

## איך תאים חושבים - הרצאה של פרופ' אורי אלון

21.6.2016

פרופ' אורי אלון: שלום לכולם. תודה שבאתם. כיף לראות אתכם. שמי אורי אלון, ואני אדבר על איך תאים חושבים. זה אולי נמצא פרדוקס, תאים כאלה קטנים וחושבים כמו הפסל של רודן, איך יכול להיות? זה גם – זה הזדמנות מדהימה לראות את הקהילה הרחבה של מכון ויצמן, בעבר ההווה ובעתיד, היא באמת כמו שאמרתי – זה מקום יוצא דופן, יש פה קהילה חבויה במכון ויצמן, מקום אדיר להיות בו מדען. זו קהילה של עניין ומקוריות, זו דרך להגיד תודה על מה שקורה פה, באיזושהי דרך להעריך את זה שיש פה מכון ויצמן, יש פה גם בני משפחה שלי.

אתחיל להרצות עם שיר, כי זה גורם לנו לצחוק לנשום, ולהקשיב טוב יותר למדע. אשיר שיר על אחד הפחדים הגדולים שלנו כמדענים, עובדים קשה, עושים מחקר, מפחדים לפעמים שמישהו אחר יפרסם אותו דבר לפנינו. זה נקרא סקופ. מישהו מכיר מילה סקופ? שמעתם על זה. זה שיר בלוז שנקרא סקופ.. אני מבקש מכם להיות זמרי רקע, הטקסט הוא סקופ, סקופ.. נשמע ככה סקופ, סקופ.. יפה מאוד קהל, קצב טוב. נעשה את זה פי 2 עם יותר נפח, נמלא את אולם אבנר.

I've been scooped again  
Scoop scoop

I knew every flagella  
Yes I knew it real wella  
I could talk to the cella  
Cause I speak salmonella  
Even mini prep  
Got my full attention  
Oh to publish first  
That was my intention  
I went down to the library  
To check the journals of February  
I've been scooped again  
Scoop scoop

מחילות כפיים.

כתבתי את זה ב-1996, כשעדיין היתה ספרייה.

תודה רבה על השירה הסקופית.

אתם יודעים, כשאני אומר איך תאים חושבים, דבר ראשון צריך להכיר שהגוף שלנו מורכב ממיליארדי תאים קטנים מיקרוסקופיים. התאים האלה צריכים לקבל החלטות גורליות, מתי להתחלק למשל. וגם אם הם ניזוקים אפילו להתאבד כדי להגן על הגוף מנזק, מסרטן. אלה החלטות של חיים ומוות. ברגע שאני אומר את המילה החלטות, בשנייה הזאת מיליון תאים בגופי מתחלקים, מיליון תאים אחרים מתאבדים כל שנייה.

זה קצת מדהים לחשוב על זה, כי כמובן מבינים שאם בשנייה הזאת במקום שהמאזן יהיה כזה, כלומר אם הוא לא היה מיליון-מיליון, אלא 2 מיליון תאים היו מתים, אם הייתי מאבד מיליון תאים כל שנייה, תוך זמן לא רב הייתי פשוט קורס. ואם היו פי 2 יותר התחלקויות מאשר מוות של תאים, אז הגוף היה גדל והיו בו כל מיני גידולים. זה מאזן חשוב מאוד. צריך לומר תודה לתאים שיודעים לאזן את עצמם. הגוף לא נשאר קבוע כל הזמן,

יש אשליה שאנחנו אותו אדם, אבל המרכיבים מתחלפים כל הזמן. התאים צריכים לקבל החלטות חשובות לגוף שלנו כסופר אורגניזם. כל תא הוא קטן מאוד, אולי מאה תאים יכולים להסתדר יפה על ראש סיכה. בתוך כל תא כזה יש מחשב – זה לא מחשב שעשוי מפלסטיק וסיליקון, אלא מחשב כימי שבמובנים מסוימים הוא מתוחכם ומופלא יותר מהמחשבים הכי חזקים שיש לנו היום.

זה דבר מדהים, בעצם ש לנו את המוח שחושב שהוא מורכב מניורונים, יודע לתכנן וכו', והתאים הרבה פחות. יש דברים שיכולים לעשות עם המוח ועם תאים לא, אבל התאים יודעים לקבל החלטות נכונות בתנאי אי ודאות רציניים, לחוש את המרחב הכימי והתאים סביבם, ולקבל החלטות נכונות. לפצח את הצורה שהם עושים זאת, זה מה שמרתק אותי ביולוגיה, להבין איך המחשב הזה עובד כשאנחנו בריאים, איך הוא מתקלקל כשאנחנו נהיים חולים. להתקלקל זאת אומרת סיכוי גבוה לתא למות יותר מדי, ואז זה מחלות ניווניות. אם התא מתחלק יותר מדי, זה גידולים. להבין את זה, זה דבר מרתק כי התא הוא אובייקט מורכב שיצרה הברירה הטבעית, מין סוג של מוח. אבל התא פשוט יותר מהמוח, הוא בסך הכל אחד, ויש כלים חזקים שבאמצעותם אפשר להסתכל עליו ולראות כמעט את כל המנגנון הפנימי של התא. לכן זו הזדמנות ראשונה שלנו במדע להבין עצם מורכב שיכול לקבל החלטות, ובשביל זה צריך כלים מדעיים או קונספטואליים חדשים כדי להתמודד עם השאלה איך מחשב כזה, שנוצר בתהליך ברירה טבעית, איך הוא עובד, איך אדם יכול להבין זאת. זו הרפתקה גדולה. אני מקווה שהסברתי את עצמי בינתיים. אני רוצה לפתוח לשאלות, כי ההרצאה הזאת היא בשבילכם, אני רוצה שתבינו, אז אם משהו מסקרן אתכם תגידו.

אוקיי. אז בואו נסתכל רגע על התא וממה מורכב המחשב הזה שאיתו התא חושב. אני אצייר פה בצורה סכמטית, זה תא, ואני אצייר פה קו כזה שמייצג את הדנ"א שיש בתא, מולקולה בצורת סליל שבתוכה כתובה אינפורמציה כדי לייצר את המכונות הקטנות שגורמות לתא לעבוד, זה נקרא חלבונים. מי בא מרקע ביולוגיה? מסקרן אותי. בערך חצי הייתי אומר. מה שאני אומר עכשיו זה כמו חומר של שנה א' בערך, מי פה היה שמח להבין מה זה גנים, חלבונים? גם חצי. זה יכול להיות אותו חצי... בכל אופן, אני בטוח שמה שאגיד בהרצאה, יפתח עוד הבנה גם למקצוענים. תסתכלו, מי שהרים את היד לידכם הוא אדם שאפשר לקיים איתו שיחה אחרי ההרצאה.

יש סוגי חלבונים שונים, בתא יש כ-20,000 גנים, כל אחד נותן הוראות איך לייצר חלבונים. חלק מהחלבונים מפרקים סוכר שאנחנו אוכלים לחתיכות קטנות שאפשר לייצר מהם חלקים אחרים של התא וגם אנרגיה, זה אנזימים. סוג אחר של חלבונים הם חלבוני בקרה, הם נקשרים לדנ"א ומשנים את קצב הייצור של חלבונים אחרים.

פה רואים שיש לכם מין קשר כזה שחלבון X נקשר לדנ"א ומשנה את קצב הייצור של חלבון Y. אקרא לזה X חץ Y, מין גרף כזה.

הסיבה שאנחנו בבקרה, זה כי התא משנה את ההרכב שלו בהתאם לסביבה. זה לא משהו סטטי שתמיד בנוי באותה צורה. למשל אם אין סוכר בחוץ, התא בדרך כלל לא ייצר את החלבונים שמפרקים סוכר. בגלל שייצור החלבונים האלה דורש משאבים, עדיף להשקיע את המשאבים האלה בדברים אחרים. התא מגיב לסביבה. לשאלה האם להתחלק, התאים בגוף רובם אזרחים טובים, יש להם קריטריונים אם להתחלק. אם בסביבה יש הרבה תאים ואין מקום להתחלק, במצב הזה הם לא יתחלקו. הם צריכים מידע מבחוץ, מידע על מה שקורה בחוץ, שיעבור פנימה לתא כדי לשלוט על ייצור החלבונים שעושים משהו. חלבוני Y גורמים לתא להתחלק, חלבונים אחרים גורמים לתא להתאבד, אורזים את כל החלבונים בשקית יפה והם מושמדים.

יש כל מיני דרכים שבהן מידע מבחוץ מגיע לחלבוני הבקרה. דרך נפוצה היא בעזרת חלקים שהם גם חלבונים, מדדים כאלה, הם חשים תאים אחרים, המולקולה הקטנה הזאת עוברת שינוי כימי, בתוך התא היא גורמת לשינוי כימי ב-X, יש סנכרון אטום זרחה, ואז הוא יודע להפעיל את החלבונים שגורמים או מפסיקים את חלוקת התא.

נקרא לזה S, סיגנל חיצוני, שמפעיל את X שגורם לייצור חלבון Y.

נתחיל לצייר לכם פה כל מיני אותיות, כי צריך שפה כדי לדבר על המחשב הזה. בביולוגיה משקיעים אלפי שנות אדם להבין איך בונים כל חלקיק כזה, יש תמונת רנטגן איך זה בנוי. המחקר השלי מסתכל על מחשב הזה, על הרבה חלבונים בו זמנית, לכן מדברים בשפה מופשטת של X חץ Y, כדי להתחבר לרעיונות מתמטיים מופשטים.

מי פה הרקע שלו מפיזיקה? אולי שלושה. מחשבים? – די הרבה, שלישי. זה רקע מצוין להבין ביולוגיה. Y יכול להיות חלבון, אלה חלבונים שבעצמם מבקרים את קצב הייצור של חלבונים אחרים. Y יכול לשנות את קצב הייצור של עוד חלבון, Z, הוא יכול להכיר את W ואת Z ואת M. יש כאן את אפשרות ליצור רשת חברתית של חלבונים, או גרף, כל חץ אומר שחלבון אחד משנה את קצב הייצור של השני, בהינתן הסיגנל החיצוני כמובן. זאת רשת של המחשב הזה, של התא שלנו, זו רשת עצומה, יש בה 20 אלף אותיות כאלה, אולי 100 אלף חיצים. זה חתיכת גרף כזה שרוצים להבין אותו.

האם יש למישהו שאלה? האם רוצים לשאול על משהו שאמרתי, שלא מבינים?

שאלה: האם הגרף הזה בכל התאים?

פרופ' אורי אלון: הגרף הזה הוא שונה בתאים מסוג שונה. יכול להיות אותו דנ"א, אבל התאים בשריר, בעור ובמוח הם שונים, חלק גדול מהדנ"א ארוז, והחלק הפעיל נותן את הרשת של תא עור, תא כבד וכו'. הסברתי את עצמי? כן?

שאלה: כשאתה אומר חלבון, למה אתה מתכוון?

פרופ' אורי אלון: זו מולקולה ענקית, מיוצרת מעשרות אלפי אטומים. כֶּשֶׁ-X נכנס לדנ"א, הגן מתחיל לייצר חלבונים, חלבונים מסוימים יכולים להיות במאות אלפי עותקים, עשרות אלפי עותקים, הרבה עותקים בתא. חלבון סוכר שצריך לפרק סוכר או חלבון בקרה – לכל חלבון יש הכמות שלו. המחשב צריך להבין כמה לייצר מכל חלבון, זה משתנה עם הזמן, זה משתנה אם אין או יש סוכר.

שאלה: אתה אומר חלבון שולט, יחידה של חלבון שולטת?

פרופ' אורי אלון: כשאני אומר חלבון שולט, זה מולקולה יחידה של X שנקשרת לדנ"א, זה אירוע של מולקולה בודדת, לכן יש הרבה רעש ואקראיות, ואז הוא מייצר מאות או אלפי עותקים. כשאני עונה על שאלות בהרצאות, אני רואה שלפעמים אני עונה על שאלה אחרת...

שאלה: זה עותק אחד שמייצר הרבה, או הרבה עותקים שמייצרים כל אחד אחד.

פרופ' אורי אלון: בדרך כלל מקבלים עותק של גן מאמא, עותק מאבא, שזה שני עותקים, כל אחד מהם מייצר כמות גדולה של עותקים. הסברתי את עצמי? כל שאלה מאוד חשובה, כי חשוב שיהיה לכם ברור.

שאלה: האם השיווי משקל בין תאים מתחלקים לתאים מתאבדים הוא כל כך חשוב שהוא מלווה אותנו עד הסוף?

פרופ' אורי אלון: אני חוזר על שאלה. האם שיווי משקל בין תאים חיים למתים מלווה אותנו כל החיים? – כלומר האם יש איום שאתפרק פה על הבמה... – האם בזיקנה משהו משתנה או ששיווי המשקל הזה מלווה אותנו כל החיים? זאת שאלה שהיא עכשיו בחזית המחקר. לא יודעים, אני לא יודע.

כשהתחלנו את המעבדה שלי פה – זה הסיפור שאני רוצה לספר לכם היום, על מעגל אחד מתוך המחשב הזה שמקבל החלטה. אספר לכם איך גיליתי אותו, גם שם יש חלק מעניין. התחלתי במכון ב-1999, חזרתי מפרינסטון מפוסט דוקטורט, ועניין אותי להבין את הרשת הזאת. התחלתי בתא פשוט של חיידק קטן, לא של אדם, חיידק שיש לו 5000 גנים. שמים לו סוכר, הוא אוכל, מגדל מנוע ומתחיל לשחות לשם. יש לו גם מחשב, הוא גם חושב. רציתי מאוד לעשות ניסוי שאקח את החיידק הזה, ואוכל לראות את כל ה-XYZ האלה, את כל 5000 דרגות החופש שיש לו בפנים, מי פועל מתי. רציתי לראות זאת באור, באופן שהם יהפכו לירוקים זרחניים ברגע שאחד מהחלבונים נוצר. בגלל שיש 5000 חלבונים, צריך לבנות 5000 סוגי חיידקים כאלה, כל אחד נדלק, חלבון מספר 17 נהיה ירוק כשחלבון 17 נוצר. זאת היתה האמביציה שלי, ידעתי איך לעשות זאת, הצלחתי לשכנע כמה סטודנטים, כמו שי ורוני, שהצטרפו למסע. התחלנו לבנות את ההנדסה הגנטית, פה זה עוד דבר מדהים בביולוגיה, האופן שעשינו את זה – זה אומר משהו על הכוח שיש לנו בביולוגיה מולקולרית. הטריק שלנו – שלא היה בקונצנזוס – היה לקחת גן ממדוזה שמייצרת ירוק זרחני, והנס הוא שאם אני לוקח קטע בקרה כזה מדנ"א של חיידק שאליו נקשרים חלבונים בקרה, נניח גן סוכר, ומדביק אותם לדנ"א של חלבון ירוק זרחני שבא ממדוזה, הביולוגיה כל כך מודולרית שזה עובד. כשאני שם סוכר, החיידק נהיה ירוק. הסברתי את עצמי? זה מדהים, לא?

זאת היתה התוכנית שלנו, לשכפל וליצור את כל חתיכות הדנ"א של הבקרה של כל הגנים של החיידק, לכל אחד להדביק דנ"א ירוק, להכניס חזרה לחיידק, שהוא ידיותי ולא מסוכן, וליצור חלקיקים אלה. יצאנו לדרך, יצרנו תוכנת מחשב שמחשבת את זה, קיבלנו את כל העותקים אלה, לקחנו חתיכת דנ"א עגולה, חתכנו עם מספריים מולקולריות כדי להכניס את זה, וזה לא עבד, לא חתך. מספריים מולקולריות שעובדות ויודעים לעשות את זה בשנה א', לא חתכו! זה מתסכל, רוצים שהעבודה תצליח, השקענו כסף וזמן, שנה שלמה מנסים לחתוך, לא חותך, לא חותך. בסוף הסתבר שזו טעות במחשב; בגלל שאנחנו לא באנו מרקע ביולוגיה, עשינו טעות בפריימרים. אבל אני תקוע, חושב שהכל אבוד. אמרתי אוקיי, נעשה בינתיים משהו שנקבל בכל זאת תשובה כלשהי. אם המטרה בסוף היתה להבין את כל הרשת של החיידק, נתחיל מהספרות – לא דוסטוייבסקי, אלא מאמרים מקצועיים, נראה מה הביולוגים גילו ב-40 השנים האחרונות, איזה חלבון מפעיל חלבון אחר. בתמונה פה רואים את המסטרנט והסטודנטים שלי, שי המסטרנט הלך וקרא הרבה מאמרים, יצר את הגרף הזה, שלא עשו אותו לפני כן משום מה; זה מתאר עשרות שנים של עבודה מאוד מדויקת כדי להבין איך כל קשר כזה בתוך החיידק עובד. אז היה לנו את הגרף הזה וזו היתה נקודת מפנה. כי ברגע שהסתכלנו על הגרף הזה, היה רגע מצמרר בלתי נשכח שציירנו את גרף הזה, וראינו שהוא בעצם מורכב משלוש צורות פשוטות שחוזרות על עצמן שוב ושוב, כמו טפט שיש בו מוטיב שחוזר שוב ושוב. זה לא מסודר כמו טפט, פה כל פעם זה חלבונים אחרים, אבל הלוגיקה של חיצים היתה אותו דבר, שלושה מעגלים בסיסיים שקראנו להם מוטיב של נטוורקינג. באותו רגע בשנת 2001 בסלון של שי ברחוב פרוג בתל אביב, הרגשתי שקט קוסמי וידעתי אותו רגע בדיוק מה אנחנו הולכים לעשות בחמש השנים הבאות במעבדה, אנחנו הולכים להבין את התפקיד של כל אחד מהמעגלים האלה כאבן בניין במחשב זה. יש לנו שפה כדי לדבר על איך המחשב המסובך הזה פועל באמצעות מעגלים בסיסיים שכל אחד מהם עושה פעולה שקיוויתי שיהיה אפשר להבין אותה, וכך היה.

להשתמש בחיידקים הזרחניים רק על מעגלים קטנים ולא על כל הרשת, זה קל יותר. זה מאוד מרגש, רגע נדיר, היה עוד רגע נדיר אחד כזה ב-2009. על זה אספר בפעם אחרת.

בואו אספר לכם על מעגל אחד כזה, רק להדגים את דרך החשיבה. בינתיים ברור? אפשר לשאול שאלות. אספר על מעגל אחד שמורכב משלושה גנים. קודם אראה גרפים ואגיד מה המעגלים צריכים לעשות, נספר איך זה עובד. אם יש את כל הדרכים האפשריות לחבר 3 גנים עם חיצים – הסתבר במתמטיקה שיש 13 אפשרויות.  $X$  יכול לבקר את  $Y$  ו- $Z$ . או  $Y$  יכולים לבקר ביחד את  $X$ . יכול להיות ש- $Y$  יבקר את  $X$ , ו- $X$  יבקר את  $Z$ , יכול להיות ש- $Y$  מבקר את  $X$ , ו- $X$  מבקר את  $Y$ , בקרה הדדית. יש גם פידבק, אז יש אפשרות הפוכה וגם אפשרות כזאת (מראה על הלוח), ועוד אפשרות כזאת, ועוד אפשרות כזאת בכיוון אחר, זו קליקה מחוברת שכולם מבקרים את כולם. יש 13 אפשרויות בסך הכל. אם מדברים על 4 גנים, יש 99 אפשרויות. אם מדברים על 5 גנים, יש כמה אלפי אפשרויות. המטרה היא להבין שהרשת היתה יכולה להיות מאוד מסובכת, כי כל האפשרויות אלה יכולות לקרות. אבל אם מסתכלים על איזה אפשרות קורית ברשת שהיא יותר מאשר רשת אקראית עם אותו מספר חיצים, אז יש מעגל אחד – זה (מראה על הלוח). זה היה מאוד לא צפוי. גם המעגלים האלה (מראה על הלוח) נמצאים קצת, ואחרים פשוט לא נמצאים. בעצם זה סוג המעגל הדומיננטי. ראיתי את זה מאות פעמים במחשב שלי עם אותה תצורה, מתוך 99 אפשרויות, יש רק שני מעגלים, שאחד מהם הוא כזה עם עוד output, ועוד אחד שנראה ככה. זהו. הגרף הזה הוא מאוד מיוחד, מורכב מתתי מעגלים עם צורות קטנות מאוד פשוטות ומיוחדות.

עכשיו רצינו לשאול – בדרך כלל אומרים שאבולוציה מגיעה לאותו מעגל שוב ושוב ביצורים שונים עם חלבונים שונים, לא היה feed קדמון כזה שהתפצל, אלא מגלים את זה שוב ושוב בחיידקים, בצמחים ובני אדם. השאלה היא, אם זה כל כך פשוט, מה המעגל הזה עושה? האם יש לו תפקיד? כאן התחלנו לחקור אותו בצורה רצינית. שאלה: אני לא באה מרקע ביולוגיה. רציתי לדעת איך מבינים את כיוון החץ? איך אתה אומר שזה מבקר את זה וזה את זה.

פרופ' אורי אלון: איך מזהים את כיוון החץ? פה זה מבוסס על מאות מעבדות שונות, יש כל מיני דרכים ביולוגיות לדעת אם  $X$  משנה את קצב הייצור של  $Y$ , אפשר לחתוך את  $X$  ואז לראות אם  $Y$  מפסיק להיות מיוצר או דווקא מיוצר יותר. צריך לראות אם  $X$  קשור אליו, צריך שלושה קריטריונים שונים כאלה כדי לבסס את ההנחה שיש שם חץ. זה או שיש או שאין, החוזק של הקשר יכול להיות שונה, אבל זה או שיש או שאין.

שאלה: מה אורך המסלול של המעגל? מצאתי שהטבע נותן רק מעגלים שיש בהם מספר קטן של קשרים. פרופ' אורי אלון: הטבע מאפשר מעגלים עם מספר קטן של קשרים וצעדים. המעגל הזה יכול להופיע בתוך מעגל גדול יותר, כמו שמהנדסים לוקחים מעגל בסיסי ובונים אייפון או לפטופ, אז גם פה יכול להיות מעגל גדול יותר. אבל נראה שזו פעולה אוטונומית בסיסית, זה אחד העקרונות של פשטות שיש באבולוציה; יש מחיר למורכבות, כי להחזיק חץ כזה גם עולה משאבים.

הפידבק במעגל הזה הוא אנטי מוטיב, הוא קורה פחות מאשר הייתי מצפה. יש לזה סיבות. זה קורה ברמות מהירות של בקרה ולא ברמות איטיות – לייצר חלבון יכול לקחת שעות, להיקשר יכול לקחת שניות. ההיקשרות מהירה והייצור מאוד איטי. זה חשוב בשביל מה שנעשה פה עוד רגע.

אני מראה פה חלבון  $X$  שמשנה את הקצב הייצור של חלבון  $Y$ , שמשנה את קצב הייצור של  $Z$ , אבל  $X$  משנה גם את קצב הייצור של  $Z$ , פעם ישירות ופעם אחת דרך מתווך. יכול לקחת שעות לייצר את זה. לפני שאמשיך, אני רוצה לתת עוד מידע קונספטואלי.

הקצב – ההשפעה יכולה להיות חיובית, כלומר  $X$  מגביר את קצב הייצור של  $Z$  או  $Y$ , וזה כאילו מעגל של שלושה פלוסים, יכול להיות ש- $X$  מגביר את קצב הייצור של  $Z$ , ומייצר חלבון שמשחק את קצב הייצור של  $Z$ . כל חץ יכול להיות פלוס או מינוס, בחיידק E-Coli יש 50% פלוס 50% מינוס, ויש כל מיני הרכבים של פלוס ומינוס. שוב, יש פשטות מפתיעה ורק שני מעגלים, שני המעגלים האלה שציירתי מופיעים. אם אני מזיז את המינוס והפלוס הזה (מראה בציור), זה מייצר מעגל שבו  $X$  מייצר את  $Z$  אבל מדכא חלבון שמגביר את הייצור של  $Z$ , זה פלוס ומינוס, זה כבר לא מופיע. זה גם נחמד. זה לבדוק שני סוגים של feedforward, עיקרון הפשטות מפתיע בתוך משהו שיכול להיות הרבה יותר מתוחכם.

עכשיו אני רוצה שנבין מה המעגל הזה עושה, איזה מין חישוב הוא עושה עכשיו. אני רוצה להזכיר שיש משהו שבא מהעולם החיצון, סוכר, נקשר ל- $X$ , גורם לו תוך שניות להיקשר לדנ"א של  $Z$ , אבל נקשר גם ל- $Y$  תוך שניות, ב- $Y$  לוקח לזה שעות להצטבר, הוא נקשר לדנ"א ואז זה נוצר. הסברתי את עצמי? זה תהליך. אני רוצה לדעת מה החישוב שהמעגל הזה עושה אם קולטים אותו מבחוץ ומייצרים בסוף חלבון. בשביל זה אני רוצה להזמין לבמה שלושה מתנדבים שיעזרו לי להדגים, בעזרת הרמת ידיים, מה המעגל הזה עושה. הרמת ידיים תסמן חלבון עובד או לא. אני מבטיח שזה יהיה מהנה, זו גם דרך יעילה כי אז אנשים מבינים איך מעגלים עובדים. מי השלושה שמוכנים לעזור?

הנה אחת, תודה רבה. מחיאות כפיים. עוד שניים. תודה רבה. ועוד אחד. מי האמיץ? תודה רבה.

תעלו בזהירות לבמה. בואו תעמדו פה בבקשה בשורה, תעמוד פה, אתה פה. דבר ראשון תודה רבה. אתה תגלם את  $X$ , את תגלמי את  $Y$ , אתה את  $Z$ . מה שמך? תום. איך אתה קשור למכון? עובד במערכות מידע. תום תייצר את  $X$ . כשאתה אגיד הגיע סוכר שזה האות, ברגע שאני אומר הגיע סוכר תרים יד, ברגע שאני אומר אין סוכר תוריד את היד. זה קורה תוך שניות, מגיע סוכר,  $X$  מופעל. נתרגל הגיע סוכר. אין סוכר. זה  $X$ . חלבון  $X$  נקשר לדנ"א וגורם ליצור של  $Y$ , דורותי – איך את קשורה למכון?

דורותי: עשיתי פה תואר שני ושלישי בהוראת מדעים, כרגע פנסיונרית.

פרופ' אורי אלון: ברגע שאת רואה את יד  $X$  של תום למעלה, לוקח שעות עד ש- $Y$  מיוצר, תספרי בלב 1 2 3 ותרימי את היד, ברגע שיד של תום יורדת, תספרי ותוריד. סוכר הגיע, אין סוכר. זה ככה זה.

מה שמך? יוני. איך אתה קשור למכון?

יוני: אני משתמש פה בחניה, אח של דורותי.

פרופ' אורי אלון: אח של דורותי, יש פה מעגל משפחתי. יוני, אתה תהיה  $Z$ . לך יש התפקיד הכי קשה,  $Z$  צריך גם ש- $X$  וגם  $Y$  ייקשרו. אתה מרים את היד מיד כשאתה רואה את שתי הידיים למעלה, גם של תום וגם דורותי. מספיק שיד אחד למטה, החלבון לא נקשר, אתה מוריד את היד.

גם לכם, הקהל, יש תפקיד, להסתכל מה קורה, אני אגיד כשיהיה סוכר, הסוכר נעלם, תסתכלו על  $Z$ , זה חלבון שמפרק סוכר, חלבון יקר, הוא זה שעושה משהו.

ניקה נשימה, נצא לדרך. אוקיי. יש סוכר. אין סוכר. רגע, יוני, כשיד אחת יורדת, תוריד. נעשה את זה שוב. יש סוכר. אין סוכר. מה שמתם לב? מה ההבדל בין מצב שאני מוסיף סוכר ונגמר סוכר?

זה מהר בכיוון אחד, ואיטי בכיוון אחר. ברגע שיש סוכר יש delay, לוקח ל- $Y$  לזמן להגיב. ברגע שאין סוכר יש הוא מגיב. זה טוב בשביל לא להגיב להוספה לרגע. אני מוסיף סוכר לרגע, את צריכה לספור עד 3, לא הספקת.

אני מוסיף סוכר לרגע. זהו. זה פילטר. אם הסוכר קיים הרבה זמן ונעלם לרגע, מיד  $Y$  מפסיק לפעול.

מחיאות כפיים. איך זה היה? בסדר?

נמצאת פה אמא שלי שהיא מורה לפיזיקה, פנינה אלון. יש לה גם בסיס באמנות. הפיזיקה היא זכות משפחתית שמקשרת בינינו. זה זמן טוב להודות להוריי על המטען היקר.

המעגל feedforward loop מופיע בכל תא בתאים שלנו מאות פעמים, שולט על המון חלבונים. גם אם יש נזק, זה יכול להיות שאני צריך להתאבד, אבל לא על כל נזק קטן צריך להתאבד, רצוי שלא. רוצים שיהיה חלק בחשיבה של התא שידע להגיב לאותות מתמשכים ולא אותות בני חלוף. מצד שני אם המכונה הזאת יקרה מאוד, ברגע שהאות מפסיק, אני רוצה מיד לייצר אותו, אבל אני רוצה גם שהמכונה תהיה קיימת עוד קצת זמן, את מחיר הייצור אני לא רוצה. מהנדסים משתמשים בתהליכים דומים למשל להפעלת אייפון, או כשלוחצים על מעלית יש קרן אור, אם אני שם יד על קרן האור הדלת נפתחת, אם אני מוציא את היד לרגע, הדלת לא נסגרת מיד, צריך להוציא את היד להרבה זמן כדי שדלת המעלית תיסגר. כי יותר חשוב להגן על בנאדם כשהוא מכניס את היד למעלית, מאשר ההשהיה המעצבנת כשכולם מחכים שהמעלית תיסגר. אחרי שגילינו שהמעגל הזה קיים ונפוץ כל כך, כשעושים ניסויים בחיידקים – אחרי שגילינו את הטעות, הצלחנו להתחיל לייצר חלבונים זרחניים שיהיו ירוקים, לקחנו את המערכות הכי פשוטות בחיידק שיש לו המבנה הזה, השוונו למערכות אחרות שבהן  $X$  ו- $Y$  שולטים על  $Z$ , אבל אין את החץ הזה; זו הבקרה שלנו. הוספנו את הסוכר, ראינו שכשמוסיפים סוכר, באמת לוקח שעה עד שהחלבון נהיה ירוק זרחני, אבל כשאני מוריד את הסוכר מיד הירוק הזרחני מתחיל לרדת, במעגל השמאלי אבל לא במעגל הימני. עשינו עוד הרבה ניסויים שמסבירים איך זה עוזר לתא, איך התאים גדלים מהר, זה היה ב-2002, 2003, 2004. מאז המדענים מכל תחומי הביולוגיה גילו את המעגל הזה, בדיוק המעגל הזה, feedforward loop++, בכל תחומי החיים. בצמחים זה עוזר לדעת אם בא חורף אבל לא רק ביום אחד שנהיה קר, אלא כְּשֶׁקָר תקופה ארוכה. או מעגלים בתאי גוף שלנו שמתפתחים לאיבר, למשל לבלב. בעוברים יש אות שאומר לתאים: אתם תאי לבלב, כל ההתפתחות של עוברים היא מאוד פגיעה לכל מיני שינויים בתזונה, האות צריך להיות קיים מספיק זמן בסביבה כדי שהתאים יושפעו. בהרבה מצבים בחיים של בני אדם, צמחים, חיידקים, עכברים, כל חיות המחמד של הביולוגיה, מגלים את המעגל הזה מאות או אלפי פעמים, זה חלק מהשפה. ביולוגים יודעים – כשאומרים feedforward loop, יש מיד הנחה מה עושה שם החלק הזה של המחשב. מכמה feedforward אפשר ליצור מחשבים יותר מסובכים.

יופי, הספקנו לסיים בזמן. צריך רק להבין את צורת החשיבה איך תאים חושבים. זה חלק קטן מהתמונה, אבל זה מסביר איך אנחנו עובדים, מה התסכולים שלנו.

יש עוד שאלות?

שואלת: האם  $Y$  יכול להיות מיוצר גם במעגלים אחרים, או שהשיקולים שהראית פה זה בהנחה ש- $Y$  נוצר רק על ידי  $X$ ?

פרופ' אורי אלון: קודם אגיד שבתור שיעורי בית תחשבו מה עושה  $Y$  שמפעיל את  $Z$  אבל יוצר מעגל שמדכא את  $Z$ , כלומר מייצרים משהו ואחרי כמה שעות מכבים. כשאני מוסיף – זה זמן שאני מוסיף את האות  $Z$  שעולה ואחרי כמה שעות יורד. זה פולס, הסברתי את עצמי?

אשתמש בזה בשביל לענות על השאלה. במצבים מסוימים כמו חיידקים שאוכלים זבל – יש הרבה שלבים, שאם יש רעב זה מתחיל להפעיל אותו, זה יוצר פולס, שני אלה ביחד מתחברים לייצר  $X$  אחר, שמפעיל  $Y$  אחר, שמכבה  $Z$  אחר, שני אלה ביחד מתחברים כדי ליצור. מה שיש פה זה feedforward לופ חיובי, שמחובר ל- feedforward שלילי שמחובר לחיובי.  $Y$  משתתף בעוד מעגלים, אני מוסיף את זה, החלבונים האלה יוצרים פולס בגלל ה-feedforward השלילי, יש דיליי עד שנוצר החלבון הזה שיוצר עוד פולס של חלבונים; זה תהליך

סדרתי, אז יש עוד דילי, עד ליצירת החלבונים האחרונים. זה מורכב מ-feedforward loops. אבל לא כל דרך קיימת בטבע, הברירה הטבעית נחמדה אלינו, מחברת מעגלים – זו חזית המחקר – בצורה שכאילו בני אדם יוכלו להבין זאת. הברירה טבעית זה כדי שתאים ישרדו, לא כדי שנבין מה קורה, אבל זה כך. זו גם הדרך היחידה לבנות מערכות שעובדות. מהנדסים יודעים שאי אפשר לבנות מערכת מורכבת אלא מיחידות קטנות מודולריות שאפשר להבין אותן. האבולוציה גילתה את זה אלפי שנים לפני מהנדסי אינטל, וכך אפשר להבין איך התא עובד.

שאלה: איך אפשר לבנות סימולציה של מנגנונים בתא?

פרופ' אורי אלון: השאלה היתה איזו רמה של סימולציה אנחנו יכולים לעשות. אחד מהחלומות שלנו בביולוגיה, הוא שהביולוגיה תהיה מובנת כמו הנדסה, שנוכל להסתכל על הגרף הזה, שב-2001 לא היתה דרך לעשות זאת. היום יש דרכים, בניסוי אחד לקבל את כל החיציים בצורה מדהימה. בשנות ה-90 לקח דוקטורט שלם כדי להגיע לֶחֶץ אחד, היום זה מסטר אחד לעשות את כל אלפי החיציים. זה מדהים. בסימולציה יש כל מיני רמות. יש סימולציות שמנסים להכניס בהן הכל וזה קשה להבין, הסימולציות הכי טובות – זה למשל על אייפון, יש אדם שמבין איך לעשות את זה. אפשר יהיה לעשות סימולציות של מעגלים כאלה, אחר כך מעגלים מורכבים, כל הזמן דוחפים לכיוון מערכות גדולות יותר, גם הידע משתפר. יש בסיס לחשוב על זה, זה האתגר למאה ה-21 שתהיה לנו הבנה ושליטה בתאים שלנו, כמו שלמהנדסים יש שליטה במחשבים. זו דרך טובה להבין מחלות, להבין איזון, איזון בין חלוקה ומוות של מתאים. וזה מה שמעניין אותי כמדען, אני די נדלק מההתחלה, להבין את העקרונות. אני עכשיו כל פעם מחפש עוד מקום שיש עקרונות כאלה, להבין אותם, וכך ביולוגיה לוקחת אותי למסע מעניין על נהר מתפצל.

צריך לסיים. עוד שאלה אחרונה.

שאלה: אתה יכול להגיד מילה על הקישוריות בין המעגלים הקטנים? זה חייב להיות מוגבל.

פרופ' אורי אלון: אסיים בשיר, לא בשאלה. דיברתי על עצמי, יש עוד אנשים חשובים מאוד שבלעדיהם לא הייתי פה, אחד מהם הוא מייק סורט שמילא בחיי תפקיד חשוב מאוד מבחינה רגשית. שהיתה לו סבלנות אליי, לענות גם על השאלות הכי בסיסיות. הוא מנע ממני לפרוש מהמדע כשהייתי מתוסכל. אשיר שיר לכבודו, ואם גם לכם יש מישהו כזה, שתמך בכם בשלבים המוקדמים של הקריירה שלכם, שהיה שם בשבילכם, והוא לא דווקא הבוס – אתם יכולים לחשוב עליו. זו הסיבה שאני שר לכבודו.

אני רואה שהגיטרה מתרגשת... אם הוא היה פה, היה מכון לי את הגיטרה.

טוב, יש פה בעיה של תקשורת בין מיתרים. בסדר, לא תמיד צריך להצליח. חשוב לי לסיים בזמן. תודה למי שהיה פה ועלה שאלות. נתראה במכון או במגרשי החניה. מחיאות כפיים.