

על חישוביות ביולוגית, רעש ויציבות



מאת פרופ' נעמה ברקאי

**מהו המידע, המרחבי והזמני, שאלי
נחשפים התאים השונים בזמן ההתפתחות,
וכיצד הם מעבדים מידע זה?**

מעבר מידע בין תאים בודדים הנמצאים בקונטקסט הרב־תאי דרוש לא רק להתמיינות אלא גם אחריה – למניעת גדילה או חלוקה לא מבוקרת, להבטחת תיקון נזקים ולתיאום פעולות מטבוליות או אחרות הדורשות שיתוף פעולה בין תאים שונים. מהו המידע העובר בין התאים, וכיצד הוא מעובד ברמת התא הבודד? יכולת עיבוד מידע קריטית כמובן גם ליצורים חד־תאיים כגון חיידקים. יצורים אלו חיים בסביבה המשתנה תמידית: כמות ה"אוכל" ואיכותו, הטמפרטורה והחומציות – כל אלה ועוד יכולים להשתנות בטווח זמן של דקות. על מנת לשרוד היצורים החד־תאיים מוכרחים להגיב ◀

במאמר זה אעסוק באופן שבו תאים מעבדים מידע. התא הוא יחידת החיים הבסיסית. יצורים חד־תאיים, כגון חיידקים, גדלים ומתחלקים אוטונומית ומסוגלים להסתגל לתנאי סביבה שונים ומגוונים. גם ביצורים רב־תאיים התא הוא יחידה בסיסית המבצעת פעולות אוטונומיות בתיאום עם התאים האחרים ובשיתוף פעולה עימם. היכולת לעבד מידע ולפעול על פיו היא קריטית הן ליצורים חד־תאיים הן לתאים בודדים בהקשר הרב־תאי. המגוון הרב של תאים שונים בגופנו הוא אולי הדוגמה הטובה ביותר לזה. מעניין עד כמה שונים תאי עור מתאי עצב או תאי שריר זרע מאלו המרכיבים את הכליות או את הכבד. למאות סוגי התאים המרכיבים את הגוף אותו הגנום ואותו פוטנציאל להתמייין לכל סוגי התאים. למרות זאת הם שונים בכל רמה – גודל, צורה, תפקוד, חלוקה וכדומה.

לראות בחלבונים "מכונות" קטנות, לרוב בעלות מבנה תלת־ממדי מוגדר. ניתן לשלוט על תפקוד החלבונים באמצעות שינוי ברמת הביטוי שלהם – מספר החלבונים בתא – או באמצעות שינויים כימיים שמשנים את מבנה החלבון, ומכאן את הפעולות שאותן הוא יכול לבצע. אחת הפעולות אשר חלבונים יכולים לבצע היא שינוי תפקודם של חלבונים אחרים. לכן קל לראות כיצד ניתן לבנות מערכת דינמית בעלת יכולות עיבוד מידע באמצעות אוסף חלבונים היכולים לשנות זה את תפקודו של זה ואשר רגישים לאותות הבאים מהסביבה.

ומהו השונה בין אלה?

שתי נקודות מרכזיות מבדילות בין מערכות תאיות לעיבוד מידע לבין מערכות הנדסיות. הנקודה הראשונה היא הדרך שבה מערכות אלו נוצרות: מערכות הנדסיות נבנות לאחר תכנון מדוקדק, כאשר המטרה ידועה כבר בתחילת התהליך, והתכנון מביא בחשבון את השלבים השונים של בניית המערכת עד לשלב הסופי. לעומת זאת מערכות ביולוגיות נוצרות ללא תכנון מושכל ארוך טווח אלא בדרך של אבולוציה – התפתחות הדרגתית הנשלטת על ידי מאורעות אקראיים שבחירתם (או דחייתם) תלויה גם במזל וגם בתרומתם לתפקוד המייד. נקודת ההבדל השנייה היא היכולת לשלוט ברכיבי המערכת החישובית: במערכות הנדסיות הדבר אפשרי פחות או יותר – תכונות הרכיבים ידועות, וניתן לשמור על יציבותם לתקופה מסוימת לפחות בצורה מניחה את הדעת. במערכות ביולוגיות המצב שונה בתכלית.

כפי שציינתי, רכיבי מערכת החישוב התאית הם חלבונים, והדרך שבה נבנה המעגל החישובי היא בתהליכים כימיים המערבים חלבונים אלו ומתווכים דרכם. אולם היכולת לקודד את כמות החלבונים או את קצבי התהליכים הכימיים בתוך התא, או לשלוט עליהם שליטה מדוקדקת, מוגבלת ביותר.

במהירות לשינויים אלו – לשנות את תהליכי חילוף החומרים לפי חומרי המזון הקיימים (או החסרים), להתגונן בפני רעלים שונים, להחליט אם להתחלק או לעצור וכדומה.

מהם מנגנוני החישה של התאים? לאיזה מידע הם רגישים, וכיצד הם מעבדים מידע זה?

אשר למנגנוני החישה של התאים מעניין להשוות את תהליכי עיבוד המידע התאיים לתהליכי עיבוד מידע במערכות הנדסיות. במקרים רבים הבעיה או האתגר החישובי הבסיסי זהים. לדוגמה: הצורך להגיב לשינויים באות מסוים ולזהות שינויים קטנים ללא תלות בחוזק הרקע משותף למערכות רבות, כמו למשל מערכת הראייה, שבה צורך זה בא לידי ביטוי בהסתגלות לעוצמות אור שונות, ולאחר ההסתגלות קמה היכולת לזהות שינויים קטנים בעוצמת האור על גבי רקע זה. הבעיות הן אפוא דומות.

אך האם גם עקרונות הפתרון דומים? כלומר, האם המערכות התאיות המשמשות לעיבוד מידע פועלות על סמך עקרונות דומים, או זהים, לאלו של מערכות הנדסיות? ובמילים כלליות יותר, מהם העקרונות המייחדים את מערכות החישוב הביולוגיות הפועלות ברמה התאית? כיצד עקרונות אלו מיושמים במערכות השונות? האם ניתן להשתמש בעקרונות דומים על מנת להתערב התערבות מושכלת במערכות אלו ולשנות אותן למטרת יישומים ביוטכנולוגיים או רפואיים? ולחלופין, האם ניתן להשליך מעקרונות החישוב הביולוגיים לשיפור או להגדרה מחדש של מערכות הנדסיות?

נראה תחילה את המשותף לאלה:

ברמת התא הבודד, עיבוד מידע מקודד באמצעות מערכות – או מעגלים – של חלבונים אשר מסוגלים "לדבר" זה עם זה בדרכים שונות. ניתן

קיימים מעגלים רבים היכולים לממש אתגר זה. אולם רוב רובם של מעגלים אלו אינם יציבים, בשל האקראיות הביולוגית שאיתה עליהם להתמודד, כלומר: התאמתם לאתגר החישובי תלויה בבחירה מדויקת של רמות חלבונים וקצבי תהליכים. לעומתם קיימת קבוצה מצומצמת של מעגלים אשר פעילותם רגישה הרבה פחות מהאחרים לקבועים אלו (רמות חלבונים וקצבי תהליכים).

הנחת העבודה שלנו היא כי מעגלים אלו, בעלי הרגישות הפחותה, הם שייבחרו בתהליך האבולוציה. מבחינה מחקרית ניתן להשוות בין מעגלים בעלי ארכיטקטורות שונות אלה מאלה, ולזהות באמצעות חישוב את הארכיטקטורות בעלות הרגישות הנמוכה. זיהוי חישובי דורש כמובן אישוש ניסויי. ניסיונו מלמד כי במקרים רבים אישש הניסוי את הניבוי החישובי. זיהוי הארכיטקטורה מאפשר הבנה של מנגנון הפעולה שבעזרתו המעגל הנבחר פותר את האתגר החישובי ומלמד כיצד הוא מבטיח רגישות נמוכה לשינויים אקראיים בערכים הכמותיים של רכיבי המעגל.

במהלך השנים שימשה אותנו הנחת עבודה זו לזיהוי מנגנונים חישוביים שונים במערכות רבות. התעניינו בעיקר במנגנוני ההתמיינות בעובר – כיצד ניתן ליצור תבנית מרחבית מוגדרת? או במילים אחרות, כיצד ניתן למיין שדה מרחבי רחב, המורכב מתאים זהים, לתתי־שדות, כשכל תת־שדה תחום באזור מוגדר של השדה? זוהי כמובן שאלה מרכזית בביולוגיה התפתחותית מכיוון שהתמיינות מרכזית שכזו היא אחד התהליכים החשובים אשר מתרחשים בעובר שוב ושוב.

עבודתנו התמקדה בעיקר בשאלת היציבות של מנגנונים אלו: כיצד מנגנונים אלו מצליחים להגדיר תבנית מוגדרת ומסוימת בסביבה הביולוגית והרועשת של העובר? בעבודה משותפת של

הסיבה הבסיסית למגבלה זו היא העובדה שתהליך ייצור החלבונים תלוי בתהליכים בדידים אשר רבים מהם מערבים מולקולות בודדות, ולכן הוא רועש (כלומר, משתנה באקראי בין תאים זהים, או באותו תא בזמנים שונים). מספר החלבונים מסוג מסוים המבוטאים בתא משתנה אפוא אקראית במידה לא זניחה. יתר על כן, קצבי התהליכים הכימיים תלויים גם הם בתנאים השוררים בתא, כדוגמת הטמפרטורה, החומציות והימצאותם של חלבונים אחרים. כפי שצינתי, תנאים אלו משתנים תמידית, בייחוד ביצורים חד־תאיים, ובאופן שאינו ניתן לניבוי, ולכן גם על קצבי התהליכים הכימיים במעגלי החישוב הביולוגיים קשה, או אפילו בלתי אפשרי, לשלוט לגמרי.

לבסוף, שינויים גנטיים קורים תדיר ויכולים אף הם להשפיע על תכונות המעגל. כל התפתחות (אבולוציה) בכיוון מסוים דורשת שינויים במרכיבים הביוכימיים, ובכך משפיעה על תכונות המעגל. לכן מעגלים ביולוגיים מתאפיינים במבנה לא קשיח הנתון במידה רבה לאקראיות.

כיצד ניתן להבטיח עיבוד מידע יציב במצב שכזה? או במילים אחרות, מהי התוכנה היכולה להבטיח תכונות חישוביות יציבות כאשר החומרה המשמשת ליישום תוכנה זו רועשת?

בשל האמור לעיל המחקר בקבוצת המחקר שלי מתמקד בניסיון להבין את עקרונות החישוביות הביולוגית ברמה התאית, בהדגישו את תכונות האקראיות של רכיבי המעגלים ואת הסביבה הביולוגית הרועשת. היפותזת העבודה שהצענו היא כי הבחירה האבולוציונית במעגלים ביולוגיים מסוימים מושפעת רבות מיכולתם של מעגלים נבחרים אלו לתפקד ביציבות גם בתנאי אקראיות רועש בולטים, וכך כשקיים אתגר חישובי מסוים,

שהדבר ישפיע על קצב חלוקות תאי הגזע, ובדומה לזה, שינוי בקצב החלוקה אינו פוגע במעברים בין המצבים השונים. כלומר, בתאי הגזע מתקיימים שני תהליכים זמניים בעת ובעונה אחת – מחזור התא מצד אחד ושינוי מצבי התמיינות מצד שני – אשר אינם תלויים זה בזה אך שומרים על תיאום זמני. הנחת העבודה שלנו הייתה אפוא כי שמירת התיאום הזמני בין שני התהליכים אלו אפשרית בשל תכונת היציבות של מעגלים ביולוגיים – המעגל השולט על מדידת הזמן ועל המעבר בין מצבי ההתמיינות השונים מחווט בצורה שמבטיחה רגישות קלה לערכים הכמותיים של מרכיבי המעגל: כמות החלבונים או קצבי התהליכים הכימיים.

עבודות קודמות תיארו את רכיבי המעגל השולט על מדידת הזמן בתאי הגזע הקדם-עצביים בעובר הזבוב. עבודות אלו תיארו בייחוד את ההשלכות של מחיקת רכיבים מסוימים במעגל, או ביטוי יתר שלהם, על מצבי תא הגזע ותכונות תאי העצב שאותם הוא מייצר. מחקרה חישובית של המעגל הזה למדנו כי המידע הקיים מתאים לשני סוגים שונים של מנגנוני מדידת זמן: המנגנון הראשון מבוסס על שרשרת של פקטורי שיעתוק חיוביים-מאקטביים. כלומר, במנגנון זה כל חלבון בשרשרת גורם להעלאת רמת הביטוי של החלבון הבא בשרשרת. עליית חלבון בשרשרת שקולה למעבר מצב התמיינות; המנגנון השני מבוסס אף הוא על שרשרת של פקטורי שיעתוק, אך הפעם תפקידם הוא שלילי-מדכא. במנגנון זה עלייתו של החלבון המייצג מעבר מצב התמיינות דורשת ירידה ברמת חלבון קודם בשרשרת, אשר מתפקד כמעכב שיעתוק של החלבון החדש.

על פני הדברים נראה כי שני המנגנונים – זה התלוי בהצטברות חלבונים מאקטביים וזה התלוי בדעיכת חלבונים מעכבים – שקולים זה לזה. ואומנם, במערכת שאינה רועשת שני המנגנונים תואמים

פרופ' בני שילה ושלי זיהינו את מנגנון ה"היסעים" – מנגנון תלוי-דיפוזיה המצליח למרכז חלבונים מופרשים (מורפוגנים) בשדה באפקטיביות וביציבות, ובכך להגדיר תבנית מרחבית יציבה. עבודתנו וגם עבודתם של אחרים זיהו מנגנון זה בכמה מערכות, כאשר בחלקן מיושמים וריאנטים שונים שלו, המסוגלים למשל להתאים את התבנית הנוצרת לגודל השדה.

ניתן להדגים את שיטת העבודה שלנו במחקר שהגיע לבשלות בשנה האחרונה, ושבו התעניינו בתהליך ההתמיינות של תאי עצב בעובר של זבוב הפירות *Drosophila*. האתגר החישובי שעניין אותנו במערכת זו הוא כיצד ניתן לקודד במערכת ביולוגית, ביציבות, מדידת זמן. לאתגר חישובי זה חשיבות רבה מאוד בתהליך. במרכזו של תהליך הבחירה יש תאים מיוחדים המתנהגים כתאי גזע. כל תא גזע שכזה עובר סדרת חלוקות לא סימטריות: תא הגזע שומר על תכונותיו ונשאר תא גזע, אך התא השני, אשר "נולד" בחלוקה, הוא שונה, ובסופו של התהליך, הכולל חלוקה נוספת, יהפוך לצמד תאי עצב. נקודה חשובה היא שחלוקות שונות של תאי הגזע מובילות לתאי עצב שונים בעלי תכונות שונות. תכונות אלו של תאי העצב תלויות במצב תא הגזע בזמן החלוקה הרלוונטית. במילים אחרות, תא הגזע עובר במשך הזמן בין מצבים שונים, ומצבים אלו מובילים לתאי עצב בעלי תכונות שונות. תא בודד יכול לייצר אוסף של תאי עצב שונים – תכונה חשובה במיוחד להתפתחות מערכת העצבים.

על מנת להבטיח שושלת יציבה של תאי עצב, על זמני המעבר של תא הגזע בין המצבים השונים שלו להיות מתואמים עם זמני החלוקה, ואומנם תיאום כזה מתקיים. אולם, ואולי במפתיע, תיאום זה אינו נובע מתלות ישירה בין שני התהליכים: ניתן לעצור למשל את המעברים בין המצבים השונים מבלי

להבחין בין מנגנונים שונים, לנבא את עקרונות המנגנון המיושם ולהבין את פעילותו וכיצד הוא שומר על יציבות הפעולה.

לסיכום, עקרון היציבות הביולוגית הוכח כיעיל בחקירת מעגלים ביולוגיים רבים המשתתפים בתהליכים מגוונים. הדרישה ליציבות חשובה במיוחד בתהליכי התמיינות עוברית, ואומנם עבודות רבות תיארו את יציבותם של תהליכים אלו ואת פיענוח המנגנונים התורמים ליציבות. מנגנונים אלו מאפשרים, למשל, התמיינות מרחבית של שדה לתתי-שדות שתבטיח יחסים קבועים בין האורכים (או השטחים) של תתי-השדות. תכונה זו נקראת *scaling*, תיאום בין תהליכי התמיינות המתרחשים בממדים, או בזמנים, שונים בעובר. שאלות אלו, ורבות אחרות, מאפשרות הצצה אל העולם הקסום של מערכות ביולוגיות ותורמות להבנת תפקודם של תהליכים מורכבים שכאלו בסביבה רועשת, וכן מאפשרות הן להמשיך ולפעול, ואולי אף להתחדש ולהשתפר, בתהליכי האבולוציה. ■

את האתגר החישובי. אולם כאשר השווינו באופן חישובי תפקוד של מנגנון אחד לזה של המנגנון השני – שניהם בסביבה ביולוגית רועשת – שמנו לב כי המנגנון שבו מדידת הזמן מקודדת באמצעות מעכבים יציב הרבה יותר. כלומר, מנגנון זה תלוי פחות בערכים הכמותיים של רכיבי המעגל ובקצבי תהליכי האינטראקציה בין החלבונים השונים במעגל. הסיבה הבסיסית להבדל זה פשוטה – שימוש בחלבונים מעכבים (בשונה מאלו המאקטיבים) מאפשר קידוד המזהה את רמותיהם הנמוכות רחוק מספיק מאזור הרוויה או מהאזור שבו כמויות החלבון תלויות ליניארית בזמן.

כפי שפירטתי למעלה, הנחת העבודה שלנו היא שתהליך האבולוציה מעדיף בחירת מעגלים יציבים. לפיכך ניבאנו כי המעגל שתאי הזבוב משתמשים בו מבוסס על המנגנון היציב – שרשרת של חלבונים מעכבי-שיעתוק. ואומנם ניסויים שביצענו בשיתוף פעולה עם פרופ' קריס דו (Prof. Chris Doe) מאוניברסיטת אורגון איששו ניבוי זה. אם כן, עבודה זו מדגימה כיצד שימוש בעקרון היציבות מאפשר