אם הם מצליחים לאורך האבולוציה, המערכות שלהם חייבות להיות אינטליגנטיות. אם יש יצור חי בלי אינטליגנציה, תהליך קבלת ההחלטות ייכחד.

שאלה: ריכוז חיידקים במעי הגס, בקיבה, אולי חיידקי המעי הגס ישמשו תחליף לפיגום?

ד"ר אילנה קולודקין-גל: אחד החיידקים המצטיינים ביצירת מבנה זה חיידק שפוגע במעי. זו תצפית של קבוצה שהתחילה לעבוד בהולנד. עבור חלק מהתאים שנמצאים שם, כנראה אין תחליף. גם אם

עבור חלק מהתאים שנמצאים במעי הגס תאי אפיתל הוא תחליף לפיגום, הוא לא תחליף לכל חיידקי מעי הגס, בטח לא לפתוגנים מסוימים.

תודה רבה.

מחיאות כפיים.