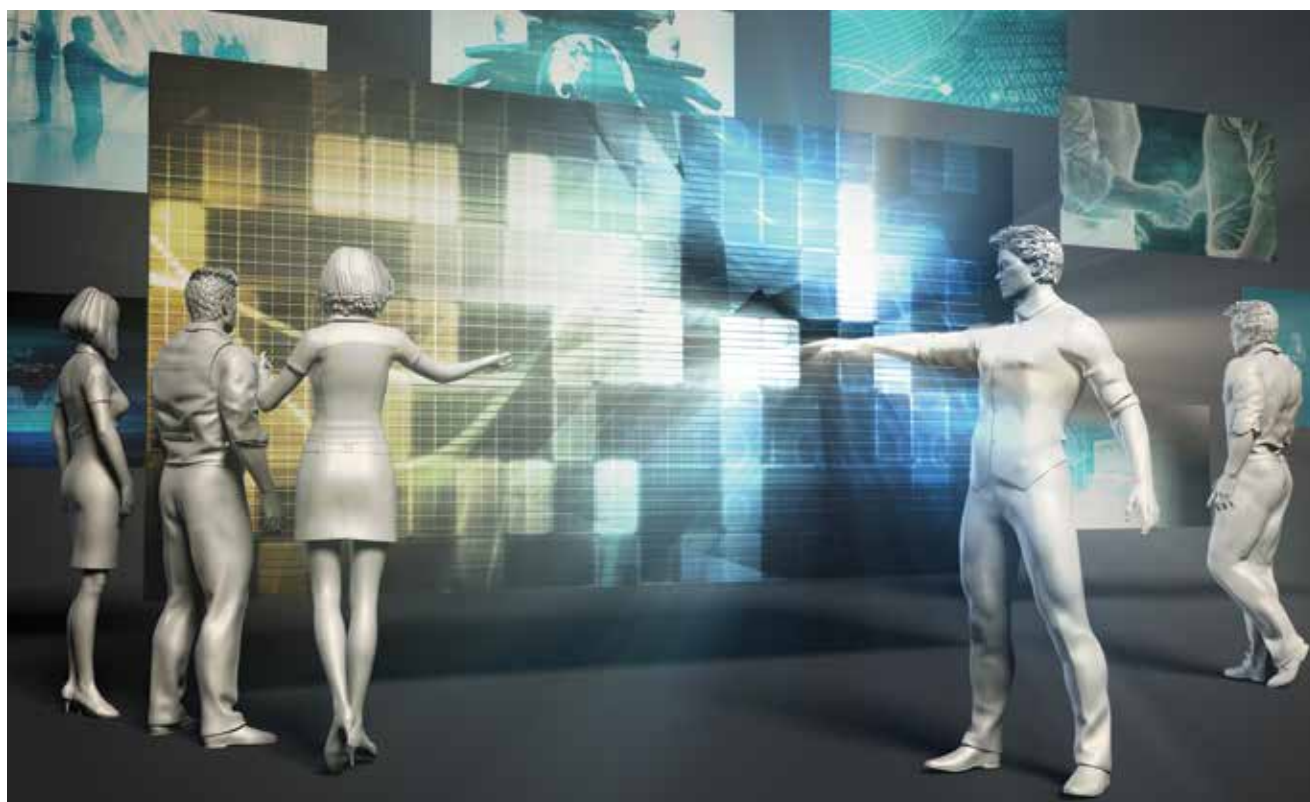


זום על הספקטרום הביולוגי

יצורים חיים נוטים לחוש את סביבתם ולהגיב לשינויים בה, ותכונה זו היא הבסיס לאיסוף מידע מבוסס ביולוגיה. איסוף מידע סביבתי ידרוש פיתוח מתודולוגיה לעיבוד ולאנליזה של דגימות בשטח, ולפיתוח של אמצעי חישה בהתאם. המפגש בין עולם מדעי החיים לעולמות תוכן אחרים יוכל לייצר ממשק מפרה דו־כיווני

ד"ר מיכל, רת"ח הנדסה ביולוגית



עולם הביולוגיה מכיל ספקטרום שלם של אותות, והיודע לפענח אותם חשוף לרובד נוסף של מידע מודיעיני (אילוסטרציה: depositphotos)

הביטחון. ארצות־הברית מובילה את המהלך כאשר ארגון המו"פ הביטחוני DARPA הקים ב־2014 את ה־BTO (Biological Technologies Office), המשרד השישי מבין משרדיו. כמו כן, ב־2017 הוקמה תוכנית רב־זרועית בארצות־הברית לנושאי ביולוגיה סינתטית. התוכנית עוסקת הן במענים מבוססי יכולות ביולוגיות לצורכי ביטחון (כמו אחסון מידע באמצעות דנ"א, ייצור חומרים ושיפור המודיעין) והן בהגנה מפני איומים ביולוגיים חדשים בעקבות יכולות עריכה גנטית והנגשת השיטות הביולוגיות (biodefense)¹, ביניהם פנדמיה. השאיפה לייצר מענים המבוססים על ביולוגיה לצרכים ביטחוניים מחייבת לפתח ארגז כלים ייחודי לסביבת שדה דינמית, שאינה מבוקרת כמעבדה. בפיתוח עתידי יש לתת דגש לאפיון האות הביולוגי (עוצמה, יציבות, השתנות בזמן ויחס

צלחת פטרי שגדלים בה חיידקים ממי שיפוליים של ספינה מלמדת מאיזה נמל בעולם הגיעה הספינה. אדמה שנתפסה בסולייט הנעל מתעדת את נתיבה של הנעל במרחב על־פי טביעת החיידקים בה. אור פלורסנטי הזורח מחיידקים באדמה מתריע על אזור מוקשים. עולם הביולוגיה מכיל ספקטרום שלם של אותות, והיודע לפענח אותם חשוף לרובד נוסף של מידע מודיעיני. מאמר זה סוקר את קפיצת המדרגה בטכנולוגיות מדעי החיים, הפוטנציאל בהבנת האותות הביולוגיים ומגמת הכניסה של עולם הביטחון לתחום מדעי החיים.

הביולוגיה והביטחון

בעולם ניכרת מגמה ברורה המציבה בקדמת סדר העדיפויות את המו"פ במדעי החיים לצורך מענה על אתגרים בתחום

רצועות המידע השונות של האומיקה

מידע אפקטיבי	סוג המידע	רצועת המידע (omics)	
בקרה על ביטוי גנים (השתקה או ביטוי).	מולקולות כימיות על גבי ה-DNA והכרומטין	epigenomics	
מידע גנטי כולל על אורגניזם, זיהוי האורגניזם.	DNA	genomics	
גילוי וכימות בזמן אמת של עותקי העבודה המשמשים לתרגום הגנים לחלבון. זיהוי תפקוד ומצב האורגניזם.	RNA	transcriptomics	
אוסף החלבונים, תוצרי האורגניזם ומידע יציב על תפקוד האורגניזם וסביבתו.	חלבונים	proteomics	
אוסף המולקולות (כמו שומנים, סוכרים וחומצות אמיניות). תוצרי ביניים המייצגים את המצב התפקודי של האורגניזם.	מולקולות כימיות	metabolomics	תוצרי המטבוליזם
אוסף המיקרואורגניזמים (כגון חיידקים, פטריות ונגיפים) בסביבה מסוימת.	אוקלוסיית מיקרואורגניזמים	microbiomics	אחר
ניתוח תהליכים בתא הבודד (שניתוח רוחבי של תאים עשוי להחמיץ).	תאים	single cell omics	

(AlphaFold). ב-60 השנים האחרונות נחשפו מבנים תלת-ממדיים של כ-170,000 חלבונים בעמל רב באמצעות מדידות קריסטלוגרפיות ואחרות. כעת יהיה ניתן לפצח את המבנה של למעלה מ-200 מיליון החלבונים הידועים בגישה חישובית. זאת דוגמה להתקדמות הטכנולוגית המרשימה במדעי החיים שהתאפשרה בזכות המפגש של שני וקטורים טכנולוגיים שעברו התפתחות בשנים האחרונות.

ליבת המהפכה הביולוגית קשורה בהתפתחויות בטכנולוגיות דנ"א: קריאת המידע הגנטי, כתיבה לפי הזמנה ועריכה גנטית. הטכנולוגיות הבסיסיות הפכו זולות ונגישות יותר, לדוגמה עלות מיפוי גנום האדם המבוסס על ריצוף צנחה מ-14 מיליון דולר ב-2006 לכאלף דולר כיום.³ תחום הריצוף נעשה זול ומהיר לאין ערוך הודות לטכנולוגיות ריצוף מהירות⁴ בשיטות הנשענות

אות לרעש), לממשק עם מערכות אחרות ולשימוש בו תוך שמירה על קיימות.

כמו בתחומים אחרים, מו"פ ביולוגי בעולם הביטחוני יכול לפרוץ את הגבולות המוכרים. פיתוח החיסון לקורונה הוא דוגמה אופיינית לפריצת דרך. כבר ב-2012 תמכה DARPA בפרויקט בחברת מודרנה שמטרתו להגן על בריאות הכוח הלוחם ועמידותו בפני יתושים נושאי וירוס ה-Chikungunya.² DARPA הייתה חלוצה בגישת השימוש בגוף כביו-ריאקטור להפקה של נוגדנים להגנה מפני איומים פתוגניים. גישה זו הובילה לראשונה לחיסון RNA באדם בניסוי קליני ב-2019, ומכאן נסללה הדרך לפיתוח חיסון מבוסס mRNA לקורונה. יחידת מו"פ (מחקר ותשתיות טכנולוגיות) במפא"ת בוחנת ומפתחת טכנולוגיות מתקדמות מעולם הביולוגיה. איתור טכנולוגיות מבטיחות בראשית דרכן ויישומן דורשים אורך נשימה, אך הכרחיים לפתירת צרכים ללא מענה וצרכים עתידיים, כפי שהוכח לאורך השנים. נוסף על כך מפא"ת מקימה מסלול הכשרה עילית אקדמית לעתודה המשלב לימודי חישוביות והנדסה עם מדעי החיים. מסלול זה יכשיר קבוצה איכותית של מועמדים שיפתחו טכנולוגיות בהנדסת מערכות ביולוגיות בשירותם הצבאי ולימים גם בתעשייה הישראלית.

המהפכה הביולוגית

ביוני 2021 חברת דיפ-מינד של גוגל הנגישה לקהילה המדעית בקוד פתוח את היכולת לצפות את המבנה התלת-ממדי של החלבון על בסיס רצף חומצות האמינו ב-90% דיוק

מו"פ ביולוגי בעולם הביטחוני יכול לפרוץ את הגבולות המוכרים. פיתוח החיסון לקורונה הוא דוגמה אופיינית לפריצת דרך. כבר ב-2012 DARPA תמכה בפרויקט בחברת מודרנה שמטרתו להגן על בריאות הכוח הלוחם ועמידותו בפני יתושים נושאי וירוס

מהסיומת הלועזית של הרצועות השונות, לדוגמה genomics (בעברית גנומיקה) מלשון genome. הגנומיקה עוסקת במכלול החומר התורשתי, הגנום של יצורים חיים. זוהי רצועת המידע הנחקרת ביותר שעוסקת בגנים, בתפקודם ובטכנולוגיות הקשורות בהם. הגנומיקה היא חלק מתוך הסט הראשון של ה-omics המתייחס לרעיון המסדר בביווגיה מולקולרית לפיו הדנ"א (רצועת ה-genomics) משועתק לרנ"א (רצועת ה-transcriptomics) ומתורגם לחלבונים (רצועת ה-proteomics). רצועת המידע השנייה בהיקפה מבחינת מחקר ויישום היא המיקרוביום. רצועה זו מתייחסת לכלל המיקרואורגניזמים (בעיקר חיידקים, פטריות ונגיפים) בסביבה נתונה (קרקע, מים, אזורים בגוף וכדומה). התרשים במאמר מפרט את רצועות המידע העיקריות ב-omics ואת המידע האפקטיבי שאפשר להפיק מהן. ככלל, האפיון והכימות של אוסף המולקולות הביוולוגיות מאפשר הבנה מעמיקה של המבנה, הפעילות והדינמיקה של אורגניזם בודד ואוכלוסיות אורגניזמים.

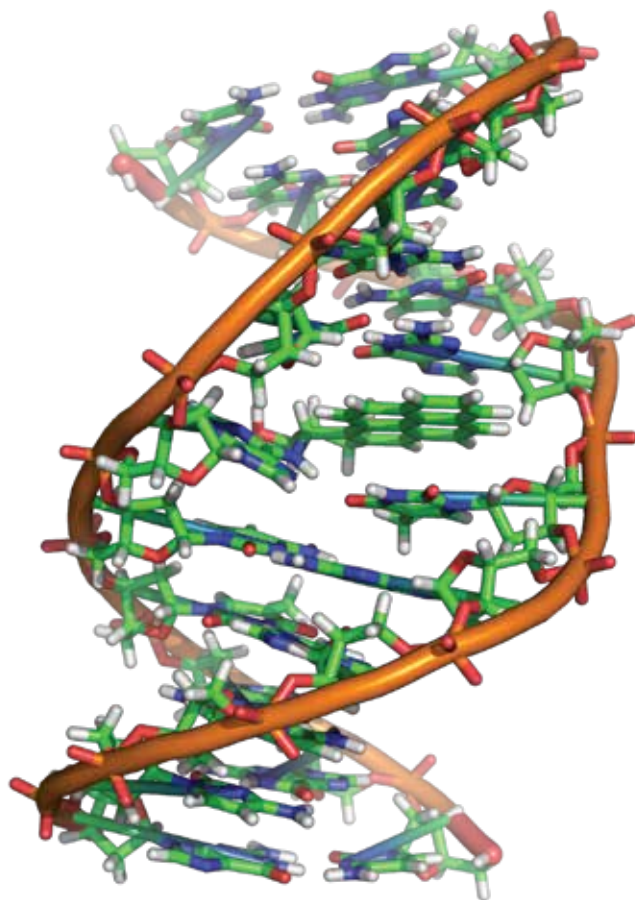
יישומים מבוססי מידע ביולוגי

המידע המולקולרי של האדם משמש כיום להבנת תהליכים פיזיולוגיים וחיוני מחלות. ניתוח מגוון רצועות המידע של האדם ושל הסביבה יכולים לשמש גם מחוץ לתחום הבריאות.

גנומיקה

אחד השימושים המרתקים במידע גנטי מהשנים האחרונות הוא איתור פושעים שלא הצליחו לאתרם עשרות שנים באמצעות ניתוח של תוכן גנטי, בשילוב כלים מתחום הגנאולוגיה (חקר אילנות יוחסין).¹⁰ השיטה מתבססת על מאגר של נתוני דנ"א שאנשים מעלים לאפליקציות רשת ייעודיות כדי לחפש קרובי משפחה. באתרים אלו ניתן לבנות אילנות יוחסין מהאב הקדמון ולזהות את הצאצאים הרלוונטיים באמצעות מידע גנאולוגי. בגישה זו אפשר לבחון את רצף הדנ"א של חשוד מזירת הפשע (רצף השמור במאגר המשטרת), לאתר אנשים שחולקים דנ"א עם החשוד וכך לעלות על עקבותיו. ב־2018 פוענחה לאחר שנים רבות של חקירה פרשת הרוצח מגולדן סטייט (פעל בארצות-הברית בשנים 1974–1986) באמצעות דגימות דנ"א של בני משפחה מדרגה שנייה ושלישית. במקרה זה נעשה שימוש במאגרי דנ"א של אנשים שכלל לא היו מודעים לחשדות או לקשר המשפחתי עם הפושע. השימוש במידע גנטי למטרות מסחריות וביטחוניות מציב סוגיות אתיות חדשות בהגנת הפרטיות.

לכל אוכלוסיית חיידקים טביעת אצבע ייחודית האופיינית לסביבת החיים שלה. הרכב החיידקים בגוף האדם משתנה בין אזורים בגוף ומושפע ממיקום גיאוגרפי ומאינטראקציות עם הסביבה. גישת המיקרוביום מלמדת על תהליכים, אינטראקציות עם הסביבה ומיקום גיאוגרפי



מקטע דנ"א. הביואינפורמטיקה והבינה המלאכותית סיפקו כלים חישוביים להתמודדות עם היקף המידע העצום שריצוף הדנ"א ייצר

על מיקרופבריקציה, עיבוד תמונה ברזולוציה גבוהה וכוו חישובי. קפיצת מדרגה נוספת מאפשרת ריצוף מקטעי דנ"א ארוכים יותר ובזמן אמת.⁵ אחד ממכשירי הריצוף החדשניים הוא מכשיר המיניון (MinION), מכשיר נייד וזול המרצף דוגמה בשטח עצמו ומנתח אונליין מול ספריות המידע ברשת. הודות לתכונות אלה המיניון משמש באתרים מבודדים.⁶ במקביל להתפתחויות בטכנולוגיות דנ"א, התפתחו הביואינפורמטיקה והבינה המלאכותית (AI) שסיפקו כלים חישוביים להתמודדות עם היקף המידע העצום שריצוף הדנ"א ייצר. בשנים האחרונות הפך המידע הגנטי למקור רב-ערך לדיון רגולטורי ומשפטי, והוא עשוי לשמש מעסיקים ומבטחים. כיום המידע הגנטי משמש ברפואה⁷ לגילוי מחלות (כמו דיאגנוסטיקה מבוססת למידת מכונה), ברפואה מותאמת אישית לחיזוי מחלות ובמוצרי צריכה שונים (אילנות יוחסין⁸ וייעוץ תזונתי מותאם אישית⁹).

הספקטרום הביוולוגי

כמו שאפשר לחלק את הספקטרום האלקטרומגנטי לטווחי גל שונים, כך אפשר לחלק את הספקטרום הביוולוגי לרצועות מידע אשר לכל אחת מהן דרכי איסוף, אנליזה ותובנות שונות. אוסף רצועות המידע הביוולוגי נקרא omics (מדעי האומיקה) שנגזר

מיקרוביום

לכל אוכלוסיית חיידקים טביעת אצבע ייחודית האופיינית לסביבת החיים שלה. הרכב החיידקים בגוף האדם משתנה בין אזורים בגוף ומושפע ממיקום גיאוגרפי ומאינטראקציות עם הסביבה. גישת המיקרוביום מלמדת על תהליכים, אינטראקציות עם הסביבה ומיקום גיאוגרפי.¹¹ ניתוח דגימת מיקרוביום אנושית והשוואתה למאגר דגימות יכולים להעיד על המוצא הגיאוגרפי של אדם, לקשר בין אנשים לחפצים ואף לקשר בין אנשים שונים. ייתכן שאפשר אף לזהות פרופיל אישי על בסיס המיקרוביום. החסרונות בגישת הפרונזיקה המיקרוביומית הם חלוף הזמן, שינויים במרחב והרגישות להפרעות סביבתיות. העמקת מחקר המיקרוביום ותחזוקה מתמשכת של מאגרי מידע עשויים להרחיב את השימוש בגישה זו לעוד תחומים.

אפיגנומיקה

חשיפה משתנה לחומרים סביבתיים כגון חומרי דשן ומוזמים עשויה להשאיר חותם עקבי לעיתים למשך כל החיים ואף לדורות.¹² חותם זה בא לידי ביטוי בשינויים אפיגנטיים. שינויים אלו אינם משנים את רצף חומצות הגרעין של הדנ"א, אלא גורמים לשינויים כימיים (מתילציה או מודיפיקציות בהיסטונים ובכרומוטין). באנליזה אפיגנטית אפשר להבחין בטביעת אצבע ייחודית המצביעה על סממנים חיצוניים כגון צבע עיניים ושיער, וחשיפה לחומרים כימיים כמו מתכות כבדות, חומרים אורגניים וקרינה. השאלות לעתיד האפיגנטיקה בפרונזיקה קשורות ביכולות להצביע על השפעות סביבתיות ואורח חיים במקרים של חשיפה לסמים, מבנה גוף, פעילות, אזור מגורים, מצב סוציאקונומי וכדומה.¹³

מטבולומיקה

במקרים רבים צמחים המצויים בעקה (יובש, חום או היעדר חומרי מזון) יוצרים תגובה המובילה לייצור של מטבוליטים, מולקולות קטנות.¹⁴ כך לדוגמה הרעלה של מתכות כבדות בצמחים מורידה את תהליכי הפוטוסינתזה והנשימה התאית. צמחים אלו מגיבים בהעלאת רמות חומצות אמינו פרולין, היסטידין, אלאנין ועוד. בדוגמה אחרת העקה הסביבתית נגרמת על ידי חומרי דישון מבוססי ניטרט. שילוב של חישה היפרספקטרלית, מולטיספקטרלית ולמידת מכונה מאפשר להבחין בין צמחים שנחשפו לניטרט שמקורו בדשן (קלציום אמוניום ניטרט) לצמחים שנחשפו לניטרט המשמש לחומרי נפץ (אמוניום ניטרט). אנליזה מטבולית של עלים מצמחים חושפת שינויים במטבוליטים הצבעוניים אשר יוצרים חתימה שונה של ספקטרום ההחזרה האופטי.

פרוטאומיקה

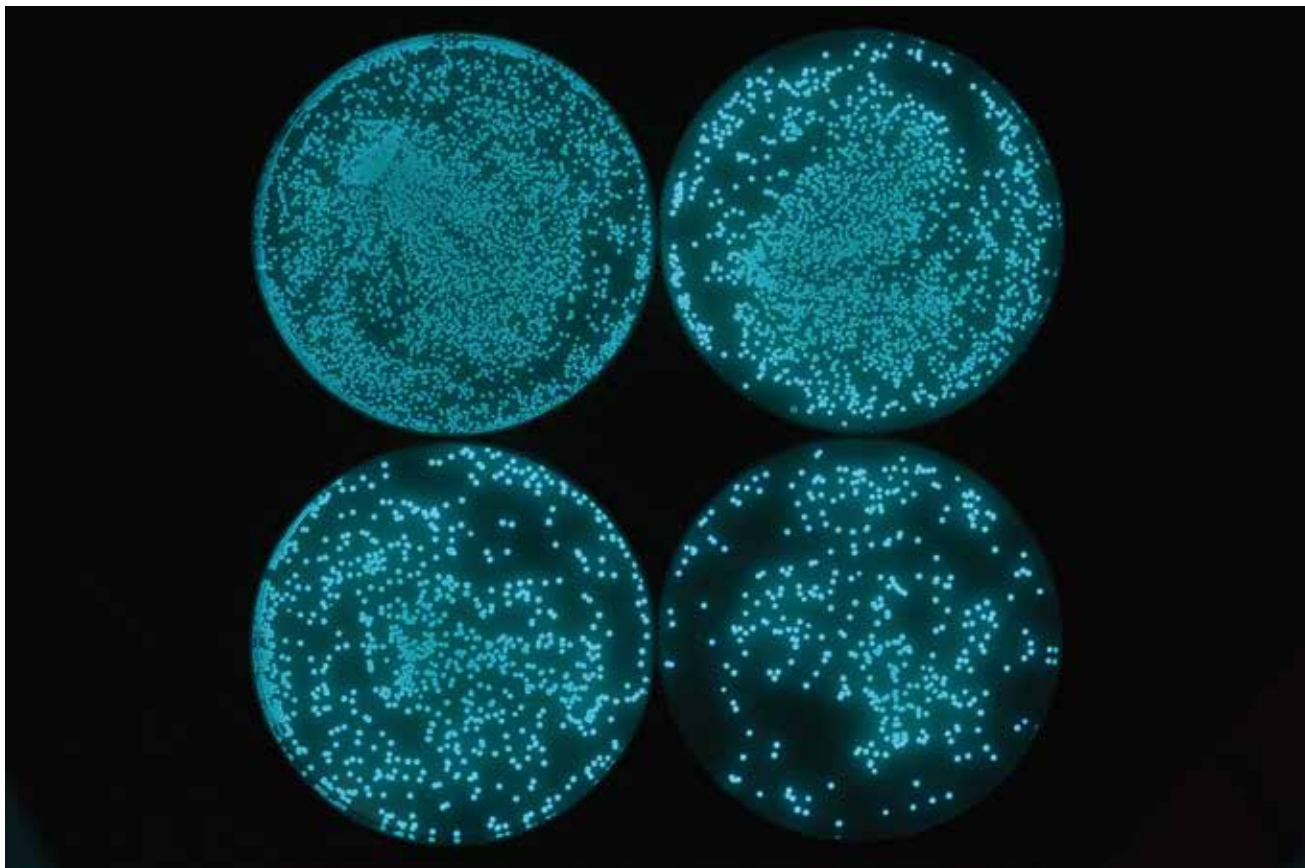
פרונזיקה מבוססת חלבונים צוברת תאוצה בשנים האחרונות. גישה זו מאפשרת ללמוד על התהליכים המתרחשים, ולא רק על המצב הסטטי, ויש לה חשיבות כאשר הדנ"א התפרק או שאינו קיים. עדויות ראשונות מראות כי סוג שיער יכול ללמד על שייכות אתנית, מגדרית, ואף להבחין בין אנשים.¹⁵ השיטה המרכזית היא ספקטרומטריית מסה (mass spectrometry) המאפשרת אנליזה של אלפי חלבונים ופפטידים בתוך שעות.

הנדסת חיישנים חיים

ראוי לציין כי חקר המידע הטבעי הביולוגי הוא רק חלק ממגמת השינוי בתחום מדעי החיים. היכולת המשלימה היא עיצוב מחדש של מערכות ביולוגיות לטובת פונקציונליות רצויה, זו



רחפן מנטר שדה חקלאי. שילוב של חישה היפרספקטרלית, מולטיספקטרלית ולמידת מכונה מאפשר להבחין בין צמחים שנחשפו לניטרט שמקורו בדשן (קלציום אמוניום ניטרט) לצמחים שנחשפו לניטרט המשמש לחומרי נפץ (אמוניום ניטרט) (צילום: shutterstock)



חיישנים חיים בעלי פליטת אור פלורוסנטי. לוקטור הדנ"א של החיידקים הוכנס מקטע פונקציונלי לחיטת מולקולות DNT, המצויות בחומר הנפץ TNT, ומקטע שגורם לחיידקים לפלוט אור כשהם חשים את המולקולות הנדיפות מהמוקשים (צילום: shutterstock)

שלהם הוכנס מקטע פונקציונלי לחיטת מולקולות DNT, המצויות בחומר הנפץ TNT, ומקטע שגורם לחיידקים לפלוט אור כשהם חשים את המולקולות הנדיפות מהמוקשים. כך אפשר לאתר מרחוק את הסכנה. גישת ההנדסה הביולוגית מאפשרת "plug and play" של האלמנטים הפונקציונליים. כך אפשר לתפור לפי דרישה את מטרת הגילוי, אופן הדיווח, השליטה והבקרה, ואף לייצר מעגלים לוגיים מורכבים יותר.

הממשק בין הביולוגיה לתחומי ידע אחרים

חלק מהתמורות אשר חלו בחקר העולם הביולוגי הן תוצאה של ה-Bio-Convergence, המפגש עם תחומי ידע אחרים כגון הנדסה, חישוביות, ננוטכנולוגיה, פיזיקה וחומרים. השתלבות התחומים היא בעלת פוטנציאל להניב יישומים נוספים. התחזית לשנים הבאות צופה מנוע צמיחה משמעותי שמחצית מהיישומים הצפויים בו בשני העשורים הבאים הם מחוץ לתחומי הרפואה (חקלאות, מוצרי צריכה ועוד).²⁰ הפוטנציאל בתחום זוהה על-ידי גורמי הממשל בארץ, ובימים אלו נבחנת הקמה של תשתיות לאומיות לטובת עידוד הקמת מנוע צמיחה לאומי (ועדת תל"מ Bio-Convergence).

סיכום

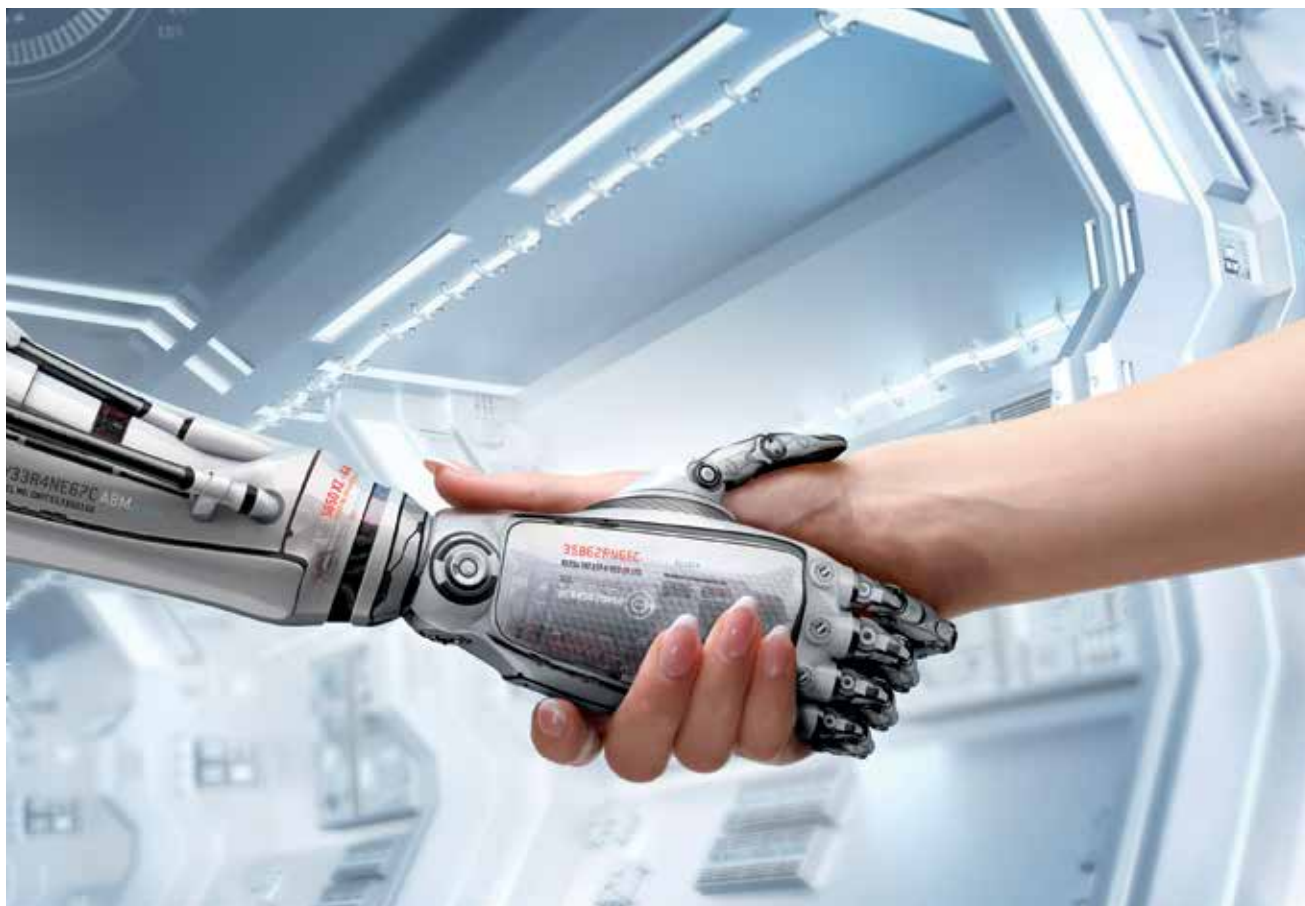
מוסכם על הכול שמידע לצורכי ביטחון מופק מהספקטרום האופטי, האקוסטי והסיסמי. במאמר זה נסקר הפוטנציאל

המכונה ביולוגיה סינתטית. בתקופת הקורונה עלתה הדוגמה הבולטת לכך, כשהקוד הגנטי של הנגיף התפרסם מיידיית לכל הקהילה המדעית, וזמן קצר לאחר מכן הונדסו חיסונים יעילים במגוון גישות.¹⁶

הטכנולוגיות שהאיצו את ההנדסה הביולוגית הן טכנולוגיות מתקדמות המאפשרות ייצור דנ"א סינתטי וכן שיטות חדשות בעריכת מידע גנטי בתוך אורגניזם חי (CRISPR). גם כאן היכולות החישוביות השתלבו ויצרו גל חדש של יישומים: בתכנון ובעיצוב של חלבונים, תיקון מחלות גנטיות, ייצור מזון ותחליפי בשר, חומרים ואנרגיה בגישות ביולוגיות,¹⁷ אחסון מידע וחישוב מבוסס דנ"א.¹⁸

אחד היישומים הוא הכוונת אורגניזמים לתפקד כחיישנים על-ידי תפירה ייעודית של מעגלי החישה והדיווח של האורגניזם. דוגמה לכך היא פיתוח של חיישן לגילוי מוקשים המבוסס על חיידקי המעי E. coli שעברו הנדסה גנטית.¹⁹ לוקטור הדנ"א

ראוי לציין כי חקר המידע הטבעי הביולוגי הוא רק חלק ממגמת השינוי בתחום מדעי החיים. היכולת המשלימה היא עיצוב מחדש של מערכות ביולוגיות לטובת פונקציונליות רצויה



המפגש בין עולם מדעי החיים לעולמות תוכן אחרים יוכל לייצר ממשק מפרה דו־כיווני ליישומים

ביולוגיה. בשונה מהתפיסה הקלסית של הפרונזיקה, שהשוותה באופן חד־ערכי בין רצפי מידע, גישת האומיקה הסביבתית היא סטטיסטית, יחסית ודינמית. הסביבה הטבעית עשירה בנתונים בעלי חתימה "חלשה" היוצרים יחד תמונה מורכבת. היתוך המידע באמצעות כלים חישוביים תוך כדי אנליזה של רצועות המידע השונות הוא תחום מתפתח שיוכל להניב תמונה הוליסטית על מערכות ביולוגיות.²²

אף עתה קיימים אתגרים משמעותיים לפיתוח חקר המידע הביולוגי הנוגע לאיסוף דגימות רחב, אנליזה מהירה של דגימות, ועיבוד מידע רב. איסוף מידע סביבתי ידרוש פיתוח מתודולוגיה לעיבוד ולאנליזה של דגימות בשטח ולפיתוח של אמצעי חישה בהתאם. המפגש בין עולם מדעי החיים לעולמות תוכן אחרים (הייטק, ביטחון, חקלאות וכדומה) יוכל לייצר ממשק מפרה דו־כיווני ליישומים.²³

פיתוח הספקטרום הביולוגי יאפשר תמונה מודיעינית עשירה יותר המופקת בתמונות הנוף הטבעי, הכוללת הבנה של ההקשרים לתהליכים המתרחשים בשדה, גילוי חריגות, אינטראקציות, לוקליזציה גיאוגרפית ועוד. ליצירת המידע הביטחוני יש פוטנציאל להיות מוכוונת באמצעות הנדסה ביולוגית של האורגניזמים, תוך שימת לב לשמירה על הקיימות ועל כללי האתיקה.

ההערות למאמר זה מתפרסמות בסוף הגיליון.

האגוד בספקטרום הביולוגי להוספת שכבת מידע חדשה, פוטנציאל הנובע מהעולם הביולוגי בכלל ומאוכלוסיות האורגניזמים בפרט.²¹ יצורים חיים נוטים לחוש את סביבתם ולהגיב לשינויים בה. תכונה זו היא הבסיס לאיסוף מידע מבוסס

חלק מהתמורות שחלו בחקר העולם הביולוגי הן תוצאה של ה־Bio-Convergence, המפגש עם תחומי ידע אחרים כמו הנדסה, חישוביות, ננוטכנולוגיה, פיזיקה וחומרים. השתלבות התחומים היא בעלת פוטנציאל להניב יישומים נוספים. הפוטנציאל בתחום זוהה על־ידי גורמי הממשל בארץ, ובימים אלו נבחנת הקמה של תשתיות לאומיות לטובת עידוד הקמת מנוע צמיחה לאומי (ועדת תל"מ Bio-Convergence)

