

פרופ' רועי קישוני

אבולוציה בשידור חי

פרופ' רועי קישוני מהפקולטות לביולוגיה ולמדעי המחשב בטכניון, ועמיתו בהרווארד, פיתחו פלטפורמה מרחבית ראשונה מסוגה למעקב אחר האבולוציה של חיידקים הנחשפים לאנטיביוטיקה ומפתחים עמידות נגדה. המערכת, הנחשפת במאמר בכתב העת Science, תקדם לא רק את המחקר המדעי בתחום האבולוציה של חיידקים אלא גם את האופן שבו מונגשים תהליכים אבולוציוניים לתלמידים, לסטודנטים ולציבור הרחב. המערכת החדשה קרויה MEGA (Microbial Evolution and Growth Arena). זוהי בעצם צלחת פטרי מלבנית עצומה בגודל 1.2x0.6 מ', שבתוכה 14 ליטר של אגר (agar) - מצע לתרביות חיידקים. הצלחת מחולקת לרצועות ישרות ושוות המכילות ריכוזי-אנטיביוטיקה בשיעורים הולכים וגדלים ככל שמתקרבים למרכז הצלחת.

בתחילת הניסוי ממוקמות מושבות של חיידקי E. coli בשתי הרצועות הקיצוניות, הנקיות מאנטיביוטיקה. החיידקים מכלים תחילה את המזון ברצועות אלה ואז נעים בתהליך של שחייה מכוונת - כמוטקסיס (chemotaxis) - לכיוון המזון ברצועות האחרות. בכל פעם שהם מגיעים לרצועה הבאה הם נבלמים על ידי האנטיביוטיקה. מצלמה בתקרת המעבדה מצלמת במשך שבועיים תצלומים בהפרשים קבועים (צילום דולג זמן), והתוצאה היא אבולוציה בתנועה: המחשה בווידיאו של תנועת החיידקים - אלה שמתו ואלה שפיתחו עמידות לתרופה.

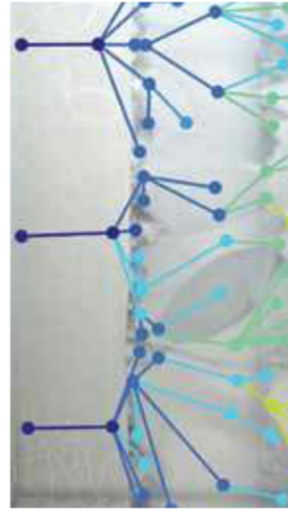
סרטון הווידאו המוצג במאמר מראה כיצד כל "חומת אנטיביוטיקה" חדשה - קו שמאחוריו גדל מינון האנטיביוטיקה פי עשרה - בולמת את התפשטות החיידקים. רוב החיידקים נקטלים על ידי קפיצת המדרגה במינון התרופה; עם זאת, התפתחותן של מוטציות, שחלקן עמידות לאנטיביוטיקה, גוררת הסתגלות של חיידקים בודדים לרצועה הבאה, ובעקבותיהם שושלת שלמה של צאצאים העמידים לאותה רמה של אנטיביוטיקה. כך קורה גם בהיתקלות ברצועות הבאות: בלימה, התגנבות יחידים ופלישה המונית של צאצאים עמידים.

לאחר כעשרה ימים מצליחים החיידקים לפלוש גם לאזור העוין ביותר - זה שרמת האנטיביוטיקה בו גבוהה פי אלף מזו שברצועת האנטיביוטיקה הראשונה. במילים אחרות, אותם חיידקים צעירים מצליחים לשרוד בריכוז אנטיביוטיקה הגדול פי אלף מזה שהרג את אבות אבותיהם.

ההיבט המרחבי

סוגיית העמידות החיידקית לאנטיביוטיקה, והחשש מעידן "פוסט-אנטיביוטי" - שבו זיהומים ופציעות קלות יגרמו נזק בריאותי כבד משום שחיידקים כבר לא יגיבו לשום אנטיביוטיקה - מניעה מחקרים רבים בכל רחבי העולם. מחקרים אלה מתחקים אחר האבולוציה של העמידות החיידקית לתרופות בודדות ולקוקטילים של תרופות, בתקווה למצוא דרכים לנטרול עמידות זו ולהחזיר לאנטיביוטיקה את יעילותה. ואכן, בעשורים האחרונים נצבר ידע רב בנושא, אולם ידע זה מבוסס

מתוך הסרטון: ההתקדמות ההדרגתית של חיידקים עמידים לתוך ריכוזי אנטיביוטיקה הולכים וגדלים



פרופ' קישוני מהפקולטות לביולוגיה ולמדעי המחשב מציג, יחד עם עמיתיו מבית הספר לרפואה בהרווארד, הדגמה ראשונה מסוגה של הקשר בין הסתגלות גנטית לאילוצים מרחביים

על מיקרו-ניסויים שאינם משקפים את ההיבט המרחבי של ההסתגלות החיידקית ולכן מקשים את מיפוי אוסף המסלולים האבולוציוניים השונים המובילים לעמידות. ההתקן החדש שופך אור על הקשר בין השינוי הגנטי המאפשר לחיידקים להסתגל לאנטיביוטיקה לבין תמרוניהם במרחב. "למרחב יש משמעות רבה בתהליכים האמורים", מסביר פרופ' רועי קישוני, שהוביל את המחקר. "הרי החיידק שפיתח עמידות יכול להמשיך להיאבק עם שאר החיידקים על המשאבים הקיימים, אבל בניסוי שלנו אנחנו רואים שהוא עושה משהו יעיל יותר - הוא חוזר לאזור שבו רק הוא יכול לשרוד, ושם הוא אינו צריך להיאבק על אותם משאבים. אנו רואים גם - אולי בניגוד לאינטואיציה - שהמוטנטים שמובילים את החזית אינם דווקא אלה העמידים ביותר; מוטנטים עמידים דווקא נחסמים אחרי המוטנטים האמיצים שפילסו להם את הדרך לתוך האזור המסוכן יותר."

השראה קולנועית

פרופ' קישוני, החל בפיתוח הרעיון עוד כפרופ' בפקולטה לרפואה בהרווארד. "זה לא היה רעיון שלנו - הקרדיט מגיע להוליווד", הוא אומר. "נתקלנו בכרזה של הסרט 'התפשטות' (Contagion) - מותחן שבו נאבק צוות רופאים בוורוס המאיים לחסל את ארצות הברית. בכרזה הזאת רואים צלחת פטרי עצומה שעליה גדלים המוני חיידקים צבעוניים. זו הייתה ההשראה לפלטפורמה הנוכחית שלנו, שמאפשרת לחיידקים לשחות ולהתפשט במרחב מאתגר שבו הם נתקלים במחסומי אנטיביוטיקה."

בשנים האחרונות, עם עמיתיו בבית הספר לרפואה בהרווארד, שקד פרופ' קישוני על פיתוחה של MEGA, הנחשפת כעת ונושאת עמה הבטחה גדולה למחקר המדעי ולחינוך המדעי. מבחינה מדעית, המערכת מספקת לחוקרים כלים למיפוי של כל המסלולים האבולוציוניים לעמידות לתרופות אנטיביוטיקות שונות. "אנו מקווים שמיפוי זה יאפשר לנו בעתיד לפתח דיאגנוסטיקה הרואה את הנולד שתאפשר לנו לנבא, על סמך הגנום של חיידקים פתוגניים, לאילו תרופות הם עמידים ולאילו תרופות הם עלולים לפתח עמידות." בהיבט של הנגשת המדע ממחישה המערכת החדשה מושגים מופשטים כגון אבולוציה, סלקציה, מוטציות ושוללות יחסין. ד"ר מייקל בייס, פוסט-דוקטורנט מהמעבדה של פרופ' קישוני בהרווארד, אומר כי "אנו מבינים די טוב את המנגנונים המאפשרים לחיידקים להתגבר על אנטיביוטיקות, אבל איננו יודעים כיצד הם נעים במרחב בזמן שהם מפתחים עמידות."

"זו המחשה מדהימה של המהירות שבה מפתחים חיידקים עמידות", אומרת ד"ר תמי ליברמן, שעשתה את הדוקטורט בהנחיית פרופ' קישוני בהרווארד וכיום נמצאת בפוסט-דוקטורט ב-MIT. עידן ילון, שהשתתף גם הוא במחקר הנוכחי, מוסיף כי "הסרטונים הופכים מושגים מופשטים בתחום אבולוציה של אוכלוסיות למוחשיים, ומאפשרים לצופה לראות באופן בלתי אמצעי איך חיידקים משתנים והוכשים יכולות חדשות לנגד עיניו." המחקר נתמך על ידי מכוני הבריאות האמריקאים (NIH) וכן על ידי האיחוד האירופי (מענק ERC). חוקרים נוספים בצוות המחקר הם אריק קלסיק, רמי חייט, רותם גרוס ועידן ילון.