

גיליון מספר 200 | יוני 2020 תש"פ

שמורת טבע

עלון מורי הביולוגיה ומורי מדעי הסביבה

מגפת COVID19



המחלקה להוראת המדעים

מינהלת מל"מ
המרכז הישראלי לחינוך מדעי-טכנולוגי
ע"ש עמוס דה-שליט



מדינת ישראל
משרד החינוך
הסוכריות הפדגוגיות
אגף א' למדעים
הפיקוח על הוראת הביולוגיה
הפיקוח על הוראת מדעי הסביבה



המרכז הארצי
למורי הביולוגיה
ולמורי מדעי הסביבה



שלום לכולכם,

גיליון זה נכתב ונערך תוך כדי התפשטות מגפת COVID 19, בימי הסגר וההגבלות. בבואנו לאסוף את החומרים והמידע על הנגיף SARS-Cov2 הגורם למחלה הבנו שקצב האירועים והצטברות המידע מסחררים. כדי להיות נאמנים למחקר מדעי אמין ומעמיק, השתדלנו להציג תופעות שנחקרו בעבר, ולהשתמש בהן כדי להסביר תופעות הקשורות למגפה הנוכחית. אנחנו מקווים שמגוון המאמרים והכתבות יוצרים תמונה טובה של הביולוגיה של הנגיף, האפידמיולוגיה של המגפה, הקשר בינה לבין שינויי האקלים והשפעתה על ההוראה של כולנו.

קריאה מהנה,

גילת בריל

עורכת העלון

עורכת: ד"ר גילת בריל

ייעוץ אקדמי: פרופ' ענת ירדן

עיצוב גרפי: עדנה רולניק

עימוד: אבי טל

עריכת לשון: ענבל גיל

מנהל הפרויקט: ד"ר אוהד לבקוביץ

תמונת השער: עטלפים הם מאגר טבעי למאות סוגים שונים של נגיפי SARS. במגפת SARS-Cov1 שהתפרצה ב-2003 ובהתפרצות הנוכחית של הנגיף SARS-Cov2 עברו נגיפים מסוג זה מעטלפים לחיות בר אחרות, והאחרונות כנראה העבירו אותם לבני אדם שבאו איתן במגע צמוד ותכוף. יש לשער שהמאמצים שנעשו עד כה לשפר את תדמית העטלפים בעיני הציבור, לגייס כלפיהם אהדה ולהציל מיני עטלפים רבים מהכחדה, ירדו לטמיון עם פרוץ מגפת COVID19.

צילומים: רוב הצילומים המשולבים נלקחו ברישיון מאתר shutterstock.com.

אין לשכפל, להעתיק, לצלם, להקליט, לתרגם, לאחסן במאגר מידע, לשדר או לקלוט בכל דרך או אמצעי אלקטרוני, אופטי, מכני, או אחר, כל חלק שהוא מהחומר שבספר זה. שימוש מסחרי מכל סוג שהוא בחומר הכלול בספר זה אסור בהחלט, אלא ברשות מפורשת בכתב מהמוציא לאור.

הפרויקט מבוצע עפ"י מכרז 09/07.13 עבור המזכירות הפדגוגי, משרד החינוך.

© כל הזכויות שמורות למשרד החינוך



גיליון מספר 200 | יוני 2020 תש"פ

שמורת טבע

עלון מורי הביולוגיה ומורי מדעי הסביבה

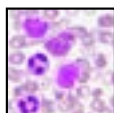
תוכן העניינים

נגיפים הם פורעי החוק של הביולוגיה
ראיון עם ד"ר רון דיסקין



שם משפחה: Corona שם פרטי: SARS-Cov-2
מאפייני הנגיף מחולל המחלה COVID19

אפידמיולוגיה על רגל אחת
עיקרי הרצאתו של פרופ' אייל קלמנט



סערת ציטוקנים
פעילות יתר של מערכת החיסון בעקבות מחלה נגיפית

הכול בגלל נגיף אחד
דיווחים על השפעת המגפה COVID19 על הסביבה



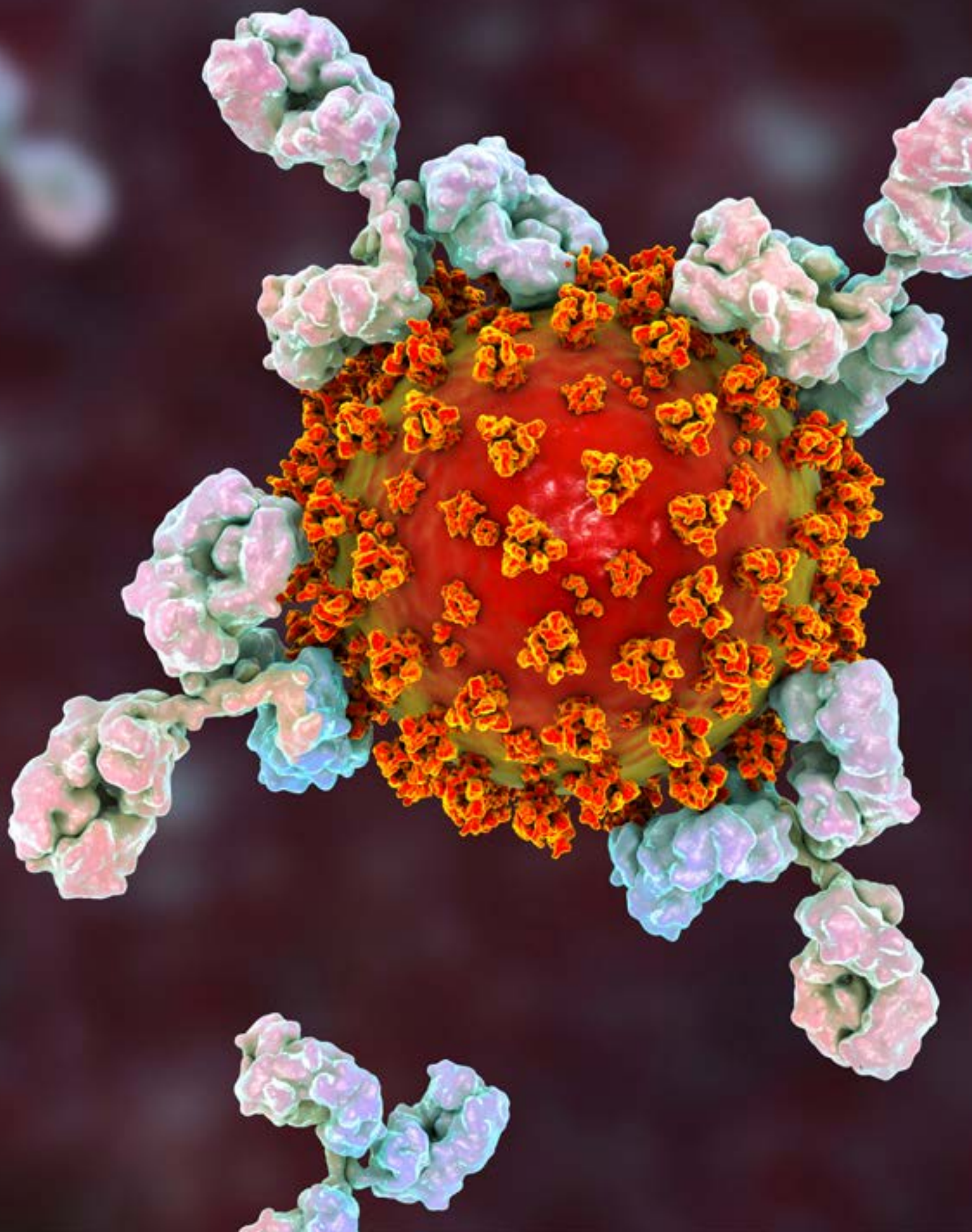
אפקט הדילול
האם השינויים במגוון המינים קשורים להתפרצות מגפות?

השתתפות מקוונת
השפעת מאפייני השיעור המקוון על השתתפות התלמידים



הוראה מרחוק של מערכת העצבים
האם השינויים במגוון המינים קשורים להתפרצות מגפות?

זום רחב על אקולוגיה
רצף שיעורים לפיתוח תפיסה רחבה באקולוגיה



נגיפים הם פורעי החוק של הביולוגיה

ד"ר רון דיסקין הוא ביולוג מבני החוקר חלבונים נגיפיים ואת הקשרים האפשריים בינם לבין נוגדנים. שאלות המחקר שלו מבטאות את החיפוש המתמיד אחר הקשר בין מבנה לתפקוד במערכות ביולוגיות. הריאיון עימו חושף את יחסי הגומלין בין מערכת החיסון לבין נגיפים, וגישות לפיתוח תרופות כנגד נגיפים. גם בתקופה המורכבת והבעייתית שהציבה בפנינו מגפת COVID 19 אפשר לשאוב ממנו אופטימיות רבה.

דיוקן



רון דיסקין

ד"ר רון דיסקין החל את המסלול האקדמי בלימודי תואר ראשון במדעי החיים באוניברסיטה העברית. את המשך לימודיו האקדמיים הקדיש לביולוגיה מבנית, והתמחה בקריסטלוגרפיה של קרני א, שיטה שבה הוא משתמש עד היום לפענוח מבנים של חלבונים. את לימודיו לתואר שלישי סיים באוניברסיטה העברית ועבר לבת-דוקטורט במכון הטכנולוגי של קליפורניה, CalTech, שם הכיר לראשונה את עולם הנגיפים. במחקר שביצע השתמש בקריסטלוגרפיה כדי לפענח מבנים של נוגדנים ל-HIV שנלקחו מנשאי HIV שאינם חולים. אפיון הקשר בין מבנה הנוגדנים לבין יעילותם הוביל למציאת נוגדנים רחבי טווח שיעילים במיוחד כנגד HIV, ואפילו ליישומים קליניים. לאחר מכן התקבל למחלקה לביולוגיה מבנית במכון ויצמן למדע, שם החל לחקור נגיפים אחרים, והוסיף טכנולוגיות של מיקרוסקופ אלקטרוני שהתפתחו בשנים האחרונות ומאפשרות להתבונן על חלבונים ברזולוציה גבוהה מאוד.

מראינת: גילת בריל

אילו שאלות מחקר מעניינות אתכם?

החיסון שלו התפתחו פתרונות להתגבר על הדבקה בנגיף, ויתרון לנגיפים שיש להם מנגנונים המאפשרים להם להתחמק ממערכת החיסון. אפשר למצוא הרבה מנגנוני התגברות על נגיפים, והרבה מנגנוני התחמקות של נגיפים. כל נגיף הוא יחיד ומיוחד גם אם הוא שייך למשפחה של נגיפים בעלי תכונות משותפות שאינן ייחודיות רק לו. לכן שאלה נוספת שמעניינת אותנו היא מה הופך נגיף אחד למוצלח יותר בהיבט כזה או אחר יחסית לנגיפים אחרים בני אותו סוג או משפחה. לדוגמה, מה הופך נגיף מסוים לבעייתי עבורנו מבחינה בריאותית יותר מאחרים. כמו כן, מהי הסיבה שמערכת החיסון פועלת היטב נגד נגיף מסוג אחד ואינה פועלת ביעילות כנגד נגיף מסוג אחר מאותה משפחה. שאלות אחרות הן יותר הוליסטיות, כמו כיצד נגיפים משתנים, איך נראו הנגיפים שמהם התפתחו הנגיפים שאנחנו רואים היום; או שאלות יישומיות, כמו למצוא אמצעים

בהכשרתי אני ביולוג מבני. ביולוגיה מבנית היא דיסציפלינה שבה מתבוננים על מולקולות המשתתפות בתהליכים ביולוגיים, מפענחים את המבנה שלהן, ומנסים לשער את השלכות המבנה על התפקוד ולהוכיח אותן. במקום הקטן שלי במחלקה לביולוגיה מבנית במכון ויצמן אנחנו משתמשים בטכניקות שמאפשרות להתבונן במבנה של חלבונים ברזולוציה אטומית - אנחנו ממש רואים את הסיודור המרחבי של האטומים - ופענוח המבנה מאפשר לנו לנסות לענות על שאלות ביולוגיות שמעניינות אותנו. אנחנו מתמקדים בנגיפים כבר הרבה מאוד שנים (עוד לפני המגפה הנוכחית), בעיקר בנגיפים שיש להם מעטפת שומנית, הדומה לקרום התא. מאוד מעניין אותנו איך הנגיפים האלה מניעים את תהליך ההדבקה. כלומר, איך הם מסוגלים לזהות את תא המטרה שלהם, להיקשר אליו ולהחדיר את המידע הגנטי שלהם לתוכו, באמצעות איחוי המעטפת השומנית של הנגיפים עם קרום התא. עוד מעניין אותנו איך הנגיפים מבצעים את התהליך המורכב הזה בנוכחות מערכת החיסון. לרוב, התגובה החיסונית מכוונת לחלבון על פני מעטפת הנגיף, שבאמצעותו מוצא הנגיף את תא המטרה ומתאחה עם קרום התא. בין מערכת החיסון לבין נגיפים קיימים יחסי גומלין מורכבים, שכתוצאה מהם יש יתרון לאורגניזם שבמערכת

במערכת החיסון התפתחו פתרונות להתגבר על הדבקה בנגיף, ובנגיפים התפתחו מנגנונים המאפשרים להם להתחמק ממערכת החיסון

נוגדנים לחלבון הנקשר לקולטן הם יעילים מאוד במיגור הנגיף, ואילו בנגיפים חייב להישאר פתח מסוים בגלימת הסוכרים שמאפשר לחלבון הנגיפי להיקשר לקולטן על פני תאי המאחסן. את הסיפור המורכב הזה אנחנו מנסים לאפיין מבחינה מבנית ומתרכזים במשפחה אחת של נגיפים שנקראת [Arenaviridae](#). זאת משפחה של נגיפים שנמצאו בהתחלה רק ביונקים ואחר כך גם בבעלי חיים אחרים. חלקם גורמי מחלות ואפילו מוות בבני אדם.

איך אפשר להסביר קפיצה של נגיפים מבעלי חיים לבני אדם?

נגיפי [Arenaviridae](#) הם זואונוטיים, כלומר, עוברים מחיות לבני אדם, וגם זה אחד מההיבטים שמעניינים אותנו. מבחינה אבולוציונית, הנגיפים האלה לא עברו הסתגלות לבני אדם, וכשמתרחשת הדבקה והעברה של נגיפים מחיות לבני אדם, היא לרוב הדבקה מזדמנת. התנאי הראשון להתרחשות הדבקה כזאת הוא שמבחינה מולקולרית יש התאמה מסוימת בין חלבוני הנגיף לבין הקולטן בבני אדם. ההיכרות ביניהם לא חייבת להיות מושלמת, ויכולה להיות חלקית בלבד. בהמשך מחזור ההדבקה יש תנאים נוספים שצריכים להתקיים, אבל ההיכרות עם הקולטן של המאחסן היא תנאי ראשוני.

זה לא מדאיג?

במובן מסוים זה מדאיג, אבל דווקא אפשר לנו לתכנן אמצעי נגד לנגיף. במעבדה אנחנו מבצעים ומנסים אמצעי שקיים כבר קרוב לארבעים שנה, שמכונה [immunoadhesin](#). הרעיון הוא יחסית פשוט: יוצרים באופן מלאכותי מולקולות כלאיים המורכבות מהקולטן שעל פני תאי המאחסן, שאליו נקשר הנגיף, ומחלק של נוגדן, הי"רגל" שהיא הרכיב הקבוע. מולקולות כלאיים כזאת נראית כמו נוגדן שחלקו המשתנה (שנקשר לאנטיגן) מורכב מהקולטן לנגיף, ולכן יכול להיקשר אליו ולנטרל אותו.

כדי לשכלל את הרעיון של נוגדן הכלאיים, ובהקשר של המגפה הנוכחית, החלטנו להשתמש בקולטנים לנגיפי SARS-CoV-2 מבעלי חיים שהם המאגר הטבעי של הנגיפים הללו, ולא בקולטנים מאדם. ההנחה שלנו היא שהחלבונים הנגיפיים שעל פני מעטפת הנגיף מותאמים יותר לקולטנים בבעלי חיים מהמאגר הטבעי שלהם מאשר לקולטנים באדם. במקרה של SARS-CoV-2 זה קצת יותר מורכב, כי אנחנו לא יודעים בדיוק



הצלחנו לזהות מאפיינים של מבנה מולקולת נוגדן שיכולים להיות אפקטיביים כנגד נגיף מסוים, ואיך הנגיף יכול להשתנות באמצעות שינוי חומצה אמינית כזו או אחרת וכך להתחמק מהנוגדן הזה

שיכולים לעכב הדבקה של תאים בנגיפים, תרופות וחיסונים וכדומה.

כפי שאמרת, אנחנו מתחילים לענות על השאלות האלה באמצעות גישה מבנית, על ידי התבוננות על החלבונים הרלבנטיים. בעינינו תמונה אחת שווה אלף מילים, ואפילו תמונה אחת שווה אלף ניסויים.

אתה יכול לתת דוגמה למרוץ חיסון כזה בין מערכת החיסון לבין הנגיף?

דוגמה מצוינת לכך היא HIV, שהוא נגיף שמשתנה מהר מאוד, ובכל אדם שנדבק מתקבלת למעשה אוכלוסייה חדשה של נגיפים. השינויים המהירים האלה בעייתיים מאוד לטיפול באדם שנדבק בנגיף, אבל לנגיף עצמו הם מקנים יתרון בכל הקשור להתחמקות ממערכת החיסון של המאחסן. לרוב, מערכת החיסון נמצאת צעד אחד, אפילו שניים, מאחורי הנגיף בתגובתה לשינויים הללו, וזאת הסיבה שמרגע שאנשים נדבקים ב-HIV הם לא יכולים להירפא בעצמם.

כפי שצינתי, אנחנו במעבדה מתמקדים בחלבונים שנמצאים על פני מעטפת הנגיף ומאפשרים לו למצוא את תא המטרה ולחדור אליו. מערכת החיסון פועלת על חלבונים אלה בעיקר באמצעות התגובה ההומורלית: ייצור נוגדנים על ידי תאי B. הצלחנו לזהות מאפיינים של מבנה מולקולת נוגדן שיכולים להיות אפקטיביים כנגד נגיף מסוים, ואיך הנגיף יכול להשתנות באמצעות שינוי חומצה אמינית כזו או אחרת וכך להתחמק מהנוגדן הזה. לפעמים שינויים כאלה יכולים לפגוע בנגיף, כך שעצם הניסיון להתחמק ממערכת החיסון הופך אותו לפחות יעיל מנגיף שלא עבר שינוי ולא התחמק.

יש עוד: נגיפים יכולים לעשות "גלימת קסמים" שתסתיר אותם ממערכת החיסון. לרוב החלבונים שנמצאים על קרום התא ופונים החוצה ממנו קשורים סוכרים. גם החלבונים שנמצאים על פני מעטפת הנגיף ופונים כלפי חוץ עושים סוכרים כאלו, מפני שמקורה של המעטפת השומנית של הנגיף בקרום התא בתהליך ההנצה של הנגיפים החדשים. הסוכרים הללו מסתירים ממערכת החיסון כמעט באופן מוחלט את החלבון הנגיפי שנקשר לתאי המטרה. מערכת החיסון בדרך כלל לא מזהה את הסוכרים האלה כורים, כי הם נמצאים גם על חלבונים שעל פני קרום התאים של המאחסן. לכן המנגנון מאוד יעיל לנגיפים.

עם זאת, חייבים להישאר על פני החלבונים של הנגיף גם אזורים חשופים, ללא סוכרים, כך שתתאפשר ההיקשרות לתא המטרה. הנקודה שנקשרת לקולטן על פני תאי המאחסן היא עקב אכילס, שמשותף לנגיפים רבים. אז יש כאן סוג של מלחמה: במערכת החיסון מתפתחים מנגנונים למציאת אותו חור קטן, כי

מה נחשב מבחינתך אתגר במעבדה?

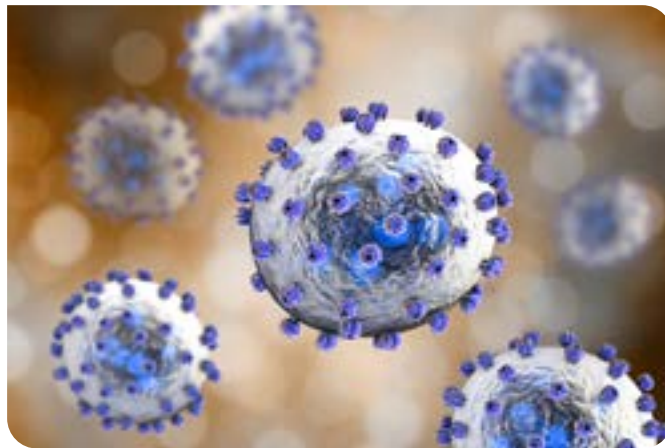
מחקר מורכב מאתגרים. כל מה שאנחנו לא מצליחים לעשות זה אתגר. מה שעובד ומצליח מהר נשאר מאחור, אבל ההתעסקות היומיומית שלנו היא תמיד בדברים שלא מצליחים. חלקם לא יצליחו, וגם זה חלק מהעניין. אנחנו מנסים את מה שמעניין אותנו, אפילו לאורך זמן, עם הרבה משאבים והרבה מאמץ, וברגע שאנחנו מצליחים, לאחר השמחה והפרסום בכתבי עת מקצועיים, זה קצת נשאר מאחור והופך להיות הסיפור הישן. ואז עוברים לדבר הבא שאנחנו לא מצליחים לעשות במעבדה.

הטכנולוגיה שהולכת ומתפתחת מאפשרת לנו לנסות לענות על שאלות שאולי לפני כמה שנים אי אפשר היה להעלות על הדעת שאפשר לגעת בהן. למשל, הטכניקה של קריסטלוגרפיה של קרני x היא מאוד חזקה, אבל היא מצריכה יצירה של גבישי חלבונים. זה צוואר בקבוק ידוע, זה האתגר המרכזי. טכניקת מיקרוסקופ האלקטרונים שהתפתחה מאוד פתחה לנו אפשרות להתבונן בחלבונים שאי אפשר לגבש מכל מיני סיבות. זאת הייתה קפיצת מדרגה: בעוד שבטכניקת הקריסטלוגרפיה ידוע שככל שהחלבון מורכב יותר, הטרונגני יותר וגדול יותר, כך קשה לגבש אותו - הרי שבמיקרוסקופיית אלקטרונים אלה הם דווקא היתרונות: ככל שהחלבון גדול יותר, כך קל לראות אותו. פתאום אנחנו יכולים להסתכל על קומפלקסים גדולים ומורכבים כמו חלבונים שקשורים לנוגדנים. עכשיו האתגר הוא גדלי ביניים, שלא מתאימים לקריסטלוגרפיה, אבל גם קטנים מדי למיקרוסקופיית אלקטרונים.

מצד אחד, הייתה התגייסות של כל הקהילה לשחרר נתונים, אפילו חלקיים, מהר מאוד, לסכם ניסוי מוצלח בכמה מילים ולשלוח ל-[Archives](#) כדי לקדם את המחקר. היו דברים נהדרים באמת וההתקדמות הייתה אדירה. מצד שני, המחקרים לא עברו תהליך של ביקורת: לא ביקורת עמיתים, ואפילו לא תהליך תגובות על פרסומים, שנהוג לקיים בתחום הפיזיקה. אני חושב שזה גרם לשחרור מידע רב שאינו מבוסס. מדענים יודעים פחות או יותר לסנן, להבין שמידע הוא ראשוני, חלקי, לא בהכרח נכון. בתקשורת כמובן אין סינון, ואכן יצא מה-[Bio-archive](#) מידע לא מבוסס. זאת חרב פיפיות: מצד אחד, אנחנו מעוניינים בהתקדמות מהירה, ומצד שני, לא רוצים לבסס טיפולים על מידע חלקי או שאינו נכון.

דוגמה לכך היא המידע על התרופה כלורוקוויין: התפרסם מחקר על התרופה בכתב העת [LANCET](#) שכלל מטה-אנליזה של מאגר

על סמך נתונים מחיות שונות היו לנו תובנות איך אפשר לשנות את הקולטן בבני אדם כך שייקשר טוב יותר לחלבון הנגיפי, ובעזרתן יצרנו סופר-קולטן לנגיף שעובד נהדר כנגד הנגיף באמצעות נוגדן כלאיים



איזה בעל חיים הוא המאחסן הטבעי שלו. יש השערה שאלה פנגולינים, אולי עטלפים. באמצעות תוכנת מחשב השווינו בין המבנים של קולטנים ל-SARS-Cov2 ממגוון בעלי חיים ובדקנו את ההתאמה שלהם לחלבון על פני מעטפת הנגיף שאחראי לתהליך ההיכרות עם התא המאחסן. זיהינו הבדלים ביניהם, כאלה שמתאימים יותר לחלבון הנגיפי וכאלה שמתאימים פחות. על סמך הנתונים האלה היו לנו תובנות איך אפשר לשנות את הקולטן בבני אדם כך שייקשר טוב יותר לחלבון הנגיפי, ובעזרתן יצרנו סופר-קולטן לנגיף, שעובד נהדר בנוגדן כלאיים. בעבר כבר יצרנו נוגדן כלאיים כזה כנגד נגיפים אחרים שהתגלה כייעיל מאוד ומהווה כיום תרופה אפשרית. הגישה הזאת לא תהיה יעילה כנגד כל הנגיפים באופן גורף. מן הסתם היא תהיה יעילה כנגד נגיפים שההיכרות שלהם עם קולטנים בבני אדם היא חלקית, די טובה להדבקה אבל לא אידיאלית. בעבור נגיפים שעברו התאמה מלאה לקולטנים בבני אדם, נוגדני כלאיים שנבנו על פי קולטנים מבעלי חיים יהיו פחות יעילים. חשוב לי להדגיש שבעולם נעשה מאמץ אדיר למצוא תרופה ל-SARS-Cov2, כולל נוגדנים חד-שבטיים שטובים יותר מנוגדני כלאיים. מעורבות בכך חברות ענק, ואצלנו זה רק פרויקט צדדי במעבדה, שמאוד מתקשר למחקר הבסיסי שאנחנו מבצעים.

מה דעתך על כך שהמגפה גורמת לשחרור מהיר מאוד של נתונים ומידע?

מדעי החיים עברו לא מזמן מהפך עם היווסדות השרת [BioRxiv](#) ([Bio Archive](#)). בניגוד לפרסום בכתבי עת, שבהם נהוג להעביר את המאמר ביקורת עמיתים לפני הפרסום, [archives](#) מקבלים ומפרסמים ללא ביקורת כזאת ולכן התהליך הרבה יותר מהיר. בפיזיקה, משם הגיעה התפיסה של [archives](#), נהוג לשלוח תחילה למסלול הפרסום המהיר, אבל מתנהלים שם דיונים בין מדענים על מערך המחקר ועל פירוש התוצאות, שפעמים רבות מובילים לניסויים נוספים או לשינויים במחקר ובפירוש. כל זה לא היה קיים במדעי החיים עד לפני כשמונה שנים. בהתחלה היה קשה לגייס אנשים שיסכימו לפרסם בו את הנתונים שלהם ורק אחר כך לפנות לכתבי עת. חלק מכתבי העת לא הסכימו לפרסם מאמרים שכבר פורסמו ב-[archive](#). לאט-לאט אנשים התחילו להשתמש בזה יותר ויותר, והמגפה הנוכחית הייתה הדחיפה האחרונה עבור הקהילה לצלול לתוך ה-[Bio-Archive](#). היום כבר ברור, לפחות בכל מה שקשור למגפה, שתחילה שולחים את התוצאות ל-[bio-archive](#) ורק אחר כך מפרסמים בכתבי עת ומעבירים ביקורת עמיתים.

בניגוד למנות חיסון, תרופות קל יותר לייצר בכמויות הרבה יותר גדולות ואפשר לדמיין בקלות איך עשרים או שלושים מפעלים בעולם מגויסים ומייצרים תרופות בכמויות הדרושות

ובכללים הנוקשים? דרך המלך יכולה להיות באמצע: לא לוותר לחלוטין על הרגולציה אבל גם לא להיות כל כך נוקשים עם הכללים.

מה החשיבות בפיתוח תרופות אנטי-ויראליות במקביל לפיתוח חיסון לקורונה?

חיסון הוא הפתרון. נקודה. אבל במיוחד בהקשר של נגיף SARS-Cov2, חלק גדול מאוד מהאנשים אינם מגלים תסמינים, או חולים במחלה קלה בלבד, שלא מצריכה אשפוז, ונרפאים לבד. בהינתן הדברים האלה, ייתכן שתרופה יעילה - שתהיה לה השפעה אמיתית על החלמת החולים במחלה קשה יותר; תוכל להציל אנשים ממוות ולהקל על האנשים שמפתחים את הצורה הקשה של המחלה; לקצר את משך האשפוז וכתוצאה מכך לשמור על מערכת הבריאות - תשפיע לא פחות מחיסון. יכול להיות שאפילו תשפיע יותר.

ראשית, יש סיכוי שתרופות כאלה יהיו זמינות יותר בטווח הקצר. את [רמדסיביר](#), שאפשר להתווכח על יעילותה בטיפול ב-COVID-19, כבר אישרו לשימוש. כמו כן, מתבצעים טיפולים באמצעות פלזמה של אנשים שחלו ב-COVID-19 והחלימו. מדובר בגישה אימונותרפית, שבה רכיבים שונים של מערכת החיסון משמשים לטיפול במחלות. טרם בוצעו ניסויים קליניים בהיקף גדול, הטיפולים עדיין נקודתיים, אבל רופאים מדווחים שהטיפול בפלזמה עוזר. כשהייצור יעבור לנוגדנים חד-שבטיים או לנוגדני כלאיים, שהם הרבה יותר ספציפיים מפלזמה של חולים שהברואו, אפשר יהיה לתת את הטיפול במינון הרבה יותר גבוה והוא יהיה הרבה יותר ממוקד ויעיל.

אני בהחלט חושב שיש מקום דווקא לפיתוח תרופות, בייחוד מפני שזאת מגפה עולמית. כדי שחיסון יהיה יעיל ותיווצר



איך לדעתך השפיעה המגפה על קהילת החוקרים?

אני יכול להגיד לך שקרוב לשישים קבוצות במכון ויצמן למדע הצטרפו למחקר על הנגיף SARS-Cov2 מרצונם החופשי. אף אחד לא ביקש מהם וכל אחד תרם את נקודת המבט שלו. חוקרים במדעי המחשב, כמו עדי שמיר שהיה מעורב בפיתוח אפליקציית המגן ובפרויקטים גדולים יותר בעולם; אורי אלון שפיתח מודלים תיאורטיים מחוץ לקופסה לטיפולים אפשריים. הייתה תרומה של חוקרים ממגוון תחומים בוויולוגיה, כמו מחקר בסיסי, שיטות לגילוי, שיטות אבחון, טיפול. יש לי שיתוף פעולה עם הקבוצה של זיו שולמן שמוצאת נוגדנים נגד הנגיף; יש את שראל פליישמן שמפתח מודלים חישוביים כנגד המגפה. וזה רק בתוך המכון. יש את המכון הביולוגי בנס ציונה, יש את מיגל בצפון. הייתה התגייסות כוללת, חוקרים עם יכולות ומומחים בתחומים רוצים לתרום ויש מגוון תחומים שיכולים להיות רלבנטיים. הייתה התגייסות גדולה שהראתה עד כמה הקהילה המדעית שלנו גמישה ויכולה להיענות לאתגרים במהירות הבזק ולתרום. נוסף על כך, אני נהנה ממה שקורה באופן אישי, כי התחום שלנו, הוויולוגיה, שהיה תחום יחסית מצומצם בארץ, מקבל דחיפה אדירה. פתאום כל כך הרבה חוקרים שעסקו בתחומים אחרים מעורבים בוויולוגיה. בטווח הארוך יהיו חוקרים שיישארו בתחום ויפרו את הקהילה שלנו וזה יהיה נהדר. בזמן שרמת החיים שלנו משתפרת.

נתונים שלא ברור מי יצר אותו ומה התקפות שלו, ולפיו התרופה אינה יעילה בטיפול בחולי קורונה. אבל יכול להיות שטראמפ דווקא צדק במקרה הזה, ואולי יתרו מהר מדי על תרופה שיש לה פוטנציאל לעזור לאנשים: בניסויי מבחנה ראשונים שנעשו היא השפיעה לא רע בכלל, ולמרות שהיו עדויות לכך שהיא כביכול גורמת לנזק, זוהי תרופה נפוצה מאוד בטיפול במחלות אחרות ומפתיע מאוד שפתאום שמו לב לתופעת לוואי שהיא מעוררת. במקרה הזה המטוטלת הגיעה לכיוון השני, והתרופה נפסלה מהר מאוד. היו תופעות נוספות: התפרסם מחקר שתיאר שימוש קליני בכלורוקווין בתוספת האנטיביוטיקה אזיתרומיציין. כולם רצו לקנות את האנטיביוטיקה, והיא נעלמה מהמדפים. משרד הבריאות אסר באופן גורף לתת מרשמים לאזיתרומיציין, כי נוצר מחסור בתרופה לטיפול במחלות אחרות. מאוחר יותר התברר שהמחקר היה חסר תוקף: קבוצת המחקר הייתה קטנה מדי, ולא הייתה ביקורת מתאימה. אני בטוח שהחוקרים לא שיקרו, אבל אפשר היה להסביר את התוצאה החיובית בדרכים אחרות. זה חלק מהסכנה לשחרר מידע מסוג זה מהר מדי.

אז מה לדעתך ראוי שיתרחש כההליך מדעי לפיתוח תרופה ל-SARS-Cov2?

אני חושב שיהיה נכון לדון בזה בפרספקטיבה מתאימה בעוד חמש או עשר שנים מהיום. מצד אחד יש את הההליך הסדור, שברור שהוא חשוב ונחוץ. בלעדי מתרחשים מקרים שרצוי להימנע מהם, כפי שקרה בעבר עם תרופות וטיפולים שרק לאחר שהחלו להשתמש בהם גילו שגרמו יותר נזק מתועלת והפסיקו את השימוש בהם. מצד שני ברור שהמגפה מציבה בעיה בוערת שצריך להתמודד איתה. על המשקל מונחים כאן שני שיקולים סותרים: עד כמה אנחנו צריכים להקפיד על הכללים בשעה כזאת? אולי כדאי לחתוך פה ושם ברגולציה

מה אתה זוכר מלימודי ביולוגיה בתיכון?

הגדרת צמחים. אספנו דוגמאות בשטחים פתוחים, חזרנו למעבדה בבית הספר והגדרנו אותם. היום אולי אפשר לעשות הגדרת בניינים...

בתיכון הייתה לי מורה לביולוגיה מאוד מוצלחת. היא עשתה דוקטורט באוניברסיטה העברית וידעה הרבה. באותם ימים לא היה ויקיפדיה, ולתלמידים שהם סקרנים מטבעם זה נהדר שיש מקור זמין של ידע. אני הייתי סקרן, ולה היה שילוב מנצח של ידע רב וסבלנות. המורה שלי בהחלט הייתה בזמן הנכון במקום הנכון, אבן דרך מבחינתי, שעזרה לי לחשוב קדימה, לקבל מידע, לדבר את הסקרנות שלי ובסופו של דבר לבחור להמשיך ללמוד ביולוגיה.

גם היום אני לא יודע אם אנשים יודעים איך לגשת לידע. הנגישות לא מלמדת אנשים איזה ידע לחפש, מה לקרוא, מה נכון ומה לא נכון. ולכן הידע לא נגיש להם באמת.

ושהעלות סבירה, אפשר יהיה לתת את התרופה כטיפול מונע לאוכלוסיות בסיכון. בדיוק כפי שעושים היום עם HIV: יש טיפול מונע לאוכלוסיות בסיכון ב-HAART, הקוקטייל המפורסם, שמונע הדבקה נוספת. אפשר יהיה להזריק נוגדנים חד-שבטיים כנגד SARS-Cov2 לאנשים מבוגרים בבתי אבות וכדומה ולאפשר להם חיים מלאים בקהילה.

צריך לזכור שעדיין חסר מידע בסיסי, שיתקבל רק לאחר זמן. לא נדע, למשל, מהו זמן מחצית החיים של הנוגדנים האלה. על נוגדנים חד-שבטיים ידוע שזמן מחצית החיים שלהם יכול להיות ארוך מאוד, ואפשר להגיע למצב שבו נוגדנים נמצאים בגוף ברמה גבוהה למשך חודשים קדימה. זה נהדר, אבל כדי למדוד חודשים קדימה צריך לעקוב אחריהם במשך כמה חודשים קדימה. ייתכן שכרגע אפשר יהיה לתת את הנוגדנים כטיפול מונע, אבל לא נדע לכמה זמן הם מגינים כל עוד לא נבצע את המדידות באנשים שקיבלו אותם.

מה לדעתך עשויה להיות התרומה של נגיפים להבנת הביולוגיה של תלמידי תיכון?

נגיפים הם לא תשובה טובה בתור "חיה" במשחק "חי, צומח, דומם". כדי להבין את הייחודיות של נגיפים צריך להבין קצת ביולוגיה של התא: DNA ו-RNA וריבוזומים ותעתוק ושכפול, אברונים וכדומה. על אלה אפשר להוסיף את הנדבך של נגיפים. אני חושב שנגיפים הם פורעי החוק של הביולוגיה: הם מנפצים לרסיסים כל כלל שאנחנו מכירים בביולוגיה של התא. תמיד נחמד ללמוד על דברים שהופכים את החיים למגוונים, ולמצוא דוגמאות בעולם הווירולוגיה המנוגדות לביולוגיה של התא. מכיוון שנגיפים עוברים אבולוציה מואצת, יש להם פתרון כמעט לכל בעיה, ואפשר להשתמש בפתרונות הללו: יש טכנולוגיות שמבוססות על נגיפים ועל יכולתם לעבור שינויים. המגוון מעניין ואינסופי, וחשוב לדעתי שהתלמידים לא יצאו עם תחושה שהכול כבר ידוע ואין עוד מה לחקור.

כשהייצור של נוגדנים כנגד הנגיף יעבור לנוגדנים חד-שבטיים או לנוגדני כלאיים אפשר יהיה לתת את הטיפול במינון הרבה יותר גבוה והוא יהיה הרבה יותר ממוקד ויעיל

חסינות עדר צריך לחסן חלק ניכר מהאוכלוסייה. עבור מגפת COVID-19 יש לחסן קרוב לחמישים אחוז מאוכלוסיית העולם, שהם כארבעה מיליארד אנשים. הבעיה היא שאת המספרים העצומים האלה צריך לתרגם למפעלים. אני משער שמפעלים לייצור חיסונים, לדוגמה, לשפעת, מייצרים מאות מיליוני מנות חיסון בשנה, כלומר אפילו לא חצי מיליארד. אם נרצה להגיע לארבעה מיליארד, אפילו אם יוקמו עוד מפעלים - אין סיכוי שזה יקרה בשנה. מדובר בלפחות שלוש עד ארבע שנים. גם אז, צריך פס ייצור שרץ, ולעומת זאת הטכנולוגיות לחיסונים כנגד SARS-Cov2 הן חדשות ולכן נדרש יותר זמן.

היבט נוסף שמקשה על חיסון ל-COVID-19 הוא הלוגיטיקה הכרוכה בהזרקה לאוכלוסייה. לדוגמה, אסטרטגיית החיסון באוכלוסייה באמצעות החיסון נגד האבולה, שמיוצר על ידי Merk, מתבצעת בשיטת החיסון בטבעות. במקום לחסן את כל האוכלוסייה בדרום-אפריקה, מחסנים את טבעת האנשים שבקרבת מי שפיתח את המחלה. אחר כך מחסנים בטבעת את הדור השני, כך שבכל אירוע מחלה מחסנים בסך הכול 100-200 אנשים. אסטרטגיית החיסון בטבעות מתאימה לעובדה שאין מספיק מנות חיסונים. לשם השוואה, היום מצליחים לחסן כ-100,000 אנשים בשנה בלבד בחיסון כנגד אבולה, בשל הזמינות הנמוכה של החיסונים, ואלה מספרים מצחיקים בעבור מגפת COVID-19. גם אם תהיה התגייסות עולמית וייצרו עשרות מיליוני חיסונים, המספרים יהיו קטנים מאוד. לעומת זאת, תרופות קל יותר לייצר בכמויות הרבה יותר גדולות. פסי ייצור למולקולות קטנות¹ יש לחברות תרופות רבות, והן יכולות בתוך זמן קצר לפתוח פסי ייצור חדשים אם יש צורך. לכן אפשר לדמיין בקלות איך עשרים או שלושים מפעלים בעולם מגויסים ומייצרים תרופות בכמויות הדרושות. הדבר תקף גם לתרופות המבוססות על אימונותרפיה, כמו נוגדנים חד-שבטיים. יש הרבה חברות שמייצרות נוגדנים חד-שבטיים, והאמצעים קיימים. אולי העלות תהיה גבוהה, אבל פיזית זה אפשרי הרבה יותר מהקמת פסי ייצור ייחודיים לחיסונים.

יש לך מסר של אופטימיות בנוגע למגפת COVID-19?

אני מאוד אופטימי. אני חושב שהפרופיל הבטיחותי של נוגדנים חד-שבטיים הוא בדרך כלל מצוין, דבר שיאפשר לסיים את השלבים המקדמיים של הניסויים הקליניים במהירות ולהתחיל ניסויים קליניים שלב 3 (ראו אזור 2, עמוד 9) בזמן הקרוב, אולי אפילו בעוד כמה שבועות ספורים.

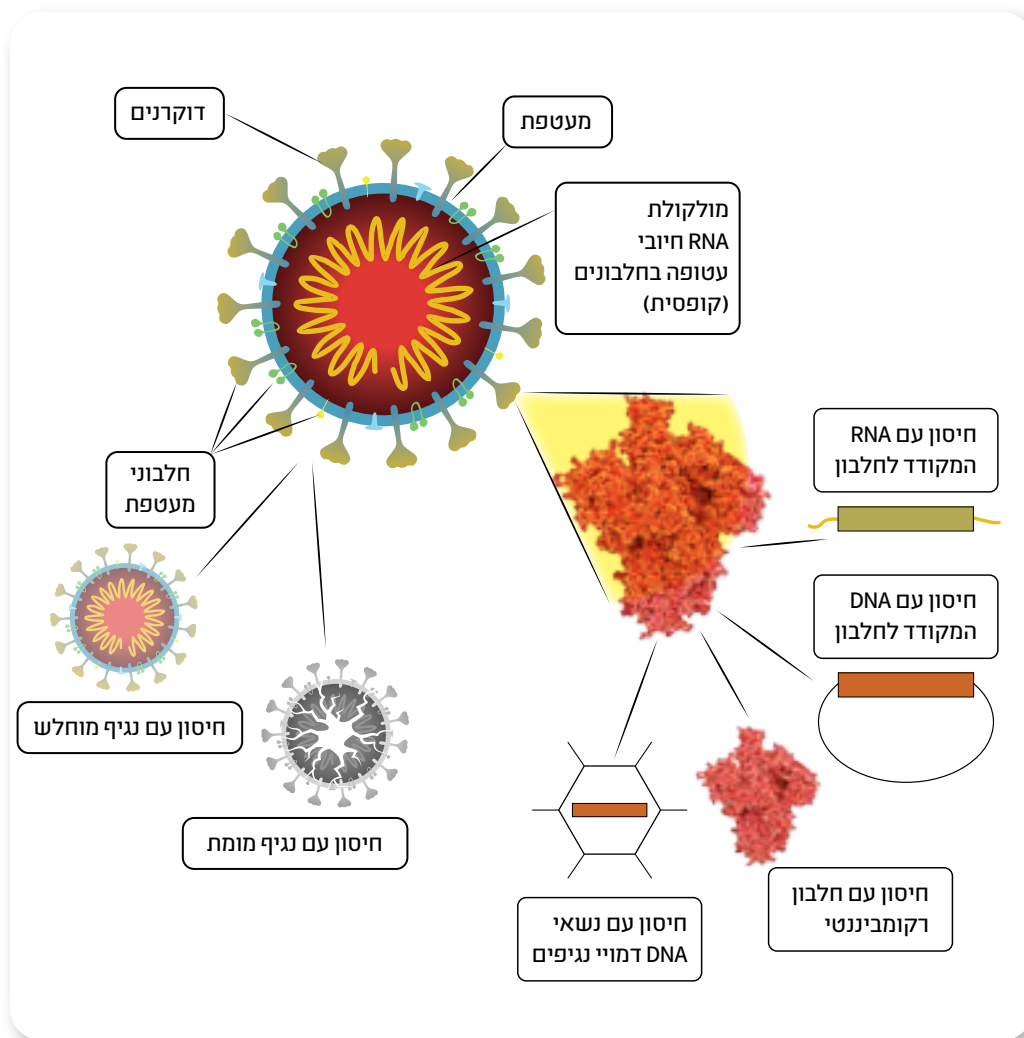
אם הטיפול בנוגדנים ימצא כיעיל, הוא יינתן בעיקר לחולים קשה שזקוקים לכך. אפשרות נוספת היא להשתמש בנוגדנים גם כטיפול מונע. בהינתן שהזמינות טובה ויש מספיק מנות,

¹ מדטיביר היא דוגמה למולקולה קטנה.

מדוע פיתוח חיסון ל-SARS-Cov2 ימשך זמן רב?

לאחר הפקה ראשונית של חיסון חייבים לבצע שתי בדיקות חשובות לפני המעבר לניסויים הקליניים (איור 2): ראשית, יש לבדוק את החיסון בחיות מודל למחלה כדי לוודא שהוא אכן יוצר הגנה חיסונית. פיתוח חיות מודל למחלה שגורם נגיף SARS-Cov2 עלול להיות בעייתי. הנגיף אינו מתרבה בעכברים נורמליים (wild type), ויוצר רק מחלה קלה בעכברים טרנסגניים המבטאים את הגן לקולטן ACE2 של אדם (Bao et al., 2020). חיות מודל אחרות הן חמוסים או קיפופים, ונכון לעכשיו אכן נערכים עליהן ניסויים פרה-קליניים. אפשר לבדוק יעילות עיכוב של מחלה גם בהיעדר חיות מודל, באמצעות עיכוב התרבות הנגיף בתרביות תאים. במקרים כאלה יש לבצע בדיקות בטיחות לאחר חיסון במנה הראשונה, כדי להימנע מסיבוכים שהחיסון עלול לגרום. לדוגמה, החיסון בנגיף SARS-Cov1 מוחלש או בחלבון הרקומביננטי גרם בעכברים לפגיעה בריאות ולחידרת תאי דם לבנים לרקמה (Bolles et al., 2011), ובחמוסים - לפגיעה בכבד. שנית, יש לבדוק שהחיסון אינו רעיל לחיות מעבדה, לרוב ארנבים. הדבקה בנגיף אינה חלק מבדיקה זאת מפני שרק רעילות החיסון עצמו נבדקת. בדיקות אלה מתמשכות שלושה עד שישה חודשים.

כל תהליך לפיתוח חיסון נפתח במציאת מועמד ראוי לעירור מערכת החיסון. מחקרים קודמים שנערכו על נגיפי קורונה, כמו SARS-Cov1 ו-MERS-1, הראו שמועמד טוב לאנטיגן שיעורר את מערכת החיסון כנגד נגיפים אלה הוא חלבון הדוקרן (spike protein) שעל פני מעטפת הנגיפים מתת-משפחת הקורונה. ראשית, החלבון חיצוני ונגיש להיקשרות נוגדנים. שנית, באמצעות חלבון זה נקשר הנגיף לקולטני ACE2 שעל תאי המאחסן, וכך מתחיל תהליך חדירתו לתאים. לכן, אם מערכת החיסון תפריש נוגדנים הנקשרים לדוקרנים של הנגיף, יש סיכוי טוב שבנוסף לגיוס תאי מערכת החיסון לתגובה כנגד הנגיף, יימנע או לפחות ייחלש תהליך ההיכרות בין הנגיף לתאי הגוף. שלישית, נמצא שהדוקרן אכן מעורר תגובה חיסונית בקרב חיות מעבדה, ולכן יש סיכוי טוב שיעורר את תאי מערכת החיסון גם בבני אדם. חברות המפתחות חיסונים אכן החלו ליצור חיסונים שונים המכוונים לדוקרנים של נגיפי קורונה: הזרקת RNA או DNA המקודדים לחלבון, או חלבון רקומביננטי (איור 1). שלב זה כבר מצוי מאחוריה, ולכן חישוב הזמנים ליצירת חיסון עדר מלאכותי של האוכלוסייה מתחיל מכאן.



איור 1: מגוון חיסונים בפיתוח כנגד SARS-Cov2

ייצור המוניים, שכן אלה קיימים עבור מחלות אחרות כבר זמן רב בשוק התרופות. עדיין, כדי לייצר מנות חיסון בכמות מספקת לביסוס חסינות עדר במגפה הנוכחית יש צורך במתקני ייצור רבים מאוד, מעבר לאפשר. יתר על כן, עבור חיסונים בטכנולוגיות חדשות, כמו חיסוני RNA, יש צורך להקים מתקני ייצור חדשים המתאימים לכמויות הדרושות. כשמדובר באוכלוסיית האנשים בעולם, הקמת מתקני הייצור היא מאתגרת ביותר.

לבסוף, יש להתחשב בעובדה שחיסון כלל האוכלוסייה או רובה, גם הוא תהליך מתמשך. במיוחד בהתחשב בכך שהאוכלוסייה ברובה טרם נדבקה ב-SARS-Cov2, יהיה צורך במתן מנות דחף. לרוב, הזרקת מנות דחף מתבצעת במרחק של שלושה עד ארבעה שבועות זו מזו. היווצרות תאי זיכרון בקרב מקבלי החיסון מתקבלת לרוב כשבועיים לאחר מנת הדחף השנייה, כך שיש להוסיף כחודשיים עד למצב של אוכלוסייה המחוסנת כנגד SARS-Cov2.

לאור כל אלה, חיסונים וחסינות האוכלוסייה יתקבלו רק לאחר כשנים-עשר עד שמונה-עשר חודשים.

היבטים אתיים

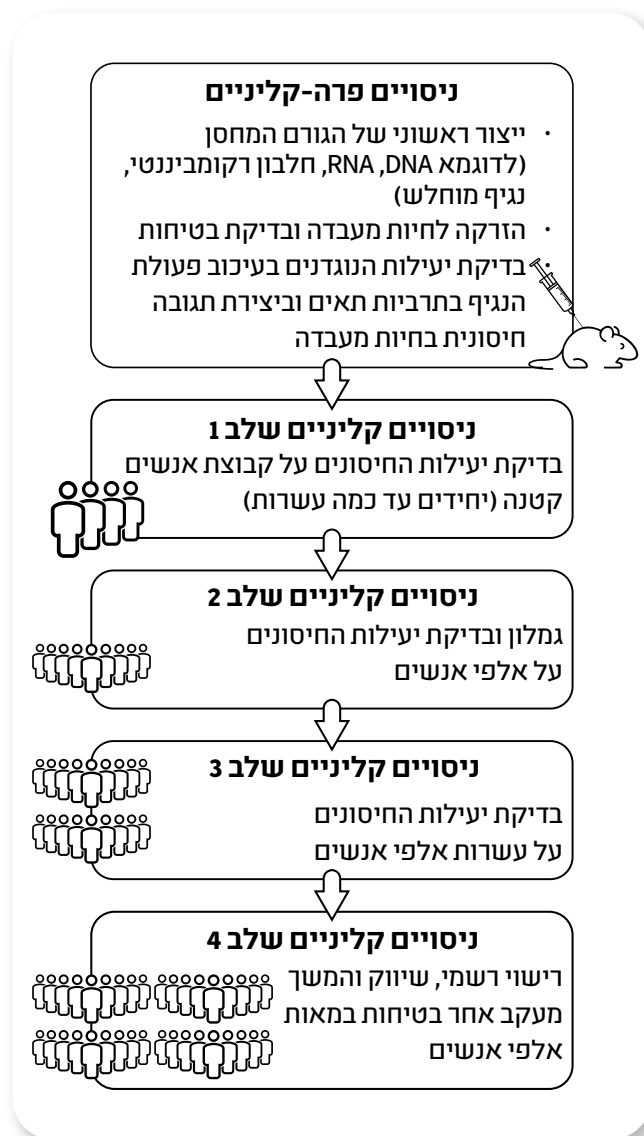
שלבי הניסויים הקליניים יכולים להתמשך שנים. אחת האפשרויות לקצר את משך הזמן הנדרש, שכבר בוצעה בעבר עם מגוון מחלות אחרות, היא לבצע ניסויי אתגר ישירות בבני אדם, לעיתים אפילו מבלי לערוך אותם תחילה בחיות מעבדה (Jamrozik & Selgelid, 2020). לרוב, ניסויים אלה מתבצעים לאחר בדיקת הבטיחות של החיסון עצמו על חיות מעבדה או על מספר מצומצם של מתנדבים. בשלב הבא, שמטרתו לבדוק אם החיסון יעיל במיגור המחלה, מזריקים את החיסון לאנשים בריאים ואחר כך מדביקים אותם במכוון במחלה. אם החיסון מצליח להגן עליהם מהמחלה - ניתן אישור להפצת החיסון ולשיווקו בלי לעבור את שלבי הניסויים הקליניים הבאים. גישה כזאת מעלה שאלות אתיות כבדות משקל, שכן ניסוי כזה עלול להיות קטלני לחלק מהנבדקים. כדי להקטין את הסיכון הכרוך בניסוי בוחרים, לדוגמה, מתנדבים מאוכלוסיות שאינן בסיכון מהמחלה (צעירים בריאים, ללא מחלות רקע), או מאוכלוסיות בעלות סיכון גבוה להידבק (צוותי רפואה). כמו כן, דואגים לציוד רפואי מתקדם זמין עבור המתנדבים, כמו מכונות הנשמה ומיטת אשפוז ביחידת טיפול נמרץ, ולמעקב רפואי צמוד. למרות כל זאת, קיים ויכוח אתי על ניסויי אתגר באנשים גם נוכח מגפה עולמית כמו מגפת COVID-19, וראוי שכן יהיה.

מקורות

Bao, L., Deng, W., Huang, B., Gao, H., Ren, L., Wei, Q., Yu, P., Xu, Y., Liu, J., Qi, F., et al. (2020). The Pathogenicity of 2019 Novel Coronavirus in hACE2 Transgenic Mice. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939389>

Bolles, M., Deming, D., Long, K., Agnihothram, S., Whitmore, A., Ferris, M., Funkhouser, W., Gralinski, L., Tatura, A., Heise, M., & Baric, R.S. (2011). A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. Journal of Virology 85: 12201–12215.

Jamrozik, E. & Selgelid, M.J. (2020). COVID-19 human challenge studies: ethical issues. Lancet Infectious Disease, published online [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30438-2)



איור 2: שלבי פיתוח חיסון

לאחר הפקת כמות חיסון ראשונית, ולאחר בדיקות הבטיחות והרעילות, אפשר לעבור לניסויים הקליניים. בשלב ראשון נבדקת בטיחות החיסונים השונים שהופקו על קבוצת אנשים קטנה. החיסון שהניב תוצאות טובות ביותר נבחר לשלב השני, שבו נבדקת יעילותו בקבוצה גדולה יותר של אנשים, וכן נקבעים אופן ההזרקה והמינונים היעילים ביותר. בשלב השלישי של הניסויים הקליניים יש להראות שהחיסון יעיל ובטוח לשימוש באוכלוסייה גדולה מאוד של אנשים. לרוב בשלב זה ניתן גם הרישוי הרשמי למוצר. במצב של מגפה עולמית, כמו המגפה הנוכחית, ייתכן שייערך קיצור דרך, והאישור לשימוש ושיווק המוני יינתן כבר לאחר שהוכחה יעילות ובטיחותו בקבוצות קטנות של אנשים. גם אם יהיו קיצורים, החיסון יהיה זמין כשישה חודשים לאחר תחילת הניסויים הקליניים.

גורם מעכב נוסף קשור לשלב הייצור ההמוני. אמצעי הייצור של כמויות גדולות של החיסון חייבים להיות זמינים. עבור חיסונים המבוססים על נגיפים מוחלשים או מומתים כבר קיימים מתקני

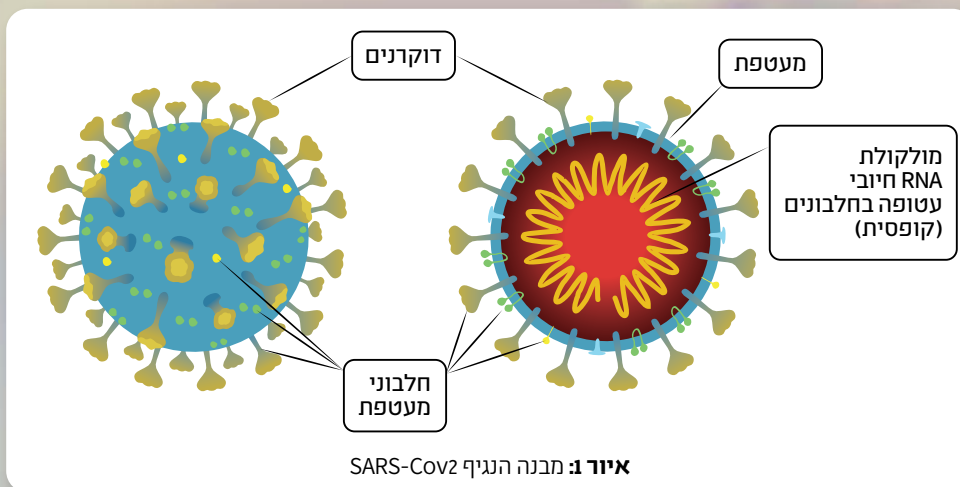
שם משפחה: Corona שם פרטי: SARS-Cov-2

מאפייני הנגיף מחולל המחלה COVID 19

תת-משפחה: קורונה

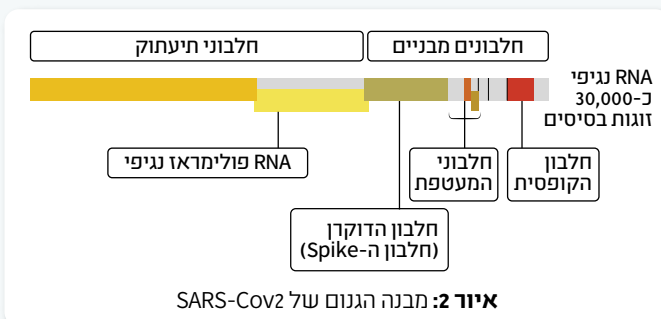
נגיפי הקורונה (איור 1) הם תת-משפחה של נגיפי RNA בעלי מעטפת זרועת חלבונים בולטים המשווים מראה של כתר (Corona בספרדית). רוב נגיפי הקורונה מסתובבים באופן טבעי באוכלוסיות בני אדם וגורמים למחלות קלות בדרכי הנשימה (Corman et al., 2019) המכונות באופן עממי: התקררות. לעומתם, קיימים נגיפים אחרים המשתייכים אף הם לתת משפחת הקורונה ואינם נמצאים באופן טבעי בקרב אוכלוסיות בני אדם, הגורמים למחלות דרכי נשימה חמורות ואף למוות של חלק מהנדבקים. לדוגמה, נגיפי SARS-Cov-1 MERS-Cov אחראים להתפרצותן של מגפת SARS ב-2003 בסין ושל מגפת MERS במזרח התיכון ב-2012. נגיפים מסוג SARS-Cov נמצאו בקרב אוכלוסיות של עטלפים בסין (Lau et al., 2005), ולכן עטלפים נחשבים למאגר הטבעי של נגיפים אלה, ולתחנת מעבר אפשרית לבני אדם או לחיות אחרות שבני אדם נמצאים עימן במגע (Fehr et al., 2017).

נגיף SARS-Cov2, האחראי למגפה העולמית הנוכחית (WHO, 2020), שייך אף הוא למשפחת נגיפי הקורונה. בדומה לנגיפים האחרים בתת-המשפחה שגרמו למגפות קודמות, גם נגיף זה אינו מסתובב באוכלוסיות של בני אדם באופן טבעי. ההשערה היא, שבדומה ל-SARS-Cov, עטלפים הם המאגר הטבעי לנגיפי SARS-Cov2, ושהמגפה החלה כתוצאה ממעבר של נגיפים אלה מעטלפים לחיות שנמצאות במגע עם בני אדם. על פי רצף הבסיסים של גנום הנגיף, SARS-Cov2 דומה יותר לנגיפים שנמצאו בעטלפים מאשר לנגיפים SARS-Cov או MERS-Cov שגרמו למגפות בעבר (Chen et al., 2020).



מבנה הנגיף (Chen, Liu & Guo, 2020)

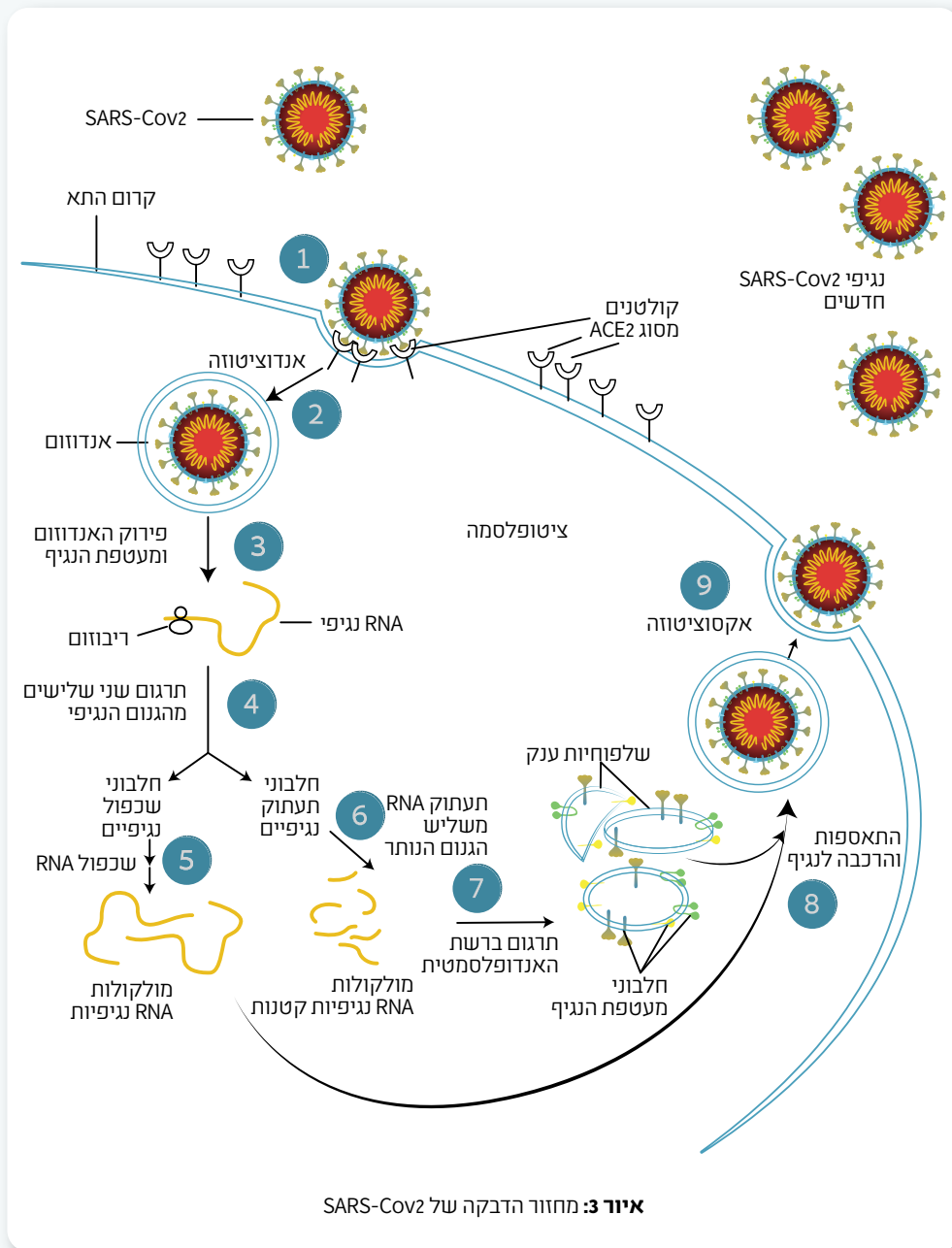
נגיפי קורונה מורכבים ממולקולת RNA חד-גדילית הנתונה בתוך קופסית עשויה חלבונים, וסביבה מעטפת קרומית זרועה בחלבונים המשווים לה מראה דמוי כתר (איור 1). אורך הגנום של נגיפים אלה הוא כ-27-31 אלף בסיסים (איור 2; Snijder et al., 2006), ונחשב לגנום יחסית גדול בהשוואה לנגיפי RNA אחרים. עם החדירה של נגיפי קורונה לתאים, מתורגמת רוב מולקולת ה-RNA ישירות לחלבונים על ידי מנגנון התרגום התאי. נגיפים מסוג זה מכונים נגיף RNA חד-גדילי חיובי. כשני שלישים מהגנום מקודדים לשני חלבונים גדולים. אלה עוברים תהליך חיתוך מורכב לחלבונים המתפקדים בשכפול הגנום הנגיפי. שליש הגנום הנותר מתועתק למקטעי RNA קטנים המקודדים ברובם לחלבונים המבניים של הנגיף (Snijder et al., 2006), שירכיבו את הקופסית ואת מעטפת הנגיפים החדשים שיווצרו בתא. אחד החלבונים המבניים במעטפת מכונה Spike (דוקרן בעברית) ויוצר את מראה הכתר האופייני לנגיפי קורונה (איור 1).



הנותר מתועתק למקטעי RNA קטנים המקודדים ברובם לחלבונים המבניים של הנגיף (Snijder et al., 2006), שירכיבו את הקופסית ואת מעטפת הנגיפים החדשים שיווצרו בתא. אחד החלבונים המבניים במעטפת מכונה Spike (דוקרן בעברית) ויוצר את מראה הכתר האופייני לנגיפי קורונה (איור 1).

תהליך ההתרבות בתאים (Zumla et al., 2016)

עם הגיעם לרקמות, נקשרים הנגיפים לקולטנים מסוג ACE2 על פני קרום התאים, באמצעות הדוקרנים (spikes; חלבונים על פני מעטפת הנגיף, איור 3, שלב 1). כתוצאה מכך מתרחשת אנדוציטוזה (איור 3, שלב 2), והנגיף נכנס לציטופלסמה עטוף בקרום התא (אנדוזום). בשלב זה מתפרקים מעטפת הנגיף, הקופסית וקרום האנדוזום, וה-RNA הנגיפי משוחרר לציטופלסמה (איור 3, שלב 3). בעזרת מנגנון התרגום של התא מתורגמים שני חלבונים גדולים ממולקולת הנגיף (איור 3, שלב 4). חלבונים אלה עוברים חיתוך לחלבונים המתפקדים בשכפול מולקולת ה-RNA הנגיפית (איור 3, שלב 5): תחילה למולקולות RNA שליליות, ומהן למולקולות RNA חיוביות הזוהות לזו של הנגיף שחדר לתא. במקביל לכך, החלבונים הנגיפיים שנוצרו מתעתקים את שארית ה-RNA של הנגיף לקטעי RNA קצרים (איור 3, שלב 6), ואלה מתורגמים בתוך שלפוחיות ענק לחלבוני הקופסית והמעטפת הנגיפיים (איור 3, שלב 7). בשלב זה מתארגנים מולקולות RNA נגיפית, חלבוני הקופסית וחלבוני המעטפת לנגיפים שלמים (איור 3, שלב 8), היוצאים מהתא באמצעות אקסוציטוזה (איור 3, שלב 9), ופנויים להדבקה מחדש.



מחלות רקע (Diaz, 2020)

הקולטן ACE2, שבאמצעותו חודרים נגיפי SARS-Cov2 לתאים, הוא אנזים הנמצא על פני תאי נאדיות הריאה, עורקים, לב, כליה ומעי. אנזים זה מווסת ומוריד לחץ דם באמצעות חיתוך ההורמון אנגיוטנסין II, שהוא הורמון הגורם להיצרות כלי דם ולעלייה בלחץ.

תרופות שכיחות להורדת לחץ דם גורמות בין השאר לעלייה בביטוי ACE2, ולעלייה בכמות הקולטנים הללו על פני התאים. תרופות אלה נפוצות מאוד בטיפול בחולי לב וסוכרת, ולכן הועלתה ההשערה כי הם רגישים ביותר לנגיף SARS-Cov2, בשל התרופות שהם נוטלים: לחולים אלה יש כנראה כמות קולטני ACE2 גדולה יותר על פני תאי נאדיות הריאה, הלב והמעיים, וייתכן שהם נוטים לקלוט ביעילות רבה יותר את נגיפי SARS-Cov2, או בכמות גדולה יותר. השערה זאת יכולה להסביר את האחוז הגבוה של חולים במצב קשה בקרב אוכלוסיית הגיל השלישי ובקרב החולים במחלות רקע כמו סוכרת ומחלות לב. עם זאת, העובדה שגם אנשים צעירים ללא מחלות רקע עלולים לפתח תסמינים קשים מצביעה על כך שקיימות סיבות נוספות להידרדרות בעקבות ההדבקה בנגיף.

תסמינים ומהלך המחלה

SARS-Cov2 גורם למחלה המכונה COVID 19. בכ-81 אחוז מהמקרים התסמינים קלים, וכוללים שיעול, חום, קוצר נשימה קל, כאבי שרירים וחולשה. לעיתים אלה מלווים בשלשול, בחילות, כאבי גרון וכאבי ראש. חלק מהחולים מדווחים על אובדן חוש טעם וריח. 14 אחוז מהמקרים המאובחנים מתבטאים במצב בינוני הנובע מקשיי נשימה, ומגיעים לאשפוז. כחמישה אחוזים מהמקרים המאובחנים מפתחים תסמינים קשים עד כדי הנשמה מלאכותית.

מיום ההדבקה ועד להופעת התסמינים חולפים בממוצע כחמישה ימים (איור 4). תקופת התסמינים הקלים נמשכת עד היום השנים-עשר מההדבקה, ולאחריה כחמישה אחוזים מהמקרים יידרדו לתסמינים קשים שחלקם מחייבים אשפוז ביחידה לטיפול נמרץ והנשמה מלאכותית. ההתאוששות מהמחלה, גם בקרב חולים קשים וגם בקרב חולים קלים, היא לאחר כעשרים ימים ממועד ההדבקה. הנדבקים במחלה חיוביים לנגיף מתחילת הופעת התסמינים למשך כשלושה שבועות, ואף יותר, שהם זמן ארוך מאוד ביחס לנגיפים אחרים של דרכי נשימה.

יכולת להדביק אחרים (כ-6 שבועות מהופעת התסמינים)



איור 4: מהלך מחלת COVID 19

תופעות ברמת התא (Snijder et al., 2006)

תרגום קטעי ה-RNA הנגיפיים לחלבונים המבניים של הנגיף מתרחש ברשת האנדופלסמטית ובאברון גולג'י. במהלך התרגום נוצרות שלפוחיות בציטופלסמה של התא הנגוע בנגיף, שמקורן בקרום הרשת האנדופלסמטית (איור 3, שלב 7). תוכן השלפוחיות מכיל ריבוזומים וחלבונים שונים המגויסים כולם לייצור הנגיפים החדשים. השלפוחיות גדולות ורבות ותופסות בשלב זה את הנפח העיקרי של ציטופלסמת התא, דבר שגורם לפגיעה בתאי הריאה ובתפקודם בחילוף הגזים בתהליך הנשימה.

Chen, Y., Liu, Q. & Guo, D. (2020): "Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis". *Journal of Medical Virology* 1–6.

Corman, V.M., Lienau, J. & Witzentz, M. (2019): [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. *Der Internist (Berl.)* 60: 1136–1145.

Diaz, J.H. (2020): "Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19". *Journal of Travel Medicine*, doi:10.1093/jtm/taaa041. PMID 32186711.

Fehr, A.R., Channappanavar, R. & Perlman, S. (2017): "Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus". *Annual Reviews Medicine* 68: 387–399.

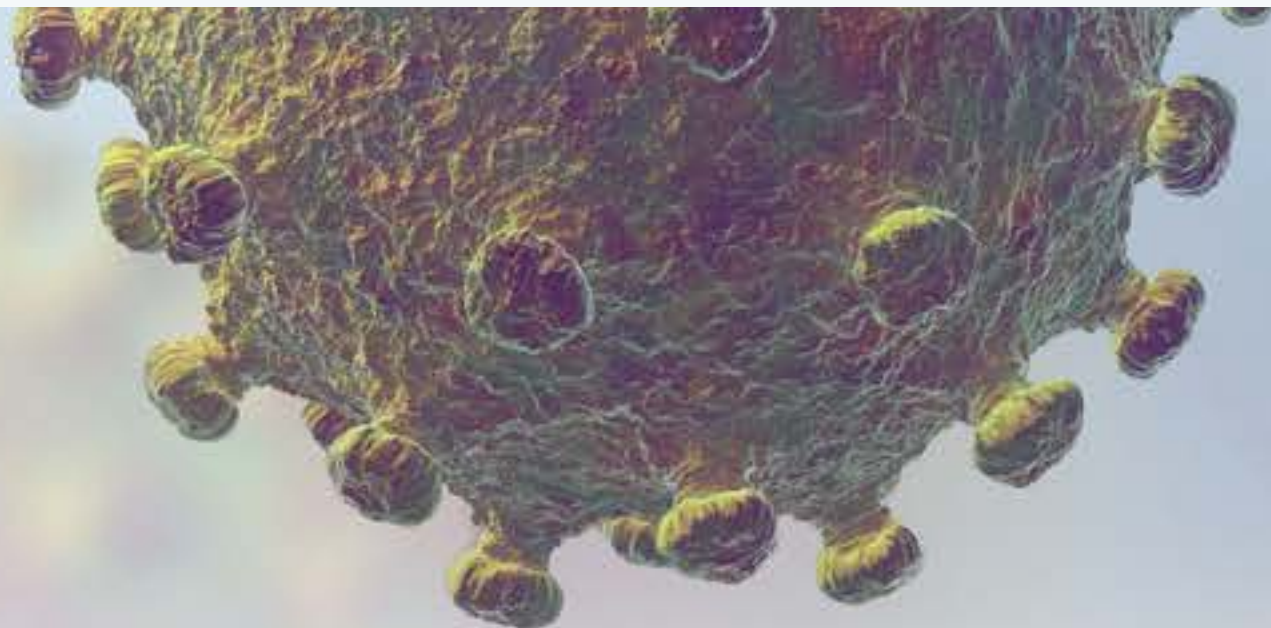
Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu N-H, Nitsche A., Muller, M.A., Drosten, C.h. & Pohlmann, S. (2020): "SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor". *Cell* 181: 1–10.

Lau, S.K., Woo, P.C., Li, K.S., Huang, Y., Tsoi, H.W., Wong, B.H., Wong, S.S., Leung, S.Y., Chan, K.H. & Yuen, K.Y. (2005): Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings National Academy of Science USA*, 102:14040–14045.

Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, et al. Onderwater J.J. M., van der Meulen J., Koerten H.K. & Mommaas A.M. (2006): Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *Journal of Virology*, 80(12):5927-5940.

WHO (2020). Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report 23. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=equals;41e9fb78_4.

Zhou F., Yu T, Du R., Fan G., Liu Y., Liu Zh., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu Sh., Zhang Y., Chen H., & Cao B. (2020): Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* (published online March 9.) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)





אפידמיולוגיה על רגל אחת

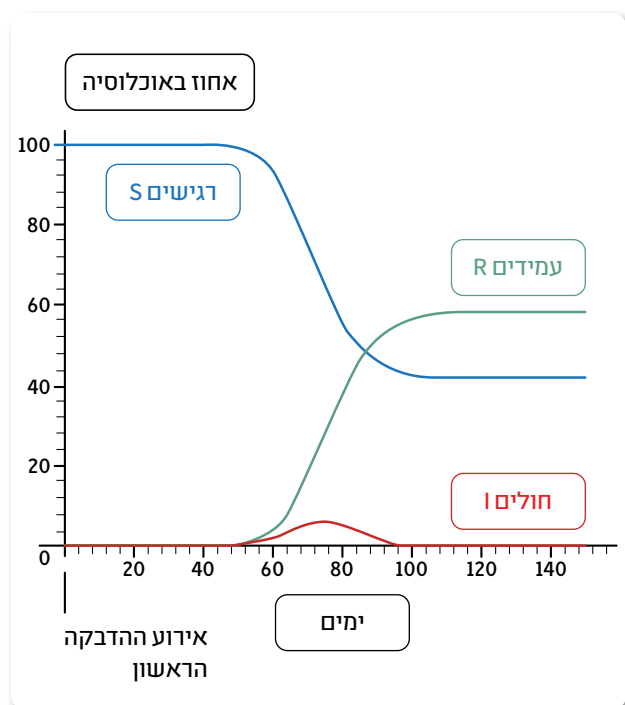
עיקרי הרצאתו של פרופסור אייל קלמנט, בית הספר לרפואה וטרינרית ע"ש קורט, הפקולטה לחקלאות, מזון וסביבה, האוניברסיטה העברית בירושלים

עיבוד: גילת בריל

להדביק אחרים. יש מחלות שבהן חלק מהאנשים המדביקים אינם מראים תסמינים של המחלה (כ-50 אחוז מהחולים ב-COVID-19).

• עמידים (R) resistant/recovered: אנשים שהחלימו מהמחלה או עמידים בפני אירוע הדבקה.

עם התפשטות המחלה באוכלוסייה, אפשר לתאר את הרכב הפרטים באוכלוסייה לאורך זמן באמצעות המודל הבא:



איור 1: מודל התפשטות מחלה באוכלוסייה: הרכב האוכלוסייה לאורך זמן במהלך מגפה

עם אירוע ההדבקה הראשון, רוב האנשים באוכלוסייה רגישים (S), ואין מדביקים (חולים) או עמידים. עם התגברות אירועי ההדבקה יורד שיעור הרגישים באוכלוסייה, מופיעים מדביקים (חולים או כאלו שאינם חולים) (I), ויחד איתם גם אנשים שחלו והחלימו והופכים לעמידים (R).

אפידמיולוגיה עוסקת בחקר הגורמים למחלות והתפשטות ברמת האוכלוסייה. אפידמיולוגים החוקרים מחלות זיהומיות בונים מודלים, לרוב מתמטיים או סטטיסטיים, המאפשרים לנבא את דרך התפשטות המחלה, קצב התפשטותה, הסיכונים הכרוכים בה לאוכלוסייה ואופן דעיכתה. על פי המודלים המוצעים אפשר לעצב מדיניות לשמירה על בריאות הציבור באופן המתאים למחלה ומונע את נזקה.

כדי להבין מעט את התחום ריכזנו מושגים בסיסיים באפידמיולוגיה¹, שעל חלקם אנחנו שומעים ללא הרף בתקופה זאת, ועל פיהם נבנים המודלים האפידמיולוגיים. משמעות המושגים מתורגמת למגפה הנוכחית, COVID-19.

מחלה זיהומית

מחלה הנגרמת מחידרת פרויט, נגיף, חיידק או פטרייה והתרבותם בגוף. מחלות זיהומיות מתפשטות באמצעות הדבקה, שבה גורם המחלה יכול לעבור באופן ישיר או עקיף מפרט לפרט. בתקופה זאת אנו עדים להתפשטות מחלה זיהומית המכונה COVID-19 שהיא תוצאה של הדבקה בנגיף SARS-Cov2.

מגפה (אפידמיה)

מחלה המתפשטת במהירות בקרב אוכלוסייה שבה היא אינה נפוצה באופן טבעי, כך שאנשים רבים חולים בה באותה עת. אפידמיה מוגדרת כמגפה מקומית (מדינה או אזור), פנדמיה היא מגפה כלל-עולמית. COVID-19 הוגדרה על ידי ארגון הבריאות העולמי כפנדמיה.

אירוע הדבקה

התהליך שבאמצעותו מחוללי מחלות זיהומיות (פתוגנים) עוברים לאנשים. אירועי הדבקה מתרחשים באמצעות מזון, מים, אנשים אחרים, או אורגניזם אחר (כמו יתושים, יונקים). לאירועי הדבקה של מחלות שונות יש עוצמה שונה, התלויה בתכיפות אירועי ההדבקה וביעילותם. ההדבקה במחלה COVID-19 מתרחשת באמצעות אנשים אחרים, בעיקר על ידי מגע או רסס אף ופה.

פילוח האוכלוסייה ביחס למגפה

בזמן מגפה אפשר למצוא באוכלוסייה שלושה סוגי אנשים (איור 1):

- רגישים (S) susceptible: אנשים שעדיין לא נדבקו במחלה, אבל מועדים להידבק אם יתרחש אירוע הדבקה.
- מדביקים (I) Infectious: אנשים שנדבקו במחלה ויכולים

1 לאור המגפה הנוכחית של המחלה COVID-19, המושגים מבוארים כאן בהקשר של המגפה בקרב אוכלוסיות של בני אדם, אבל רובם מתאימים גם למחלות מידבקות ומגפות באוכלוסיות של יצורים באופן כללי.

האפידמיולוג הראשון

ד"ר ג'ון סנואו היה רופא שחי ועבד בלונדון במאה התשע-עשרה, בעת שהתחוללה מגפת כולרה בעיר, ומאות ואפילו אלפים מתו. באותה תקופה שתי חברות סיפקו מים לתושבי לונדון, ואחת מהן שאבה את המים מנהר התמזה שאליו הוזרמו גם שפכי הביוב של העיר. מבלי לדעת על חיידקים, נגיפים או מחלות זיהומיות, עבר ד"ר סנואו מבית לבית בשכונות הנגועות בכולרה בעיר, וריאיין את האנשים הגרים בהם. בעזרת הראיונות ומפה ששרטט הגיע סנואו להבנה כי למי ששתה מים שמקורם בחברה ששאבה את מי התמזה היה סיכוי גבוה הרבה יותר למות מכולרה. ד"ר סנואו ניסה בעזרת ממצאיו לשכנע את מועצת העיר, ללא הצלחה. לבסוף הופסקה אספקת המים מאותה חברה וכך הגיע סוף למגפה. המחקר שביצע סנואו נחשב למחקר האפידמיולוגי הראשון.

$$R_0 = \left(\begin{array}{c} \text{מספר המגעים} \\ \text{של האדם המדבק} \\ \text{ליחידת זמן} \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{c} \text{הסיכוי להדבקה} \\ \text{במגע יחיד} \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{c} \text{משך התקופה} \\ \text{המידבקת} \\ \text{במהלך המחלה} \end{array} \right)$$

כך למשל, עבור מחלה העוברת רק במגע פיזי, כמו לחיצת ידיים, יהיה R_0 נמוך יחסית באוכלוסיות שנוהגות לשמור על מרחק בין אנשים (לדוגמה, ביפן), לעומת ערך גבוה לאותה מחלה בקרב אוכלוסייה הנוהגת ליצור מגע פיזי תכוף. בהתאם לכך, באוכלוסיות צפופות במיוחד יהיה ערך R_0 גבוה יחסית לאוכלוסיות פחות צפופות.

בעזרת R_0 אפשר לחשב מתי תגיע המגפה לשיאה ומתי תיווצר עמידות מספקת של האוכלוסייה כך שהמגפה תיעצר.

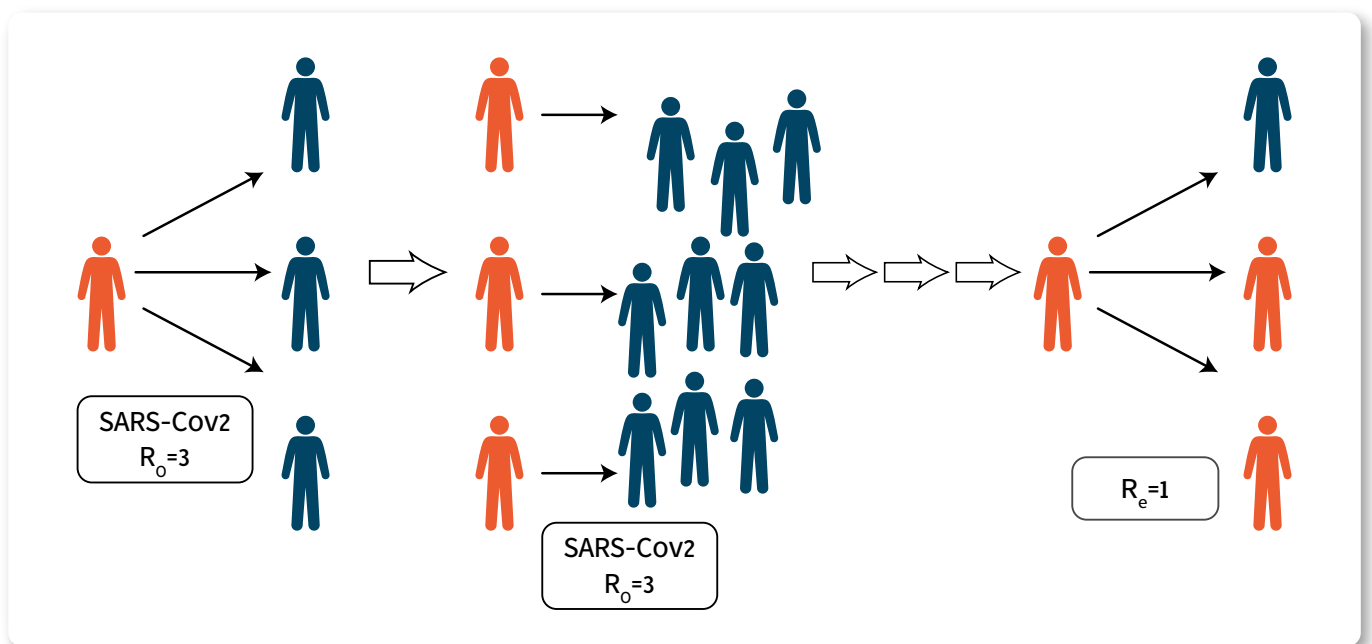
עבור SARS-Cov2 חושב $R_0 \sim 3$, שמשמעותו שאדם מידבק (i) באוכלוסייה שבה כל האנשים או רובם רגישים (s) ידביק בממוצע שלושה אנשים (איור 2). עם הזמן, שלושת הנדבקים ידביקו אף הם שלושה נדבקים כל אחד, וכך הלאה. כל עוד רוב האנשים באוכלוסייה הם רגישים יהיה מצב של מגפה, שבו מספר הנדבקים הולך ועולה באופן מעריכי.

כל עוד אין חיסון למחלה, יש לנקוט פעולות המאיטות את התפשטותה, ובפני מקבלי ההחלטות ניצבת השאלה המורכבת אם לנקוט מדיניות דיכוי או הפחתה

יש לשים לב לכך שלא כל האוכלוסייה נדבקת במחלה. כמו כן, צורת העקומים מבטאת את קצב ההדבקה וקצב ההחלמה, ואלה שונים ממחלה למחלה. משפיעים על כך מספר גורמים: (א) עד כמה אירועי ההדבקה יעילים; (ב) היחס בין מספר האנשים המדביקים (i) לבין מספר האנשים הרגישים (s) באוכלוסייה: ככל שאחוז האנשים המדביקים יהיה גדול יותר, עוצמת ההדבקה תהיה משמעותית יותר; (ג) המהירות שבה אנשים שחלו מחלימים (r): ככל שבאוכלוסייה יהיו יותר אנשים שהחלימו מהמחלה או עמידים לה, כך קצב ההדבקה ירד.

Basic reproductive number (R_0)

מספר האנשים שאדם מדביק במהלך מחלתו באוכלוסייה שטרם נדבקה במחלה ושאינה מחוסנת כנגדה. ערך זה נקרא R_0 , ונקבע לכל מחלה באמצעות מכפלה של שלושה רכיבים:



איור 2: שיעור ההדבקה במגפת 2voC-SRAS לאורך זמן

עבור המגפה COVID19 יש צורך בעמידות של כ-70 אחוזים מהאנשים באוכלוסייה כדי להגיע לעצירת המגפה

בהקשר זה, מעניין להשוות את שיעור תמותת החולים במגפות נגיפיות אחרות שהתרחשו בעבר (טבלה 1). לעומת שפעת עונתית - שהתפשטותה מתמצה בכל שנה, פחות או יותר עם סיום עונת החורף - SARS-Cov2 עדיין אינה קרובה למיצוי ההתפשטות, והחשש הגדול בהשוואה לשפעת עונתית הוא מערכי התמותה של החולים: בשפעת, אחד מכל אלף חולים ימות מסיבוכי המחלה. לעומת זאת, ערכי התמותה של חולים ב-SARS-Cov2 מתקרבים לערכי השפעת הספרדית, שגרמה לתמותה רבה מאוד. עם זאת, SARS-Cov2 קטלני הרבה פחות בהשוואה למחלות נגיפי קורונה אחרות, SARS-Cov1 ו-MERS-Cov-1.

מחלה	שנה	תמותה של חולים
שפעת ספרדית	1918-1919	כ-2%
SARS-Cov	2003	10%
MERS-Cov	2012	34%
אבולה	2013-2016	40%
שפעת עונתית (בארצות הברית)	כל שנה	כ-0.1%
SARS-Cov2	2019	2-3%

טבלה 1: שיעורי תמותה בקרב החולים במגפות נגיפיות שהתרחשו בעבר

ערכי התמותה של החולים מספקים נתון מעניין נוסף ביחס ל-SARS-Cov2, והוא הקשר לגיל הנדבקים (טבלה 2). ככל שגיל החולים עולה, כך גם שיעור התמותה (והתחלואה הקשה) בקרב החולים הולך ועולה. לעומת המגיפה הנוכחית, השפעת הספרדית גרמה לאחוזי תמותה גבוהים דווקא בקרב קבוצות גיל צעירות, לרוב בגיל 20-40 שנים. נתון זה משפיע על מדיניות ניהול המגפה של השלטונות באמצעות הגדרת האוכלוסיות הנמצאות בסיכון גבוה.

קבוצת גיל (שנים)	חולים המראים תסמינים (באחוזים)	חולים הזקוקים לאשפוז (באחוזים)	ערכי תמותת החולים (באחוזים)
0-9	0.1	5.0	0.002
10-19	0.3	5.0	0.006
20-29	1.2	5.0	0.03
30-39	3.2	5.0	0.08
40-49	4.9	6.3	0.15
50-59	10.2	12.2	0.60
60-69	16.6	27.4	2.2
70-79	24.3	43.2	5.1
80 ומעלה	27.3	70.9	9.3

טבלה 2: התפלגות נתונים בקרב החולים ב-SARS-Cov2 על פי קבוצות גיל (באחוזים מתוך כלל החולים המראים תסמיני מחלה)

במגפת SARS-Cov2 הנדבקים מדביקים הרבה לפני הופעת התסמינים, וקשה לאתרם ולבודדם

בהמשך, שיעור העמידים למחלה באוכלוסייה הולך ועולה. בשלב זה מגדירים ערך המכונה Re (R אפקטיבי), שמשמעותו כמה אנשים כל חולה מדביק במהלך מחלתו כאשר יש באוכלוסייה גם אנשים העמידים למחלה. עם התקדמות המגפה, ערכו של Re הולך ומתקרב ל-1, שכן מספר האנשים העמידים למחלה הולך וגדל, עד למצב שבו אדם מידבק מדביק אדם יחיד. זהו השלב שבו מספר המקרים החדשים יפסיק לעלות. לאחר מכן, נמשכת הירידה ב- Re , והמגיפה דועכת במהירות.

עבור SARS-Cov2, Re יהיה שווה ל-1 והמגפה תדעך רק כאשר יגיע שיעור העמידים באוכלוסייה לשני שלישים, כך שאדם מידבק ידביק רק אחד מכל שלושה אנשים.

חסינות העדר (Herd Immunity)

מצב שבו שיעור העמידים באוכלוסייה גבוה דיו כדי שהמגפה תיעצר. ה- Re במצב של חסינות עדר קטן או שווה ל-1. חסינות העדר מחושבת באופן הבא: $HI=1-1/R_0$, וערכה מאפשר לחזות מהו שיעור האנשים העמידים למחלה באוכלוסייה הדרוש כדי שהמגפה תדעך.

כאמור, עבור SARS-Cov2, $R_0 \sim 3$, ולכן HI יהיה כשני שלישים מהאוכלוסייה. כלומר, יש צורך בעמידות של כ-70 אחוזים מהאנשים באוכלוסייה כדי להגיע לעצירת המגפה ולהדבקה זוחלת שבה אדם יחיד מדביק אדם אחד בלבד או פחות מכך.

שיעור התמותה

אפשר לחשב את שיעור המתים בעת מגפה בדרכים שונות; כל אחת מהן מאפשרת הבנה מעט שונה של המצב. המונה של השבר הוא תמיד מספר המתים מהמחלה, אבל חשוב מאוד לשים לב מהו המכנה בכל שיטת חישוב.

- תמותה (mortality): שיעור התמותה מהמחלה מתוך כלל האוכלוסייה, נדבקים ולא נדבקים.
- תמותה מהדבקה (infection mortality): ערך המחשב את כמות המתים מתוך סך כל האנשים שנדבקו במחלה. ערך זה מצביע על הסיכוי שאדם שנדבק במחלה ימות ממנה. עבור SARS-Cov2 קשה מאוד להגיע לערך תמותה מהדבקה המתקרב למציאות, מפני שנדבקים רבים אינם מראים תסמיני מחלה, ולכן כמות האנשים באוכלוסייה שנדבקו במחלה אינה ידועה.
- תמותה של חולים (קטלניות, case fatality): ערך המחשב את כמות המתים מתוך סך כל האנשים שמראים תסמינים כלשהם של המחלה. ערך זה מצביע על הסיכוי שאדם חולה המראה תסמינים ימות מהמחלה. בהנחה שבעבור SARS-Cov2 רוב הנדבקים המראים תסמינים מדווחים על מצבם, ערך זה הוא הקרוב ביותר למציאות.

מהלך המחלה

- תקופת ההדבקה: משך הזמן שבו אדם שנדבק בנגיף יכול להדביק אנשים אחרים.
- תקופת הדגירה: משך הזמן העובר מאירוע ההדבקה ועד שהאדם מראה את תסמיני המחלה.

העיתוי של משך הדגירה ביחס למשך ההדבקה במהלך המחלה משמעותי מאוד מבחינת היכולת להתמודד עם המגפה: אם תקופת הדגירה עד להופעת התסמינים מקדימה באופן משמעותי את תקופת ההדבקה, אפשר לבודד אנשים המראים תסמיני מחלה לפני שהם הופכים למדביקים, וכך למנוע את התפשטות המחלה. לעומת זאת, אם תקופת ההדבקה חופפת את תקופת הדגירה, קשה לאתר את האנשים המדביקים מפני שהם עדיין אינם מראים סימני מחלה, אבל כבר מפיצים את הנגיף ומדביקים אחרים.

שיעור תמותת החולים מ-SARS-Cov1 היה לאין ערוך גבוה משיעור תמותת החולים מ-SARS-Cov2. למרות זאת, SARS-Cov1 נעצרה מפני שהדגירה הקדימה באופן משמעותי את תקופת ההדבקה, ואפשר היה לבודד את האנשים המראים תסמינים לפני שהדביקו אנשים אחרים. לעומת זאת, במגפת SARS-Cov2 הנדבקים מדביקים הרבה לפני הופעת התסמינים (איור 3), וקשה לאתרם ולבודדם. ההשלכה היא שבפועל אין אפשרות להשתלט על הפצת הנגיף.



איור 3: מהלך המחלה COVID19



מדוע קשה יותר לעצור את מגפת SARS-Cov2 לעומת מגפת SARS-Cov1?

נגיף SARS-Cov1 גרם למגפה ב-2003, שהייתה והסתיימה. אף שהנגיף היה אליים הרבה יותר מנגיף SRAS-Cov2 וגרם לתמותה של כ-10 אחוזים מהחולים במחלה (לעומת 2-3 אחוזים עבור SARS-Cov2), את המגפה הנוכחית הרבה יותר קשה לעצור. יש לכך שתי סיבות עיקריות: האחת היא שבמגפת SARS-Cov1 ההדבקה התרחשה כ-24 עד 36 שעות מתחילת התסמינים של המחלה, ולא היו מקרים של נשאים ללא תסמינים. לכן אפשר היה לזהות את החולים ולבודדם לפני שהם מדביקים. נוסף על כך, ההדבקה המסיבית התרחשה בעיקר בבתי החולים. הגנה נאותה על הצוות הרפואי ומדיניות יעילה של טיפול בבידוד מנעה את המשך התפשטות המחלה. לעומת זאת, במגפה הנוכחית, רוב המקרים של חולים שנדבקו ב-SARS-Cov2 הם נשאים ללא תסמינים או עם תסמינים קלים, והדבקה אפשרית גם לפני שנראים תסמיני המחלה בקרב החולים. כתוצאה מכך קשה לבודד את החולים לפני שהם הופכים למדביקים, ומתרחשת הדבקה מסיבית בקרב האוכלוסייה כולה.

התערבות שאינה תרופתית

- דיכוי (suppression): פעולות שבעזרתן אפשר להוריד את Re כך שיהיה נמוך מ-1. לדוגמה: בידוד חברתי מלא והפסקה של פעילות כלל החברה, כמו סגירת בתי ספר, מסחר וכדומה.
- הפחתה (mitigation): פעולות שבעזרתן אפשר להוריד את Re כך שיהיה מעט מעל 1. לדוגמה: בידוד ביתי של חולים, או בידוד חברתי של אוכלוסיות בסיכון בלבד (כמו אנשים בגיל השלישי עבור SARS-Cov2).

כל עוד אין חיסון למחלה, יש לנקוט פעולות המאיטות את התפשטותה, כלומר מורידות את ערכי Re. השאלה המורכבת הניצבת בפני מקבלי ההחלטות היא אם לנקוט דיכוי או הפחתה. יש מדינות ברחבי העולם, שעימן נמנית ישראל, שהחלו מוקדם יחסית במדיניות הדרגתית לקראת דיכוי. לעומת זאת, יש מדינות, כמו שבדיה, שמלכתחילה נקטו מדיניות של הפחתה, ובעיקר בודדו אוכלוסיות בסיכון. על פי מודלים אפידמיולוגיים מסוימים, גם לאחר דיכוי מסיבי ומשמעותי של SARS-Cov2, שיריד את Re מתחת ל-1, היציאה ממדיניות זאת תיצור התפרצות חדשה ומשמעותית של המגפה. הסיבה העיקרית היא שמדיניות דיכוי אינה מפתחת חסינות עדר באוכלוסייה. לעומת זאת, מדיניות הפחתה יוצרת חסינות עדר מסוימת, ולכן יציאה ממנה תוביל להתפרצות פחות חמורה של המגפה.

כל עוד אין חיסון למחלה, יש לנקוט פעולות המאיטות את התפשטותה, ובפני מקבלי ההחלטות ניצבת השאלה המורכבת אם לנקוט מדיניות דיכוי או הפחתה

מה אפשר ללמוד על מגפת SARS-Cov2?

הנגיף SARS-Cov2 גורם למחלה שתקופת הדגירה שלה חופפת את תקופת ההדבקה. כתוצאה מכך קשה לאתר את החולים במחלה ולבודד אותם לפני שהם נעשים מדביקים. אנשים שנדבקו בנגיף ידביקו כשלושה אנשים במהלך מחלתם ($R_0 = 3$). מכך נגזר שכדי להגיע לחסינות העדר ולעצירת המגפה ($Re = 1$) יהיה צורך בחשיפת 70 אחוזים מהאוכלוסייה לנגיף. הנגיף קטלני יותר משפעת עונתית, אך אינו אלים במיוחד בהשוואה לנגיפי קורונה שגרמו למגפות קודמות (שיעור המותם מתוך החולים ב-SARS-Cov2 הוא 2-3 אחוזים), אבל היעדר תסמינים בתקופת ההדבקה מקשה על בידוד סלקטיבי של החולים, ומכתיב מדיניות של דיכוי כדי לפזר את מספר החולים הקשים ואת מספר המתים לפרק זמן ארוך יותר. כל יציאה ממדיניות דיכוי תוביל להתפרצות נוספת של המגפה.

המעקב אחר המתרחש במדינות שונות בעולם ואחר הנעשה אצלנו יוכל ללמד כיצד אפשר לנהוג עם המגפה בצורה המיטבית, ולמצוא איזון בין מדיניות דיכוי או הפחתה לבין צורכי הכלכלה והחברה. במקביל להתמודדות עם הנגיף SARS-Cov2 שיהיה איתנו עוד זמן רב, חשוב מאוד להקדיש מאמצים למציאת חיסון, שיוריד את ה-Re מתחת ל-1, ייצור חסינות עדר באופן מלאכותי, וישנה לגמרי את תמונת המגפה.

לעומת שפעת עונתית - שהתפשטותה מתמצה בכל שנה, פחות או יותר עם סיום עונת החורף - SARS-Cov2 עדיין אינה קרובה למיצוי ההתפשטות

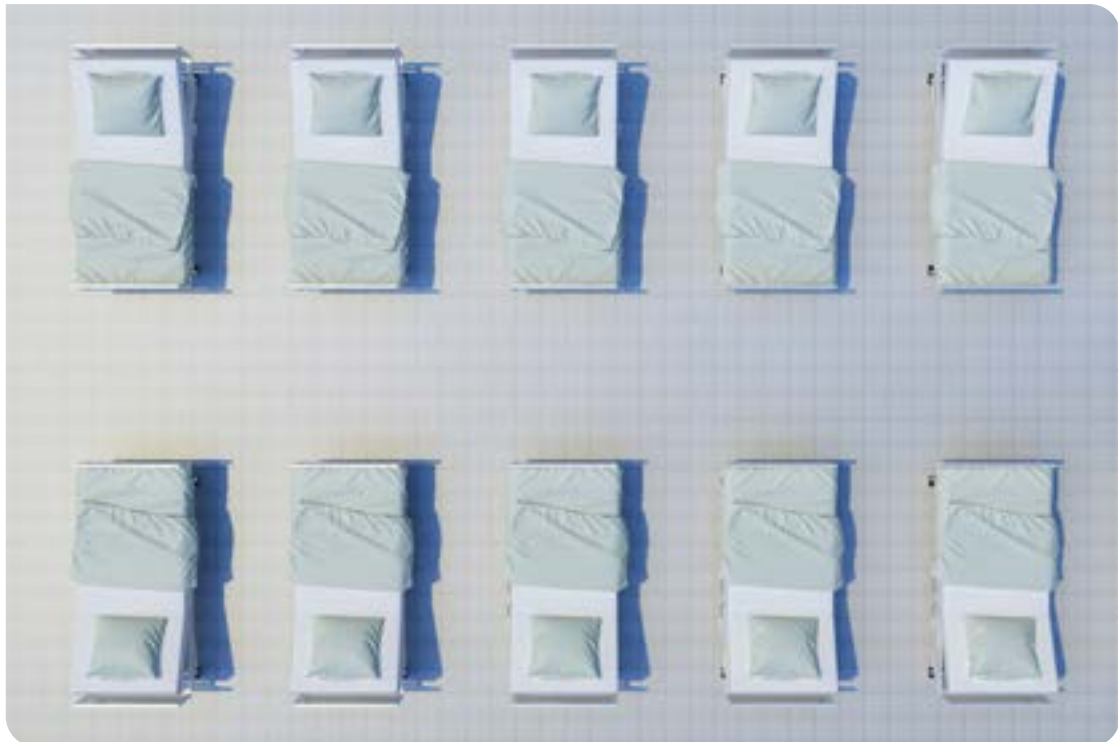
מפיצי על (super spreaders)

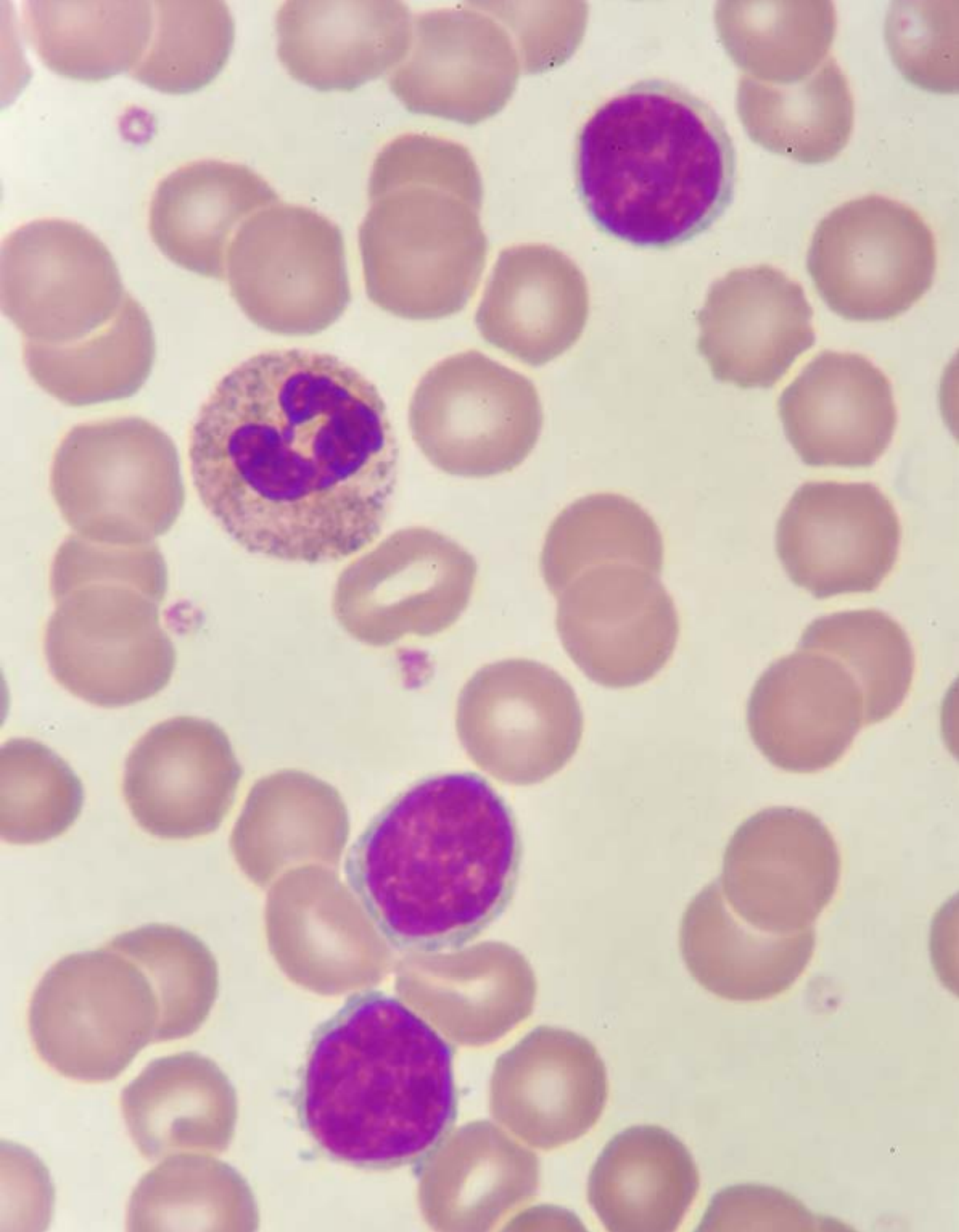
R_0 שחושב ל-SARS-Cov2 הוא בערך 3, ומשמעותו שכל אדם חולה ב-COVID-19 ידביק בממוצע שלושה אנשים אחרים. אבל משמעותו של ממוצע הוא שיהיו אנשים שידיבקו פחות ויהיו שידיבקו יותר.

כזה הוא סיפורה של חולה 31 בקוריאה הדרומית. אישה זאת, המשתייכת לקהילה נוצרית ייחודית במדינה, אובחנה כחולת קורונה בסוף פברואר 2020. היא השתתפה בתפילה שבה כנראה הפיצה את הנגיף, ולימים התברר שהדביקה עשרות אנשים. עד אז היו בדרום קוריאה מקרים בודדים, ומסוף פברואר החלה עלייה מעריכית במספר המקרים. כניסה מהירה למדיניות של בדיקות רבות וקלות לביצוע הובילה את דרום קוריאה להשתלטות על המגפה.

המקרה של חולה 31 הפך לעניין חברתי ופוליטי בדרום קוריאה, כשזעם ציבורי רב יצא על הקהילה הנוצרית שאליה החולה משתייכת, תוך האשמת הקהילה בחוסר שיתוף פעולה עם השלטונות ועם מדיניות הבידוד. ראש הקהילה התנצל במסיבת עיתונאים מיוחדת, והשתטח ארצה בבקשת סליחה. הנוזק התדמיתי לקהילתו הוא עצום.

"מפיצי על" הוא מונח עממי ולא מדעי, ואין לו ערך קבוע. המאפיין העיקרי שלו הוא שיש אנשים שיפיצו את הנגיף ליותר אנשים מהממוצע. ההבדלים במספר האנשים שכל חולה ידביק קשורים לתנאים המתקיימים בתקופה שבה הנדבק במחלה עלול להדביק אנשים. לדוגמה, מספר המפגשים שהיו לו עם אנשים אחרים, מידת הלחות באוויר, אם שהה בחדר סגור או באוויר הפתוח, ועד כמה מהר הוא מפיץ נגיפים פעילים מאירוע ההדבקה שלו עצמו.





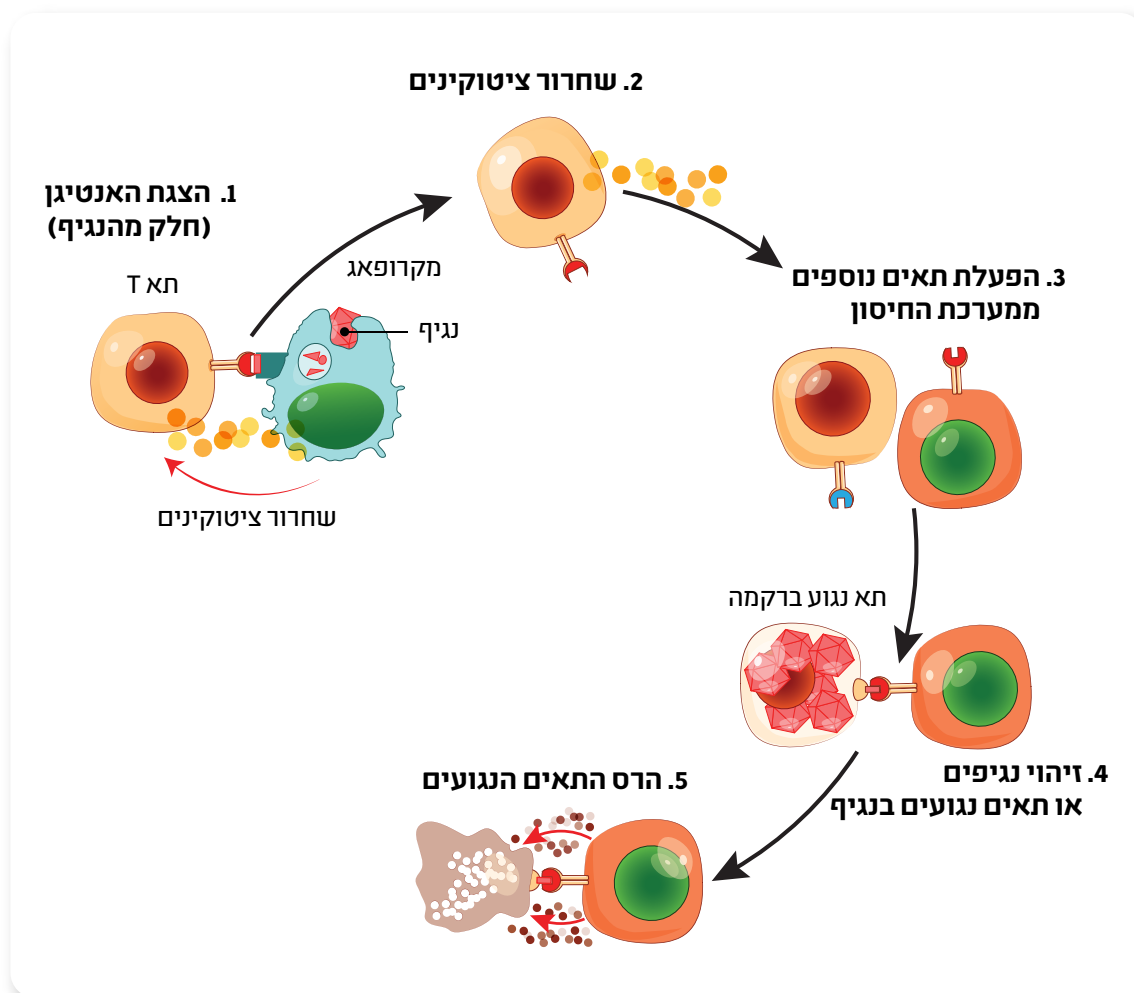
סערת ציטוקינים

פעילות יתר של מערכת החיסון בעקבות מחלה נגיפית

מאת: גילת בריל

הסבר אפשרי למקרי התמותה בעקבות מחלה נגיפית קשור ליכולתם של נגיפים להשפיע על מערכת החיסון של כל חולה ולעוצמתה של השפעה כזאת (Mesev et al., 2019). תגובת מערכת החיסון לחדירת נגיף (איור 1) מתחילה בתאים מקרופאגים הנמצאים בין תאי הרקמות. מקרופאגים המזהים נגיפים, או תאים הנגועים בנגיפים, בולעים אותם באמצעות פגוציטוזה, ומציגים חלק מהאנטיגנים הנגיפיים על פני קרום התא. בתוך כך, מפרישים המקרופאגים ציטוקינים, שהם מגוון רב של חלבונים הנקשרים לקולטנים על פני תאים שונים של מערכת החיסון, וגורמים להפעלת תהליכים תוך-תאיים, אשר בתורם משפיעים על פעולת התאים במיגור הגורם המזהם. התאים המופעלים מפרישים בעצמם ציטוקינים, וכך נוצר מארג של

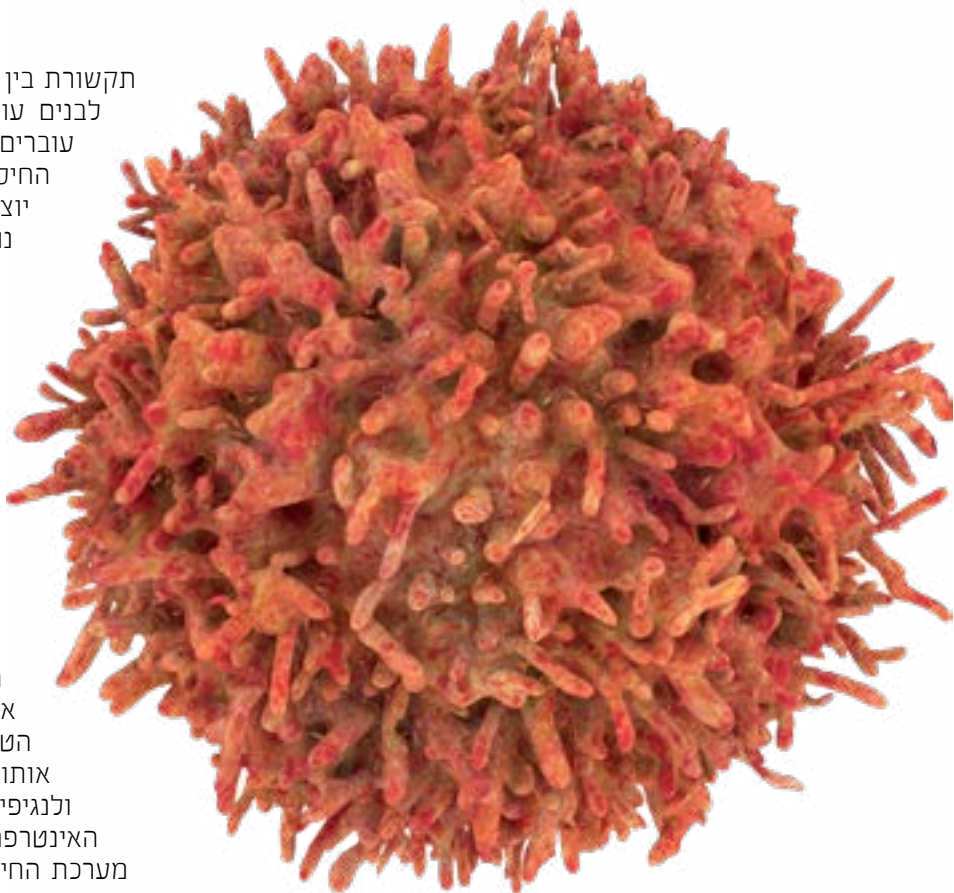
אחד המאפיינים של המגפה המתחוללת בעקבות התפשטות הנגיף SARS-Cov2 ושל מחלות נגיפיות בכלל, הוא מגוון העוצמות של תסמיני המחלה. אנשים שנדבקו בנגיף יכולים להיות נעדרי תסמינים, או להראות תסמינים קלים בלבד, כמו חום, שיעול או חולשה. אחרים, לעומתם, יראו מצבים בינוניים או קשים, שבהם מידרדרת המחלה לעלייה בחום הגוף לאורך זמן, לדלקת ריאות וקשיי נשימה, ואף למצוקת נשימה, נזק חמור לריאות וקריסת מערכות המובילה למוות. רצף של תסמינים קלים עד קשים מאפיין גם מגפות קודמות, כמו מגפת SARS-Cov1 ב-2003, מגפת MERS-Cov ב-2012, מגפת האבולה ב-2013 ומגפות שפעת עונתיות. חלק מהנגיפים הללו גורמים לעשרות אחוזי תמותה בקרב החולים (Majumder, 2014).



איור 1: תגובת מערכת החיסון לחדירת נגיף

תקשורת בין תאים ותגובות תאיות המוביל לדלקת: תאי דם לבנים עוזבים את כלי הדם וחודרים לרקמות, שם הם עוברים תהליכי חלוקה והפעלה, ומשתתפים בתגובה החיסונית כנגד הנגיפים (Soni & Singh, 2020). עם הזמן יוצרת התגובה החיסונית עמידות בפני הידבקות נוספת בנגיף, באמצעות תאי זיכרון.

במהלך האבולוציה של נגיפים נוצר מרוץ חימוש בינם לבין מערכת החיסון של החולים (Mesev et al., 2019): במערכת החיסון התפתחו מנגנונים לזיהוי הנגיפים ונטרולם, ובנגיפים התפתחו מנגנונים מולקולריים המווסתים את פעולת מערכת החיסון של החולה המאחסן ומעכבים אותה, לפחות עד להנצת הנגיפים החדשים מהתאים. כך למשל, מקרופאגים ברקמה שמזהים נגיפים ובולעים אותם משחררים את הציטוקין אינטרפרון, וכתוצאה מכך מעוררים תאי דם לבנים המשחררים אף הם עוד אינטרפרון. מארג תאי הדם הלבנים המגויסים למיגור הנגיף באמצעות אינטרפרון מאפשר בהמשך את היווצרות החיסון הטבעי על ידי תאי זיכרון מייצרי נוגדנים כנגד אותו נגיף (O'Shea, 2013). אלא שלנגיפי SARS-Cov2 ולנגיפים אחרים יש חלבון נגיפי המעכב את פעולת האינטרפרון (Mesev et al., 2019), ומקטין את היקף תגובת מערכת החיסון להדבקה בנגיף לפחות עד להנצת הנגיפים החדשים מהתאים (Chen et al., 2020).



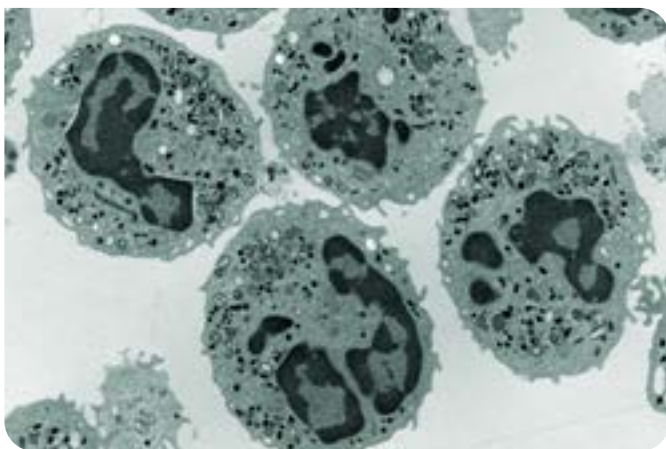
אצל חלק מהחולים, מסיבות שאינן ידועות, מגיבה מערכת החיסון לנגיפים שחדרו בשחרור של למעלה מ-150 סוגי ציטוקינים מתאי מערכת החיסון ומתאים אחרים (Lao et al., 2013). מצב זה מכונה סערת ציטוקינים, ובעקבותיו נכנסת מערכת החיסון לסחרור: מתרחשת חלוקת יתר משמעותית של תאי דם, מקרופאגים ותאי נא, והפעלת יתר שלהם, ואלה מפעילים בעוצמה ובכמות רבה תאים נוספים במערכת החיסון (Teijaro et al., 2014). ללא טיפול עלולים להתרחש בצקת קשה, מוות תאי מתוכנן של תאי רקמות הגורם לפגיעה באיברי הגוף, קריסת מערכות ולבסוף מוות (Wong et al., 2017). בהיעדר תרופות או חיסונים לנגיפים הגורמים למצבים אלה, עיקר הטיפול בחולים

מהם ציטוקינים?

ציטוקינים הם מגוון של חלבונים המופרשים בריכוזים מקומיים גבוהים מתאי מערכת החיסון ומתאי רקמות בעת חדירת גורמים זרים ובתהליכי דלקת. הם מתפקדים בתהליכי תקשורת בין תאים על ידי הפעלת תאי מערכת החיסון, ועם זאת גם מדכאים את פעילות התאים ויוצרים משובים שליליים החיוניים לסיום תהליכי הדלקת. לרוב פעולתם מקומית, על תאים סמוכים, או אפילו על התא שהפריש אותם, אך הם יכולים להשפיע גם על מטרות רחוקות יותר בגוף, דרך מחזור הדם. קישור בין ציטוקינים לבין קולטנים ייחודיים על פני התאים מפעיל או מפסיק מגוון של תהליכים תאיים, כמו חלוקה מוגברת של תאי מערכת החיסון, הפרשת נוגדנים, תנועה של תאים מכלי הדם לתוך הרקמות או הפרשת ציטוקינים נוספים.

פעמים רבות ציטוקין מסוג אחד יכול לעורר כמה תהליכים בתאי מערכת החיסון. כמו כן, כמה סוגים של ציטוקינים, שלעיתים מופרשים מתאים שונים, יכולים לעורר תהליך זהה. מגוון הציטוקינים והחפיפה הרבה ביניהם יוצרים מארג מורכב במהלך תגובה דלקתית.

אינטרלוקין 6 (IL-6), TNF- β , אינטרפרון גמא (IFN- γ) הם דוגמאות לציטוקינים מעודדי דלקת המופרשים מתאי דם מסייעים.



מחקר קליני בעת מגפה

פיתוח תרופה נמשך כעשר שנים ואף יותר. התהליך מורכב משלבים מבוקרים המפוקחים על ידי מוסדות לאישור תרופות, שנועדו להבטיח את שלומם של החולים האמורים לטול את התרופה. התהליך הפיתוח נעשה בתחילה על תאים בתרבית, שבעזרתם נבדק אם התרופה משפיעה באופן כמותי וכי אינה רעילה. אם התרופה אכן אינה רעילה לתאים, והניסויים מראים שהיא משפיעה בכיוון הרצוי, מתקבל אישור מהרשויות לעבור לניסויים בבעלי חיים. בניסויים אלה משווים בין קבוצת בעלי חיים חולים שלא קיבלו את התרופה לבין קבוצת בעלי חיים חולים שלא קיבלו אותה. אם מוכח הבדל מובהק בין הקבוצות, נעשה מעבר לשלבים קליניים, שבהם מאושר לבדוק את התרופה בבני אדם, תוך מחויבות לכללים אתיים ובפיקוח עליהם. גם אם התרופה עברה את כל ההוכחות הנדרשות, והוכח שהיא יעילה לטיפול במחלה, אישור התרופה לשיווק ולשימוש באופן שוטף עלול להציף בעיות ותופעות לוואי שאי אפשר היה להבחין בהן בניסויים בקנה מידה קטן יותר, ולכן היא עדיין עומדת למבחן. לכל אורך הניסויים נבדקות אפשרויות שונות של מתן התרופה, כולל מועד נטילתה מתחילת המחלה, המינונים המתאימים והתדירות המומלצת, כדי ליצור פרוטוקול מיטבי ואחיד למתן התרופה.

בעת מגפה - במיוחד כשאחוזי התמותה בקרב החולים גבוהים, וכשהתחלואה גורמת להופעת מקרים קשים רבים ולעומס בלתי רגיל על מערכת הבריאות - קשה מאוד לנהל בדיקה שיטתית של התרופות בקרב חולים. ניסיון העבר מראה כי במגפות קודמות, מגוון התרופות שנעשה בהן שימוש ופרוטוקול מתן התרופות השתנו ממקום למקום וממקרה למקרה, ולכן טיפולים שונים לא הניבו תוצאות עקביות (Carter, 2007). גם במגפה הנוכחית, הרשת מוצפת בתיאורי מקרים של טיפול בחולים בתרופות שונות ובצירופים שונים, בדרכי אבחון שונות ובהמלצות של חוקרים לבדוק מסלולים מולקולריים כאלה ואחרים. אומנם פיתוח חיסון נגד SARS-Cov2 יימשך כמה שנים, אבל מניסיון העבר, חיסון הוא המיגור היעיל ביותר של מגפה נגיפית.

הוא תומך, כמו מתן אינפוזיה או הנשמה מלאכותית. בארצות מפותחות נעשה שימוש במכונת אקמו לחמצון הדם מחוץ לגוף החולה במקרים קיצוניים של נזק לריאות. בארצות מתפתחות עלול להיות מחסור אפילו באינפוזיה.

אפשרויות טיפול על לשון המאזניים

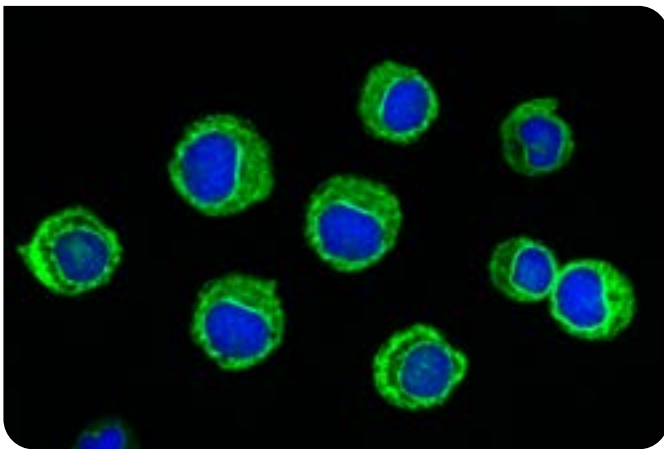
במגפות נגיפיות שהתחוללו בעשורים האחרונים החלו מומחים למחלות זיהומיות לזהות את התדירות הגבוהה של מקרים שהידרדרו לסערת ציטוקינים ולבדוק באופן ניסיוני תרופות שונות במספר קטן של חולים. ניסיונות אלה לא הניבו תוצאות חד-משמעיות (Carter, 2007).

אף שתסמיני סערת ציטוקינים דומים לאחר הדבקה בנגיפים שונים, ההתייחסות אליהם כאל מקשה אחת עלולה להיות בעייתית. בהינתן המארג הסבוך של תקשורת בין-תאית במערכת החיסון, אפשר לשער שמגוון הציטוקינים שתאי מערכת החיסון מייצרים ומשחררים, סוג הנגיף הגורם למחלה, אופן החשיפה אליו, אזור ההדבקה בגוף ומהלך המחלה יוצרים דיוקן שונה של הרכב הציטוקינים בסערה שכל נגיף מחולל (Wong et al., 2017). כדי למצוא טיפול מתאים לסערות ציטוקינים יש אפוא להכיר את פרופיל הציטוקינים המשוחררים ממערכת החיסון של החולים בעבור כל נגיף, וכן את המשוברים הסבוכים במערכת החיסון המסיימים תהליכי דלקת ומווסתים את פעולתה.

הגישה הכוללת לטיפול בתופעה היא לשלב בין מניעה ישירה של שכפול הנגיף בתאי הרקמות של החולה באמצעות תרופות אנטי-נגיפיות, לבין דיכוי פעילותם של תאי מערכת החיסון

הגישה הכוללת לטיפול בתופעה היא לשלב בין מניעה ישירה של שכפול הנגיף בתאי הרקמות של החולה באמצעות תרופות אנטי-נגיפיות, לבין דיכוי פעילותם של תאי מערכת החיסון באמצעות תרופות נוגדות דלקת (כמו סטרואידים). הקושי הגדול הוא ליצור מצב מאוזן, שבו תגובת תאי מערכת החיסון מרוסנת, כדי למנוע מצב של סערת ציטוקינים, בשעה שהתאים עדיין יכולים לתפקד במיגור הנגיף (Wong et al., 2017).

דוגמה למורכבות הטיפול בסערת ציטוקינים היא ניסויים שנערכו במודל של נגיף שפעת עופות אלים בעכברים. מתן סטרואידים² לעכברים חולים לא הפחית את אחוזי התמותה (Salomon et al., 2007). תוצאות אלה מחזקות את הדיווחים על כך שסטרואידים המדכאים תהליכי דלקת לא שיפרו את מצבם של חולים בעת התפרצות שפעת העופות בדרום מזרח אסיה (Carter, 2007). לעומת זאת, מתן לפחות שתי תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים, יחד עם תרופות אנטי-נגיפיות הפוגעות בנגיף, הפחית את אחוזי התמותה והקטין את עוצמת הדלקת בקרב עכברים חולים (Zheng et al., 2008). ההשערה היא שצירופים



² במקרה זה טופלו העכברים בגלוקוקורטיקואידים, שהם סטרואידים נוגדי דלקת, כדי לכא את תגובת מערכת החיסון.

יכולה לקצר תהליכים בשימוש בנוגדן גם בקרב חולי COVID-19, בניסיון למתן את סערת הציטוקינים (Zhang, 2020). מתוך הבנת המורכבות, חשוב לנקוט משנה זהירות: יש להניח שכדי שעיכוב IL6 באמצעות הנוגדן יוכל למתן את סערת הציטוקינים בקרב חולי COVID-19 קשים, נדרש שילוב של תרופות נגד נגיפים ותרופות נוגדות דלקת. שילוב הזהב הזה בעבור מחלת COVID-19 טרם נמצא.

מקורות

Carter, M.J. (2007): A rationale for using steroids in the treatment of severe cases of H5N1 avian influenza. *Journal of Medical Microbiology* 56: 875–883.

Chen, Y., Liu, Q. & Guo, D. (2020): Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology* 1–6.

Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C.H., Hellmuth, J.C., von Bergwelt-Baildon, M., Klein, M. & Weinberger, T. (2020): Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *MedRxiv*: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/04/2020.04.01.20047381.full.pdf>

Kimura, A. & Kishimoto, T. (2010): IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *European Journal of Immunology* 40(7): 1830–1835.

Lau, S.K., Lau, C.C., Chan, K.-H., Li, C.P., Chen, H., Jin, D.-Y., Chan, J.F., Woo, P.C. & Yuen, K.-Y. (2013): Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *Journal of General Virology* 94: 2679–2690.

Majumder, M.S., Rivers, C., Lofgren, E. & Fisman, D. (2014): Estimation of MERS-Coronavirus reproduction number and case fatality rate for the spring 2014 Saudi Arabia outbreak: insights from publicly available data. *PLoS Currents* 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322060/>

McGeachy, M.J., Bak-Jensen, K.S., Chen, Y.I., Tato, C.M., Blumenschein, W., McClanahan, T. & Cua, D.J. (2007): TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T H-17 cell-mediated pathology. *Nature Immunology* 8(12): 1390.

Mesev, E.V., LeDesma, R.A. & Ploss, A. (2019): Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nature Microbiology* 4: 914–924.

O’Shea, J.J., Gadina, M. & Siegel, R. (2013): Cytokines and cytokine receptors in *Clinical Immunology* (Fourth Edition) Elsevier, Chapter 9: 108-135.

Salomon, R., Hoffmann, E. & Webster, R.G. (2007): Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza

הסבר אפשרי למקרי התמותה בעקבות מחלה נגיפית קשור ליכולתם של נגיפים להשפיע על מערכת החיסון של כל חולה

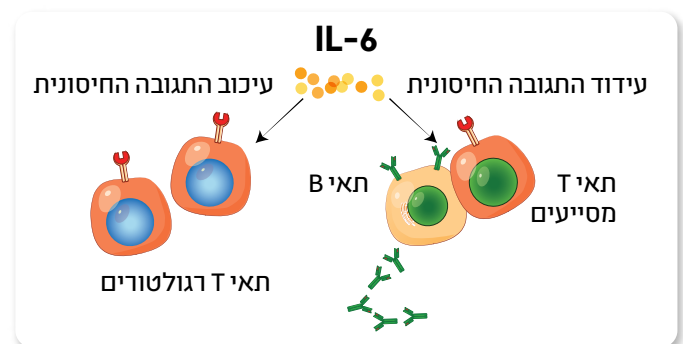
כאלה של תרופות יכולים למתן את פעולת הציטוקינים ולמנוע נזק לרקמות ובד בבד להקטין את הפגיעה כתוצאה מהנגיפים עצמם.

אינטרלוקין 6 (IL6)

דוגמה נוספת למורכבות של סערת ציטוקינים היא פעולתו של אינטרלוקין 6 (IL6; Zhang, 2020). IL6 הוא ציטוקין המופרש בין השאר ממקרופאגים ותאי D לאחר מפגש עם גורם מזהם, ומעורב במגוון תהליכים בתגובה החיסונית. עיקר העניין ב-IL6 נובע מהשפעתו על שני סוגי תאי D בעלי פעילות מנוגדת (איור 2): מצד אחד, IL6 נקשר לתאי D מסייעים משתתפים בתהליכי דלקת וגורם לשפעולם ובהמשך מעודד גם תאי B ביצירת נוגדנים; מצד שני, IL6 נקשר לקולטנים על פני תאי D רגולטוריים המעכבים תאי D ומקרופאגים ומעורבים בדעיכת התגובה החיסונית (McGeachy et al., 2007). למעשה, פעילות IL6 יוצרת איזון בין שני סוגי תאי D אלה, ולכן הוא נחשב לנקודת בקרה על תהליכים בתגובה החיסונית. אכן, היעדר IL6 או ייצורו בעודף גורמים להופעת מחלות אוטואימוניות (Kimura & Kishimoto, 2010), והוא פועל על מגוון רחב של תאים, כולל תאים מחוץ למערכת החיסון (Zhang, 2020).

מעניין לציין כי במחקר ראשוני שנערך בגרמניה ובו נבדקו רמות IL6 בארבעים חולי COVID-19 נמצא שרמות גבוהות של IL6 בדם יכולות לאבחן מראש, ברמת דיוק גבוהה, אילו חולים יזדקקו להנשמה מלאכותית ולאשפוז ביחידה לטיפול נמרץ (Herold et al., 2020).

בשל היותו ציטוקין מרכזי בוויסות תגובת מערכת החיסון, ובשל מעורבותו במחלות אוטואימוניות, פותח נוגדן³ הנקשר באופן ייחודי לקולטן IL6R ובכך מעכב את מסלול האותות בתוך התאים המופעל בעקבות קישור של IL6. המעכב אושר לשימוש כתרופה למחלות אוטואימוניות כמו ראומטיזם, ועובדה זאת



איור 2: השפעת IL-6 על תאי מערכת החיסון

infection. *Proceeding National Academy of Science USA* 104(30): 12479–12481.

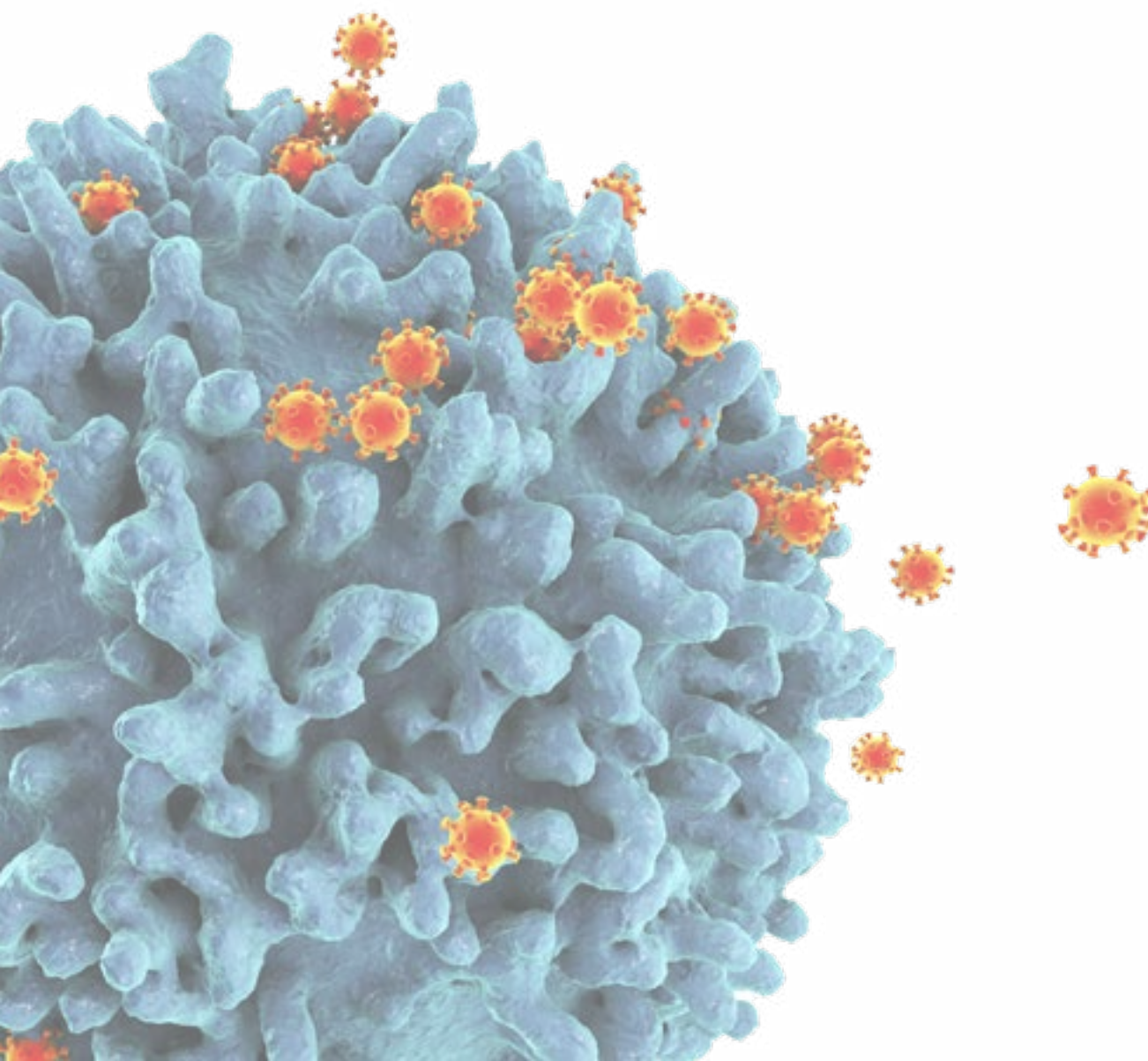
Soni, B. & Singh, S.h. (2020): Cytokine Milieu in Infectious Disease: A Sword or a Boon? *Journal of Interferon & Cytokine Research* 40(1): 24-32.

Teijaro, J.R., Walsh, K.B., Rice, S., Rosenb, H. & Oldstone, M.B. (2014): Mapping the innate cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proceedings National Academy of Science USA* 111(10): 3799–3804.

Wong, J.P., Viswanathan, S., Wang, M., Sun, L.-Q., Clark, G. & D'Elia, R.V. (2017): Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Medical Chemistry* 9(2): 169–178.

Zhang, C., Wu, Z.h., Li, J.-W., Zhao, H. & Wang, G.-Q. (2020): The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality, *International Journal of Antimicrobial Agents*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>

Zheng, B.J., Chan, Y.P., Lin, Y.P. , Zhao, G.Y., Chan, C.h., Zhang, H.J., Chen, H.L., Wong, S.S.Y., Lau, S.K.P, Woo, P.C.Y., Chan, K.H., Jin, D.Y. & Yuen, K.Y. (2008): Delayed antiviral plus immunomodulator treatment still reduces mortality in mice infected by high inoculum of influenza A/ H5N1 virus. *Proceedings National Academy of Science USA* 105(23): 8091–8096.



הכול בגלל נגיף אחד

דיווחים מהעולם ומכאן על השפעת המגפה COVID19 על הסביבה



אורחים בהפתעה

אורגניזמים נחלקים לשתי קבוצות המגיבות בדרכים שונות לתהליכי עיור: יש אורגניזמים המסתגלים לחיי העיר ולקרבת בני אדם ומשגשגים. לדוגמה, יונים, חולדות, חתולים. לעומתם, יש אורגניזמים המדירים את רגליהם מבית הגידול העירוני, ומעדיפים לצמצם מגע עם אוכלוסיות בני אדם. לדוגמה, צבאים.

מגבלות התנועה והעוצר שהוטלו בערים רבות ברחבי העולם השפיעו אף הם בשתי דרכים על בעלי החיים בעיר: אלה שהיו רגילים לחיי העיר, במיוחד בעלי חיים שהורגלו למגע קרוב עם אנשים ואפילו קיבלו מזון מתיירים רבים, גילו יום אחד שמקור המזון הזה הופסק. כך למשל, באחת מערי תאילנד השתנתה התנהגותם של הקופים השוכנים שם קבע, והפסקת ההאכלה בידי תיירים גרמה להם להיות עצבניים במיוחד.

לעומת זאת, השקט והיעדר התנועה בערים רבות בעולם גרמו לבעלי-חיים החיים בגבול שבין העיר לשטחים טבעיים, כמו עיזי בר, צבאים ואיילים, חזירי בר ושועלים, לבקר מדי פעם בתוך הערים.



חברים לימי קורונה

השהייה בבית עם כל המשפחה הניעה אנשים לאמץ חיות מחמד, כנראה בשל החיפוש אחר תעסוקה והמחשבה כי ינצלו את ימי השהייה בבית להשקעה באילוף חיית המחמד ובהתרגלות אליה. התופעה חובקת עולם. מכלאות עירוניות, בתי מחסה של ארגוני הצלת חיות, מכלאות של עמותות למען בעלי חיים - כל אלה מדווחים על עלייה באימוץ חיות מחמד ועל כלובים שנתרו ריקים. צריך לקוות שלא יהיו החזרות רבות אחרי ימי הבידוד החברתי...



בעיית המוצרים החד פעמיים

המגפה הנוכחית יצרה ביקוש רב למסכות, כפפות, מגבונים ומגבות נייר. השימוש בכל אלה לרוב חד-פעמי, וכל המוצרים מושלכים לאחר השימוש, במקרה הטוב לפחים, במקרים אחרים - לרחוב, לצידי הדרכים. טיפול לא נכון באשפה גורם לכך שהיא מוסעת לשטחים פתוחים, כולל לחופי ים. בהונג קונג כבר דווח על זיהום חופי הים במסכות חד-פעמיות.



להינות מהשקט

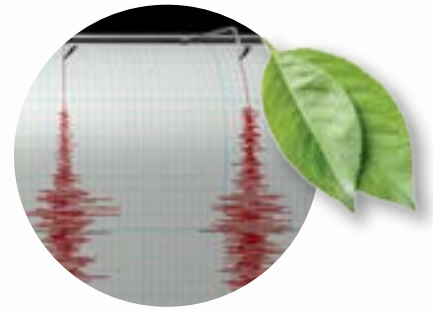
סגירת השמיים הפחיתה את כמות הטיסות עד לכמעט עצירה. העוצר הפסיק את התחבורה הציבורית והגביל את הנסיעה במכוניות פרטיות. כל אלה גרמו לירידה משמעותית בזיהום הרעש, במיוחד באזורים הגובלים בשדות התעופה.



האוויר נקי יותר

מפות לוויין מרחבי העולם שנערכו לפני מגפת COVID19 ואחריה מראות הבדל בפליטת גזי חממה. צבעים עזים שציינו ערכים גבוהים בסרגל פליטת הגז חנקן דו-חמצני באזורים עירוניים ובאזורי תעשייה התחלפו במפות לצבעים המציינים ירידה משמעותית בפליטת הגז. גז זה הוא תוצר עיקרי של שריפת דלקים בתחנות כוח, בתעשייה, ושל שימוש בסולר להפעלת מנועים. הירידה היא תוצאה של עצירת הפעילות הכלכלית ברחבי העולם וירידה בביקושים לדלקים ולמקורות אנרגיה מתכלים שעליהם מבוססת התעשייה והפקת האנרגיה בתחנות כוח.

הירידה בפליטת גזי החממה משמחת מאוד, אלא שדי ברור שחזרה לשגרה ולפעילות כלכלית מלאה תגרום לחזרת הערכים הגבוהים. יתר על כן, מחירי הנפט היורדים יגרמו למדינות לעבור לצריכת דלקים שמקורם בנפט ובגז, ובתוך כך ייזנחו פרויקטים של אנרגיה חלופית שמפחיתה נזק סביבתי.



העולם רועד פחות

סיסמולוגים בכל העולם מדווחים שעל פי מכשירי המדידה שלהם חלה ירידה בתנודות של קרום כדור הארץ בימי העוצר בעקבות מגפת COVID19.

המולת הפעילות האנושית על פני כדור הארץ - רכבות, אוטובוסים ומכוניות, מפעלים ובתי חרושת - יוצרת תנודות קלות של קרום כדור הארץ. בימים רגילים נקלטות תנודות אלה כרעש רקע במכשירים הסיסמוגרפיים. עוצמת הרעידות תלויה במיקום של מכשיר הסיסמוגרף, כך שמכשירים הנמצאים במרכזי ערים גדולות יראו רעשי רקע משמעותיים יותר, בעוד שמכשירים הממוקמים באזורים כפריים יראו רעשי רקע פחותים.

הבידוד החברתי שכפתה עלינו מחלת COVID19 גרם להפסקה משמעותית בפעילות האנושית, וכתוצאה מכך לירידה משמעותית בתנודות של קרום כדור הארץ, לעומת התנודות שנקלטו בימים שקדמו למגפה.



פחים עולים על גדותיהם

השהייה בבית, הצורך בבישול ביתי, הנטייה לאכול יותר - כל אלה הגבירו את כמות האשפה הביתית. קבלני פינוי פסולת מדווחים על עלייה משמעותית בכמות הפסולת הביתית. אומנם הפסולת ממקומות עבודה, מוסדות חינוך, נמלי תעופה ומקומות בילוי ותיירות פחתה באופן ניכר, אבל זו כנראה עברה ברובה לבתים. אל דאגה, הכול יחזור לקדמותו עם החזרה לשגרה ולמשק פעיל.



התעלות של ונציה

בימים רגילים העיר ונציה, הידועה ברחובותיה הבנויים מתעלות ובהן מי ים, שוקקת חיים. כמות התיירים המגיעים לעיר בכל שנה היא עצומה, והגונדולות המפורסמות עסוקות בשיט תיירים בתעלות. את הפעילות התוססת בעיר הציורית מלווים, לצערנו, לכלוך וזיהום מי התעלות.

הבידוד החברתי שכפתה מחלת COVID19 על איטליה כולה השקיטה בבת אחת את הפעילות בעיר. לא עברו ימים רבים עד שתושבי העיר הבחינו בשינוי שחל במים שבתעלות: המים הפכו נקיים וצלולים יותר, ולראשונה זה זמן רב היה אפשר להבחין בדגים החיים בהם. אפילו ברבורים בחרו להגיע לתעלות.

סביר להניח שעם החזרה לשגרה יחזרו גם מי התעלות בוונציה להיות עכורים. תיוותר רק השאלה, כיצד אפשר בכל זאת לשמור על ניקיון המים בתעלות?



אפקט הדילול

האם השינויים במגוון המינים קשורים להתפרצות מגפות?

מעובד על פי המאמרים¹:

Samniqueka, H. (2019): Defuse the dilution effect debate. *Nature ecology and Evolution* 3: 145–146.

Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2012): Effects of host diversity on infectious disease. *The Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 43: 157–182.

המאחסנים מגוונות מבחינה גנטית, ומגוון זה משפיע על יחסי הגומלין בינם לבין גורם המחלה. שנית, המודלים מניחים שגורם המחלה מדביק רק מין אחד; בעוד שבמציאות רוב הפתוגנים מדביקים מגוון של מינים, שבוודאי שונים זה מזה ברגישותם להדבקה בפתוגן ובשיעור התרבותו בגופם. נוסף על כך, מודלים פשוטים מעריכים שאוכלוסיית המאחסן מושפעת רק מיחסי הגומלין עם גורם המחלה, בעוד שרוב המאחסנים חיים בתוך חברה אקולוגית, ואוכלוסייתם מושפעת גם מאינטראקציה עם טורפים, תחרות בין מינים או גורמי מחלה נוספים (Holt & Roy, 2007).

אחד מהניסויים המדגימים את מורכבותן של מחלות במערכות אקולוגיות מציאותיות יותר נערך בדו-חיים (Searle, 2011). החוקרים ביקשו לבדוק את ההשפעה של מגוון מינים על מחלה בדו-חיים הנגרמת מפטרייה מסוימת (*Batrachochytrium dendrobatidis*). מחלה זאת נבחרה למודל המחקר משום שהיא אחת מהסיבות שהוצעו לירידה המשמעותית במגוון הביולוגי של דו-חיים ובגודל אוכלוסיותיהם בעולם (Vredenburg, 2010). המחלה עוברת במגע בין פרט מודבק לפרט בריא וגורמת לתמותה בקרב פרטים חולים בשלב הבוגר. החוקרים בחרו שלושה מיני דו-חיים לניסוי: קרפדה מערבית (*Anaxyrus boreas*) החיה בהרי אורגון בארצות הברית וידועה כרגישה במיוחד למחלה; ושני מינים של צפרדעים החיות באותו אזור: צפרדע קסקייד (*Rana cascadae*) וצפרדע עצים פסיפית (*Pseudacris regilla*). הם גידלו את מיני הקרפדות והצפרדעים בצירופים שונים באקווריומים מלאים במים נקיים או במים שהוכנסה אליהם הפטרייה גורמת המחלה; בקבוצת אקווריומים אחת גודלו קרפדות מערביות בלבד, במספרים



הולכים ועולים בכל אקווריום. בקבוצת אקווריומים שנייה גודלו שלושת מיני הדו-חיים בצירופים שונים, אך תוך שמירה על מספר כולל קבוע של פרטים בכל אקווריום. תוצאות הניסוי הראו שמספר הקרפדות המערביות או מספר הפרטים באקווריומים לא ניבאו את אחוז התחלואה או את חומרת המחלה. לעומת זאת, ככל שבאקווריומים היו יותר מינים, כך ירד אחוז התחלואה וחומרת המחלה פחתה (Searle, 2011).

בעשורים האחרונים מתפרצות בפתאומיות מחלות נגיפיות, כמו מגפת SARS-Cov1 ב-2003, מגפת MERS ב-2012 ומגפת האבולה ב-2013-2016. על אלה נוספה המגפה הנוכחית, הגורמת למחלה COVID19. הישנותן של ההתפרצויות העלתה את ההשערה שקיים גורם סביבתי המגביר את תדירות הופעת המגפות, ולא פעם מוצע קשר בין תדירות הופעת המגפות לבין שינויי האקלים (Carlson, 2020).

ההשפעה של שינויי טמפרטורה ומשקעים על מחלות מידבקות נראית ברורה מאיליה (Altizer et al., 2013): יש מחלות נגיפיות עונתיות, כמו שפעת עונתית, המשגשגות בעונות שבהן לחות האוויר גבוהה במיוחד. כמו כן, יש מחלות שבהן הגורם המזהם מועבר באמצעות חרקים (לדוגמה, יתושים מעבירי מלריה), שהתפתחותם מואצת כאשר הטמפרטורות עולות. לעומת זאת, פחות ברור אם קיים קשר בין התפרצות מחלות זיהומיות לבין ירידה במגוון המינים, שהיא אחת התוצאות המשמעותיות של שינויי האקלים. השאלה אם מגוון המינים משפיע על הסיכון לתחלואה היא קריטית כדי לשלוט בהתפרצויות עתידיות של מחלות או לנבא אותן: אם מגוון מינים עשיר גורם לירידה בהתפרצות מחלות, הרי שלירידה במגוון המינים בעקבות שינויי האקלים יש השלכות שליליות על בריאות בני האדם (Keesing et al., 2010). לעומת זאת, אם אין קשר בין מגוון המינים לתחלואה, או שהקשר ביניהם תלוי-הקשר ומשתנה בעבור כל מחלה, הרי שלירידה במגוון המינים לא תהיה השפעה על תחלואה של בני אדם, ואף ייתכן שבעבור מחלות מסוימות היא תגרום להפחתה בתחלואה.

אקולוגיה של מחלות

לכאורה, שני מינים בלבד מעורבים במחלות מידבקות: גורם המחלה (הפתוגן) והמאחסן (Anderson & May, 1981). בניית מודלים למערכת פשוטה כזאת של מחלה מידבקות היא חשובה מאוד, ומאפשרת לחשב נתונים משמעותיים על אופן התפשטות המחלה. במגפה הנוכחית של המחלה COVID19 שימשו מודלים כאלה את מקבלי ההחלטות בקביעת המדיניות החברתית וההגבלות על האוכלוסייה. אולם מערכת פשוטה של מחלה מידבקות מחייבת הפשטה רבה של המציאות, ובעיקר מתעלמת מהמגוון הביולוגי בשלוש רמות ארגון: ראשית, מודלים מסוג זה מניחים שאוכלוסיות המאחסן אחידות מבחינת רגישות הפרטים לגורם המחלה. מצב כזה הוא נדיר, שכן רוב אוכלוסיות

¹ הגרסה המובאת כאן היא סקירה של תוכני המאמר המקורי, ונועדה להנגיש את המידע לציבור המורים לביולוגיה ולמדעי הסיביה. העיבוד כלל הוספת הסברים ואיורים לתכנים מורכבים, סינון מידע שאינו נקשר לרעיון המרכזי של הגרסה המעובדת, הגדרת מונחים מקצועיים, ובמידת האפשר קישור הדברים לתהליכי למידה והוראה. המעוניינים לקרוא את המאמר המקורי מוזמנים לפנות למקור המובא בתחילת הגרסה המעובדת.

שההשפעה של מגוון המינים על צפיפות אוכלוסיית המאחסן הייתה משמעותית יותר מהשפעתה על עוצמת ההדבקה, נראה בפועל רק אפקט הדילול.

ואכן, מתוך הבנה שמערכות אקולוגיות שמופיעה בהן מחלה מורכבות יותר מיחסים פשוטים בין גורם המחלה למאחסן, ככל שעולה מגוון המינים חלים תנאים נוספים המשפיעים על התחלואה (Johnson et al., 2015):

1. הבדלים ביכולתם של המינים השונים להידבק במחלה, לאפשר התרבות של הטפיל ולהפיץ אותו (איור 1א). אם קיימים הבדלים כאלה, יתקיים אפקט הדילול: ככל שמגוון המינים יגדל, כך תקטן התחלואה, מפני שהמינים הפחות יעילים בהפצת המחלה ידללו את המינים היעילים יותר בהפצתה. לעומת זאת, אם אין הבדלים משמעותיים ביעילות הפצת המחלה בין המינים, יתקבל אפקט של הגברה: ככל שמגוון המינים יגדל, תתקבל תחלואה רבה יותר.

2. יחסי גומלין בין המינים המרכיבים את המגוון לבין המינים הרגישים למחלה (איור 1ב). כאשר המינים הרגישים למחלה מתרבים בהצלחה רבה יותר בתנאים שבהם מגוון המינים נמוך (לדוגמה, יש תחרות בין מינים רגישים למחלה לבין מינים עמידים יותר, המקטינה את אוכלוסיות המינים הרגישים), יתקבל אפקט הדילול: ככל שמגוון המינים יגדל, כך תקטן אוכלוסיית הרגישים והתחלואה תקטן. לעומת זאת, יחסי גומלין בין מינים המגדילים את אוכלוסיית הרגישים יגרמו לאפקט ההגברה: ככל שמגוון המינים יעלה, כך תגבר התחלואה.

3. יחסי גומלין בין המינים המרכיבים את המגוון לבין גורם המחלה. אם קיימים בסביבה מינים הניזונים מהטפיל או מאחד מהאורגניזמים הקשורים להעברת המחלה, או מתחרים איתם על משאבים, יתקבל אפקט הדילול: ככל שמגוון המינים יגדל, כך תקטן התחלואה, מפני שקיים לחץ כמו טריפה המקטין את אוכלוסיית גורם המחלה.

מודלים לקשר בין מגוון המינים לתחלואה

מורכבות המערכות האקולוגיות מצביעה על כך שהקשר בין מגוון המינים לבין תחלואה אינו ליניארי (Halliday & Rohr, 2019).

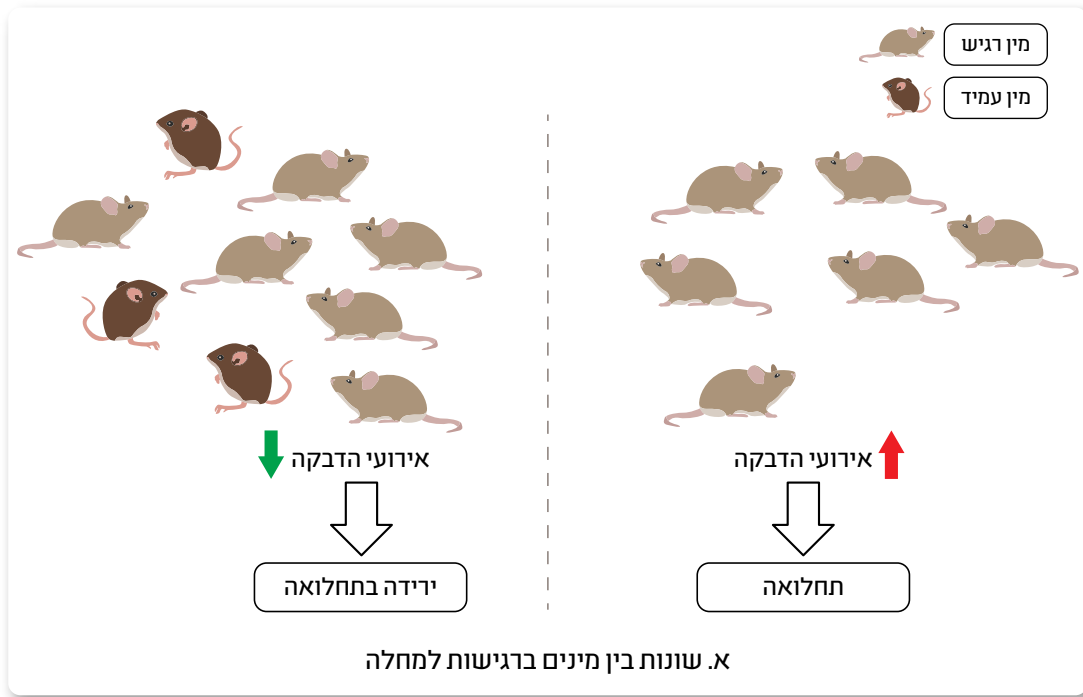
כל מודל של שכיחות גורם המחלה כתלות במגוון המינים (איור 2) יתחיל במצב שבו כשאין במערכת מין המאחסן את גורם המחלה, אין תחלואה. ממצב זה, הוספת מיני מאחסנים נוספים למערכת ועלייה במגוון המינים גורמות בהכרח לעלייה בתחלואה, שכן התרבות גורם המחלה תלויה במאחסנים.

מדענים מתווכחים ביניהם על השאלה אם אפשר להכליל את אפקט הדילול על מחלות מידבקות או שהאפקט מתקבל רק ביחס לאקולוגיה של מחלות מסוימות

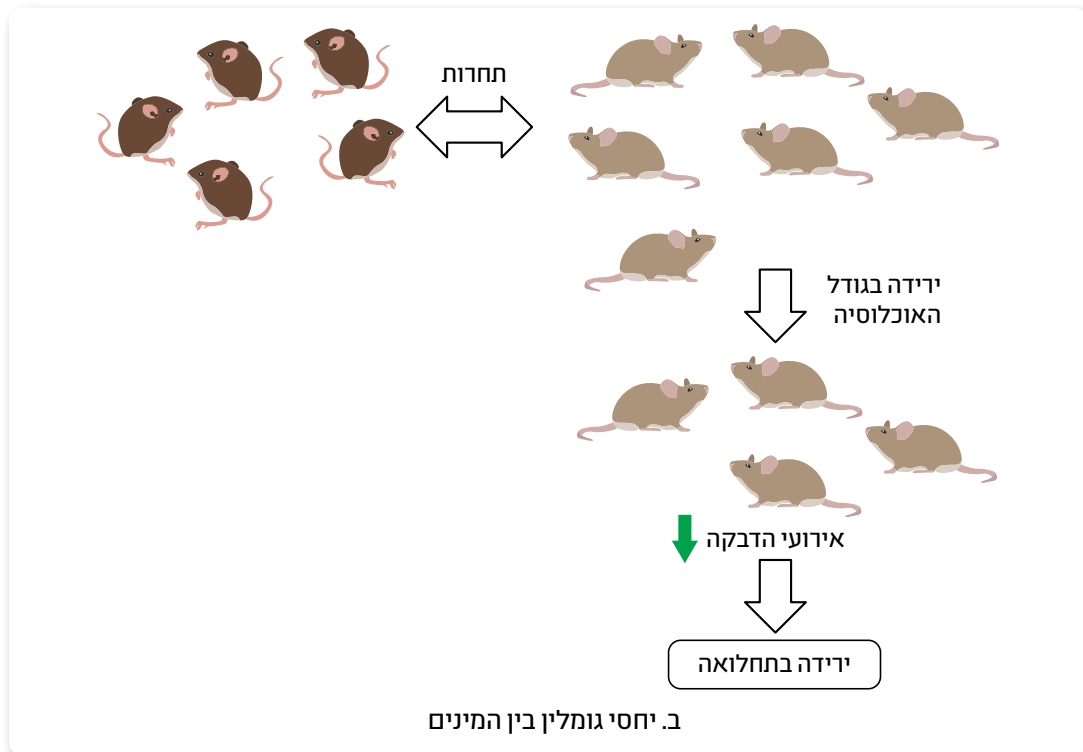


תוצאות ניסוי זה מדגימות עיקרון מתחום אקולוגיה של מחלות המכונה אפקט הדילול. על פי עיקרון זה, ככל שמגוון המינים עולה, כך תקטן התחלואה באוכלוסייה, והוא הוכח בניסויים באורגניזמים רבים, כולל בצמחים (Ostfeld, 2012). לכאורה, אפשר להסביר את התופעה באמצעות הסתברות פשוטה: אם גורם המחלה יכול להדביק מגוון של אורגניזמים, הרי הצגת מינים נוספים הנדבקים במחלה גורמת לדילול, כך שגורם המחלה מתפזר על יותר מינים, ומדביק פחות פרטים ממין מסוים. אלא שהתופעה מורכבת יותר ממנגנון פשוט כזה: השפעת מגוון המינים אינה תלויה בצפיפות האוכלוסייה המעורבת או אוכלוסיית המין היחיד. נוסף על כך, לא רק תדירות התחלואה פוחתת, אלא אף חומרת המחלה. הסבר מתאים יותר יכול להיות קיומו של מגוון ביולוגי ברמת המינים, המתבטא בכך שכל מין מגיב אחרת להדבקה בגורם המחלה. קיימת שונות בין מינים שונים ביעילות ההדבקה, ביכולתו של הפתוגן להתרבות בגוף האורגניזם וביכולת לפזר אותו באוכלוסייה. חלק מהמינים יהיו אפוא מפיצי מחלה יעילים, ואילו אחרים יהיו מפיצי מחלה לא יעילים. האחרונים הם שגורמים לאפקט הדילול, ונוכחותם בסביבה תוריד את אחוז התחלואה ואת חומרת המחלה.

אלא שאפקט הדילול נמצא במרכזו של ויכוח מדעי סוער (Wood et al., 2016). ליתר דיוק, מדענים העוסקים באקולוגיה של מחלות מתווכחים ביניהם על השאלה אם אפשר להכליל אפקט זה על מחלות מידבקות או שהאפקט מתקבל רק ביחס לאקולוגיה של מחלות מסוימות, ובעבור מחלות אחרות קיים עיקרון הפוך שלפיו ככל שיש מגוון מינים רב יותר כך מתגברת התחלואה. במקביל למחקרים שהוכח בהם אפקט הדילול, קיימים מחקרים שלא נמצא בהם אפקט כזה במחלה הנחקרת, ולעיתים אף התקבלו תוצאות שונות בעבור אותה מחלה (Salkeld, 2013). לדוגמה, ביחס למחלה הנגרמת מהנגיף hantavirus¹ נמצא שהמגוון הביולוגי משפיע על שני כוחות הקובעים את התחלואה באורגניזם המאחסן (Luis et al., 2018): מחד גיסא, נוכחותם של מיני מכרסמים נוספים בסביבה גרמה לירידה בצפיפות האוכלוסייה של המכרסם המאחסן, ולכן לירידה בתחלואה (אפקט הדילול). מאידך גיסא, נוכחותם של מיני מכרסמים נוספים שינתה את שיעור ההדבקה, והיא התרחשה במהירות רבה יותר, ולכן חלה במקביל עלייה בתחלואה. מאחר



תנאים להיווצרות אפקט הדילול



איור 1: תנאים להיווצרות אפקט הדילול

אם הירידה במגוון ביולוגי אכן משפיעה על התפרצות מחלות זואונוטיות כמו COVID19, הרי שאפשר לנסות להקטין את התופעה

מגוון המינים יכול להשפיע בדרכים שונות על כל אחד משלבים אלה (Keesing et al., 2010). בתהליך הזליגה, למשל, מגוון מינים יכול לשמר מאגר טבעי של גורם המחלה. תופעה זאת אופיינית מאוד למחלות מתפרצות בבני אדם, שרובן הן מחלות זואונוטיות, כלומר, מחלות העוברות לבני אדם מבעלי חיים, כפי שאכן קרה במגפה הנוכחית. עטלפים הם כנראה המאגר הטבעי של נגיפי SARS-Cov2, שבאופן רגיל אינם נמצאים באוכלוסיות בני אדם. כל עוד קיים מגוון מינים מסוים, כנראה יהיו מאגרים טבעיים של נגיפים היכולים לעבור לבני אדם (Lones et al., 2008). נוסף על מאגר טבעי של גורמי המחלה, במחלות זואונוטיות חייב להיות חיכוך בין בעלי החיים המהווים מאגר טבעי של גורמי המחלה לבין בני אדם. ואכן, מחצית מהמחלות הזואונוטיות מאז 1940 התחילו במקומות שבהם חל שינוי מהותי בשימוש בשטח, כמו כריתת יערות למטרות חקלאות, או ציד חיות בר. לאחר הזליגה לאוכלוסיית המאחסן החדש, צפיפות רבה של אוכלוסיית המאחסן יכולה לבסס את ההעברה מפרט לפרט. דוגמה לכך היא הנגיף ניפה, שהתפרץ ב-1998 במלזיה. הנגיף עבר מעטלפים לחזירים הגדלים בצפיפות רבה בחוות במלזיה, ומהם לבני אדם (Epstein et al., 2006).

אם הירידה במגוון ביולוגי אכן משפיעה על התפרצות מחלות זואונוטיות כמו COVID19, הרי שאפשר לנסות להקטין את התופעה. אפשר לאתר מקומות המועדים למעבר של גורמי מחלה ממאגרים טבעיים לאדם, על פי היקף השינוי שנעשה בשימוש בשטחים הטבעיים והירידה במגוון הביולוגי באותם שטחים. במקומות אלה יש לערוך בקרב חיות הבר סקירות לגורמי מחלה העלולים לעבור למינים חדשים (Wolfe et al., 2005). כדי להקטין את החיכוך בין בני אדם לאורגניזמים העלולים להעביר את גורם המחלה יש ליזום פרויקטים לשימור

לאחר שלב זה כל מערכת אקולוגית יכולה להתנהג אחרת בהתאם לתנאים המאפיינים אותה: במקרה שיש אפקט דילול - לדוגמה, במערכת אקולוגית שבה יש שונות גדולה בין המינים בייעילות העברת המחלה - ככל שישגדל מגוון המינים תחול ירידה בתחלואה (איור 2 אדום). במקרה שאין שונות גדולה בין המינים, תתגבר התחלואה ככל שמגוון המינים יגדל (איור 2 ירוק). יש מערכות אקולוגיות שבהן מגוון המינים גורם לעלייה בתחלואה עד לרוויה, משום שלדוגמה, מספר המינים שיש ביניהם שונות גדולה בייעילות העברת המחלה הוא מוגבל (איור 2 כחול).

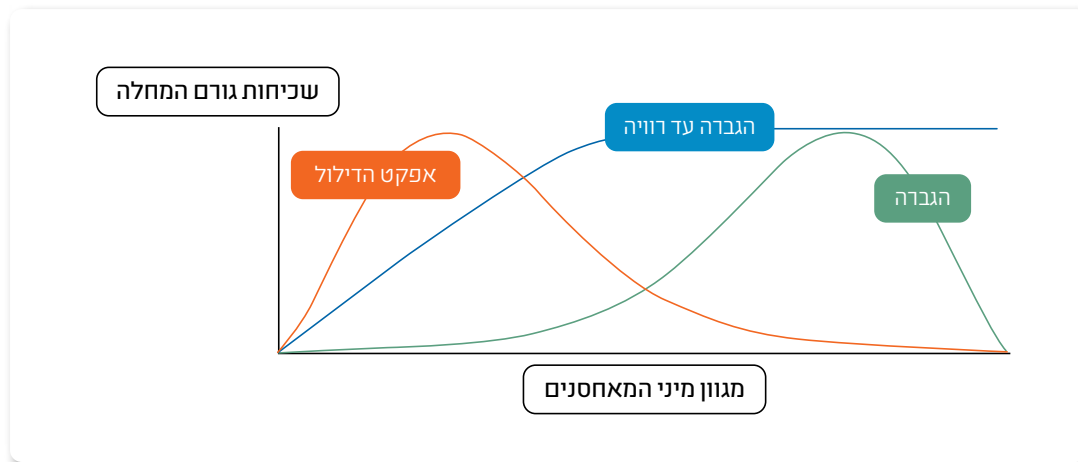
מחקרים על אקולוגיה של מחלות (לרבות בניית מודלים ועריכת ניסויים), תצפיות בשטח ומאגרי מידע שונים מעידים על ההשפעה המורכבת של מגוון המינים על תחלואה. לעיתים, מגוון המינים משפיע על עלייה בתחלואה ולעיתים מוריד את הסיכון לחלות, אבל ללא ספק, שינויים בתחלואה נצפים במערכות אקולוגיות רבות שחלה בהן פגיעה במגוון המינים, ולצערנו, בעידן הנוכחי הדוגמאות לכך רבות ביותר.

השפעת מגוון המינים על התפרצות מחלות חדשות

המחקרים שתוארו עד עתה עוסקים בקשר שבין מגוון המינים לבין מחלות קיימות באוכלוסייה. אבל כיצד משפיע מגוון המינים על התפרצותן של מחלות חדשות? מה עשוי להיות הקשר בין המגפה הנוכחית של מחלת COVID19 לבין הירידה המשמעותית במגוון המינים במערכות אקולוגיות רבות כל כך ברחבי העולם?

מחלות מתפרצות מוגדרות כמחלות שבהן גורם המחלה התפתח לזן חדש הגורם למחלה חדשה באותו מאחסן (לדוגמה, עמידות למנגוון הגנה של המאחסן או בעקבות עמידות לתרופה), או לזן שהחליף את מין המאחסן (כמו HIV או SARS-Cov2). לעיתים, שינוי המאחסן מתרחש יחד עם שינוי בתפוצה גיאוגרפית.

תהליך שינוי המאחסן כולל כמה שלבים: הראשון שבהם הוא הזליגה של גורם המחלה מאוכלוסיית המין הקודם למין המאחסן החדש; לאחר מכן מתפתחים שלבי ההעברה בתוך אוכלוסיית המאחסן החדש, ולבסוף מתבסס גורם המחלה באוכלוסיית המאחסן החדש כך שהיא הופכת למאגר הטבעי החדש שלו (Wolf et al., 2007).



איור 2: שכיחות גורם המחלה כתלות במגוון מיני המאחסנים

T. & Ostfeld, R.S. (2010): Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature* 468: 647–652.

Luis, A.D., Kuenzi, A.J. & Mills, J.N. (2018): Species diversity concurrently dilutes and amplifies transmission in a zoonotic host–pathogen system through competing mechanisms. *Proceedings National Academy of Science USA* 115: 7979–7984.

Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2012): Effects of host diversity on infectious disease. *The Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 43: 157–[1]82.

Salkeld, D. J., Padgett, K. & Jones, J. (2013): A meta- analysis suggesting that the relationship between biodiversity and risk of zoonotic pathogen transmission is idiosyncratic. *Ecology Letters* 16: 679 – 686 .

Searle, C.L., Biga, L.M., Spatafora, J.W. & Blausteina, A.R. (2011): A dilution effect in the emerging amphibian pathogen *Batrachochytrium dendrobatidis*. *Proceedings National Academy of Science USA*, 108(39): 16322–16326.

Vredenburg, V.T., Knapp, R.A., Tunstall, T.S., Briggs, C.J. (2010): Dynamics of an emerging disease drive large-scale amphibian population extinctions. *Proceedings National Academy of Science USA* 107: 9689–9694.

Wolfe, N.D., Daszak, P., Kilpatrick, A.M. & Burke, D.S. (2005): Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence. *Emerging Infectious Diseases* 11: 1822–1827.

Wolfe, N., Dunavan, C.P. & Diamond, J. (2007): Origins of major human infectious diseases. *Nature* 447: 279–283.

Wood, C.L., Lafferty, K.D., DeLeo, G., Young, H.S., Hudson, P.J. & Kuris, A.M. (2016): Does biodiversity protect humans against infectious disease? Reply. *Ecology* 97: 543–546.

Woolhouse, M.E.J. & Gowtage-Sequeria, S. (2005): Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerging Infectious Diseases* 11: 1842–1847.

Young, H., Griffin, R.H., Wood, C.L. & Nunn, C.L. (2013): Does habitat disturbance increase infectious disease risk for primates? *Ecology Letters* 16: 656–663.

מגוון ביולוגי וחיות בר באותם מקומות. אלה יכולים להקטין את הסיכוי לזליגה של גורם המחלה בין מינים. את הסיכון להתבססות מחלה בקרב בני אדם אפשר להקטין בעזרת אמצעים שיפחיתו מגע בין חיות משק בצפיפות רבה לבין חיות בר, ופיקוח על ביצועם. לעומת אלה, נקיטת אמצעים לצמצום אזורי המחיה של האורגניזמים שהם מאגרים טבעיים של גורמי מחלה ופגיעה בהם אינה אסטרטגיה יעילה, שכן בעלי החיים שבדרך כלל שורדים ניסיונות פגיעה אלה הם לרוב בעלי החיים המפיצים ביעילות גורמי מחלה וגורמים לעלייה בתחלואה.

מקורות

Altizer, S., Ostfeld, R.S., Johnson, P.T. J., Kutz, S.C., Harvell, D. (2013): Climate Change and Infectious Diseases: From Evidence to a Predictive Framework. *Science* 341: 514-519.

Anderson, R.M. & May, R.M. (1981): The population dynamics of microparasites and their invertebrate hosts. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 291: 451–524.

Carlson, C.J., Albery, G.F., Merow C., Trisos, Ch.H., Zipfel, C.M., Eskew, E.A., Olival, K.J., Ross, N. & Bansal, S.H. (2020): Climate change will drive novel cross-species viral transmission. *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.01.24.918755>

Epstein, J.H., Field, H.E., Luby, S., Pulliam, J.R.C. & Daszak, P.(2006): Nipah virus: Impact, origins, and causes of emergence. *Current Infectious Disease Reports* 8: 59–65.

Holt, R.D. & Roy, M. (2007): Predation can increase the prevalence of infectious disease. *American Nature* 169: 690–[6]99.

Johnson, P.T.J., Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2015): Frontiers in research on biodiversity and disease. *Ecology Letters* 18: 1119–1133.

Jones, K.E., Patel, N.G., Levy, M.A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J.L. & Daszak, P. (2008): Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451: 990–993.

Keesing, F., Belden, L.K., Daszak, P., Dobson, A., DrewHarvell, C., Holt, R. D., Hudson, P., Jolles, A., Jones, K.E., Mitchell, Ch.E., Myers, S.S., Bogich,



Zoom Meeting ID: 999 200 000



File



השתתפות מקוונת

מאפייני השיעור המקוון והשפעתם על השתתפות התלמידים

מעובד על פי המאמר¹:

Weiser, O., Blau, I. & Eshet-Alkalai, Y. (2018): How do medium naturalness, teaching-learning interactions and students' personality traits affect participation in synchronous E-learning? The Internet and Higher Education 37 :40–51.

השפער בין האינטראקציות האפשריות בלמידה פנים-אל-פנים לבין אינטראקציות המתקיימות במהלך למידה מקוונת הולך ונסגר בזכות טכנולוגיות המאפשרות דינאמיים מקוונים ושיחות ועידה (Brenton, 2015). כך למשל, נוצרו טכנולוגיות של שיחות ועידה בעלת אינטראקציה דו-כיוונית, המאפשרות למרצה לראות את התלמידים ולתלמידים לראות את המורה. אולם ההשפעה של למידה מקוונת על איכות תהליכי הלמידה ועל הישגי התלמידים עדיין אינה ברורה דיה (Redpath, 2012).

אחת מהתיאוריות המשמשות לניתוח אינטראקציה באמצעות כלים ממוחשבים היא תיאוריית טבעיות המדיום (Medium Naturalness Theory; Kock, 2005). על פי תיאוריה זאת, התקשורת הטבעית ביותר לתהליכי למידה היא תקשורת פנים-אל-פנים, והיא מורכבת מחמישה קריטריונים הקובעים את רמת הטבעיות: (1) מיקום במרחב פיזי משותף; (2) רמת סינכרוניות המאפשרת תגובה מיידית וספונטנית לגירוי; (3) אפשרות להעביר ולקלוט הבעות פנים; (4) אפשרות להעביר ולקלוט שפת גוף; (5) אפשרות להעביר ולקלוט דיבור טבעי. כל כלי תקשורת ממוחשב נמדד בהשוואה לרמת הטבעיות של תקשורת פנים-אל-פנים: ככל שהמדיום הדיגיטלי עומד בקריטריונים רבים יותר, ומסווג ברמה גבוהה יחסית בכלל קריטריון, כך רמת הטבעיות של התקשורת באמצעותו היא גבוהה יותר.

עיקרון חשוב של התיאוריה הוא שירידה ברמת הטבעיות של תקשורת באמצעות כלי מסוים עלולה לפגוע ביעילות הלמידה באמצעותו. זאת משום שהיעדר הטבעיות יוצר ללומד עומס קוגניטיבי, המסר המתקבל בכלי עלול להיות לא ברור, והעוררות הפסיכולוגית נמוכה יותר. לעומת זאת, ככל שרמת הטבעיות של מדיום תקשורת דיגיטלי היא גבוהה יותר, יש סיכוי רב יותר לתקשורת יעילה, וליצירת אינטראקציות טובות יותר של למידה והוראה. לכן רצוי שלמידה מקוונת יעילה תשאף לרמת טבעיות גבוהה כמה שיותר, ותהיה דומה ככל האפשר לתקשורת פנים-אל-פנים (Sun & Cheng, 2007).

טכנולוגיית Zoom, שהתנסינו בה רובנו בהוראה מרחוק בתקופת המגפה, מאפשרת אינטראקציה דו-כיוונית (המצלמות של המרצה ושל התלמידים פתוחות) או חד-כיוונית (המצלמה של המרצה בלבד פתוחה) בין המורה לתלמידים. ניתוח הטכנולוגיה על פי תיאוריית טבעיות המדיום מראה שטכנולוגיה זאת עומדת בשני קריטריונים מתוך חמשת הקריטריונים של תקשורת פנים-

מגפת COVID-19 כפתה על כולנו את מציאות השיעור המקוון. בבת אחת נאלצנו להתמודד עם סביבת הוראה ולמידה חדשה, שבה אנחנו נמצאים פיזית במרחבים שונים מאלה של התלמידים שלנו, מוצאים את עצמנו מול מלבנים שחורים, עדיין מחפשים את התלמידים המהנהנים בראשם כתשובה לשאלה אם הבינו.

מה שונה בשיעור המקוון הסינכרוני? האם מדובר רק במרחב פיזי שונה של המורה והתלמידים? מה אפשר לעשות כדי שמעורבות התלמידים בשיעור המקוון תשתפר? כמו תמיד בהוראה ולמידה, אין תשובת קסם אחת. חשוב לבדוק אם אפשר להעביר דגמי פעולה משיעורים פנים-אל-פנים לשיעורים מקוונים המשתמשים בטכנולוגיות החדשות, ואם כן - לברר מהן הדרכים לעשות זאת (Blau & Shamir-Inbal, 2017). לתחושות הבטן והאינטואיציות שמתעוררות בקרבנו במהלך השיעורים המקוונים הסינכרוניים עשוי להיות קשר לתיאוריות ומחקרים על למידה מרחוק, ואולי אפשר למצוא בהם כיוון מנחה אפשרי.

ההתקדמות הטכנולוגית סיפקה מגוון של אפשרויות ללמידה מקוונת משותפת ולעריכת דינאמיים. כיום רוב הקורסים במוסדות אקדמיים מכילים רכיב אחד או יותר של למידה מקוונת (Blau & Shamir-Inbal, 2018). זאת אחת הסיבות לכך שרוב המחקרים על למידה מקוונת נערכים בקרב אוכלוסיות סטודנטים במכללות ובאוניברסיטאות. בחרנו להציג מעט מהידוע בספרות המקצועית על למידה מרחוק, ולהדגים באמצעות מחקר שנערך באוניברסיטה הפתוחה בישראל; אף שאוכלוסיית המחקר בוגרת מאוכלוסיית תלמידי התיכון, השיעורים שנחקרו מקיימים את תרבות הלמידה המקומית.

מה מעודד תהליכי למידה איכותיים בשיעורים מקוונים?

א. אינטראקציות תלויות-טכנולוגיה

ללא ספק, ההבדל המרכזי בין למידה פנים-אל-פנים לבין למידה מקוונת הוא סוג האינטראקציות המתקיימות בהן. תוצאות מחקר עבר הראו שלמידה פנים-אל-פנים יעילה יותר מלמידה מקוונת מפני שהאחרונה הייתה מוגבלת בסוג האינטראקציות האפשריות של הלומדים עם המורים (Brenton, 2015). רוב הפלטפורמות המקוונות אפשרו אינטראקציה חד-כיוונית בלמידה מקוונת, שבה התלמידים יכולים לראות את המורה או המרצה, אבל המרצה אינו יכול לראות את התלמידים והתלמידים אינם יכולים לראות זה את זה. בשנים האחרונות נוצר רושם

¹ הגרסה המובאת כאן היא סקירה של תוכני המאמר המקורי, ונועדה להנגיש את המידע לציבור המורים לביולוגיה ולמדעי הסביבה. העיבוד כלל הוספת הסברים ואיורים לתכנים מורכבים, סינון מידע שאינו נקשר לרעיון המרכזי של הגרסה המעובדת, הגדרת מונחים מקצועיים, ובמידת האפשר קישור הדברים לתהליכי הלמידה והוראה. המעוניינים לקרוא את המאמר המקורי מוזמנים לפנות למקור לפי הפרטים המופיעים בתחילת הגרסה המעובדת.

מטרת המחקר המתואר כאן הייתה לבחון את האינטראקציות תלויות-הטכנולוגיות ואינטראקציות ההוראה-למידה והשפעתן על מידת ההשתתפות של סטודנטים בשיעור מקוון סינכרוני

חד-כיוונית ואינטראקציה דו-כיוונית (שתי האחרונות באמצעות טכנולוגיית Zoom). בכל שלושת הערוצים התקיימו מגוון סגנונות הוראה-למידה: הצגת המרצה, שיח בין המרצה לסטודנטים ואינטראקציות בין הסטודנטים לעמיתיהם ללימודים.

המחקר עקב אחרי השתתפות הסטודנטים בשיעורים בשני מערכים נפרדים:

1. מערך מחקר בתנאי מעבדה

בחלק זה של המחקר השתתפו 76 סטודנטים מתנדבים בשיעורים שהתקיימו באמצעות אחד משלושת ערוצי האינטראקציה (פנים-אל-פנים, חד-כיוונית, דו-כיוונית). כל שיעור החל במצגת שהציג המרצה למשתתפים, ולאחריה התקיים דיון (שאלת שאלות, תגובות, שיח בין המשתתפים) שכלל אינטראקציות למידה בין המרצה לסטודנטים ובין הסטודנטים עצמם.

גיל הסטודנטים נע בין 18 ל-58. 60% מהמשתתפים היו נשים. השיעורים נמשכו כ-25 דקות, עסקו בנושא: הכריזמה של פוליטיקאים, והועברו על ידי מרצה מנוסה בהוראה פנים-אל-פנים ובהוראה בטכנולוגיית Zoom. המרצה לא היה מודע למטרת המחקר.

2. מערך מחקר בתנאים טבעיים

במערך מחקר זה הוקלטו שישה שיעורים מקוונים בשני קורסים בחינוך, שניהם שיעורים של אותו מרצה, הנערכים באוניברסיטה הפתוחה בישראל, והשתתפו בהם 87 סטודנטים. בכל קורס התקיימו במהלך הסמסטר שלושה שיעורים מקוונים באמצעות טכנולוגיית Zoom, ומכיוון שהנוכחות בהם הייתה נתונה לבחירת הסטודנטים, רק אלה שנכחו בכל שלושת המפגשים המקוונים נבחרו למחקר (n=60). המרצה עודד את הסטודנטים להפעיל מצלמות, אבל ההפעלה נותרה לבחירתם. השתתפות הסטודנטים בשיעורים המקוונים נותחה כתלות בסגנון ההוראה-למידה וברמת ההיכרות בין הסטודנטים. כ-80 אחוז מהסטודנטים היו נשים.

בניגוד לשיעורים שהתקיימו בתנאי המעבדה, לחוקרים לא הייתה השפעה על תכנון האינטראקציות בשיעורים של הקורס. על פי ההקלטות התקיימו בשיעורים אלה חמישה

אל-פנים: רמת סינכרוניות סבירה, יחסית², המאפשרת תגובה מיידית וספונטנית לגירוי, ואפשרות להעביר ולקלוט דיבור טבעי. לעומת זאת, בניגוד ללמידה פנים-אל-פנים, בטכנולוגיית Zoom המיקום הוא במרחב פיזי שונה, שפת הגוף מועברת רק חלקית, מפני שרק הפנים נחשפות למשתתפים, ובאינטראקציה חד-כיוונית (שבה לא פעם בוחרים התלמידים) מועברות הבעות הפנים רק של המורה. כתוצאה מכך נפגע חלק מהמידע הנדרש לשם למידה מיטבית. מסיבה זאת, חשוב לבדוק אם השתתפות הסטודנטים בשיעורים המבוססים על טכנולוגיית Zoom מושפעת מסוגי האינטראקציה השונים שהטכנולוגיה מאפשרת.

ב. אינטראקציות הקשורות לסגנון הוראה-למידה

השתתפות התלמידים בלמידה בכלל ובלמידה מקוונת בפרט היא רכיב משמעותי המשפיע על איכות הלמידה. מידת ההשתתפות של תלמידים בשיעור באמצעות שיחת ועידה מקוונת היא מדד המנבא היטב את הצלחתם במבחן מסכם (Giesbers, 2013). חשיבותה חוצה גילים, ונמצאה כמדד טוב להצלחה גם בגילי בית הספר היסודי (Zheng & Warschauer, 2015).

תוצאות מחקרים מעידות על כך שאיכות הלמידה המקוונת תלויה באיכות האינטראקציות בין המשתתפים (Banna, 2015). במחקר הנוכחי נצפו בשיעורים חמישה סוגים של אינטראקציות הוראה-למידה הנבדלים זה מזה במשתתפי האינטראקציה וביוזמיה: (1) הצגת המרצה: הוראה ישירה והסבר של התכנים על ידי המרצה; (2) אינטראקציות מרצה-סטודנט: המרצה פונה לסטודנטים במפורש ומעודד אותם לשאול שאלות ולהגיב; (3) אינטראקציות סטודנט-מרצה: סטודנטים מגיבים ושואלים באופן ספונטני, בלי שהמרצה פנה אליהם; (4) אינטראקציות סטודנט-סטודנט: סטודנטים יוצרים ביניהם אינטראקציה באופן ספונטני בהקשר לנלמד; (5) סטודנט כמרצה: סטודנטים מסבירים תכנים וחולקים תובנות או מציגים תוצרי למידה למשתתפים האחרים בקורס. מעניין אפוא לבדוק אם בלמידה מקוונת יש הבדלים בהשתתפות הסטודנטים בכל אינטראקציה, ואם אפשר להסיק מכך שיש אינטראקציות יעילות יותר בעבור סביבת למידה מקוונת.

שאלות המחקר ומערך המחקר

מטרת המחקר המתואר כאן הייתה לבחון את האינטראקציות תלויות-הטכנולוגיות ואינטראקציות ההוראה-למידה והשפעתן על מידת ההשתתפות של סטודנטים בשיעור מקוון סינכרוני. לשם כך נערכה השוואה בין שיעורים שהתקיימו בשלושה ערוצי תקשורת שונים: אינטראקציה פנים-אל-פנים, אינטראקציה



החוקרים העלו מספר השערות על השתתפות סטודנטים בשיעורים מקוונים:

- שיעור ההשתתפות של הסטודנטים יהיה גבוה יותר ככל שערוצי האינטראקציה הטכנולוגיים יהיו קרובים יותר לשיעורים פנים-אל-פנים.
- בהשוואה להרצאה של המרצה, שיעור ההשתתפות של הסטודנטים יהיה גבוה יותר באינטראקציות מרצה-סטודנטים וסטודנט-סטודנט.
- כאשר סגנון ההוראה-למידה מעודד שיח, לרמת הטבעיות של הטכנולוגיה תהיה פחות השפעה על ההשתתפות.

תוצאות³

בשיעורים שהתקיימו בתנאי המעבדה לא נמצאה השפעה משמעותית לאינטראקציות תלויות הטכנולוגיה (חד-כיוונית או דו-כיוונית) על רמת השתתפות הסטודנטים או על תדירותה. עם זאת, יש לציין שבאינטראקציה הדו-כיוונית (שכללה את הווידיאו של המשתתפים), כלל לא יזמו הסטודנטים אינטראקציות עם המרצה.

דפוסים של אינטראקציות למידה: ארבעה מהם דומים לדפוסים שעלו בשיעורים בתנאי המעבדה (הרצאת מרצה, מרצה-סטודנטים, סטודנטים-מרצה וסטודנטים ביניהם). דפוס חמישי שעלה בשיעורים אלה היה הסטודנטים כמנחים, והוא התרחש כאשר הסטודנטים חלקו מצגות ותוצרי למידה עם שאר הסטודנטים בקורס.

- שיעור השתתפות הסטודנטים בשיעורים נבדקה באמצעות שני מדדים:
 - רמת ההשתתפות: מספר מילים למשתתף בממוצע. סך כל המילים שאמרו הסטודנטים במהלך אינטראקציה מסוג מסוים מתוך מספר הסטודנטים. ההנחה היא שהשתתפות באמצעות מילה אחת או מעט מילים מעידה על רמת השתתפות נמוכה יותר מהשתתפות עם מספר מילים רב יותר.
 - תדירות ההשתתפות: מספר חילופי הדברים (תור דיבור) לכל משתתף. סך כל חילופי התורות של הסטודנטים בשיח מתוך מספר הסטודנטים. ההנחה היא שנטילת תור בשיח פעמים רבות יותר מעידה על השתתפות רבה יותר.

סגנון הוראה-למידה	מידת הטבעיות של הטכנולוגיה	מספר הסטודנטים	רמת השתתפות (מספר מילים לסטודנט)	תדירות השתתפות (מספר לקיחת תורות בשיח לסטודנט)
מצגת מרצה	פנים-אל-פנים	24	1.46	0.42
	חד-כיווני	26	0.12	0.12
	דו-כיווני	26	1.69	0.19
	סך הכול	76	1.08	0.24
אינטראקציות מרצה-סטודנט	פנים-אל-פנים	24	101.17	14.75
	חד-כיווני	26	93.89	14.42
	דו-כיווני	26	91.85	13.23
	סך הכול	76	95.49	14.12
אינטראקציות סטודנט-מרצה	פנים-אל-פנים	24	4.29	0.46
	חד-כיווני	26	2.19	0.31
	דו-כיווני	26	0.00	0.00
	סך הכול	76	2.11	0.94
אינטראקציה בין סטודנטים	פנים-אל-פנים	24	6.38	0.75
	חד-כיווני	26	3.19	0.23
	דו-כיווני	26	2.31	0.12
	סך הכול	76	3.90	0.36

טבלה 1: השתתפות סטודנטים במהלך שיעורים מקוונים בתנאי מעבדה

³ מתוך שלל התוצאות שהתקבלו במחקר בחרנו להציג את השפעת האינטראקציה הטכנולוגית וסגנון ההוראה-למידה על השתתפות. לעיון בשאר התוצאות מומלץ לפנות למאמר המקורי

תוצאות מחקרים מעידות על כך שאיכות הלמידה המקוונת תלויה באיכות האינטראקציות בין המשתתפים

לעומת זאת, תוצאה משמעותית⁴ התקבלה בנוגע להשפעת סגנון ההוראה-למידה על רמת ההשתתפות. במהלך אינטראקציות מרצה-סטודנט נאמרו מילים רבות יותר על ידי הסטודנטים (95.49 מילים לסטודנט בממוצע) לעומת שאר סגנונות ההוראה-למידה (מצגת של המרצה: 1.08 מילים לסטודנט; אינטראקציות סטודנט-מרצה: 2.11 מילים לסטודנט; אינטראקציות סטודנט-סטודנט: 3.90 מילים לסטודנט).

השפעה משמעותית אף יותר נמצאה לסגנון ההוראה-למידה על תדירות ההשתתפות, שהייתה גבוהה יותר (תדירות של 14.12 חילופי תורות לסטודנט) כאשר המרצה ביקש מהסטודנטים באופן מפורש לשאול שאלות, לעומת שאר סגנונות הלמידה (0.24 עבור מצגת המרצה; 0.25 עבור אינטראקציות סטודנט-מרצה ו-0.36 עבור אינטראקציות בין הסטודנטים).

בדומה לשיעורים בתנאי המעבדה, גם בשיעורים שהתקיימו בתנאים הטבעיים במהלך הסמסטר נמצאה השפעה משמעותית לסגנון ההוראה-למידה על רמת ההשתתפות: בעוד שבמהלך הרצאת המרצה הייתה רמת ההשתתפות 0.55 מילים לסטודנט, במהלך האינטראקציות בין הסטודנטים הייתה הרמה 12.53 מילים לסטודנט; במהלך אינטראקציות סטודנט-מרצה הייתה הרמה 35.02 מילים לסטודנט. אל מול אלה בלטו במיוחד רמות ההשתתפות הגבוהות שהתקבלו באינטראקציות מרצה-סטודנט (147.25) וסטודנטים מנחים (171.28).

בשיעורים שהתקיימו במהלך הסמסטר בלטה תדירות השתתפות נמוכה במיוחד עבור מצגת המרצה (0.05 חילופי תורות לסטודנט), ואינטראקציות בין הסטודנטים (0.87 חילופי תורות לסטודנט). תדירות השתתפות בינונית נמצאה עבור סטודנטים מנחים (2.23 חילופי תורות לסטודנט) ואינטראקציות סטודנט-מרצה (2.40 חילופי תורות לסטודנט). בהשוואה לארבע אינטראקציות אלה, נמצאה תדירות השתתפות גבוהה במיוחד לאינטראקציות מרצה-סטודנט (7.33 חילופי תורות לסטודנט).

סגנון הוראה - למידה	רמת השתתפות (מספר מילים לסטודנט)	תדירות השתתפות (מספר לקיחת תורות בשכיח לסטודנט)
מצגת מרצה	0.55	0.05
מצגת סטודנטים	171.28	2.23
אינטראקציות מרצה-סטודנט	147.25	7.33
אינטראקציות סטודנט-מרצה	35.02	2.40
אינטראקציה בין סטודנטים	12.53	0.87

טבלה 2: השתתפות סטודנטים בשיעורים מקוונים במהלך הסמסטר

נקודה למחשבה

במשך שנים עומדת הלמידה מרחוק בצל הלמידה פנים-אל-פנים. קובעי המדיניות וחוקרים עוסקים בשאלה אם למידה מרחוק יעילה יותר או פחות מלמידה פנים-אל-פנים. מאות מחקרים שבדקו הישגים של תלמידים בלמידה מרחוק לעומת למידה פנים-אל-פנים, או אפילו למידה המשלבת שיעורים פנים-אל-פנים עם שיעורים מקוונים, לא הגיעו לקביעה חד-משמעית מה עדיף. מגוון צורות ההוראה ומגוון שיטות המחקר כנראה ממסכים את האפשרות להסיק מסקנות.

אבל מה יקרה אם נראה למידה מקוונת כדרך נוספת להוראה-למידה, שאינה מחליפה הוראה פנים-אל-פנים, אלא מלווה אותה, כמו, לדוגמה, למידה חוץ-כיתתית (Bernard et al., 2009)? כך אפשר יהיה לחקור לעומק את הגורמים המאפשרים למידה מרחוק טובה יותר באמצעות השוואת אמצעים שונים ללמידה מקוונת, השוואת למידה מקוונת בגילים שונים, או השוואת יעילותן של אינטראקציות הוראה-למידה מקוונות. ייתכן שהשוואת למידה מרחוק לעצמה, ולא ללמידה פנים-אל-פנים, תאפשר לפתח פרקטיקות הוראה המתאימות ללמידה מקוונת וכן חומרי למידה המעודדים תהליכי למידה מעמיקים יותר תוך כדי למידה מקוונת.

דין

השפעת אינטראקציות הוראה-למידה וערוצי תקשורת על השתתפות הסטודנטים

ניתוח השיעורים בתנאי מעבדה הראה שלאינטראקציות הוראה-למידה יש השפעה גדולה בהרבה מהשפעתן של אינטראקציות תלויות טכנולוגיה על השתתפות הסטודנטים בשיעורים מקוונים. בניגוד להשערת המחקר הראשונה שהעלו החוקרים, לא הייתה לאינטראקציות תלויות-טכנולוגיה השפעה משמעותית על השתתפות הסטודנטים בשיעורים המקוונים, בתנאי מעבדה או במהלך הסמסטר.

במחקרים קודמים התקבלו תוצאות סותרות בנוגע להשתתפות סטודנטים בשיעורים מקוונים לעומת שיעורים המתקיימים פנים-אל-פנים: יש מחקרים המצביעים על הבדלים משמעותיים בעושר האינטראקציות המתקיימות בשיעורים פנים-אל-פנים, לעומת שיעורים מקוונים (Livny & Yair, 2014). לעומת זאת, במחקרים אחרים (Setlock, 2007), וגם במחקר המתואר כאן, לא נמצאו הבדלים בהשתתפות הסטודנטים בשיעורים המתקיימים פנים-אל-פנים או באינטראקציות תלויות-טכנולוגיה שונות. העובדה שבמחקר זה אפשר היה לבודד את המשתנה הטכנולוגי, ולבדוק בתנאי מעבדה שיעורים בטכנולוגיות שונות, יכולה אולי לחזק את הממצא שלפיו לערוצי תקשורת (פנים-אל-פנים, חד-כיוונית או דו-כיוונית) כנראה אין השפעה משמעותית על השתתפות הסטודנטים.

לעומת היעדר ההשפעה של הטכנולוגיה, בהתאם להשערת המחקר השנייה, לאינטראקציות הוראה-למידה הייתה השפעה משמעותית על שיעור ההשתתפות. שיעור ההשתתפות של הסטודנטים היה גבוה יותר באינטראקציות מרצה-סטודנטים

⁴ לעיון בחישובים סטטיסטיים מלאים (כמו סטיית תקן, מובהקות) מומלץ לפנות למאמר המקורי.

הפרדוקס בין תשומת לב ומוטיבציה לבין היכולת להבין

טכנולוגיות תקשורת שונות נבדלות זו מזו בדמיון שלהן לתקשורת בין אנשים במציאות. כך למשל, טכנולוגיות כמו וטסאפ רחוקות יחסית מתקשורת פנים-אל-פנים (אלא אם משתמשים בווטסאפ בצורה פחות נפוצה - לשיחות וידיאו); ואילו טכנולוגיית Zoom לשיחות וידיאו מדמה טוב יותר שיחה פנים-אל-פנים. תכונה זאת של טכנולוגיות תקשורת מכונה נוכחות חברתית. בתחום הפסיכולוגיה הארגונית מקובל לחשוב שטכנולוגיות עם נוכחות חברתית גבוהה, המדמות היטב תקשורת פנים-אל-פנים, אמורות לעודד ביצועים והבנה של משימות ותכנים מורכבים. בתנאי, כמובן, שלמקבלי המשימות יש מוטיבציה לכך.

אבל יש חוקרים מתחום הפסיכולוגיה הארגונית (Robert & Dennis, 2005) שמציעים אחרת. נתאר מצב שבו מנהל עבודה מעוניין באמצעות פגישה בטכנולוגיית Zoom לדון בנושא מורכב ולקבל החלטה בעניינו. פגישה כזאת יוצרת מחויבות גבוהה של הנוכחים (משום שהם נוכחים ומחויבים לעסוק בעניין), אבל אין להם אפשרות להבין את העניין לעומק. לכך דרוש להם זמן וריכוז המאפשרים לקרוא ולהעמיק. כתוצאה מכך חלים בפגישה תהליכי עיבוד שטחיים, כמו נטייה לדחות את ההחלטה, או להיעזר ברמזים שטחיים (כמו מי הציע את ההצעה) כדי לגבש דעה בעניין. הבנה מעמיקה הייתה יכולה להתרחש אילו המנהל היה שולח לכולם את החומר לעיון בזמן החופשי. אלא שאז לא הייתה מחויבות של העובדים לעסוק בו. לטענת רוברט ודניס, סביבה שיש בה נוכחות חברתית יוצרת מחויבות גבוהה יותר ומוטיבציה גבוהה יותר של מקבל המסר להבין אותו, אבל אינה מעודדת תהליכים של עיבוד מידע מעמיק והבנה. לעומת זאת, סביבה שבה הנוכחות החברתית נמוכה מעודדת תהליכי הבנה ועיבוד מידע עמוקים. במונחים של פסיכולוגיה ארגונית, קיים פרדוקס: אמצעי תקשורת שבהם הנוכחות החברתית גבוהה מעודדים מוטיבציה ומחויבות לעסוק במסר המועבר, אבל אינם מתאימים לעיבוד מעמיק והבנה; ואילו אמצעי תקשורת שבהם הנוכחות החברתית נמוכה מעודדים הבנה מעמיקה של המסר, אבל למקבלי המסר יש פחות מחויבות לכך.

ובהקבלה לתלמידים והוראה מרחוק: הוראה-למידה בטכנולוגיית Zoom מתאפיינת בנוכחות חברתית גבוהה, יחסית, המייצרת מצד אחד מחויבות של התלמידים (מבחינת נוכחות בשיעור), אבל מצד שני אינה מעודדת תהליכי הבנה מעמיקים. לעומת זאת, משימות מתוקשבות שנשלחו לתלמידים לביצוע בזמן החופשי יוצרות הזדמנות להבין ולעבד את הנלמד לעומק, אבל מחויבות התלמידים לעסוק בהן היא נמוכה מפני שהן א-סינכרוניות.

אחד הפתרונות המוצעים לפרדוקס בפסיכולוגיה ארגונית הוא להשתמש באמצעי תקשורת שונים כדי להעביר את המסר בצורה טובה יותר: מנהל העבודה יכול לשלוח לעובדים את החומר לפני הפגישה, ולקיים גם פגישת Zoom בעניין שבה יציגו חלקים ממנו. המונח המתאים מתחום ההוראה עשוי להיות כיתה הפוכה. בהתאם לכך, אכן נמצא ששימוש בכיתה הפוכה בלמידה מקוונת משפר את הישגי התלמידים (González-Gómez et al., 2016).

מטרת המחקר המתואר כאן הייתה לבחון את האינטראקציות תלויות-הטכנולוגיות ואינטראקציות ההוראה-למידה והשפעתן על מידת ההשתתפות של סטודנטים בשיעור מקוון סינכרוני

וסטודנט-סטודנט. ככלל, ללא עידוד, סטודנטים נטו להישאר פסיביים ולא להפריע להרצאה באמצעות שאלות ספונטניות או שיחות ביניהם. לעומת זאת, שיעור ההשתתפות היה גבוה יותר כאשר המרצה פנה במפורש לסטודנטים ועודד אותם לשאול ולהגיב, אך לא חייב אותם לעשות זאת. תוצאות אלה מדגישות את תפקידו המרכזי של המרצה בעידוד פעילות של סטודנטים בתהליך הלמידה. בהתאם לכך, בספרות מדווח על רכיבים בדיון סינכרוני מקוון שתורמים במיוחד לעידוד ההשתתפות: התנהגות מעודדת של המרצה (McBrien et al., 2009); שימוש באסטרטגיות הוראה המעודדות אינטראקציה (Abrami et al., 2011); דיון (Dixon, 2012) ומשוב בונה מתמשך (Banna et al., 2015). הפעלת אסטרטגיות הוראה אלה עוזרת לסטודנטים להתגבר על הרתיעה מחשיפת חוסר ההבנה שלהם תוך כדי דיון, שהיא גורם מרכזי המונע את ההשתתפות באינטראקציות למידה (Schneider, 2015), ובייחוד בלמידה מקוונת. במהלך השיעורים שהתקיימו לאורך הסמסטר השתמש המרצה באינטראקציה נוספת המעודדת השתתפות, שבה הציגו הסטודנטים תוצרים שלהם (לדוגמה, מצגת, כרוז, מפת מושגים). אינטראקציה זאת עודדה אף היא שיעורי השתתפות גבוהים, אולי משום שנתנה לסטודנטים הזדמנות להוביל את השיעור וליצור אינטראקציה עם שאר הסטודנטים.



- Abrami, P.C., Bernard, R.M., Bures, E.M., Borokhovski, E. & Tamim, R.M. (2011): Interaction in distance education and online learning: Using evidence and theory to improve practice. *Journal of Computing in Higher Education* 23(2–3): 82–103.
- Amichai-Hamburger, Y. (2007). Personality, individual differences and internet use. In: A. Joinson, K.Y.A. McKenna, T. Postmes & U.D. Reips (Eds.). *Oxford handbook of internet psychology* (pp. 187–204). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Amichai-Hamburger, Y., Gazit, T., Bar-Ilan, J., Perez, O., Aharony, N., Bronstein, J. & Dyne, T.S. (2016): Psychological factors behind the lack of participation in online discussions. *Computers in Human Behavior* 55: 268–277.
- Banna, J., Lin, M.F.G., Stewart, M. & Fialkowski, M.K. (2015): Interaction matters: Strategies to promote engaged learning in an online introductory nutrition course. *Journal of Online Learning and Teaching* 11(2): 249–261.
- Bernard, R.M., Abrami, P.C., Borokhovski, E., Wade, C.A., Tamim, R.M., Surkes, M.A. & Bethel, E.C. (2009): A meta-analysis of three types of interaction treatments in distance education. *Review of Educational Research* 79(3): 1243–1289.
- Blau, I. & Shamir-Inbal, T. (2017): Re-designed flipped learning model in an academic course: The role of co-creation and co-regulation. *Computers & Education* 115: 69–81.
- Blau, I. & Shamir-Inbal, T. (2018). Digital technologies for promoting “student voice” and co-creating learning experience in an academic course. *Instructional Science* 46(2): 315–336.
- Brenton, S. (2015): Effective online teaching and learning. In: H. Fry, S. Ketteridge & S. Marshall (Eds.). *A handbook for teaching and learning in higher education: Enhancing academic practice* (pp. 139–151). London: Routledge.
- Dixson, M.D. (2012): Creating effective student engagement in online courses: What do students find engaging? *Journal of the Scholarship of Teaching and Learning* 10(2): 1–13.
- Giesbers, B., Rienties, B., Tempelaar, D. & Gijsselaers, W. (2013): Investigating the relations between motivation, tool use, participation, and performance in an e-learning course using web-videoconferencing. *Computers in Human Behavior* 29(1): 285–292.
- González-Gómez, D., Jeong, J.S., Rodríguez, D.A. & Cañada-Cañada, F. (2016): Performance and Perception in the Flipped Learning Model: An Initial Approach to Evaluate the Effectiveness of a New Teaching Methodology in a General Science Classroom. *Journal of Science and Education Technology* 25(3): 450–459.
- Kock, N. (2005): Media richness or media naturalness? The evolution of our biological communication apparatus and its influence on our behavior toward e-communication tools. *Professional Communication, IEEE Transactions on* 48(2): 117–130.
- Livny, E. & Yair, Y. (2014). Comparison of remote teaching styles employed during video-based teaching sessions and frontal classes, at the Open University of Israel. In: Y. Eshet-Alkalai, I. Blau, A. Caspi, N. Geri, Y. Kalman & V. Silber-Varod (Eds.). *Learning in the technological era* (pp. 77–10085). Ra’anana, Israel: The Open University of Israel (In Hebrew).
- McBrien, J.L., Cheng, R. & Jones, P. (2009). Virtual spaces: Employing a synchronous online classroom to facilitate student engagement in online learning. *The International Review of Research in Open and Distributed Learning* 10(3).
- McKenna, K.Y.A., Green, A.S. & Gleason, M.J. (2002): Relationship formation on the internet: What’s the big attraction? *Journal of Social Issues* 58: 9–32.
- Redpath, L. (2012): Confronting the bias against on-line learning in management education. *Academy of Management Learning & Education* 11(1): 125–140.
- Robert, L.P. & Dennis, A.R. (2005): Paradox of richness: A cognitive model of media choice. *IEEE Transactions on Professional Communication* 48(1): 10–21.
- Schneider, L. (2015). The effects of introversion and extroversion on whole-class discussion. *Studies in teaching 2015 Research Digest*, 109–114.
- Setlock, L.D., Quinones, P.A. & Fussell, S.R. (2007): Does culture interact with media richness? The effects of audio vs. video conferencing on Chinese and American dyads. 2007 40th annual Hawaii international conference on system sciences (HICSS) (pp. 13).IEEE.
- Sun, P.C. & Cheng, H.K. (2007): The design of instructional multimedia in e-learning: A media richness theory-based approach. *Computers & Education* 49(3): 662–676.
- Zheng, B. & Warschauer, M. (2015): Participation, interaction, and academic achievement in an online discussion environment. *Computers & Education* 84: 78–89.



מותר להוציא ניידים

אתרים ואפליקציות למגפת COVID19

[אתר משרד הבריאות על נתוני המגפה בארץ](#)



[אתר מכון דוידסון לחינוך: ידיעות מהימנות על המגפה, הפרכת ידיעות כוזבות](#)



[המלצות מכון דוידסון לחינוך על סיורים וירטואליים במוזאון טבע ומדע ברחבי העולם](#)



[מעקב אחר מדדי מגפת COVID19](#)

אתרים שהפכו למקור מידע מהימן על נתוני המגפה והתקדמותה



[כתב העת אקולוגיה וסביבה בגיליון מיוחד למגפת COVID19](#)

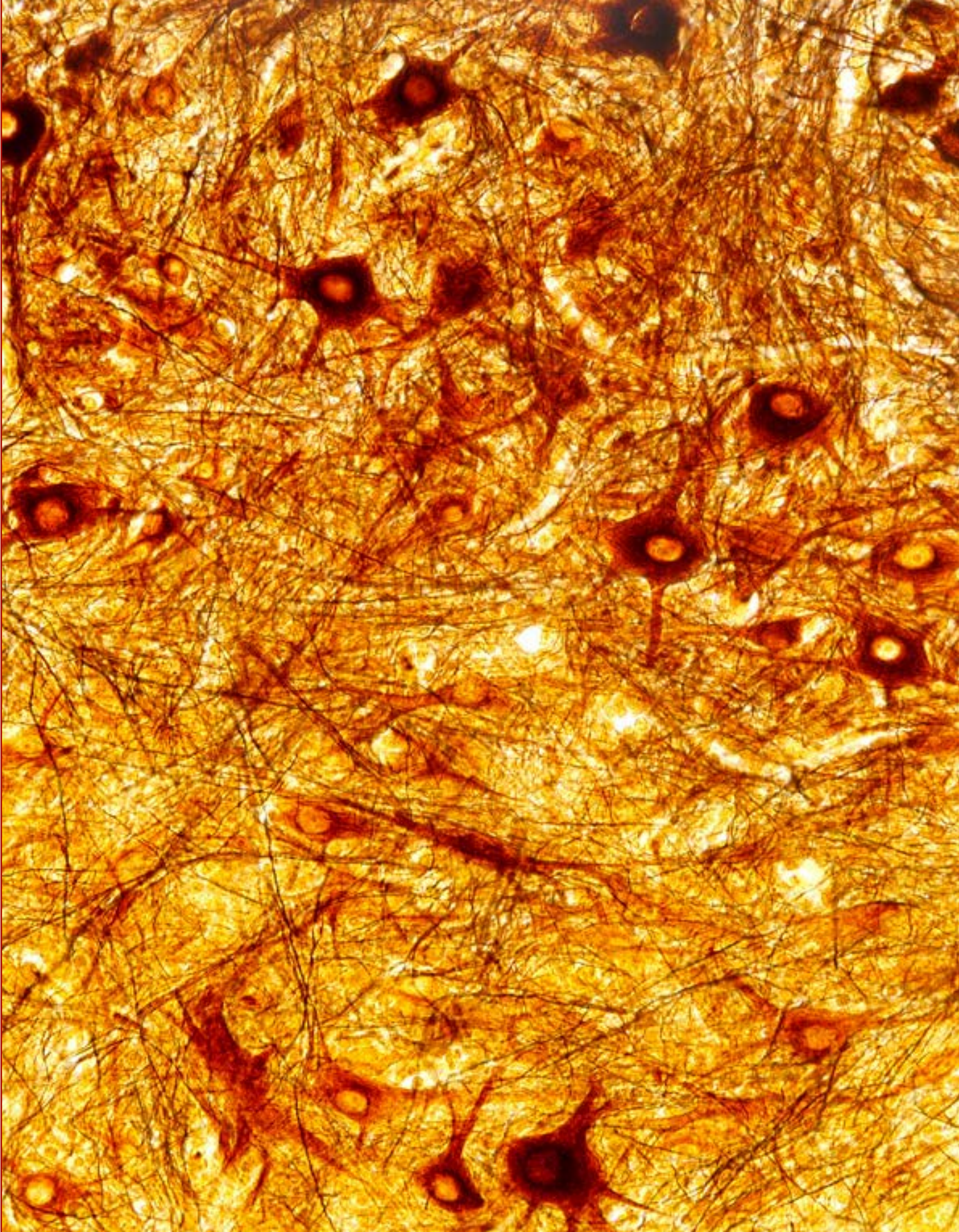
אקולוגיה וסביבה גיליון מיוחד למגפת COVID19



[פופסור אילת ברעם-צברי בהרצאה על ידיעות כזב \(fake news\)](#)

מה מאפיין ידיעות כזב ואיך לזהות אותן





הוראה מרחוק של מערכת העצבים:

יישום שיטות הוראה אפקטיביות

ד"ר מיכל דנין-קרסלמן¹

להסביר והשנייה, מוזרה, שקשה יותר להסבירה? בשיעור 2 שאלתי: "באילו פעילויות בגוף המוח אינו מעורב לדעתך? הסבר." התשובות החלו להתאסף עוד לפני תחילת השיעור ונתנו לי מושג על הידע הקודם של התלמידים ועל רעיונותיהם.

שאלוני Google forms²

זהו הכלי העיקרי שליווה את השיעורים הסינכרוניים. בשאלון שולבו שאלות סגורות לבדיקה מהירה במהלך השיעור, שנועדו לסכם תוכן חדש לאחר שיחה וצפייה בסרטונים ולצורך תרגול אישי. השאלון הוגדר כ"בוחן" על מנת לכלול מחוון לבדיקה עצמית של התשובות. לתלמידים ניתנה אפשרות להגשות חוזרות, וכך עוד במהלך השיעור יכולתי לאסוף נתונים מתשובות התלמידים לשאלות הסגורות. באמצעות הדואר האלקטרוני קיבלו התלמידים את הקישורים לטופס שמילאו, שמרו את עבודתם, ושיפרו אותה לפני הגשה לבדיקה.

הקלטת המורה

כחלק משגרת העבודה, בחרתי להקליט את עצמי מסבירה את החומר החדש שבשקופיות. את הסרטון (שהופק ב-Powerpoint והועלה אחר כך ל-Youtube) קישרתי לטופס הגוגל כמקור לתשובות.

במהלך השיעור הפרונטלי הרצתי את הסרטון של קולי, ומדי פעם הפסקתי להבהרות ולבדיקת הקשבה והבנה. בשני השיעורים המתוארים כאן הספקנו לסיים את סרטון המורה, אך בשיעורים מאוחרים יותר קרה שהשיעור הגיע לסיומו לפני השלמת העבודה, ואז הסרטון שימש את התלמידים להמשך עבודה עצמית.

חלוקה לקבוצות בזום

כלי שימושי מאוד היה חלוקת הכיתה לקבוצות קטנות באופן אוטומטי. במשך כ-10-15 דקות התלמידים התקדמו עם שאלות הגוגל או עם משימת החקר (בשיעור 2). עברתי מקבוצה לקבוצה כדי לעקוב אחר התקדמותם ולענות על שאלות שעלו. לפני סוף השיעור החזרתי את כל הקבוצות למליאה להחלפת רשמים ולסיכום.

חלק מובנה בתהליך היה לשאול את התלמידים מה נדרש להם לדעת על מנת לבנות הסבר רציף ומעמיק

השאיפה והצורך לחדש שיטות הוראה ולרענן את דרכי העבודה שלנו עם התלמידים קיימת מאז ומתמיד. אנחנו משתלמים, משתפים ומתנסים, ובהדרגה מאמצים כלים ושיטות חדשות ומתאימים אותן למטרות ההוראה.

הנהנה קרה, שתוך ימים ספורים ובלי התרעה, נדרשנו, מכורח "משבר הקורונה", לשנות בצורה חדה את דרכי העבודה שלנו, ולהעביר את השיעורים למדיום השיעור הסינכרוני. מייד עלו התלבטויות: איך לעקוב אחר התנהלות התלמידים במהלך השיעור? איך להפעיל את התלמידים? איך להנגיש את תוכן השיעור לתלמידים שמתקשים או שאינם נוכחים? איך לבדוק תוך כדי הוראה שהתלמידים עוקבים ומבינים? כמה שיעורי בית לתת, אם בכלל?

השבועות הראשונים של הלמידה מרחוק היו בבחינת קפיצה למים הקרים. אחר כך חופשת הפסח נתנה לי מרחב להתארגנות מחדש ולהמשך התהליך, הפעם עם קצת יותר ניסיון, שלי ושל התלמידים. ואכן, השיעורים המתוארים כאן היו הראשונים ביחידת הוראה בנושא מערכת העצבים. הם נכתבו אחרי חופשת הפסח, ומדגימים כלים שאימצתי ללמידה מרחוק וכן עקרונות פדגוגיים שאפשר ליישם כמעט בכל יחידת לימוד ביולוגיה, בלמידה מרחוק ופנים-אל-פנים. השיעורים התקיימו פעמיים בשבוע, שעה וחצי כל שיעור, בכיתה יו"ד, מגמת ביולוגיה (מורחב), שמנתה 19 תלמידים.

תכנון היחידה מרמת המערכת לרמת התא

כמו בנושאים אחרים בביולוגיה, אפשר ללמוד על מערכת העצבים מרמת המערכת (מבנה כללי של מערכת העצבים והמוח) לרמת התא (הבסיס התאי של הדחף העצבי), או להפך, ולכלל רצף ההצדקות שלו. כפי שמראה אזור 1, בחרתי להתחיל במערכת העצבים בכללותה ובמבנים עיקריים במוח, ורק אחר כך ללמוד על מבנה תאי העצב ותפקודם ועל פרטי ההולכה העצבית. בדרך זו יכולתי לבנות את ההבנה על מה שמוכר יותר לתלמידים כרקע מקדים, ובהמשך ליצור את התשתית להבנת חומר מפורט ומאתגר יותר של פרטי ההולכה העצבית.

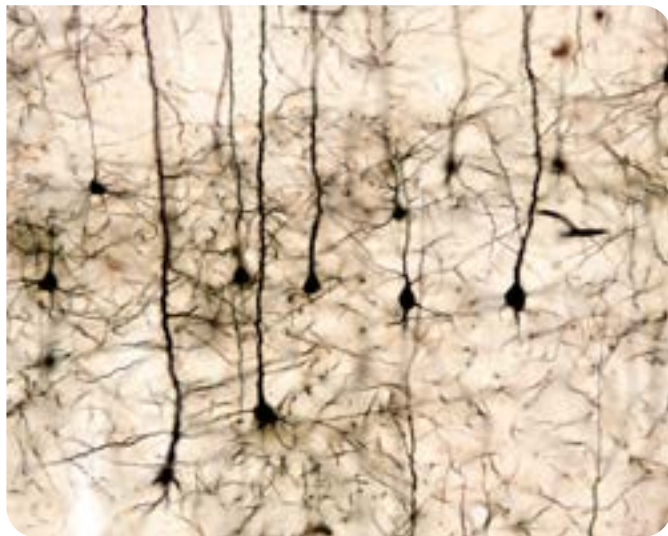
כלים שנבחרו להוראה מרחוק

שאלוני Padlet

זמן קצר לפני השיעור שלחתי לתלמידים בקבוצת הווטסאפ קישורים לשאלות פתיחה קצרות ב-Padlet, שנועדו לחבר את התלמידים לתוכן השיעור עוד מתחילתו. בשיעור 1 שאלתי: "מהן שתי פעולות של מערכת העצבים, האחת שאתה יודע

¹ ד"ר מיכל דנין-קרסלמן מלמדת כיתה יו"ד ביולוגיה מורחב באורט שפירא, תוכן בינתחומי להייטק, למדעים ולאומנויות. את מרבית ניסיונה בהוראת ביולוגיה צברה בהוראת כיתות יו"ד בבית ספר ציבורי בלוס אנג'לס.

² הסברים על טופס הגוגל לשיעור 1, "הקדמה למערכת העצבים". הסברים על טופס הגוגל לשיעור 2, "מבנה כללי של המוח".



לבנות הסבר רציף ומעמיק. בשיעורים המתקדמים יותר ביחידה, שאינם מפורטים כאן, שאלות אלה הובילו ללימוד על דחף עצבי ועל העברה סינפטית.

התפתחות ההסבר הרציף של התלמידים

בהסבר ההתחלתי, החושף את הידע הקודם של התלמידים, הם מזכירים מונחים כמו אותות או זרמים חשמליים ומידע (בלי להבין עדיין איך מידע זה נבנה ברמה תאית וחומרית), ומשתמשים בביטויים כמו "המוח פועל", "המוח מעבד", בלי להכיר בכך שהמוח הוא אוסף של תאים וחומרים.

דוגמאות להסברים ראשוניים של תלמידים (נכתבו בתחילת שיעור 1):

"המוח שולח אותות חשמליים דרך מערכת העצבים לאיברים בגוף. האותות החשמליים האלו גורמים לשרירים להתכווץ או להתרחב - בהתאם לתנועה שרוצים לעשות."

"הפעולה נעשית בעזרת העברת זרמים חשמליים ברשת בערכת העצבים הפרוסה בכל הגוף, מהאזור שנפגע עד למוח. הכאב משמש כהרעה לגוף ומזהיר בפני פגיעה יותר קשה, מערכת העצבים מעבירה את המידע על המתרחש למוח והמוח פועל בהתאם."

"מהרגע שאתה קולט משהו אז המידע צריך ללכת למוח בשביל שתוכל לעבד אותו משם אתה בוחר איך להגיב ואז המידע הזה חוזר לאן שצריך ללכת בשביל להגיב."

בשלב איסוף גרסאות הביניים החלו תלמידים להבין שעליהם לכלול מושגים שנלמדו בשיעור. לא כולם כתבו את הסבר הביניים באותו זמן, ולכן בחלק מההסברים נכללו רק סוגי תאי העצב, ובחלקם נכללו סוגי תאי העצב ואזורים במוח. התלמידים עדיין משתמשים במושגים מופשטים כמו "המוח חושב", "הגוף מחליט", "מעבירים כאב", "מעבירים מידע" וכדומה, בלי להבין שאפשר להחליפם בתיאורים ברמה תאית ומולקולרית.

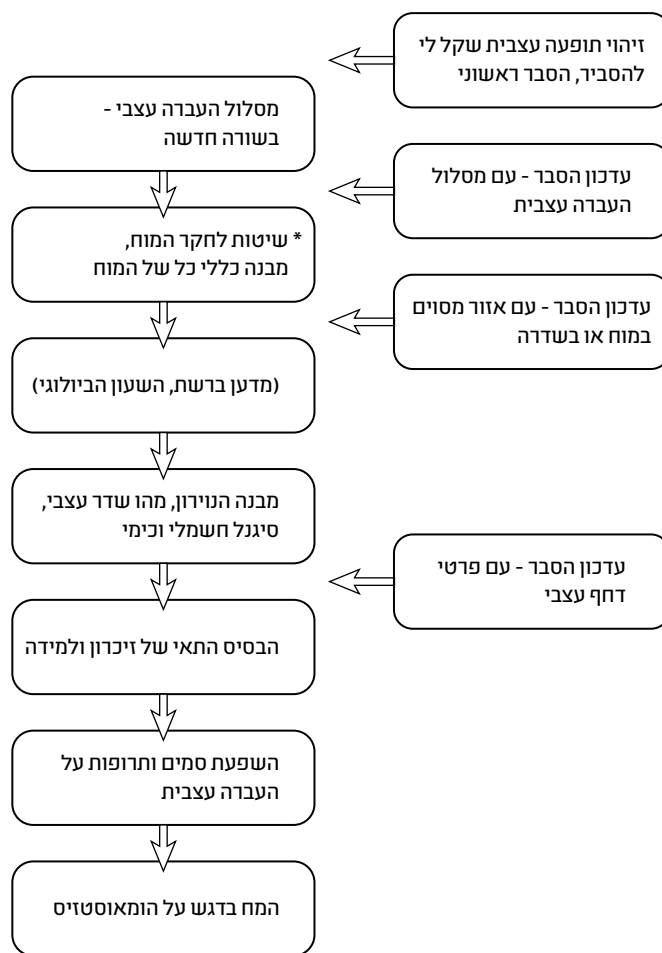
דוגמה לגרסאות ביניים של הסברים (נכתבו בסוף שיעור 1 או בשיעור 4):

"כשאנחנו מחליטים להזיז את היד, קורות הפעולות הבאות: המוח מעביר אות דרך העצבים המקשרים, שנמצאים במערכת העצבים המרכזית, אל מוח השדרה. משם האות מגיע לעצבים התנועתיים

תכנית על של היחידה:

תהליך בניית ההסבר הרציף

על ידי התלמידים:



* השיעורים המתוארים במאמר זה

איור 1: תוכנית היחידה

הובלת לימוד מבוסס-תופעה וכתביה רציפה

כפי שמראה תרשים הזרימה באיור 1, היחידה תוכננה כך שהתלמידים יוכלו להסביר ברצף ובצורה מפורטת את המנגנונים שבעזרתם מתרחשת פעולה עצבית המוכרת להם. המתואר כאן הוא הדגמה של לימוד מבוסס-תופעה ([phenomenon-based instruction](#)) שבו הצורך להסביר תופעה מעגנת ([Anchor Phenomenon](#)), שבמקרה זה הייתה פעולה עצבית פשוטה, מוליך את התלמיד דרך תכנים נבחרים וחשובים בנושא על פי תוכנית הלימודים. כוונה זו שוקפה לתלמידים עוד בשיעור הראשון, וכתובת ההסבר התחילה עוד לפני הלימוד של מושגים חדשים. בשלבים הבאים של הלימוד התבקשו התלמידים לבחון איך לשלב את ההבנות והמושגים החדשים ברצף ההסבר. למשל, בסוף שיעור 1, תלמידים הוסיפו להסבר שלהם את המושגים תא עצב תחושתית-מקשר ותא עצב תנועתי, וכן את החלוקה למערכת העצבים המרכזית ולמערכת העצבים ההיקפית. בסוף שיעור 2 נשאלו התלמידים אילו אזורים גדולים במוח או בשדרה מעורבים בפעולה העצבית הפשוטה שבחרו להסביר. חלק מובנה בתהליך היה לשאול אותם מה נדרש להם לדעת על מנת

שביד, שנמצאים במערכת העצבים ההיקפית. האות הזה גורם לשרירים לזוז, מה שגורם לתנועת היד."

"שהנהגה רואה את הילד קופץ לכביש אז תאי החישה שלו מעבירים את המידע למרכז הראייה במוח שנמצא בחלק האחורי של המוח הגדול ובמערכת המרכזית ואז הוא חושב מה הוא צריך לעשות (בעזרת תאים מקשרים). אחרי שמחליט שהוא צריך ללחוץ על הברקס אז הגוף שלו מחליט איזה שרירים הוא צריך להזיז ובאיזו צורה. אחרי שמחליט מה לעשות אז הוא מעביר את המידע לתאים התנועתיים שבמערכת ההיקפית שהולכים לאן שהם צריכים בשביל להזיז את הרגל ללחוץ על הברקס ולעצור את האוטו."

ההסברים הסופיים של התלמידים מדגימים כיצד אפשר וצריך לקשר ברציפות בין רמות הארגון השונות (איבר-תא-חומרים) על מנת להראות הבנה מעמיקה של משמעות המילים "מוח" ו"מידע" במערכת העצבים. הדוגמאות המובאות כאן נאספו מתלמידים בסוף היחידה (לאחר שיעור 6) כבדיקה מסכמת, אבל עם אפשרות לשיפורים. הסברים אלה קרובים דיים לתשובה המצופה (הוערכו בצינונים 85 ומעלה). לאורך ההסבר אין משמעות.

"רצון של אדם להזיז את ידו הימנית, יש פעילות של תאי עצב באונה השמאלית של המוח (שאחראית על הצד הימני של הגוף) שמתחילה לשלוח אות עצבי ממערכת העצבים המרכזית. האות הוא אפקט כניסה של נטרן חיובי ו"ביטול מטענים זמני" שמתקדם מהדנדרטי, לגרעין התא, ולאקסון עד לקצותיו. בנוסף, במרווח בין התאים השונים, הסינפסות, מועבר אות כימי."

"בתהליך, האות עובר בין תא עצב מקשר שנמצא במוח אל תא עצב מקשר שנמצא בעמוד השדרה (במערכת העצבים המרכזית), לתא עצב תנועתי (במערכת העצבים ההיקפית), על מנת שייגיע לשרירים ביד ימין ויגרום לתנועה בשרירים. בין כל אחד מהתאים הללו, בין תאי העצב השונים והשרירים, מתרחש התהליך הכימי הבא, ואסביר אותו בין תא עצב מקשר - התא הפרה סינפטי, לתא עצב תנועתי - הפוסט סינפטי."

פעילות חקר בשיעור המקוון: ניתוח של תוצאות סריקת PET

בשיעור 2, שדן במבנה הכללי של המוח, רציתי שהתלמידים יקבלו תחילה מושג על שיטות מחקר שהובילו למיפוי תפקודי של אזורים שונים במוח, עד רמת רזולוציה גבוהה, וזאת מבלי להתערב ולסכן את המוחות הנבדקים. אימצתי לצורך העניין פעילות שפותחה על ידי [אגף החינוך של ארגון ה-NSF](#)³ ובה תלמידים מתבוננים באוסף תמונות ממוחשבות של תוצאות סריקת PET במוח של אדם ער המבצע שש פעולות שונות. אחת מהסריקות נערכה כשהאדם במנוחה. כל שעל התלמידים לעשות הוא לזהות אזורים "אדומים" (המייצגים צריכת גלוקוז גבוהה) בפעילות מסוימת ואזורים שאינם אדומים במצב של מנוחה ולציין את מיקומם במוח. התלמידים הודרכו לתאר את מיקום האזורים הפעילים בציר הגובה (כלומר לשייך את מיקומם לאחד מארבעת החתכים האופטיים) ובמישור האופקי (ימין, שמאל קדימה, אחורה, מרכז). לבסוף התבקשו התלמידים לשער אילו פעולות האדם הנבדק עשה, בהתאם למיקום הפעילות המוגברת.

הפעלה זאת, שנמשכה כ-25 דקות, נעשתה בקבוצות קטנות באפליקציית זום. התלמידים חולקו באופן אוטומטי לקבוצות אקראיות ובהן שלושה עד ארבעה תלמידים. במהלך התרגיל עברתי מקבוצה לקבוצה כדי לברר אם ההוראות ברורות וללמוד איך התלמידים מתמודדים עם פענוח הסריקות.

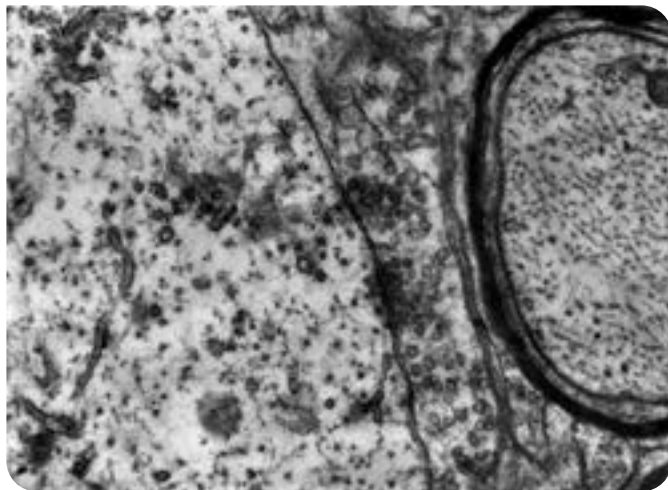
בגרסה הכתובה של התרגיל, התלמידים העבירו את מבטם הלך ושוב בין כל סדרת תמונות לסדרה של מצב המנוחה. לעומת זאת, בגרסה האלקטרונית, בשלב הארגון מחדש של התמונות, התלמידים דפדפו הלך ושוב בין השקופיות בגוגל ואיתרו את ההבדלים ביתר קלות. גם הגשת התשובות הייתה שונה בין הגרסה הכתובה לבין זו האלקטרונית, כאשר באחרונה תלמידים יכלו לשתף פעולה באמצעות מסמך משותף, או בשיעור זום - באמצעות שיתוף מסך של אחד התלמידים ומענה על השאלות תוך כדי דיון בקבוצה. בעל המסמך הגיש אותו בדרכים שנקבעו מראש על ידי המורה. נוסף לכך את השימוש בטופס הגוגל, שדרכו קיבלו התלמידים גישה נוחה לכל רכיבי המטלה ויכלו להשתמש בהם לנוחותם על מנת להתמצא בחומרים ובהנחיות ולסיים את עבודתם במסגרת זמן השיעור.

המעקב אחר העבודה בקבוצות אפשר לי להתאים את ההוראה לבעיות שבהן נתקלו התלמידים. לדוגמה, קבוצה אחת התקשתה לנחש מה הנבדק עשה בכל סריקה. בעקבות הקושי הוספתי שקופית עם פעולות בתפזורת להתאמה. קבוצה שנייה לא זיהתה שגם במנוחה יש אזורים שסומנו באדום, עדות לפעילות מוחית ערה במנוחה. נקודה זאת הובהרה אחר כך במליאה.

בסיום השיעור ניתנה לתלמידים שאלת משוB דרך Padlet, ולהלן כמה דוגמאות לתשובותיהם:

"השיעור היה נחמד. אני אישית פחות אוהב את השיטה של הניחוש ואז התשובות. (מעדיף הבאת החומר ותרגול), אך זאת הייתה התנסות מעניינת ומיוחדת."

"היה מאוד נחמד לנתח תמונות של המוח, כי אפשר היה לראות ממש את החלקים במוח שפועלים בעקבות כל פעולה. [אני רוצה לדעת] כיצד מבנה של אזור במוח משפיע על תפקודו."



³ National Institution of Health; ארגון הבריאות הלאומי של ארצות הברית.

זמן קצר לפני השיעור שלחתי לתלמידים בקבוצת הווטסאפ קישורים לשאלות פתיחה קצרות ב-Padlet, שנועדו לחבר את התלמידים לתוכן השיעור עוד מתחילתו

לתשומת לב בפני עצמו ואינני מתיימרת להדגימו במלואו במאמר זה. אבל בבניית טופסי הגוגל המוצגים לכם כאן שאפתי ליישם את השיטה לפחות באופן חלקי. טבלה 1 מדגימה את היישום של המתכון בשני השיעורים המתוארים כאן:

לטופסי הגוגל היה תפקיד מרכזי בשמירה על מיקוד בשיעור. תלמידים שמו לב שגם אם לא סיימו את תוכנית השיעור, למשל בשל דיון שהתארך מעבר למתוכנן, או שהתלמיד עצמו נאלץ להתנתק מהשיעור טרם סיומו או נתקל בשאלות שדרשו זמן רב יותר, טופס הגוגל נשאר לרשות התלמידים גם אחרי השיעור. יתרה מזו, אם תלמיד הגיש את הטופס ורצה בהמשך לשפר את תשובותיו, הוא היה יכול לעשות זאת בלי הגבלה. מבחינת המורה, טופס הגוגל הפתוח (עם אפשרות לערוך ולהגיש מחדש) אפשר לכוון את התלמידים להשיב לשאלות סגורות ולגלול ישר לכפתור ההגשה. כך יכולנו לאסוף תשובות כיתתיות בזמן אמת, ובה בעת, לאפשר לתלמידים לחזור לטופס להמשך עבודתם.

השוואה של למידה מרחוק ולמידה פנים-אל-פנים, באמצעות הוראה מונחית-תופעה

היתרון של הוראה מונחית-תופעה הוא בהגברת הרלבנטיות של התכנים לחיי התלמיד ויצירת חוץ מקשר בין נושאי הלימוד, שיכולים להתפס, בשוגג, כמנותקים זה מזה. יתרון זה נכון בלמידה מרחוק ובלמידה פנים-אל-פנים כאחת.

שיטת ההוראה מונחית-תופעה המודגמת כאן אינה תלויה בהוראה פנים-אל-פנים ואינה מופרעת או משופרת בהוראה מרחוק. אבל תהליך הכתיבה של ההסבר לתופעה המנחה הוקל במידה מסוימת עם הזמינות של מחשבים אישיים לכלל התלמידים⁴. כך הלמידה מרחוק חידדה באופן עקיף את החשיבות של שיתוף ושיפור עבודה על מסמכים תוך כדי השיעור.

טופסי גוגל ככלי להוראה אפקטיבית מרחוק ופנים-אל-פנים

השימוש שלי בטופסי גוגל ביחידה של מערכת העצבים נעשה בהשראת מפגשים של ["החופש ללמד"](#). מטרת ארגון זה לשפר את איכות ההוראה, תוך הפחתת השחיקה של המורים. בהתבסס על מחקרים רבים במדעי החינוך, צוות "החופש ללמד" פיתח "מתכון", מעין עקרונות מנחים לתכנון שיעור מהנה ואפקטיבי.

בתקופת הקורונה התרחבה היוזמה גם לתמיכה באימוץ טכנולוגיות מתקשורת, כמו בניית טופסי גוגל, שיסייעו בתכנון וביצוע של שיעורים סינכרוניים, בתקווה להרגיל את התלמידים ללמידה עצמאית במהלך השיעורים וביניהם. המתכון ראוי

שלב במתכון	הסבר	הדגמה בשיעור 1	הדגמה בשיעור 2
הצתה	שלב שמכניס את התלמיד לשיעור ולא רק לכיתה. מזמין את התלמידים לקשב, ללמידה	שאלת פדלט: שתי דוגמאות לתופעות עצביות, קלה להסבר וקשה להסבר	שאלות קצרות - האם המוח מעורב או לא?
התנסות	שלב זה נותן לתלמידים אפשרות "לחמם מנועים", מזמין להתנסות בלמידה עצמית	כתיבת הסבר ראשוני	פעילות פענוח הדמיות PET
המשגה	שלב קצר וממוקד, נותן כלים חיוניים להבנת הנושא	הרצאה מוקלטת על מערכת העצבים ועל מסלול ההולכה העצבית	הרצאה מוקלטת על מבני מוח עיקריים
תרגול	בדיקה ומשוב מיידי להבנת הנושא	שאלות סגורות במצגת ובטופס הגוגל	שאלות סגורות במצגת ובטופס הגוגל
ביצוע	"צעד אחד קדימה" בהבנת הנושא, יישום החומר הנלמד, מעורר חשיבה מסדר גבוה	חזרה להסבר הראשוני, תוך שילוב של רכיבי המסלול העצבי בהסבר.	המשך עדכון כתיבה, נדחה לשיעור הבא
השקטה	איסוף השיעור, חשיבה על התהליך שעברו, "מה התחדש לי בשיעור"		שאלות משוב ב-Padlet

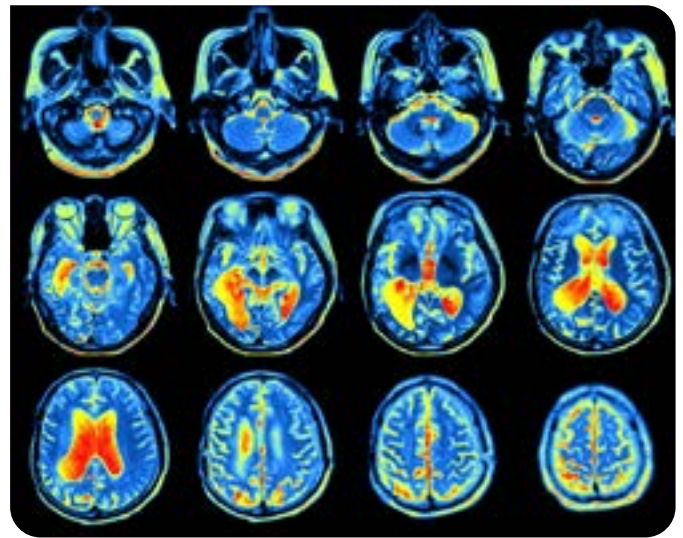
טבלה 1: הדגמה של רכיבי המתכון לשיעור אפקטיבי בשני השיעורים הראשונים על מערכת העצבים

⁴ מחשבים יכולים להיות זמינים לתלמידים במהלך יום הלימודים גם בלמידה פנים-אל-פנים, אם כי זאת שאלה של תקציב.

השיעורים המתוארים כאן עסקו בנושא מערכת העצבים, ומדגימים כלים שאימצתי ללמידה מרחוק וכן עקרונות פדגוגיים שאפשר ליישם כמעט בכל יחידת לימוד בביוולוגיה, בלמידה מרחוק ופנים-אל-פנים

למידה מרחוק ולמידה פנים-אל-פנים: השוואה כללית

מה עדיף, למידה מרחוק או למידה פנים-אל-פנים? התשובה אינה חד-משמעית; אבל ההכרה באתגרים והיתרונות של ההוראה מרחוק (טבלה 2) יכולה לעזור לנו להגדיר לעצמנו יעדים פדגוגיים ודידקטיים שלפני משבר הקורונה לא היו חלק מהשיחה.



טופס הגוגל כתבנית לימוד מוכנה מראש יצר שקיפות לתלמידים לגבי תוכנית השיעור ומטרותיו. הכנת הטופס כיוונה גם אותי, המורה, להבהיר את מטרותיי ואת הכלים שבהם אשתמש כדי להשיגם. תרמה לכך גם ההקלטה של קולי המלווה את השקופיות עם החומר החדש. לאחר ההגשה, התשובות שנאספו תרמו לעיצוב השיעור הבא.

האם שיטת טופסי הגוגל ישימה גם בהוראה פנים-אל-פנים? החזרה לבית הספר זימנה עבורי הזדמנות לנסות את השימוש בטופס גוגל גם בלמידה פרונטלית. השיעור השישי בנושא הולכה סינפטית "זכה" להיות השיעור הראשון בכיתה. מתוך כוונה לשמור על עקביות בסגנון ההוראה במהלך היחידה, הכנתי את השיעור בנושא המעבר הסינפטי לפי אותו פורמט של טופס גוגל המייצג את רצף כל השיעור. השיחה שניהלנו במפגש הראשון התארכה, והשאירה לנו זמן מוגבל להשלמת השיעור. הסברנו את המעבר הסינפטי באמצעות תרגיל בדפי עבודה, ואת טופס הגוגל השארתי לתלמידים להשלים לבד. בשיעור הבא, שבו סיכמנו את החומר לצורך בניית הסבר מסכם לתופעה העצבית, מרבית התלמידים הפגינו שליטה בחומר, כולל המעבר הסינפטי, אבל התלוננו שטופסי הגוגל הפכו לארוכים ומייגעים.

לאור היתרונות שהוזכרו למעלה אני מסיקה שאפשר וכדאי לשלב טופסי גוגל במהלך שיעורים בכיתה, אך יש לקצר את הטופס על מנת לאפשר לתלמידים לסיימו ולהגישו במהלך השיעור. את ריכוז כלל חומרי השיעור אפשר להעביר מטופס הגוגל לאתר של הקורס או למערכת ניהול למידה כמו משו"ב או מודל.

מעבר לפיתוח כלים טכנולוגיים שמנגישים את החומר, קידום הלמידה העצמית יתאפשר, לדעתי, על ידי הגדלת מעורבות התלמידים בהגדרת מטרות הלמידה, ועידודם להמשיך ולשפר את ביצועיהם עד להשגה שלמה של מטרות הלמידה.

ההסברים הסופיים של התלמידים מדגימים כיצד אפשר וצריך לקשר ברציפות בין רמות הארגון השונות (איבר-תא-חומרים)

יתרונות לימוד מרחוק	אתגרים בלימוד מרחוק
לוח זמנים גמיש יותר מהוראה בבית ספר	קצרים אפשריים בתקשורת, במיוחד כשמצלמות סגורות
פיתוח עצמאות בלמידה	תלות בטכנולוגיה, שלא תמיד עובדת
גישה ישירה לחומרים מקודדים	הסתת תשומת לב על ידי התנהלות בבית
גישה למחשב אישי	קשיים בעבודה שיתופית
אפשרויות רבות יותר להוראה פרטנית	מיומנות דיגיטלית מוגבלת של תלמידים

טבלה 2: אתגרים ויתרונות של למידה מרחוק

האם אפשר ליישם כל שיעור ביוולוגיה בכיתה בהוראה מרחוק? לדעתי, קשה למצוא שיעור שאי אפשר להעבירו במפגשים סינכרוניים, למעט מעבדה "רטובה". במאמר זה הדגמתי מספר רכיבים של שיעורי ביוולוגיה שאפשר ליישם בשיעור סינכרוני; ביניהם הוראה מבוססת-תופעה, פיתוח כתיבה לצורך הבנה (הסבר לתופעה עצבית פשוטה), תרגילי חקר וניתוח נתונים (כמו תרגיל פענוח ה-PET), דיונים קבוצתיים (כמו ניתוח ביקורתי של הסברים בשלבי הכנה) ובדיקת הבנה ברמה אישית, קבוצתית וכיתתית (דרך שאלוני פדלט ושאלות סגורות בטופסי גוגל).

עם החזרה להוראה פנים-אל-פנים אחרי סגר הקורונה אני מזכירה לעצמי ולתלמידיי לבחון את המיומנויות שרכשנו תחת אילוץ הלמידה מרחוק, ולקבל מהן השראה להמשיך התפתחותנו כלומדים וכמלמדים.

תודות

אני רוצה להודות מקרב לב לזלטה דשבסקי ולדינה בר-טוב על תמיכתן לאורך תהליך הפיתוח של היחידה ועל קריאת המאמר לפני שליחתו לפרסום.



זום רחב על אקולוגיה

רצף שיעורים לפיתוח תפיסה רחבה באקולוגיה

יובל חדר, תיכון ברנקו וייס מיתרים, מיתר

יתרון גדול אחר לעבודה בתוכנה היה הקלטת השיעור כאשר התלמידים אינם משתתפים עם מצלמה. השיעור במלואו, לרבות כל התשובות לשאלות שעלו במהלכו, נשלח לתלמידים, כך שהם יכולים לצפות בו שוב ושוב על מנת לחזור ולתרגל את החומר הנלמד לפני בחינת הבגרות.

רצף השיעורים כלל חמישה שיעורים כפולים. תת-הנושאים באקולוגיה שבהם עסקה המצגת היו:

- יחסי גומלין מכל הסוגים
- התאמות: מורפולוגית, התנהגותית, פיזיולוגית/ביוכימית
- גורמים ביוטיים ואביוטיים: מהם וכיצד יצורים מותאמים להם?
- ברירה טבעית ואבולוציה: שינויים כתוצאה מלחץ תנאי הסביבה; שונות והתאמות
- שרשרת מזון ומארג מזון: מעבר אנרגייה/מזון; כיוון חץ=כיוון מעבר האנרגייה / המזון פירמידת ביומסה-חומר יבש, בזוז אנרגייה

לקראת רצף השיעורים בנושא האקולוגיה הכנתי מצגת ראשונית ובסיסית של כעשרה שקפים.

כל שקף במצגת הבסיסית קיבל מספר סידורי שהתייחס לסוג יחסי גומלין מסוים (איור 1 א). בהמשך השיעורים הוספתי תכנים שנלמדו לכל שקף (איור 1, ב-ד). בכל שיעור כפול נלמד היבט אחד, ובכל שיעור נוסף לאותו שקף, ולכל השקפים במצגת, עוד מידע שנלמד.

מניסיוני בהוראת הנושא אקולוגיה, לרוב, התלמידים לומדים כל תת-נושא לגופו, יוצרים מידור ואינם רואים את התמונה השלמה והכוללת.

מכאן שלסיכום נושא האקולוגיה החלטתי ליצור רצף שיעורים המבוססים על מצגת שנבנית יחד עם התלמידים. בניית המצגת עם התלמידים מאפשרת להם להבין שאקולוגיה היא מקצוע שנבנה מנקודת מבטו של האקולוג/החוקר: התופעות נצפות, ניתנים להן הסברים ומתפתחות תיאוריות שניתן להן תוקף כוללני לאחר צפייה בתופעות החוזרות על עצמן. לאחר למידת הנושא בפעם הראשונה והתבוננות בתמונות כחוקרים, הבניית הידע מתוך תופעות כגון אלה מסייעת, לדעתי, לבנות ראיית עולם רחבה ותפיסה של ידע אקולוגי עמוק ואישי.

בעקבות אילוצי מגפת הקורונה התגלה לי אוצר כשהעברתי את רצף השיעורים שפיתחתי באמצעות טכנולוגיית זום. לשיעורי הזום המקוונים היו יתרונות רבים, מבחינת: התלמידים לומדים בקצב אחיד, אפשר לעקוב אחר כל תשובה או עבודה שתלמידים מגישים, בלי התרוצצות בכיתה. נוסף על כך, הייתה לי אפשרות לעקוב באופן מיידי אחר ההבנה של התלמידים את הנושא, מכיוון שביקשתי מהם לכתוב לי באופן ישיר בווטסאפ או בציאט תשובה לכל שאלה שנשאלת במהלך השיעור. לאחר שכל התלמידים ענו בחרתי מדגם מייצג ועברתי עם התלמידים על התשובות. בדרך זאת כולם ראו יחד מהן התשובות הנכונות. בדקתי אם יש תשובה שגויה, ואז, ללא התייחסות לתלמיד מסוים, רשמתי את הקושי במצגת באמצעות שיתוף מסך, ושוחחנו על הסיבה לטעות.



איור 1: התכנים שנוספו בכל שיעור לתמונות במצגת הבסיסית

חשוב שנהיה פתוחים להעמיד את תהליך החוויה האישית שתלמידים עוברים מעל הצורך לבצע רק שיעורים פרונטליים

השיעורים היה מארג מזון ושרשרת מזון. במהלך השיעורים השונים למדו התלמידים להכיר לעומק אורגניזמים, את התאמותיהם ואת מזונם. על סמך היכרות זו התבקשו התלמידים, בסיום התהליך, ליצור עם מספר אורגניזמים מהשקף (ומעט נוספים) שלוש שרשראות מזון ומארג מזון ובהמשך לבנות על סמך זאת פירמידת ביומסה.

בסיום תהליך הלמידה המשותף קיבלו התלמידים משימות שפיתחתי בנושאים שעל סדר היום בתקשורת ובעיתונות המדעית העכשווית (ראו מסגרת). לאחר שהתלמידים שלחו את תשובותיהם למשימות אלה הם קיבלו את התשובות הנכונות ויכלו להשוותן לתשובותיהם בשיעורים. נוסף על כך נערך בזום דיון בתשובות ובתפיסות שגויות (בעילום שם), כמו שהוזכר לעיל.

בסיום רצף השיעורים נשאלו התלמידים שלוש שאלות משוב לגבי אופן הלמידה של הנושא בזום: האם הנושא באופן כללי הובן או לא, האם שיטת ההוראה נראית להם טובה או לא, והאם לאמץ את השיטה גם אחרי שגרה. המענה למשוב בסיום השיעורים הראה ש-90% מהתלמידים ראו בשיעור הצלחה גדולה. לעומת זאת, כ-10% מהתלמידים התקשו לבצע את המשימות עם כל הכיתה, וביקשו שיעור פרטני בצורה מקוונת על מנת לעבד את הנושא בלי להרגיש שאינם עומדים בקצב של הכיתה.

כלומר, היתרונות שהתגלו לי נראו כך גם בעיני התלמידים, אך עם זאת יש תלמידים הזקוקים ליחס אישי ולעיבוד ארוך יותר לפני יישום טכנולוגיות ושילובן בשיעורים. מענה מיידי ועבודה אונליין אינם יתרון בעבור כלל התלמידים, ויש צורך לשים לב ולבדוק לפני סיום התהליך אם יש תלמידים שאינם מסוגלים ללמוד בדרך זו.

נוסף על כך, אופן למידה מסוג זה מצריך תרגול. אין לי ספק שהניסיון שהתגלה בתקופת מחלת הקורונה נתן דחיפה לשילוב יעיל יותר של טכנולוגיות, וזאת בתנאי שנהיה פתוחים להעמיד את תהליך החוויה האישית שתלמידים עוברים מעל הצורך לבצע רק שיעורים פרונטליים. הדבר חשוב ביתר שאת עבור הוראת אקולוגיה, מפני שהנושא מתיימר להיות נושא של שטח, שנלמד מחוץ לכיתה, אך, לצערנו, בפועל כבר לא נלמד כך, מסיבות שונות.

משימות לתלמידים

במהלך השיעורים ניתנו לתלמידים באיור 2 לדוגמה, נראית המשימה העוסקת בגורמים אביוטיים ובהתאמות אליהם. לתלמידים (26 במספר) חולקו בצורה אקראית מספרים המתייחסים לתמונות בשקף. כל קבוצת תלמידים עסקה בתמונה אחרת, והתבקשה לציין התאמה לגורם ביוטי אחד ולגורם אביוטי אחד (לתלמידים ניתן זמן לעשות זאת בכל האמצעים העומדים לרשותם בביתם. הם יכלו להיעזר בחומר פתוח לפנייהם או לפתוח חיפוש במחשב). כמו כן, התבקשו הקבוצות לציין התאמה המאפשרת ליצור לשרוד בסביבתו ולהסביר כיצד התאמה זאת מאפשרת לו לשרוד. לאחר מכן כל קבוצה דיווחה על הפעילות ועל התשובות בפני כל הכיתה, בזום.



איור 2: משימה בנושא גורמים אביוטיים והתאמות

אבלוציה וברירה טבעית היו הנושא הבא ברצף השיעורים המסכמים. כל תלמיד בחר אורגניזם אחד מבין 26 האורגניזמים המופיעים בשקף (איור 3); חלקם בולטים וחלקם סמויים (יש למצוא אותם) וענה על המשימות. התלמידים שלחו את תשובותיהם בכל אמצעי מקוון שבחרו, ואלה נבדקו על ידי.



איור 3: משימה בנושא אבלוציה וברירה טבעית

שאלות לתרגול

למינום חמישה מהמגמות הלשוניות באקולוגיה:

קוטב



חוף ים
טרופי



מערה חמה דרקעית



שאלה 4

התבוננו בתמונת שלפניכם

משימה:

- בחורו שתיים מהתמונות שלפניכם
- תארו את בית הגידול, את היצר הריבוי ואת האורגניזמים הנורמליים האביוטיים והביוטיים בכל תמונה (גם אלה שאינם נראים לעין)
- צינו לפחות שתי התאמות מסוגים שונים של היצר לכל אחת מהסביבות אלה והסבירו כיצד ההתאמות שנייתם מאפשרות לו להתמודד עם הגורמים בבית הגידול
- צינו לפחות גורם מגביל אחד בכל סביבה. הסבירו כיצד הגורם המגביל משפיע בכל סביבה ומדוע.

תשובות אפשריות

1. דוב בקוטב

א. הדוב חי בבית גידול קפוא. קרח עליו הוא נח וצד חיות יבשתיות, מים בהם הוא תופס חיות ימיות או חיות יבשתיות שוחות (כלבי ים, אריות ים ועוד). הקרח כמובן קפוא (טמפרטורות מתחת לאפס מעלות צלסיוס), האוויר קר מאוד, מים קרים מאוד (טמפרטורת המים קרובה ל- מעלות צלסיוס).

ב. התאמה מורפולוגית - שכבת שומן עבה, פרווה מיוחדת ומבודדת - כך חום הגוף יישמר בטמפרטורות בטווח הרצוי וההומיאוסטטי.

התאמה התנהגותית - הדוב צולל למים ועולה לפני הקרח כשהוא מתעייף, ישן שנת חורף כשאינן מזון והים קופא.

התאמה פיזיולוגית/ביוכימית - מוריד קצב חילוף חומרים למספר חודשים ולא מאבד אנרגיה בנשימה תאית כשאינן צורך.

ג. גורם מגביל הוא גורם/משאב אשר מחסור בו יגביל את האורגניזם במאפייני החיים. הגורם המגביל עבור דוב הקוטב הוא מזון/אנרגיה בעונת החורף.

שנת חורף היא התמודדות באמצעות התחמקות מהגורם המגביל בעונת החורף הקפואה. לאחר ההתעוררות הדוב מסוגל לחזור לחיים רגילים.

2. עצי דקל בחוף הים

א. בבית גידול טרופי. בית גידול חם ושמש חזקה וישירה, גשום רוב השנה, רוחות חזקות וסופות רבות, קרקע שהיא חול ים, עבת-גרגר, מליחות גבוהה מהים ורסס מי מלח, חלחול מים מהיר ולכן המים המתוקים בעומק רב.

ב. התאמה מורפולוגית- שורשים עמוקים המאפשרים לצמח להגיע לעומק רב ולאפשר ליונקות לקלוט מים בשטח פנים רב. גזע דק וגמיש המונע שבירה ברוחות בעלות עצומה רבה.

התאמה פיזיולוגית- עמידות בלחץ אוסמוטי/ריכוז מלחים מאוד גבוה; שכבת קוטיקולה עבה על העלים מונעת פגיעה מכנית של חול הים ואיבוד מים בדיות.

ג. גורם מגביל הוא מים - דרך ההתמודדות היא העמקת השורשים למי תהום. צמחי דקל רבים בטבע במדבריות ובאזורים מלוחים מגיעים בדרך זאת למים בעומק האדמה (כמו אקוויפר החוף), סוג של התאמה ביוכימית פיזיולוגית

3. עץ הצומח במערה

א. העץ חי בבית גידול חשוך ולח. לצידו בתוך המערה גדלים עשבים, טחבים, חרקים אוהבי מערות, אולי עטלפים ואורגניזמים החודרים מהסביבה החיצונית. הגשמים בעונת החורף מספקים לו במערה קרקע לחה ואוויר לח וכנראה מי תהום המאפשרים לו להתקיים גם בעונות היבשות.

ב. התאמה מורפולוגית- ענפים ארוכים המסוגלים להגיע לאור, עלים לביצוע פוטוסינתזה, שורשים עמוקים המסוגלים להגיע למי תהום.

התאמות פיזיולוגיות/ ביוכימיות- מנגנון חישה של אור בעלים, המוביל את הצמח לצמוח לכיוון האור כדי לבצע פוטוסינתזה בצורה אופטימלית, פיוניות המסוגלות לקלוט CO2 לצורך פוטוסינתזה גם בעומק.

ג. גורם מגביל - כמות האור. היכולת להשקיע את האנרגיה להתארכות מקסימלית להגיע לאור, לעיתים גם על חשבון עובי הענף, פריחה או התרבות - התאמה ביוכימית של העץ.

