

הגוף כמחשב אישי

כיצד רעיונות חישוביים כגון אלו של אלן טיורינג, תורמים למחשבים ננו־ביולוגיים בני זמננו? תום רן מתאר את הדרך לבניית מחשבים ביולוגיים ואת המחקר המרתק שנערך במכון ויצמן ובעולם, בדרך לפיתוח מחשבים ננו־ביולוגיים שיפעלו בגופנו ויתמודדו עם מחלות שונות

ההפוך. מדענים מתחום מדעי המחשב החלו לנסות לבצע חישובים פשוטים בעזרת רכיבים ביולוגיים, וכך נולד רעיון המחשב הביולוגי – כלומר, מחשב הבנוי מרכיבים ביולוגיים.

מהו בכלל מחשב?

לפני שננסה לענות על השאלה "האם ניתן לבנות מחשב ביולוגי?", צריך להגדיר מהו מחשב. ההסבר הפשוט הוא, שמחשב הוא כל אובייקט המבצע את הפעולה האבסטרקטית של חישוב; אובייקט שבהינתן לו קלט מסוים, מעבד אותו על־פי חוקיות מוגדרת ומוציא פלט בהתאמה. חישוב הוא תהליך אבסטרקטי, שייכתנו לו מימושים פיזיים רבים.

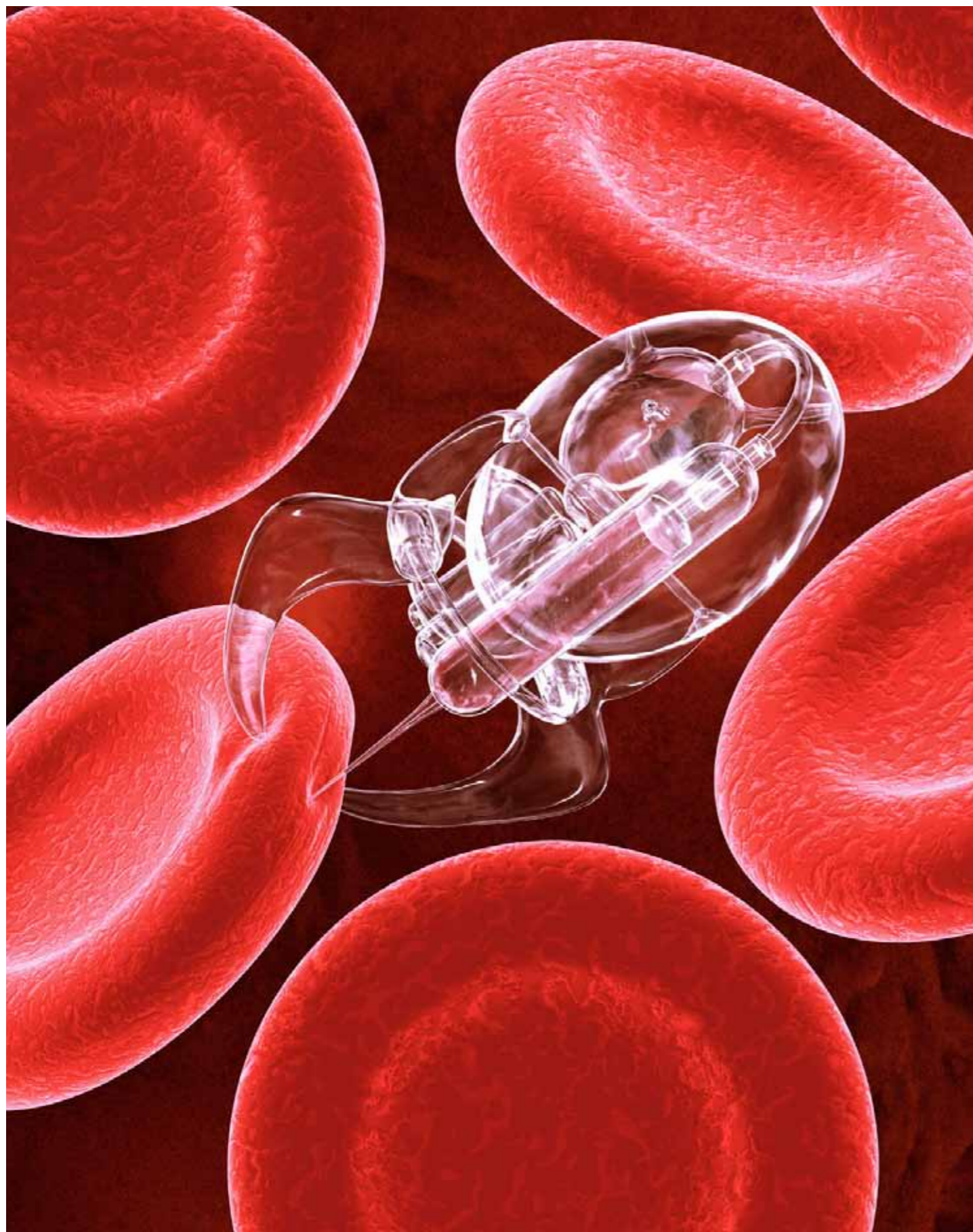
התרגלנו לחשוב על הטכנולוגיה – כלומר, על המחשבים האלקטרוניים – ועל תהליך החישוב האבסטרקטי כאחד. עם זאת, ניתן לנתק את תהליך החישוב האבסטרקטי מהיישום הפיזי שלו. הפעולה של 2+2 במחשבון והרעיון האבסטרקטי של 2+2 אינם אחד. ניתן לחשוב על התקנים רבים מסביבנו שמבצעים חישובים, אף אם פשוטים, שעונים על ההגדרה הבסיסית של מחשב שהוצגה לעיל: אובייקט המחזיק אינפורמציה ומעבד אותה על־פי סדר חוקים מוגדר.

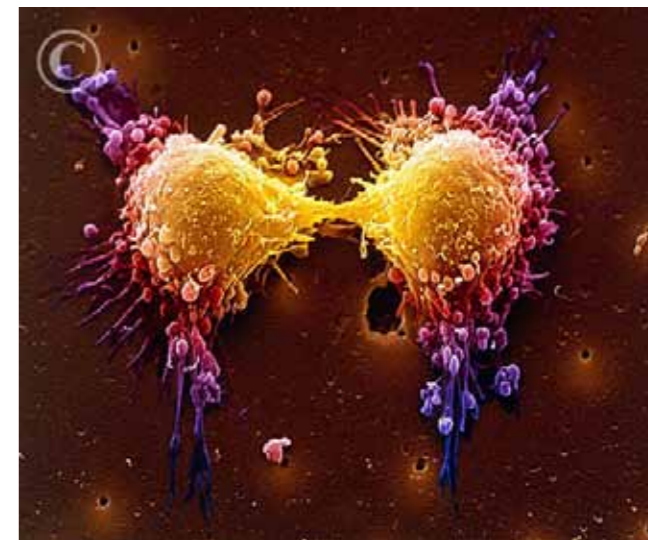
קחו, לדוגמה, את נורת המקרר, שפועלת על־פי חוק מאוד פשוט – אם, ורק אם, דלת המקרר פתוחה, האור דולק. אם זו נשמעת דוגמה פשוטית מדי, בואו נעבור לתרמוסטט במזגן, שתפקידו לחשב האם המזגן צריך להיות במצב "פעיל" או "כבוי" בהתאם לגובה הטמפרטורה: האם היא מעל או מתחת לנקודת יעד כלשהי. למשל בקיץ, אם הטמפרטורה בחדר עולה מעל ל־25 מעלות צלזיוס, התרמוסטט יפעיל את המזגן. בעקבות כך האוויר בחדר יתקרר, וכשהטמפרטורה תרד מתחת ל־25 מעלות צלזיוס, התרמוסטט

■ בסוף שנות ה־80 של המאה ה־20 כמות המידע שהצטברה במדעי החיים, הפכה גדולה מדי עבור עיבוד ידני אנושי. דוגמה קלסית לכך היא פרויקט הגנום האנושי. גודלו של הגנום האנושי הוא מעל לשלושה מיליארד זוגות של אותיות. כדי להתמודד עם כמות אינפורמציה כזו – למשל, על מנת לחפש רצף מסוים בתוך הרצף העצום – היה צורך להכניס לשימוש מחשבים, שיוכלו לאחסן ולעבד כמות גדולה כל־כך של מידע. מאז הצורך הזה רק הלך וגדל. דוגמה נוספת היא הרכבת "התמונה הגדולה". במהלך המאה ה־20 הקדישו מעבדות שונות עשרות שנות מחקר לחלקים קטנטנים בתוך התא החי. אף שלכל אחד מהחלקים הקטנטנים אלה יכולה להיות חשיבות עליונה, הם תמיד יהיו רק חלק זעיר מתמונה גדולה. בתחילת שנות ה־2000, כאשר כמות המידע על רכיבים בודדים בתא החי כבר הייתה גדולה מאוד, התפתח תחום מחקר חדש המכונה "ביולוגיה מערכתית".

כנרמז מהשם, מדובר בהסתכלות על התמונה הגדולה – על המערכת כולה – ולא על כל אחד מפרטיה. כשם שניתן להזין למחשב נתוני טמפרטורה, לחות, רוח ועוד מספר רב של גורמים ולקבל את תמונת התחזית, כך ניתן גם להזין למחשב את רכיבי התא הבודדים שנחקרו על־ידי כל מעבדה, ולקבל תמונה על התא השלם כמערכת שמורכבת מחלקים בודדים שמקיימים יחסי גומלין ביניהם. זוהי דוגמה שמסבירה מצוין כיצד עולם מדעי המחשב משרת את עולם מדעי החיים ומאפשר לקבל מידע מקיף ועשיר בהרבה.

בתחילה היה זה תחום מדעי החיים שהזדקק לשיטות ולכלים מתחום מדעי המחשב, על מנת להתמודד עם כמות האינפורמציה העצומה שהלכה והצטברה, במה שהתגבש מאוחר יותר למקצוע הבירואינפורמטיקה. אך עם הזמן, לאחר שאנשי מדעי המחשב כבר למדו והכירו את עולם מדעי החיים, החל מעבר אינפורמציה בכיוון





תמונה 1: שני תאים בסוף שלב החלוקה, המכונה מיטוזה, שבמהלכו תא אחד "מחליט" להתחלק לשניים. "החלטה" זו יכולה לנבוע ממאורעות פנימיים בתא, כגון גדילתו מעבר ליכולת הגרעין שלו לתחזק אותו, או ממאורעות חיצוניים לו, כגון צורך בחידוש רקמה עקב פגיעה.

התאבדות התאים שבין אצבע לאצבע. דוגמה נוספת להתאבדות רצונית היא תאי העור ש"מתקלפים" לאחר חשיפה מוגזמת לשמש השינוי, מוטציה, שעבר הדנ"א שלהם גדול מדי וכבר אינו בר תיקון, ועדיף שהתאים יתאבדו ו"ינשרו". ויש עוד פלטים רבים ומגוונים, כפי שניתן לראות בתמונה 2.

אם בטבע קיימות יחידות שמסוגלות להתנהג כ"מבצעות חישובים", למה שלא נשאב מהן השראה וננסה בעצמנו לבנות מחשב הבנוי ממרכיבים ביולוגיים? ישנן דוגמאות רבות לרעיונות שהאדם שאב מהטבע. למשל האנטיביוטיקה, ש"הומצאה" על ידי הפטריות באופן טבעי על מנת להילחם בחיידקים, או המולקולות הפלורסנטיות, שפותחו באופן טבעי על ידי מדוזות והיום נעשה בהן שימוש רב בעולם המדעי כדי לתייג מולקולות אחרות. אין ספק שניתן לאמץ שיטות פעולה מהטבע, ואולי גם לבנות מחשב ביולוגי מתקדם. אבל קודם, לפני שנקדיש שנות מחקר רבות לפיתוח מחשבים הבנויים ממרכיבים ביולוגיים, צריך לשאול את עצמנו, מהי המוטיבציה לבניית מחשבים ביולוגיים? למה בכלל זה טוב, והאם יהיה למחשבים כאלו יתרון על פני מחשבים אחרים?

מה הטעם במחשב ביולוגי?

בתחילה תלו אנשי המדע תקוות בכוח החישובי העדיף של המחשבים הביולוגיים. הייתה ציפייה שמחשבים אלה יפתרו בעיות של מחשבים אלקטרוניים אין דרך לפתור בצורה "חכמה" או "אלגנטית", אלא רק בדרך של מה שמכונה "חיפוש מתיש" – תחילה בודקים את כל הפתרונות הפוטנציאליים תוך כדי השוואתם זה לזה, ואז "דגים" את הפתרון הטוב ביותר מביניהם.

בעיה קלסית במדעי המחשב היא מציאת המסלול הקצר ביותר לחלוקת חבילות בין ערים שונות. זוהי בעיה בעלת חשיבות מעשית, מכיוון שהיא רלוונטית מאוד לחברות רבות, כגון חברות דואר, תעופה וכו', שמתמודדות איתה יומיום. פתרון, או תכנון מראש יעיל, יכול לחסוך זמן וכסף רב. הבעיה היא, שחישוב של מספר ערים אורך זמן רב. מחשב אלקטרוני בונה, צעד אחר צעד באופן טורי, כל אחד מהמסלולים האפשריים, ומתוכם "דג" את המסלול הקצר ביותר. זוהי דרך חישוב יקרה מאוד, מבחינת עלות הזמן שלה. לעומת זאת, המחשב הביולוגי הראשון שהומצא, בשנת 1994, הראה כיצד ניתן ליצור את כל מרחב המסלולים האפשריים ב־זמנית, בצעד אחד בלבד. זאת אומרת, להרכיב במקביל כל אחד מהמסלולים האפשריים, ובכך לחסוך זמן חישוב יקר.

בעקבות גילוי זה התפרסמו מאמרים רבים, שהדגימו כיצד ניתן עקרונית לפתור בעיות חישוביות קשות בעזרת מחשבים ביולוגיים. תקווה זו, שמחשבים ביולוגיים יגברו על מחשבים אלקטרוניים במונחים של כוח חישובי, התבררה כאמבה: החיסכון בזמן שמוטג

השני הוא, שיכולים להיות תאי סרטן "רדומים" – כלומר, תאים שאינם בשלב החלוקה, והכימותרפיה עלולה לפספס אותם. הפציינט ש"הבריא" מן הסרטן, עלול להמשיך לשאת תאים רדומים כאלו כפצצות זמן מתקתקות, שעלולות בכל רגע "להתפוצץ" ולהחזיר את הסרטן למצב פעיל.

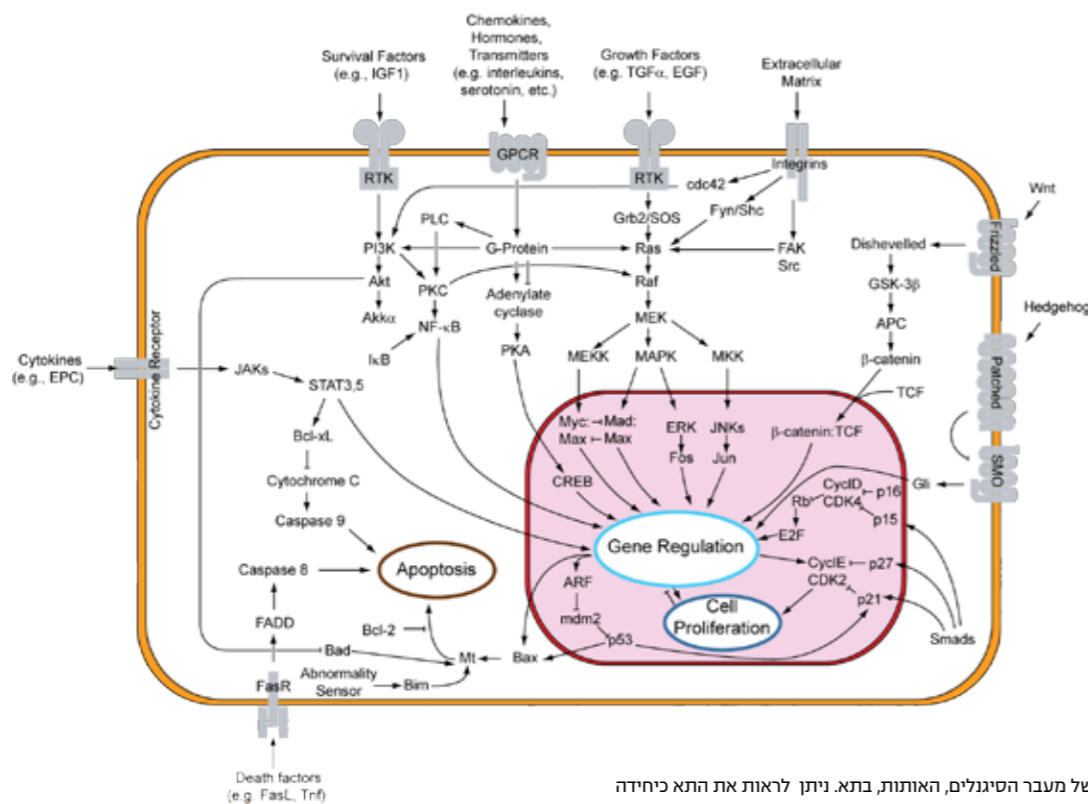
הכימותרפיה פועלת על-פי הוראה אחת בלבד – אם התא מתחלק, יש להרוג אותו, שביצועה מתאפשר הודות להתאמה כימית בין חומר הכימותרפיה לבין חלק פיזי בתא המתחלק. ההיקשרות מונעת את המשך חלוקת התא, ולעתים אף מפעילה בו תהליך שמוביל להתאבדותו. ומה אם היינו יכולים ליצור התקן זעיר, תרופה חכמה שתוכל לפעול על סמך מספר רב של חוקים; חוקים שיודעים להבחין בין תא חולה לתא בריא, ובהתאם לכך לטפל? כלומר, האם אפשר למצוא דרך להרוג רק את התאים שאובחנו כחולים, ולא לעשות דבר לתאים שאובחנו כבריאים? למעשה, מה שתוארנו כעת מזכיר את ההגדרה למחשב: התקן שמקבל אינפורמציה ומעבד אותה על-פי סדר חוקים מוגדר ומוציא פלט בהתאם.

כשאנו מרגישים חולים, אנחנו הולכים לרופא אשר מאבחן אותנו. <<

על-ידי שימוש במחשב הביולוגי בא על חשבון כמות החומר הנדרשת לפתרון הבעיה (הרחבה על כך ניתן למצוא ברחבי האינטרנט).

אם כך, איזו מוטיבציה נותרה לבניית מחשב ביולוגי? אחד מכיווני המחקר המרתקים התפתח במכון ויצמן, במחלקה למדעי המחשב. הרעיון נולד במוחו של פרופ' אהוד שפירא, שהציע חזון אותו כינה בשם "Doctor in a Cell".

בעתיד הלא רחוק, מנבא פרופ' שפירא, ננו-מחשבים ביולוגיים זעירים ישוטטו בגופנו, יאתרו בעיות ומחלות, ויטפלו בהן באופן עצמאי, ללא התערבות חיצונית. ניקח לדוגמה את מחלת הסרטן. מדובר בסוג של "באג" – תקלה. באחד מתאי הגוף התקלקלו מנגנוני הבקרה, וחלוקת התא יצאה מכלל שליטה. כאשר חולה סרטן מקבל טיפול כימותרפי, הוא למעשה מקבל חומר שתפקידו להרוג את כל התאים המתחלקים. לטיפול זה יש שני אפקטים נלווים שליליים. הראשון, הכימותרפיה מחסלת גם תאים בריאים בשלב החלוקה – לכן חולי סרטן שמקבלים כימותרפיה מאבדים את שערם, סובלים מבעיות במערכת העיכול, מהפחתה במספר תאי הדם וכו' (אוכלוסיות תאים אלו מתחלקות באופן תדיר). האפקט השלילי



תמונה 2: סכמה של מעבר הסיגנלים, האותות, בתא. ניתן לראות את התא כיחידה חישובית אחת, שמקבלת מספר רב של קלטים, פנימיים וחיצוניים, מעבדת אותם, ומוציאה כפלט הוראות, כגון חלוקה, הכנסה או הוצאה של חומרים מן אל התא, ואפילו התאבדות במקרים מסוימים. / תמונה: ויקישיתוף

<<

יפסיק את פעולת המזגן. התרמוסטט יקבל כקלט את הטמפרטורה בחדר ויוציא כפלט פקודה להפעלה או לכיבוי של המזגן. מערכת ההשקיה, שאותה אנחנו מכנים כבר ביתר קלות מחשב, מתנהגת באופן דומה. הפעלת מערכת ההשקיה ניתנת לתכנות על-פי מספר חוקים, כגון הזמן, מזג האוויר וכו'.

כעת אנו מבינים שמחשב אינו חייב להיראות כקופסת מתכת מלבנית עם מסך, ובעצם, כל אובייקט שבהינתן קלט מסוים מסוגל לעבד אותו על-פי חוקיות מוגדרת ולהוציא פלט בהתאם, מבצע את הפעולה האבסטרקטית של חישוב. כאשר מסתכלים מנקודת מבט חישובית זו על תהליכים מסוימים בטבע, ניתן לראות שישנם אובייקטים שונים שעונים להגדרה של "חישוב".

בתמונה 1 מוצגים שני תאים בסוף שלב החלוקה, המכונה מיטוזה, שבמהלכו תא אחד "מחליט" להתחלק לשניים. "החלטה" זו יכולה לנבוע ממאורעות פנימיים בתא, כגון גדילתו מעבר ליכולת הגרעין שלו לתחזק אותו, או ממאורעות חיצוניים לו, כגון צורך בחידוש רקמה עקב פגיעה. בתא יש, בכל רגע נתון, מספר רב של תתי-יחידות שמבצעות מטלות שונות, ובין יחידות אלו מתרחשות אינטרקציות רבות. אנחנו יכולים לראות את התא כיחידה חישובית אחת גדולה, שמקבלת מספר רב של קלטים, פנימיים וחיצוניים, מעבדת אותם, ומוציאה כפלט הוראות שונות, כגון חלוקה, הכנסת חומרים חיצוניים לתא (וטיפול בהם – כגון פירוק, עיכול וכו') ואפילו התאבדות (כך נוצרות האצבעות בידינו בהיותנו עוברים: על-ידי

“מטרת המחקר במכון ויצמן שאני שותף לו, היא ליצור רופא מזערי, קטן יותר מהתאים שבגופנו, אשר יוכל להיכנס לכל תאי הגוף, לקבל כקלט את התסמינים (למשל, אינדיקטורים תוך־תאיים כגון מולקולות חלבון או mRNA שונים, שנוכחים אך ורק במצב מחלה), ועל־פי החוקים הרפואיים שהוא מצויד בהם, להוציא אבחנה של המצב (למשל, סרטן הערמונית), מלווה בהוצאה לפועל עצמאית של טיפול (לדוגמה, הפעלת רעל בתאים החולים בלבד)”

<< הוא מקבל מאיתנו כקלט תסמינים שונים. לדוגמה, חולשה, עייפות, כאבי שרירים, כאב ראש, חום, עיטוש ונזלת. הרופא מעבד את הנתונים על־פי החוקים אותם למד כרופא, ומוציא כפלט אבחון (למשל, שפעת), מלווה בהצעה לטיפול (למשל, אקמול ומנוחה). מטרת המחקר במכון ויצמן שאני שותף לו, דומה: ליצור רופא מזערי, קטן יותר מהתאים שבגופנו, אשר יוכל להיכנס לכל תאי הגוף, לקבל כקלט את התסמינים (למשל, אינדיקטורים תוך־תאיים כגון מולקולות חלבון או mRNA שונים, שנוכחים אך ורק במצב מחלה), ועל־פי החוקים הרפואיים שהוא מצויד בהם, להוציא אבחנה של המצב (למשל, סרטן הערמונית), מלווה בהוצאה לפועל עצמאית של טיפול (לדוגמה, הפעלת רעל בתאים החולים בלבד). כאן, בעצם, בא לידי ביטוי כוחם ויתרונם האמיתי של המחשבים הביולוגיים – גודלם המזערי והעובדה שהם בנויים מחומרים ביולוגיים, מאפשרים להם להתחבר ולתקשר עם הסביבה הביולוגית, קרי גוף האדם, בצורה ישירה וטבעית.

נתחיל עם היתרון הראשון – הגודל. בשנת 1955 נבנה במכון ויצמן המחשב האלקטרוני הראשון במדינת ישראל, שהיה גם אחד המחשבים הראשונים בעולם. הוא כונה בשם “וייצק” ותפס את כל קומת המרתף ועוד חלק מקומת הכניסה של בניין זיסקין, בניין מדעי המחשב של ימינו. את גודלו של מחשב ביולוגי, לעומת זאת, אנו מודדים בסקלה ננומטרית. בואו נמחיש מהו גודל ננומטרי. ראש של סיכה (1 מ”מ) הוא בגודל 1,000,000 ננומטר; פולן (אבקת פרחים) הוא בגודל 20,000 ננומטר; תא דם אדום, שנחשב תא קטן משום שאין לו גרעין, הוא בגודל 2,500 ננומטר. ננוטכנולוגיה עוסקת בגדלים שקטנים פי 1,000,000 מראש של סיכה, פי 20,000 מגודלו של פולן, ופי 2,500 מגודל תא דם אדום.

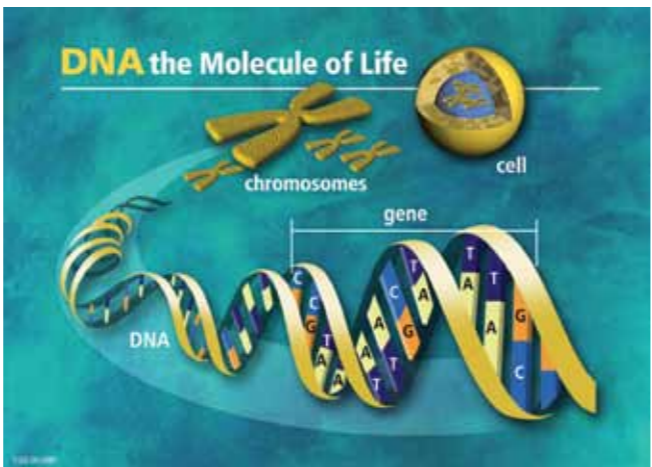
על־פי ספר השיאים של גינס, בשנת 2004 גודלו של המחשב האלקטרוני הקטן ביותר היה 2.2x7.3x10.4 ס”מ, שזה 160 מ”ל בקירוב – נפח של ספל קפה בערך, אך עדיין גדול פי 100,000,000,000,000 מהרצוי בשביל להתאים לעבודה בתוך

תא. לעומת זאת, באותה מהדורה של ספר השיאים של גינס נרשם גם המחשב הביולוגי הקטן ביותר, שפותח כאן, במכון ויצמן למדע. טיפת מים בודדת מכילה כשלושה ביליון מחשבים ביולוגיים, המסוגלים לבצע 66 מיליארד פעולות חישוב בשנייה. יתרון הגודל משחק כאן תפקיד מכריע. בעוד שמחשב אלקטרוני, זעיר ככל שיהיה, גדול פי **כלומר, 1012X3 (טריליון, לפי שיטת המספור האמריקאית) 100,000,000,000,000** מכדי להתאים למשימה, המחשב הביולוגי הוא בדיוק בגודל המתאים.

היתרון השני הוא, למעשה, יתרונו הטבעי של המחשבים הביולוגיים – החומר הביולוגי ממנו הם עשויים. בעוד שמחשב רגיל יתקשה לתקשר ישירות עם סביבה ביולוגית ויזדקק לאמצעים מתווכים, שידגמו את הסביבה הביולוגית של תוך התא ויתרגמו אותה לשפת המחשב, המחשב הביולוגי יכול לתקשר באופן ישיר עם הסביבה הביולוגית.

כעת, אחרי שהלהבתי אתכם לקנות את הרעיון של מחשבים ביולוגיים, נותרה רק השאלה הקטנה: כיצד בונים מחשב שכזה? גיליון זה עוסק באלן טיורינג וברעיון מכונת החישוב. כפי שמתואר במאמרים קודמים, מכונת טיורינג עבדה באמצעות מידע של 0 ו־1, או ליתר דיוק, אינפורמציה המיוצגת על־ידי ביטים. ביט הוא יחידת הנתונים הקטנה ביותר שבה משתמש המחשב, והוא יכול להיות אך ורק באחד בשני מצבים שונים. בעזרת רצף של הספרות 0 ו־1 ניתן לקודד אינפורמציה. אפשר להתייחס לביטים הללו שמקודדים את האינפורמציה, כאל כל קוד של ספרות או אותיות. למשל, הקוד של תעודות הזהות שלנו. כל אחד מאיתנו מיוצג בעזרת מחרוזת ייחודית של ספרות. במסגרת הדיון הנוכחי לא חשוב להבין את עקרון הקידוד המתמטי מאחורי הקידוד הבינארי של 0 ו־1, אבל חשוב להבין שניתן לקודד כך אינפורמציה. העיקרון שעומד בבסיס המחשב הוא היכולת לקבל אינפורמציה, לעבד אותה על־פי סדר חוקים מוגדר, ובהתאם להוציא פלט. על האינפורמציה הזו של הספרות ניתן לערוך מניפולציות בהתאם לחוקים מוגדרים מראש, ולקבל תוצאות בהתאם.

כעת עלינו למצוא חומר ביולוגי, שיכול להחזיק אינפורמציה ברמה דיגיטלית ומסודרת שכזו. מה הכוונה ב”דיגיטלי”? חישובו על המחוגים בשעון אנלוגי. הם עוברים פיזית את כל הדרך בין נקודה אחת לשנייה. לעומת זאת, שעון דיגיטלי קופץ מספרה לספרה. אות דיגיטלי הוא אות מדויק. בניגוד לאות האנלוגי הרציף, זהו אות לא־רציף (בדיד). הסיבה להעדפת השיטה הבינארית הדיגיטלית היא פשטות המימוש האלקטרוני והלוגי של שיטה זו – נדרש טיפול בשני מצבים בלבד (שמיוצגים, למשל, כך: יש זרם = 1, אין זרם = 0). בעולם המחשבים האינפורמציה מיוצגת באופן דיגיטלי ומדויק. 0 או 1 – בלי אפשרויות ביניים. או שעובר זרם חשמלי, או שלא. כאשר עוסקים במערכות ביולוגיות, קשה לתכנן ולבנות מערכת שתנהג באופן דיגיטלי ומסודר שכזה. מספר הפרמטרים הלא־ידועים גדול מאוד (למשל, התא הוא קופסה שבה ערב רב של תת־מבנים ויחידות, כגון גרעין, שלד התא, חלבונים וכו’), ופרט לכך, העולם הביולוגי אינו מתאפיין בהתנהגות של “הכול או לא כלום”; יש בו הרבה מצבי ביניים. למשל, אם אנחנו בוחרים להסתכל בנוכחות, או בביטוי, של חומר כ־1, ובהיעדרו כ־0, יש בפועל את כל מצבי הביניים בין 0 ל־1. ליצור מערכת שלא תבטא בכלל חומר כלשהו – 0, ואז תעבור ישירות למצב של נוכחות מקסימלית – 1,



תמונה 3: כמעט לכל אחד מתאי הגוף יש גרעין, המכיל בתוכו כרומוזומים. הכרומוזומים הם דנ”א מאורגן וארוז בדחיסות. הדנ”א הוא מולקולה שנראית כסליל כפול, המורכב מארבע אבני בניין – תתי־יחידות של בסיסים חנקניים – אדנין (A), תימין (T), גואנין (G) וציטוזין (C). כל סליל מורכב מרצף של הבסיסים, האותיות הנ”ל. בין זוג הבסיסים A ו־T ובין זוג הבסיסים G ו־C קיימת משיכה (התאמה) המבוססת על קשרי מימן. כך שהדנ”א, הסליל הכפול, מורכב למעשה ממיליוני זוגות בסיסים. Office of Biological and Environmental Research of the U.S. Department of Energy Office of Science. science.energy.gov/ber

זה אתגר קשה. למצוא חומר שאפשר לקודד בעזרתו באופן דומה 0 ו־1, זה אתגר קשה מאוד.

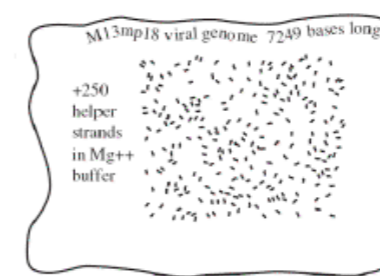
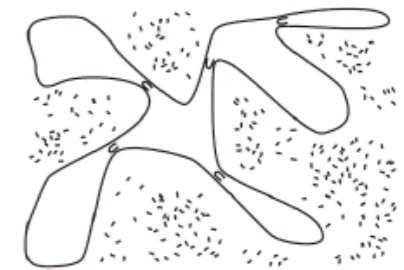
לאחר שהוגדרו הדרישות מהצד החישובי, נותר למצוא חומר ביולוגי שיוכל לעמוד בהן. האנלוגיה המתבקשת, עבור מי שמצוי הן בתחום המחשבים והן בתחום הביולוגיה, היא מולקולת הדנ”א. גוף האדם מכיל בערך 100 טריליון תאים, שכמעט לכולם יש גרעין תא המכיל בתוכו כרומוזומים. הכרומוזומים הם דנ”א מאורגן וארוז בדחיסות, כפי שניתן לראות בתמונה 3.

הדנ”א הוא מולקולה הנראית כסליל כפול – זאת אומרת, שני “שרוכים” המכונים גדילים, המלופפים האחד בשני. כל גדיל מורכב מארבע אבני בניין – תתי־יחידות של בסיסים חנקניים – אדנין (A), תימין (T), גואנין (G) וציטוזין (C). כל גדיל מורכב מרצף של הבסיסים, האותיות הנ”ל. שני הגדילים מתלפפים האחד בשני, משום שיש התאמה, או משיכה, בין זוג הבסיסים A ו־T ובין זוג הבסיסים G ו־C המבוססת על קשרי מימן. ניתן לדמיין כל זוג כשני חלקי לגו, או כמפתח ומנעול, תואמים. ההתאמה היא, למעשה, גם משיכה – משיכה בין כל זוג, כמו משיכה של שני קטבים של מגנט (רק לצורך הדימוי, משום שכאן המשיכה מבוססת על קשרי מימן). לדוגמה, אם הרצף של אחד הגדילים הוא AACTTTG, אזי הרצף של הגדיל המשלים ממולו הוא TTGAAAC. כך שהדנ”א, הסליל הכפול, מורכב למעשה ממיליוני זוגות בסיסים.

הדנ”א מורכב מתת־מקטעים המכונים גנים. לכל אדם יש כ־20,000 גנים, אשר קובעים את תכונותיו (צבע שיער, עיניים וכו’). אם נדמה את הדנ”א לספר בישול, אזי הגנים הם המתכונים. כל מתכון כתוב בשפת הדנ”א: A, G, C, ו־T. התא משתמש במתכונים הכתובים בגנים, על מנת לבטא חלבונים. על־ידי קומבינציות שונות של האותיות A, G, C, ו־T ניתן לכתוב גנים שונים ולקבל חלבונים שונים: חלבונים שמרכיבים פיזית את התא, וחלבונים המבצעים פעולות שונות, כמו עיכול האוכל, הובלת חמצן בדם וכו’.

כעת נחשוב על הדנ”א מנקודת מבט חישובית. כמו שהסתכלנו על מחרוזת הביטים במחשב כ־0 ו־1, ניתן להסתכל על הדנ”א כמחרוזת של ארבע האותיות A, G, C, ו־T. על מנת להדגים עד כמה ההתנהגות של מולקולת הדנ”א דיגיטלית ומסודרת, אציג את אחת העבודות המרשימות ביותר בתחום, שנעשתה על־ידי ד”ר פול רותמונד מאוניברסיטת Caltech ופורסמה בשנת 2006 במגזין “Nature”.

העבודה מכונה “דנ”א אורגימי”, וכמצופה משמה, עוסקת בקיפול דנ”א לצורות דו ותלת ממדיות בגודל ננומטרי. התהליך כולל שימוש בדנ”א חד־גדילי של וירוס, שאורכו כ־7,000 בסיסים (אותיות), והרבה גדילים קצרים המתפקדים כ”שדכנים”. כלומר, הם משדכים חלקים שונים של הגדיל הויראלי הארוך באמצעות התאמה של הרצף המשך לרצף של <<



תמונה 4: כאשר שמים בתמיסה דנ"א חד-גדילי ארוך (אורכו כ-7,000 בסיסים) והרבה גדילים קצרים משלימים המתפקדים כ"שדכנים", מתחיל תהליך שידוך של חלקים שונים של הגדיל הארוך.
תמונות: מתוך עבודתו של ד"ר פול רותמונד מאוניברסיטת Caltech ופורסמה בשנת 2006 במגזין "Nature"

"מטרת המחקר במכון ויצמן שאני שותף לו, היא ליצור רופא מזערי, קטן יותר מהתאים שבגופנו, אשר יוכל להיכנס לכל תאי הגוף, לקבל כקלט את התסמינים (למשל, אינדיקטורים תוך-תאיים כגון מולקולות חלבון או mRNA שונים, שנוכחים אך ורק במצב מחלה), ועל-פי החוקים הרפואיים שהוא מצויד בהם, להוציא אבחנה של המצב (למשל, סרטן הערמונית), מלווה בהוצאה לפועל עצמאית של טיפול (לדוגמה, הפעלת רעל בתאים החולים בלבד)"

גדילים בעלי רצפים משלימים מתחברים האחד לשני ויוצרים אתרי הכרה לאנזים מסוים ולגדיל דנ"א שמסייע לתהליך, שתפקידם לאפשר חיתוך, שחרור והדבקות של גדילי דנ"א, לשם יצירת קומבינציות חדשות של גדילים המייצגים את העובדות החדשות שהוסקו. אלו, בתורם, יכולים לאפשר חיתוכים והדבקות חדשים, התואמים להסקת מסקנות חדשות מהמסקנות החדשות הקודמות. כאשר המערכת נבחנה על-ידי יצירת תכניות מורכבות, הכוללות עובדות וחוקים רבים, ועל-ידי שאלת שאילתות מורכבות, המערכת נתנה תשובה נכונה בכל פעם מחדש.

מעבר לכך, רצינו להעניק למחשב הביולוגי ממשק ידידותי למשתמש, שיאפשר לכל אדם להפעיל אותו, גם אם הוא אינו מבין כיצד הוא עובד ברמה הביור-מולקולרית. בימים הראשונים של המחשבים האלקטרוניים הם תופעלו ללא מסך ומקלדת, אלא על-ידי שינוי פיזי של רכיבי המחשב (מה שזכור לחלק מאיתנו בתור "ניקוב" כרטיסיות). התקשורת בין האדם למחשב נעשתה בשפתה של המכונה. לאחר שנים פותחו **מהדרים**, שתפקידם היה לאפשר תקשורת עם המחשבים בשפה גבוהה – זאת אומרת, שפה שקרובה ככל האפשר לשפה הטבעית שלנו, שאותה קל לנו להבין. כיום התקשורת בינינו לבין המתחולל בתוך נבכי המחשב נעשית בעזרת מקלדת, עכבר ומסך.

בימינו, משתמש המחשב יכול לגלוש באינטרנט, לראות תמונות, לערוך קובצי טקסט, כשהוא משוחרר כמעט לגמרי מהצורך להבין כיצד המחשב עובד ומהם התהליכים המתרחשים מאחורי הקלעים שלו. גם אנחנו רצינו ליצור במערכת שלנו את אותה קפיצה – הקפיצה המתאפשרת בזכות המהדר, המתרגם את שפת המכונה לשפה הגבוהה. רצינו שכל אדם יוכל לכתוב תכניות עם עובדות וחוקים, ולשאול שאילתות ללא כל צורך בידע קודם בביולוגיה, בבסיסים, בדנ"א, בקידוד וכו'.

לשם כך מימשנו מהדר אשר מתרגם את התכנית שהמשתמש מפרט – אוסף העובדות, החוקים והשאילתה – לייצוג המולקולרי התואם. <<

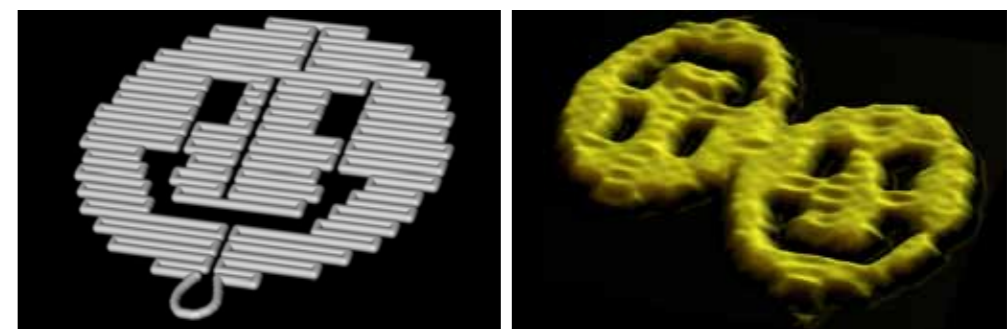
כעת ניתן לנסח חוקים. למשל, שעובד בדרגה מסוימת זכאי לרכב בדרגה מסוימת. השלב הבא הוא להציג לתכנית (הכוללת את רשימת העובדות והחוקים) שאילתא, ולאחר תהליך של הסקת מסקנות לקבל את התשובה.

תהליך הסקת המסקנות מתבסס על עיקרון בשם **מודוס פוננס**, שעיקרו הוא כדלקמן: בהינתן שתי הנחות, כגון **העובדה**: "היום יום שלישי", **והחוק**: "אם היום יום שלישי, אז אני אלך לסרט", ניתן להסיק את **המסקנה**: "אני אלך היום לסרט". ניתן כך ליצור שרשרת הסקת מסקנות, כך שבכל שלב, מסקנה חדשה שהוסקה מיישום **מודוס פוננס** על עובדה וחוק קיימים, תהפוך בעצמה לעובדה ותשמש בתורה, יחד עם חוק קיים, בסיס להסקת מסקנה חדשה. במחשב הביולוגי שבנינו, כל עובדה או חוק לוגי מיוצגים על-ידי גדיל דנ"א בעל רצף שתואם לאותה עובדה או לאותו חוק. כשם שלכל אחד מאיתנו יש מספר תעודת זהות ייחודי לו, כך גם לכל פרט או תכונה בעובדה או בחוק יש רצף של ארבעה בסיסים – כלומר, צירוף ייחודי של ארבע האותיות A, G, C, T – שמגדיר אותו.

למשל, הפרט "סוקרטס" יוגדר על-ידי רצף הבסיסים AAGC, בעוד שהפרט "אפלטון" יוגדר על-ידי רצף הבסיסים GGCC. כך גם התכונות אותן מקיימים הפרטים – למשל, שסוקרטס הינו "בן אדם" או "פילוסוף" או "צייר" – לכל תכונה כזו יוגדר רצף ייחודי בן ארבע אותיות. העובדה מיוצגת על-ידי גדיל דנ"א, שבו שני אזורים בני ארבע אותיות ייחודיות המייצגים את הפרט ואת התכונה אותו הוא מקיים; החוק מיוצג גם הוא על ידי גדיל דנ"א, שבו שני אזורים בני ארבע אותיות ייחודיות המייצגים שתי תכונות – תכונה אחת, שאם הפרט מקיים אותה, אזי הוא מקיים גם תכונה נוספת, התכונה השנייה.

בתחילת התהליך מוספת לטיפת המים מולקולת שאילתה, השואלת האם פרט כלשהו מקיים תכונה מסוימת. למשל, "האם סוקרטס בן תמותה?" אם התמיסה מכילה את המולקולה המייצגת את העובדה "סוקרטס הוא בן אדם", ואת המולקולה המייצגת את החוק "כל בני האדם הם בני תמותה", מתרחש תהליך הסקה מולקולרי, שבו

תמונה 5: ניתן לקפל את גדיל הדנ"א הארוך בצורה מוגדרת מראש, כך שיתקבלו צורות מתוכננות מראש כמו סמיילי, כפי שניתן לראות בתמונה. פרופ' אריק וינפרי, מהמובילים בתחום, התייחס לסמיילי זה ואמר, כי זו "פיסת האושר המרוכזת ביותר שאי פעם נוצרה".
תמונות: מתוך עבודתו של ד"ר פול רותמונד מאוניברסיטת Caltech ופורסמה בשנת 2006 במגזין "Nature"



מכילות אינפורמציה רבה בצורה של עובדות וחוקים, וכאשר מוצגות בפניהן שאלות מולקולריות, מתרחש בהן תהליך של חישוב (הסקת מסקנות), שאם בסופו התשובה היא "כן", אור פלורסנטי יבקע מהטיפה.
השלב הראשון היה למצוא מודל חישובי, שמצד אחד יהיה מספיק פשוט, כך שאפשר יהיה לממשו בעזרת מולקולת ביולוגיות, ומצד שני מספיק מורכב, כך שניתן יהיה לבצע בעזרתו חישובים מורכבים או מעניינים. העבודה, "Molecular implementation of simple logic programs", התפרסמה בכתב העת המדעי "Nature Nanotechnology".

המחשב הביולוגי שבנינו במכון, עושה שימוש במודל מהמאה החמישית לפני הספירה – לוגיקת ההיקשים של הפילוסוף היווני אריסטו. האינפורמציה מנוסחת בצורת עובדות וחוקים. העובדות הן מסוג "סוקרטס הוא בן אדם", והחוקים – "כל בני האדם הם בני תמותה". תכנית יכולה להכיל מספר רב של עובדות וחוקים. למשל, ניתן להקים מאגר נתונים אודות חברת היי-טק דמיונית כלשהי, הכולל עובדות לגבי כל עובד: מה הוותק שלו, מה דרגתו בחברה וכו'.

<< החלק המשוך. כך, על-ידי שידוך חלקים רבים האחד לשני, ניתן לקפל את גדיל הדנ"א הארוך בצורה מוגדרת מראש, כמו למשל סמיילי, כפי שניתן לראות בתמונות 4 ו-5. היופי של המערכת הוא ביכולת להגדיר מראש את הצורות הרצויות באופן מדויק וכמעט מושלם. על סמך הרצף של הגדיל הארוך בלבד ניתן לתכנן מראש את רצפיהם של הגדילים הקצרים, והקיפול מתרחש בדיוק על-פי התכנון התיאורטי המוקדם. עבודה זו ממחישה בצורה יוצאת דופן את יכולתה של מולקולת הדנ"א להתנהג בצורה מוגדרת ומסודרת.

תכניות מחשב מולקולריות

אם ברצוננו לבנות מחשב ביולוגי, ראשית עלינו לבחור מודל חישובי שאותו נרצה לממש. כמו בימים הראשונים של המחשבים האלקטרוניים, מודלים חישוביים רבים מהווים השראה להופעתם של מחשבים ביולוגיים חדשים.

אחת המטרות בעבודת המחקר שלי הייתה ליצור טיפות מים "חכמות", אשר יכולות לענות על שאילתות. טיפות המים הללו

מכונות ורגשות

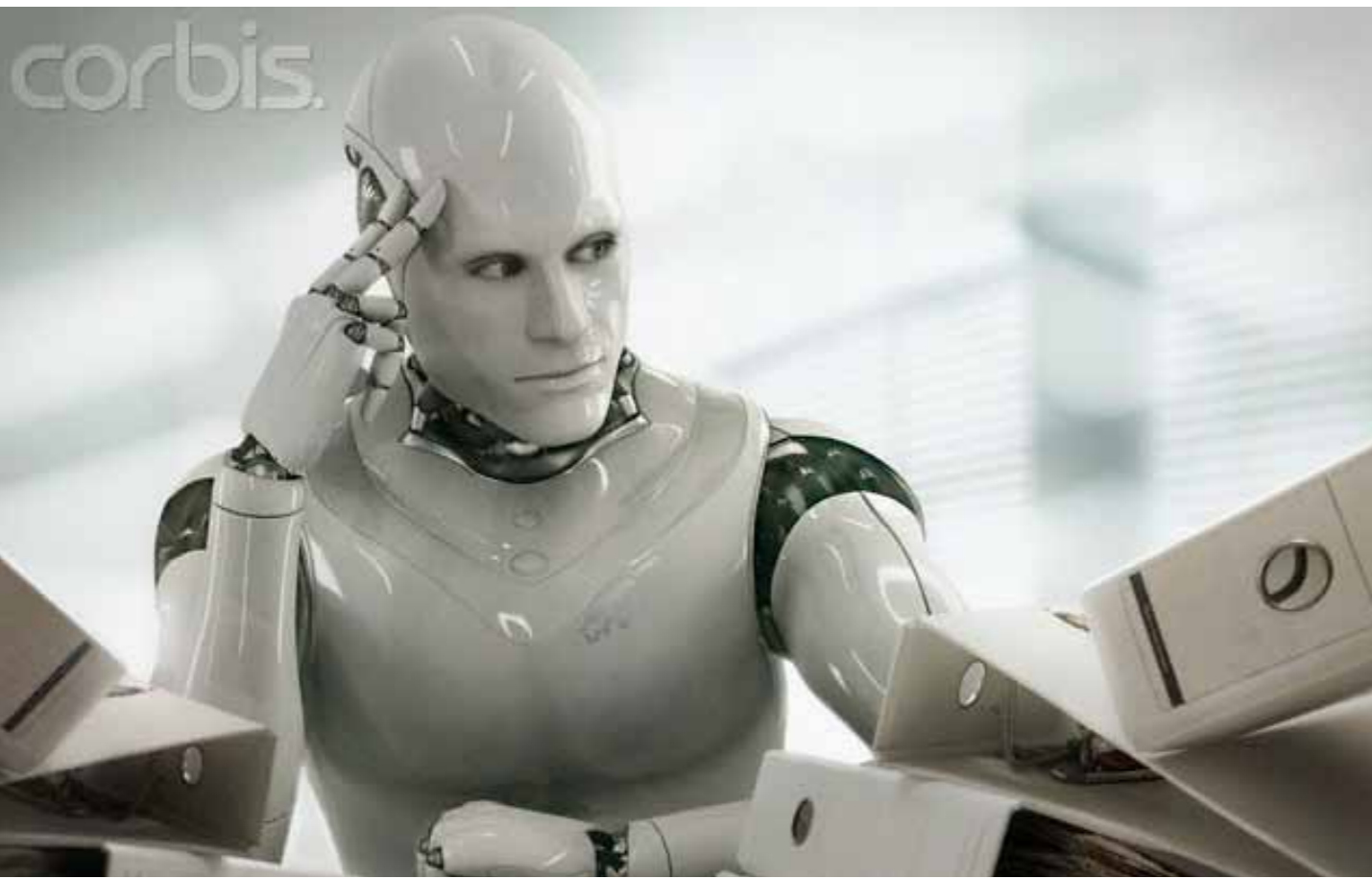
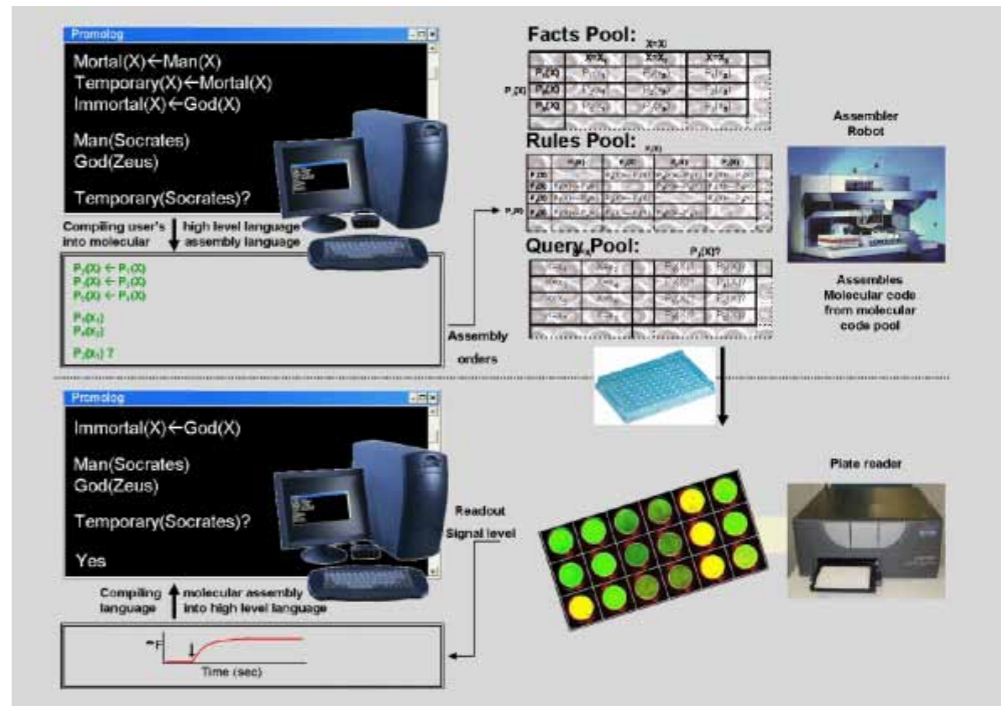
043

יואב שוהם

האם מחשבים יכולים לחשוב?

מאה שנה לפני טיורינג טענה הרזנת לאבלייס במאמר מרתק, כי מכונות לא יוכלו לחשוב. טיורינג, לעומתה, האמין כי בינה מלאכותית אפשרית. האם ניתן להכריע היום, במאה ה-21, בין שתי הטענות? פרופ' יואב שוהם מאוניברסיטת סטנפורד חושב, שאנו מתקרבים לנקודה שבה כולנו נסכים עם טיורינג

תמונה 6: האבטיפוס הראשון לתכניות לוגיות מולקולריות פשוטות, עם מימוש בקנה מידה מולקולרי. הפרודורה מקבלת כקלט תכנית לוגית הכוללת אוסף עובדות, חוקים ושאלתה, ומוציאה כפלט תשובה טקסטואלית, דבר המאפשר לכל משתמש מחשב רגיל להריץ ולתשאל את התכניות המולקולריות.



יהיה: אם חלבון PIM1 מצוי בתא ברמה גבוהה בהרבה מהנורמה, אז יש סרטן הערמונית. על מנת להגדיל את רמת ודאות האבחון, מעלים את מספר החוקים שצריכים להתקיים על מנת לאבחן תא כסרטני. רק אם כל התנאים מתקיימים, משתחרר רעל שהורג את התא. מערכת כזו המאבחנת סרטן על-פי מספר חוקים, הודגמה בהצלחה במבחנה במעבדתו של פרופ' שפירא בשנת 2004. מטרת המחקר בטווח הקרוב היא להמשיך ולבסס את יכולת החישוב וההבחנה של המחשבים הביולוגיים בין תאים בריאים לחולים, ובנוסף, להתחיל לבדוק את פעולת מחשבים ביולוגיים אלו בחיות מודל עם גידולים סרטניים, ולקוות שהם אכן יצליחו להרוג ביעילות את הגידולים הממאירים. כיום, במספר מעבדות בעולם כבר הצליחו להדגים מחשבים ביולוגיים שמצליחים להבחין בין תא חולה לבריא, ועל-ידי כך מקרבים אותנו צעד נוסף בדרך למימוש החזון, שבו מחשבים ננו-ביולוגיים ייצאו מחומות האקדמיה אל בתי-החולים והמעבדות ויהוו טיפול אפקטיבי במחלות, כגון מחלת הסרטן. ■

אלן טיורינג

ב-1950 הופיע בכתב-העת "Mind" המאמר הטכני-למחצה המהולל של אלן מתיסון טיורינג, "Computing Machinery and Intelligence" ("מכונות חישבו ואינטליגנציה"). מאמר זה קנה את פרסומו, בראש ובראשונה, בזכות מבחן אמפירי שהוצג בו לראשונה ונועד לבדוק, האם מכונה מגלה בינה, או, במילים אחרות, האם היא "יכולה לחשוב" – מבחן שהיום מוכר לנו כ**מבחן טיורינג**. המאמר מגדיר את הקריטריון להצלחה במבחן (ביסודו של דבר, אי-היכולת להחליט האם בן שיח בלתי נראה הוא תכנית מחשב או אדם) ואת סוג המכונות שבהן מדובר (לא רק המחשב המתוחכם <<