

אוניברסיטת בר-אילן  
המחלקה למדע טכנולוגיה וחברה

הצעת מחקר לתואר שלישי

קוד החיים:  
סימולציות ממוחשבות של  
מערכות ביולוגיות אמרגנטיות

The Code of Life:  
Computer Simulations of  
Emergent Biological Systems

מוגש ע"י:  
אורלי (קרמש) שטיינר

מנחים:  
פרופ' מנחם פיש  
פרופ' אורן הרמן

|"What I cannot create, I do not understand."

Richard Feynmann, 1988

As quoted in *The Universe in a Nutshell* by Stephen Hawking.

## תוכן העיניים

1	מבוא: תקציר תיאור המחקר	1
2	מסגרת תיאורטית וסקירת ספרות	2
2.1	קונטקסט כללי	2.1
2.2	המחשבה הביולוגית- בעיית הרדוקציה בביולוגיה	2.2
2.3	אמרגנטיות (הגחה)	2.3
2.3.1	הקדמה	2.3.1
2.3.2	אמרגנטיות- סקירה היסטורית והגדרות	2.3.2
2.4	מידול ממוחשב של תופעות אמרגנטיות- סקירה	2.4
3	תיאור המחקר ומקרי הבוחן	3
3.1	מקרה בוחן 1: מידול ריאליסטי תגובתי של מערכת ביולוגית מורכבת	3.1
3.1.1	תיאור הפרויקט	3.1.1
3.1.2	פרשנות החוקרים למושג האמרגנטיות	3.1.2
3.1.3	דוגמאות לתרגום מונחים ביולוגיים למודל ממוחשב	3.1.3
3.2	מקרה בוחן 2: חקר האבולוציה באמצעות אורגניזמים דיגיטליים	3.2
3.2.1	תיאור פרוייקט המחקר ב DevoLab	3.2.1
3.2.2	תרגום מונחים ביולוגיים למודל ממוחשב	3.2.2
3.2.3	פרשנות החוקרים למושג האמרגנטיות	3.2.3
3.3	מקרה בוחן 3: היווצרות ספונטנית של מקצבים סינכרוניים בקליפת המוח	3.3
3.3.1	רקע ותיאור התופעה האמרגנטית	3.3.1
3.3.2	תרגום למודל ממוחשב ופרשנות המושג אמרגנטיות	3.3.2
3.4	שאלות המחקר, שיטת המחקר ודיון	3.4
4	ביבליוגרפיה	4
X	נספח א' - תופעות אמרגנטיות המוצגות במסגרת מקרי הבוחן	X
1)	מידול ריאליסטי תגובתי של מערכת מורכבת (הראל)	1)
2)	חקר האבולוציה באמצעות אורגניזמים דיגיטליים	2)
3)	היווצרות מקצבים סינכרוניים בקליפת המוח	3)
XII	נספח ב' - חיים מלאכותיים (ALIFE) - רקע תמציתי	XII
XIV	נספח ג' - חקר המוח- סקירה תמציתית	XIV
XVI	נספח ד' - טבלת מאפייני מקרי הבוחן	XVI
XVII	נספח ה' - הערות שוליים	XVII

# 1 מבוא: תקציר תיאור המחקר

במקביל לעליה המשמעותית בשימוש בסימולציות ממוחשבות במחקרים ביולוגיים, עולות שאלות מהותיות בנוגע ליחס בין סימולציה למציאות ובקשר ליכולתו של מודל ממוחשב לדמות את המציאות הביולוגית במלואה, כולל התופעות האמרגנטיות שבה. הגדרות של תופעה אמרגנטית מייחסות לה לרוב קיום אלמנט בלתי רדוקטיבי של מקריות מפתיעה, ממנו משתמע שהבנה מלאה באשר לגורמי התופעה ויכולת רדוקציה לסימולציה אלגוריתמית- מונעות ממנה להיחשב אמרגנטית. ובכיוון ההפוך- חוסר בהבנת הסיבתיות של הגורמים לתופעה האמרגנטית מונע אפשרות לתכנות שלה בשיטות מקובלות, מה שמעורר שאלה בנוגע למעמדם ויכולתם של מודלים ממוחשבים לייצג נאמנה מערכות ביולוגיות מורכבות. במחקר זה אני מבקשת לחלוק על עמדה הפוכה זו ולטעון כי **שיטות חישוביות מתקדמות, המשלבות מימד אקראי בתהליכי החישוב, אכן מאפשרות לבנות מודל ממוחשב של תופעות הנחשבות אמרגנטיות.**

גמישותה של הגדרת האמרגנטיות בספרות המקצועית והיותה בלתי מגובשת (אמורפית) מקבלת ביטוי בבניית מודלים של מערכות הטוענות למידה זו או אחרת של אמרגנטיות. גמישות זו מאפשרת למתכנני המודלים להניח הנחות מסוימות (סמויות או גלויות ושונות בין המודלים) בבואם להגדיר ולהפוך את המערכת למודל ממוחשב. בהקשר זה ארצה לבחון- מהם המימדים האקראיים המוטמעים במודלים וכיצד הם משפיעים על מהימנות החישוב ועל יכולת שחזור התופעות האמרגנטיות? כיצד מתיישבים תהליכי ההיסק הממוחשבים עם בעיית ה"סיבתיות כלפי מטה", שנמצאת בבסיסה של האמרגנטיות? איך מתיישב הרדוקציוניזם והמכניזם של המיחשוב הדיגיטלי עם היומרה לייצג תופעות אמרגנטיות? מהם המגבלות (גבולות הגזרה) של מידולים כאלו?

פער גדול קיים בין צורת החשיבה וההכשרה של חוקרים ביולוגיים לעומת אנשי מדעי המחשב וההנדסה. תחום הביולוגיה המערכתית (כמו גם תחום החיים המלאכותיים ומדעי המוח) מהווים נקודת מפגש וממשק בין מושגים הלקוחים מעולמות שונים ובין חוקרים המגיעים מדיסציפלינות שונות. בניית מודלים ממוחשבים בתחומים אלו דורשת המשגה והנהרה של מונחים ביולוגיים בשפה אלגוריתמית ובמונחים שונים לחלוטין. המשגה זו תלויה באופן מהותי בהנחות היסוד של המתכנן, ובפרט בהשקפתו לגבי מושג האמרגנטיות. במחקר זה אני מבקשת לזהות באופן מפורש הנחות יסוד אלו בתהליך בניית מודלים ממוחשבים של מערכות ביולוגיות מורכבות. תיבחן המשמעות הביולוגית של הנחות אלו וכיצד הן מתיישבות עם ידע ביולוגי קיים אודות התופעות הממודלות, תוך בחינת תהליך תרגום המונחים הביולוגיים לאובייקטים ממוחשבים, האילוצים החישוביים המחייבים הנחת הנחות אודות הישויות הביולוגיות, ההיררכיה ביניהן והקשרים הסיבתיים בין מרכיביהן. בנוסף אברר באיזו מידה עשויים מודלים אלו להקנות הבנה וידע ביולוגי חדש.

המחקר מתוכנן כניתוח-על (meta-analysis) הבוחן אפשרות למידול תופעות אמרגנטיות מנקודת מבט פילוסופית, המתייחסת לתיאוריות של הסבר מדעי, לכוח ההסברי של מודל ושל סימולציה ממוחשבת, למתח בין הגישה הרדוקציוניסטית והאמרגנטית, למשמעות האונטולוגית של תופעה אמרגנטית, ובאופן כולל- ליכולת לייצר, לזהות ולחזות תופעה אמרגנטית במודל ממוחשב. שאלות המחקר תיבדקנה דרך שלושה מקרי בוחן, הנמצאים כיום בחזית המדע, ושהמשותף להם הוא הניסיון לייצר ולזהות בעזרת סימולציות ממוחשבות תופעות אמרגנטיות, הקשורות במערכות ביולוגיות מורכבות. בהסתמך על ניתוח מקרי הבוחן אשאף להגיע למסקנות כלליות יותר בנוגע להיתכנות בניית מודלים ממוחשבים של תופעות אמרגנטיות במערכות ביולוגיות והאפשרות להסיק מהן מסקנות וידע חדש.

## 2 מסגרת תיאורטית וסקירת ספרות

### 2.1 קונטקסט כללי

בדומה למתרחש בתחומים מדעיים כמו מתמטיקה, פיזיקה וכימיה, הפכו המחשבים לחלק בלתי נפרד והכרחי גם במסגרת המחקר הביולוגי בעשורים האחרונים. אלגוריתמים מסובכים וניתוחים, שדרשו בעבר חודשים ארוכים של עבודה מייגעת במעבדות ע"י חוקרים בעלי הכשרה ביולוגית, ניתנים כעת לביצוע מהיר ע"י מחשב ויישומי רשת. מחקרים רבים של תהליכי חיים מתקיימים כיום על גבי מחשבים, המאפשרים ביצוע חישובים, יצירה ואחסון של מאגרי נתונים, יצירה ובחינה של מודלים תיאורטיים ועוד<sup>i</sup>. מחקר זה בוחן מודלים ממוחשבים של תופעות ואובייקטים ביולוגיים, בפרט בתחום של ביולוגיה מערכתית (Systems Biology), תחום שנוצר כדיסציפלינה פוסט-גנומית בראשית המאה ה-21<sup>ii</sup>. תחום זה עושה שימוש בכלים חישוביים ומודלים מתמטיים והנדסיים לצורך ניתוח של כמויות מידע עצומות, כמו אלו שנאגרו בשני העשורים האחרונים, כתוצאה מפעילות בתחומי חקר הגנום, הפרוטאום, המטאבולום, הטראנסקריפטום ועוד. הוא מערב גישות ושיטות של הנדסת מערכות, ביולוגיה חישובית, סטטיסטיקה, גנומיקה, ביולוגיה מולקולארית, ביופיזיקה ושדות מחקר משיקים נוספים, על מנת לחקור את הארגון, הניהול והבקרה של מערכות ביולוגיות מורכבות. בניגוד לביולוגיה המולקולארית, שחוקרת את הכימיה והפיזיקה של מולקולות ספציפיות (בהתאם למתודולוגיה המכניסטית-רדוקציוניסטית), הביולוגיה המערכתית מנסה להסביר תכונות פונקציונליות והתנהגותיות של רקמות, איברים, אורגניזמים ואוכלוסיות באמצעות האינטראקציות בין מרכיביהם (Alberghina and Westerhoff 2005), (Kitano 2002a), אינטראקציות שהן לא-ליניאריות באופיין ולא הומוגניות ברמת הארגון. במידה רבה ניתן לומר שהביולוגיה המערכתית חוקרת את הפער שבין המולקולה הדוממת הבודדת לבין האורגניזם החי (Boogerd, Bruggeman et al. 2007), מתוך כוונה להשיג הבנה מערכתית כוללת של החיים עצמם.

בשל המורכבות העצומה של מערכות ביולוגיות, דורש סוג כזה של הבנה שימוש במודלים ממוחשבים מתוחכמים ושינוי משמעותי באופן שבו מתבצע מחקר ביולוגי. הגישה המתודולוגית המסורתית במחקר הביולוגי היא גישה רדוקציוניסטית. בהינתן מערכת מורכבת מאד-השאפה המסורתית הייתה לפרק את המערכת לגורמים, ללמוד כל אחד מרכיביה בנפרד (חלבונים, גנים, תאים) ואז לנסות ולפענח את הדרך בה הם מתפקדים ביחד כמערכת (תחת הנחה שתכונות המערכת ניתנות להסבר מלא ומוחלט מתוך תכונות מרכיביה). לעומתה- הביולוגיה המערכתית נוקטת בגישה הוליסטית אינטגרטיבית. בגישה זו ההתמקדות היא בהרחבה של נתונים מהרמה התאית או המולקולארית אל עבר האינטראקטיביות המורכבת והדינאמית של מערכות ביולוגיות ברמות היררכיות גבוהות יותר (רקמות, איברים, אורגניזם, אוכלוסיות), באינטגרציה של מכלול הגורמים, האפקטים, הנתונים והמרכיבים הפועלים בו זמנית בהיררכיות השונות. אחת המטרות היא לזהות היווצרות אמרגנטית, הגחה (emergence) של תכונות, המתגלות לרוב ברמה המערכתית, ושאינן ניתנות לחיזוי או לצפייה ברמות נמוכות יותר. היווצרות כזו אינה אפשרית קונספטואלית במתודולוגיה הרדוקציוניסטית (Kirschner 2005), (Ofra 2008)). המעבר התפיסתי מפירוק לגורמים של האובייקטים הביולוגיים אל הדינאמיקה של תהליכים, מחייב פשרה בין השאיפה לפירוט מכניסטי לבין האפשרות לניתוח כמותי בר-שליטה (O'Malley and Dupre 2005). לתחום הביולוגיה המערכתית קיימת זיקה לגישות פילוסופיות בביולוגיה כגון תיאוריית המערכות ההתפתחותיות

(Developmental Systems Theory, DST), גישה אפי-גנטית, הממקמת את השפעות הגנום (בביטוי הפנוטיפי שלו) בתוך היררכיה של רמות ביולוגיות הכוללות את הסביבה (למשל (Lamm 2010)).

מרכיב מרכזי בביולוגיה המערכתית הוא תהליך המידול, אבסטרקציה מפשטת, המתוכננת לצורך סינתזה של מידע והמרה של בסיסי נתונים לתובנות ביולוגיות. פיתוח מודל עשוי לכלול למשל תרגום של תהליכים ביולוגיים מזוהים למשוואות דינאמיות, הניתנות להמרה לסימולציה נומרית ולניתוח כמותי. משוואות אלו תתארנה את האינטראקציות בין מרכיבים שונים וסביבתם ותכלולנה לולאות משוב רבות, האחראיות לבקרת המערכת, לסינון רעשים ועוד (Kitano 2002b). תכנון ובניית כלי המידול ותרגום המושגים הביולוגיים לאובייקטים מתוכנתים מתבצעים לרוב ע"י חוקרים בתחום מדעי המחשב, הנדסת חשמל והנדסת מערכות. השיטות החישוביות המפותחות במסגרת הביולוגיה המערכתית נמצאות בשימוש גם בתחומי מחקר משיקים שייבחנו במסגרת עבודה זו, בפרט תחום החיים המלאכותיים, (Artificial Life, ALife) ותחום החישוביות העצבית וחקר המוח.

## 2.2 המחשבה הביולוגית- בעיית הרדוקציה בביולוגיה

מראשית חקר החיים עומד בלבו קונפליקט בין שתי גישות יסודיות להבנת תופעות החיים: הגישה האטומיסטית-מכניסטית, ומנגד- הגישה ההוליסטית-ויטליסטית (סקירה היסטורית ב-(Montalenti 1974), (Fry 2000)). הסברים טלאולוגיים הומרו בעקבות הניאודארוויניזם להסברים מכניסטיים-מטריאליסטיים או להסברים אבולוציוניים, העולים בקנה אחד עם שפע ממצאים בכל תחומי הביולוגיה המודרנית. לאחר גילוי מבנה ה-DNA ב-1953, אימצו מדענים העוסקים בביולוגיה מולקולארית את הגישה הרדוקציוניסטית, לפיה ניתן להבין מערכות מורכבות במונחי המרכיבים שלהן ((Mayr 1988a), (Searle 1992)). סארקאר, פילוסוף של הביולוגיה, בוחן בספרו (Sarkar 1998) מה הופך הסבר רדוקציוניסטי ומציע טקסונומיה של הסברים רדוקציוניסטיים.

ניתן להבחין בין שלושה סוגי רדוקציוניזם ((Ayala 1974), (Mayr 1988b)): אונטולוגי-קונסטיטוטיבי (בהקשר הביולוגי- החיים אינם אלא ישויות ותהליכים פיזיקאליים-כימיים, אין "כוח חיים" מסתורי נוסף), אפיסטמולוגי-תיאורטי (התיאוריות בביולוגיה ניתנות להעמדה על תיאוריות ממדעים אחרים, כגון פיזיקה או כימיה, בניסיון להגיע ל"תיאוריה של הכול" (Nagel 1979)) ומתודולוגי-תהליכי (המתייחס לאסטרטגיית החקירה ודרך רכישת הידע. בהקשר הביולוגי- די לפרק את האורגניזם למרכיביו ולחקור כל אחד מהמרכיבים במבודד בכדי לתאר אותו במלואו. באופן קיצוני- זו האמונה ש"האורגניזם אינו אלא אוסף של אטומים ומולקולות", כדברי קריק (Crick 1966)). הגישה הרדוקציוניסטית (המתודולוגית) ספגה התנגדויות מצד מדענים מחוץ לאסכולה של הביולוגיה המולקולארית, למרות שרובם אימצו את הרדוקציוניזם במובנו האונטולוגי, פיזיקליזם. הפילוסוף אלכס רוזנברג ((Rosenberg 1997), (Rosenberg 2006)) מגן בחריפות על הרדוקציוניזם המתודולוגי, מיישם אותו לתחום ביולוגיה התפתחותית מולקולארית ומוכיח שפיזיקליזם גורר בהכרח רדוקציוניזם תהליכי.

ככל שהתפתח המחקר הביולוגי, הלכו והצטברו עדויות לקיומן של תכונות ייחודיות ומהותיות במערכות הביולוגיות, שאינן קיימות בעולם הדומם. בראשית המאה העשרים התפתחה גישה פילוסופית חלופית לוויטליזם ולמכניזם, המכונה "ביולוגיה אורגניזמית" (אורגניציזם), שקבעה כי תכונות החיים של האורגניזמים נובעות לא מייחודיותם של מרכיביהם

החומריים אלא מהאופן שבו הם מאורגנים (Bertalanffy 1962), (Bertalanffy 1970), (Nagel 1984). בגישה הזאת החיים נתפסים כארגון ייחודי של מערכות חומריות, שפעילותן היא פיזיקלית-כימית, וניתן ליישם תיאוריות של מערכות לתחום הביולוגיה. קיימות גישות שונות בנוגע למקורו של הארגון הייחודי של תהליכי החיים. גישה רווחת רואה בגנוטיפ (ה-DNA) את מקור האילוצים המרכזי להתפתחות, הן של הפרט (אוטוגנזה) והן של המין (פילוגנזה). עמדה אחרת מדגישה את תכונות המבנה ההיררכי של החיים- מבנה המורכב מרמות ארגון שונות (מולקולות, תא, רקמה, איבר, אורגניזם, אוכלוסייה, מין), הנתפסות כישויות בעלות מעמד אוטולוגי נבדל. יש הרואים בברירה הטבעית את הכוח המניע העיקרי להתקמותם של המבנים החיים המורכבים ((Dawkins 1986), (Dennett 1995)). אחרים מייחסים לברירה הטבעית את הכוח המלכד את רמות הארגון השונות לכוליות ("הוליוזם") המאפיינת את היצור השלם (Campbell 1974): הפנוטיפ לא רק נקבע על-ידי ה-DNA אלא גם משנה אותו באמצעות תהליכי ברירה טבעית. התהליכים בכל רמת ארגון מושפעים מתהליכים ברמות ארגון נמוכות ממנה וגבוהות ממנה, והם מוגבלים על-ידי החוקים השולטים ברמות הארגון. לפיכך מתקיימים כל העת שני סוגים של סיבתיות - "מלמטה-למעלה" ו-"מלמעלה-למטה".

מסגרת מחקרית אחרת מצרפת לחשיבה האבולוציונית ולמנגנון הברירה הטבעית תיאוריות העוסקות במערכות מורכבות ודינמיות, בארגון עצמי ובהופעת סדר מרחבי מתוך כאוס (Kauffman 1993; Kauffman 1995). לפי עמדה זו, כל שלבי ההתפתחות נובעים בהכרח מאינטראקציות מורכבות בשלבי התפתחות קודמים. כל רמת ארגון מייצגת שלם, שתכונותיו נובעות מרמות ארגון נמוכות יותר, אך לא ניתנות להסבר פשוט באמצעותן. גישה זו היא אחת המייצגות את הגישה האנטי-רדוקציוניסטית, או-ה"הוליסטית", שבה רק ההבנה המערכתית של מכלולים מורכבים מאפשרים הבנה אמיתית שלהם. המבנים ההיררכיים החיים מייצגים באופן מובהק את רעיון האמרגנטיות, לפיו אי אפשר להסיק- גם לא תיאורטית- התנהגות אופיינית של השלם מתוך ידע על התנהגות מרכיביו, בנפרד או בצירופים שונים ((Thorpe 1974), (Mayr 1985)). חוקרים רבים מחשיבים עצמם רדוקציוניסטים אף שהם אמרגנטיסטים, שאינם מאמינים כי כל התופעות הן תוצאה של תכונות תת-אטומיות. אחרים רואים באמרגנטיסטים אנטי-רדוקציוניסטים. עניין הגבול בין רדוקציוניזם לאנטי-רדוקציוניזם הוא מרכזי בביולוגיה המערכתית (Bruggeman, Westerhoff et al. 2002), הנוקטת שיטת ביניים: גישה אינטגרטיבית בין רמות היררכיה, המאחדת תכונות מולקולאריות ומערכתיות בניסיון להסביר התנהגות מערכתית של אורגניזמים במונחי הארגון התפקודי שלהם (Boogerd, Bruggeman et al. 2007).

## **2.3 אמרגנטיות (הגחה)**

### **2.3.1 הקדמה**

אחד המאפיינים העיקריים של מערכות מורכבות הוא תופעת ההגחה (אמרגנטיות): כאשר מתבוננים ברמה גבוהה של המערכת ניתן להבחין בתופעות אשר אינן נובעות במישרין מתכונות הרכיבים (שברמות הנמוכות יותר) אלא מקשרי הגומלין והאינטראקציה הלא-ליניארית ביניהם. הגדרה עכשווית של התופעה היא: "הופעה או היווצרות של תכונות, מבנים ודגמים חדשים וקוהרנטיים, הניתנים לתפיסה (perception) ברמת המאקרו, תוך כדי תהליך דינאמי של ארגון עצמי במערכות מורכבות" (Goldstein 1999). תופעת ההגחה היוותה ועדיין מהווה נושא לדיון בקרב פילוסופים בהקשר

האונטולוגי שלה, כלומר- האם תופעות מגיחות הן חלק אמיתי ואוטנטי בעולם או שהן בסך הכול פונקציה של המבנה התודעתי שלנו, המפעיל מכאניזם של הטלת דגמים (patterns) על העולם הנצפה.

תכונות אמרגנטיות עשויות להופיע כאשר מספר ישויות פשוטות פועלות בתוך סביבה ויוצרות התנהגויות סינרגטיות מורכבות כקולקטיב (לדוגמא- סופות הוריקן וציקלון- דפוס הספירלה נובע מיחסי הגומלין בין חלקיקי המים והאוויר, לא ישירות מתכונות החלקיקים; בכלכלה- ה"יד הנעלמה" של אדם סמית' היא דוגמא קלאסית להגחה). תופעת ההגחה קיימת בצורתה החזקה ביותר בתחום הביולוגיה ובארגון הביולוגי של יצורים חיים, החל מהרמה האטומית וכלה ברמת הביוספרה. אטומים מצטרפים ליצירת מולקולות (כמו רצפי פפטידים), שבתורם מתקפלים ויוצרים מבנה מרחבי של חלבונים. אלו- בשילוב מולקולות נוספות- יוצרים מבנים מורכבים יותר ויותר, כמו תאים, איברים, אורגניזמים ואוכלוסיות, כאשר כל רמה מפגינה התנהגויות ומבנים שאינם קיימים בפריטים המרכיבים אותה, ברמה הנמוכה יותר. בפרט- התא, הנחשב לאובייקט החי הבסיסי ביותר, מציג את תכונת ה"חיים", המגיחה באופן בלתי מוסבר מתוך רמת המולקולות המרכיבות אותו (ושאינן חיות). לעיתים ניתן לזהות במערכות כאלו קישוריות פנימית ומשוב בין סקאלות שונות של המערכת (יחסי סיבתיות). לרוב, כמות האינטראקציות עצומה ולא ניתן לזהות או לאפיין את אופן התארגנות הקשרים הנוגעים ליצירת ההגחה. התכונה החדשה עשויה להיות צפויה, בלתי צפויה או אפילו חסרת תקדים, המייצגת רמה חדשה בהתפתחות המערכת. ההתנהגות או התכונה המורכבת איננה תכונה של אף אחת מהישויות הנפרדות ואף אינה ניתנת לחיזוי פשוט או הסקה מהתנהגות הישויות הבודדות. למשל- תכונת ה"רטיבות" של המים אינה נגזרת מתכונות מולקולות החמצן והמימן המרכיבות אותם. דוגמאות מוכרות בעולם החי הן התנהלות של להקת ציפורים בתעופתן או להקת דגיגים השוחה בים, המתקדמים ומשנים כיוון ביחד למרות היעדר פיקוד מרכזי; או קן נמלים, שבו כל נמלה היא יחידה אוטונומית המגיבה רק לסביבתה המיידית בהתאם לחוקים הגנטיים המושרשים בה ובכל זאת הקן כולו מפגין התנהלות מורכבת ויעילה ביותר.

### **2.3.2 אמרגנטיות- סקירה היסטורית והגדרות**

במחקר של (Corning 2002a) ניתנת סקירה היסטורית על התפתחות מושג האמרגנטיות מימי אריסטו, דרך ה"אמרגנטיזם האנגלי-אמריקאי" בראשית המאה ה-20 (ר' גם (Kim 1999)), ועד להתעוררות המחודשת עם פיתוח כלים מתמטיים חדשים, לא ליניאריים, כמו תורת הכאוס ותורת המערכות הדינאמיות, וכמובן- תורת הסיבוכיות, שנתנה לגיטימציה לרעיון, שתהליכים הכרוכים באינטראקציות מרובות יכולים להיות דטרמיניסטיים ובו בזמן- בלתי ניתנים לחיזוי. בניגוד לחוקרים רבים, שמאמינים כי אמרגנטיות אינה קיימת אם איננה נתפסת (perceived) ע"י צופה או מכשור חיצוני, סבור קורנינג כי זוהי תופעה אמיתית הניתנת לכימות, גם ללא צופה חיצוני (Corning 2002b). אחד מציוני הדרך בהתעניינות המחודשת באמרגנטיות הוא בעבודתו של הפסיכו-ביולוג זוכה פרס נובל Roger Sperry על תופעות מנטאליות (Horder 2008), ועל מה שהוא כינה לראשונה "סיבתיות כלפי למטה" (Downward Causation) במערכות כמו המוח האנושי. המושג נטבע במקביל ובאופן בלתי תלוי גם ע"י דונלד קמפבל (Campbell 1974), (Campbell and Bickhard 2000)). שאלת ההיתכנות של סיבתיות כזו נדונה במחקר של (Sawyer 2001) בהקשר למודלים מבוססי-סוכנים<sup>iii</sup>.



בסקירה מדעית משנת 2006 הוצגו ונותחו חמש גישות שונות למושג האמרגנטיות (שתוצגנה בקצרה להלן), בניסיון להבהירו ולהגדירו (Deguet, Demazeau et al. 2006). מאמר המשך של אותם חוקרים דן בסוגיית האפשרות לפיתוח תוכנה, שמטרתה להפיק תופעות אמרגנטיות (Deguet, Magnin et al. 2007).

בעבודתם של (Bonabeau, Dessalles et al. 1995), (Bonabeau and Dessalles 1997) מושם דגש על צופה חיצוני (גלאי) ועל עצם הגילוי, הזיהוי ע"י רמה היררכית גבוהה של תופעה המגיחה ברמה נמוכה יותר. ההגחה מוגדרת כקפיצה לא רגולרית, חוסר רציפות בממד הסיבוכיות של המערכת במהלך פעילותה, המזוהה ע"י מכשור הגילוי. זוהי תופעה אינטואיטיבית בעיקרה, המתגלה מתוך הסתכלות של צופה בקנה מידה שונה.

חוקרים מתחום המתמטיקה השימושית הציגו- בהשפעת מבחן טיורינג לאינטליגנציה- שלושה תנאים המכונים "מבחן אמרגנטיות", אותם אמורה מערכת לקיים, בכדי שתיחשב אמרגנטית (Ronald, Sipper et al. 1999a)<sup>iv</sup>. ההגחה מתרחשת, אם כן, בין התכנון לצפייה, והיא תופעה סובייקטיבית לחלוטין, הקושרת רמות מנותקות ע"י תהליך חישובי. דוגמאות המוצגות ע"י החוקרים לקוחות מתחום החיים המלאכותיים, למשל- היווצרות דגמים בלתי צפויים (כמו gliders) ב"משחק החיים" של Conway, היווצרות התנהגות של להקה בתוכנת סימולציה של ציפורים מתוך שלושה חוקים בסיסיים פשוטים, ועוד. התופעה הנצפית נראית (ע"י הצופה החיצוני) בלתי תלויה ישירות, כמעט מנותקת מתכנון המערכת, מה שהופך אותה לבלתי אפשרית לתכנות- על פי הגדרה זו- לטענת (Deguet, Magnin et al. 2007).

ניסיון להגדרת ההגחה באופן אובייקטיבי יותר נעשה ע"י Vince Darley, שטען ש"תופעה מגיחה אמיתית היא כזו שעבורה האמצעי האופטימאלי לחיזוי הוא סימולציה" (Darley 1994). סימולציה- בהקשר זה- שקולה לתיאור המערכת או התופעה באופן חישובי מלא, ללא "קיצורי דרך", בעוד שהאלטרנטיבה היא תיאור חישובי המבטא רמת הבנה עמוקה יותר, ניתוח יצירתי העושה שימוש בקיצורי דרך. גם הגדרה זו הופכת לבלתי אפשרי (לפחות מבחינה חישובית) תיאור של תופעות מגיחות בקוד תוכנה סטנדרטי (Deguet, Magnin et al. 2007). להגדרה זו יש זיקה למה שקרוי "הגחה חלשה" (Bedau 1997), (Bedau 2003a)- תכונות חדשות נוצרות במערכת (ברמת המאקרו) כתוצאה ישירה של קשרי גומלין בין מרכיבים ברמות נמוכות שלה (מיקרו), דבר הניתן לתיאור במודל מערכתי. זאת להבדיל מ"הגחה חזקה" (הוליסטית), המניחה שהמערכת כאובייקט שלם גדולה מסך חלקיה וקיימות תכונות מערכת שאי אפשר להסביר כלל באמצעות מרכיביה. התופעות המגיחות מוגדרות ע"י Bedau כאוטונומיות, נפרדות מהתהליכים הגורמים להן, אם כי תלויות בהן.

חוקר מדעי המחשב- Ales Kubik- הציע גישה בהשראת ההנחה ש"השלם גדול מסך חלקיו" (בהמשך ל Holland 1998) ומשתמש במודל של שפה טבעית כדי לזהות תופעות מגיחות באופן אינטואיטיבי- ככאלו שאינן נצפות בישויות ברמות נמוכות יותר ושאינן ניתנות לתיאור דרך המודל שתיאר את המערכת עד כה (Kubik 2003).

הגדרה פורמאלית יותר ניתנה ע"י (Shalizi 2001) מנקודת מבט של מכאניקה חישובית, לפיה מאפיין הוא אמרגנטי אם הוא מספק יכולת חיזוי טובה יותר להתנהגות המערכת לעומת מאפיינים ברמות נמוכות יותר. באופן כזה- אמרגנטיות היא תכונה פנימית של המערכת, לא של הצופה. בעקבות (Crutchfield 1994) נותן Shalizi הגדרה המבוססת על תורת האינפורמציה וכלים נומריים ליישום בתחום של מורכבות מבנית וזיהוי דגמים חדשים.

הפילוסוף Jaegwon Kim ניסח שני תנאים, שבעיניו הם הכרחיים כדי שתופעה תיחשב מגיחה: נסמכות (supervenience) ואי-יכולת לרדוקציה (irreducibility) (Kim 2006), (Kim 1999)). בניתוחו הוא מתייחס למה שמכונה ע"י הפילוסוף (Van Gulick 2001) הגחה מהסוג הקיצוני (הרדיקלי): התכונה המגיחה שונה באופייה מזו של מרכיביה, והיא בעלת אופי שטבעו ועצם קיומו אינו מחויב ע"י מאפייני המרכיבים, צורת התקשרותם והחוקיות השולטת בהם. במילים אחרות- אומר Kim- התכונה המגיחה אינה נסמכת על המיקרו-מבנה של האובייקט המתאפיין בה. עבודתו של Kim עוררה שיח נרחב וויכוחים בקרב פילוסופים בשנים האחרונות (למשל (Marras 2006), (Perovic 2007), (Shoemaker 2002)), המבקשים לנסח גבולות ברורים יותר בין הרדוקציוניסטי לאמרגנטי.

לסיכום- הפילוסופיה הרדוקציוניסטית מניחה שאפשר- ואפילו רצוי- להסביר תהליכים מורכבים או מערכות באמצעות האינטראקציות המתחוללות בין הפריטים המרכיבים אותם (Damper 2000). בניגוד לכך מסבירים פילוסופים ומדענים מהאסכולה האמרגנטיסטית, כי אין אפשרות להסיק תופעות המתרחשות ברמה גבוהה מאלו שברמה הנמוכה יותר. ניתן להבחין בתכונות משותפות של ההגדרות השונות לתופעת ההגחה: בכולן "משהו" מופיע מתוך הדינמיקה של המערכת, שעונה על קריטריון כלשהו שהופך אותו לאמרגנטי. במערכת עצמה ניתן להבחין בשתי רמות (או שפות) נפרדות לפחות. רמות אלו יכולות להיות רמות של תכנון מול צפייה או רמות מיקרו-מאקרו (לוקאלי-גלובאלי). (Deguet, 2006). למרות הפריחה במחקר ובפרסומים הנוגעים לתופעת ההגחה, עדיין קיימת חוסר בהירות רבה בנוגע למונח עצמו, ומה שחשוב יותר- בהבנה לגבי התופעה- כיצד הגחה מגיחה למעשה? כיצד ניתן להבחין בתופעה המגיחה, או בעצם העובדה שמדובר בתופעה מגיחה? האם ניתן לזהות באופן חישובי את קיומה של תופעה אמרגנטית, ולא רק באופן של תצפית חיצונית סובייקטיבית? בסוגיות אלו אדון במהלך המחקר בהקשר למקרי הבוחן.

## 2.4 מידול ממוחשב של תופעות אמרגנטיות- סקירה

הניסיון ליצור מודל ממוחשב של תופעה אמרגנטית מתקשר למימרה של Descartes- איך יכול מתכנן לבנות מכשיר שיפיק יותר ממה שהתכוון והגדיר בתוכניתו?<sup>v</sup> זו בעיה המציבה זה מול זה את הספציפיות של ההגדרות ויכולת השחזור לעומת אלמנט ההפתעה והבלתי צפוי. במהלך עשרות השנים האחרונות התקיים דיון פילוסופי נרחב בשאלה- האם מכשירים חישוביים מסוגלים להפגין התנהגות אמרגנטיות אמיתית, כמו למשל פתרון בעיות באופן יצירתי שאינו מתוכנת מראש (נושא שנדון בעיקר בתחום Artificial Intelligence, AI).

בסקירה מחקרית בראשית שנות ה-1990 (Cariani 1991) מובחנים שלושה סוגים של אמרגנטיות: *חישובית* (מבנים מורכבים גלובליים עשויים להיווצר מאינטראקציות חישוביות מקומיות; מימוש באמצעות אוטומטים תאיים (CA) ואלגוריתמים אבולוציוניים; גישה אפלטונית-מתמטית), *תרמודינאמית* (מבנים חדשים נוצרים דרך פלקטואציות רועשות; מתקשר לתיאוריות של היווצרות החיים והתייצבות קוד ה-DNA, גישה מטריאליסטית-פיזיקאלית) ו- *יחסית-למודל* (מבנים וסדר נוצרים מתוך כאוס, הבניה של פונקציות ויכולות חדשות, הרחבת המציאות הסימבולית; מבנים גלובאליים חדשים המאלצים ומשנים אינטראקציות מקומיות. גישה פרגמטית, מעין הילומורפיזם<sup>vi</sup> מבוסס-פונקציונאליות). הסוג האחרון הוא שמציב בפני מפתחי המודלים והסימולציות את הבעיה האפיסטמולוגית הקשה ביותר- הגדרה וזיהוי של

התארגנות דמוית חיים ושל תפקודים ופונקציות ביולוגיות בתוך המציאות מוכוונת-המבנים של הסימולציה; כלי הסימולציה צריך להיות כביכול בעל אוטונומיה אפיסטמולוגית מסוימת, שתאפשר היווצרות ישויות נצפות חדשות, שאינן ידועות מראש ושאינן צירוף לוגי ישיר של ישויות קודמות.

חוקר אמריקאי (Symons 2008) בדק כיצד עשויות סימולציות של תופעות אמרגנטיות לסייע בהבנתן והסברתן של התופעות. בהנחה שתופעות אלו אינן ניתנות להסבר רדוקציוניסטי- יש להבחין בין מודל חישובי לבין רדוקציה. לטענתו, מודלים ממוחשבים של אמרגנטיות אינם שופכים אור על השאלה המטאפיזית הכללית בנוגע לאופייה של האמרגנטיות אך עשויים לספק הסבר מכניסטי משכנע עבור מקרים ספציפיים. טענתו נשענת על עבודה קודמת, המעלה אפשרות להסבר מכניסטי של תופעות ביולוגיות במונחי ארגון ישויות ותפקודים, גם בהיעדר הבנה מוחלטת של מרכיביהם (Machamer, 2000). זאת בניגוד ל- (Epstein 1999), המזהה מודלים חישוביים כרדוקציוניסטים באופן מוחלט ופוסל אפשרות של פער בלתי מוסבר בין מרכיבים ואינטראקציות ברמת המיקרו לבין תופעות הנצפות ברמת המאקרו.

קבוצת חוקרים אוסטרליים בוחנת בשנים האחרונות אספקטים חישוביים שונים של זיהוי ומידול תופעות אמרגנטיות (בעיקר של ארגון-עצמי) ברשתות מורכבות מרובות-סוכנים (בהקשר לרשתות תקשורת ומערכות חישה). בפרט הם בחנו כיצד הגדרות אופרטיביות של אמרגנטיות עשויות להוביל לכלים שימושיים לזיהוי תופעות אמרגנטיות (Boschetti, Prokopenko et al. 2005). בעבודה אחרת (Boschetti and Gray 2007) הציעו שמערכות אמרגנטיות עשויות לכלול תהליכים שאינם ניתנים לחישוב במובן הרגיל (שקולים למכונת טיורינג) ולפיכך קיימות תופעות שאינן ניתנות למידול מתמטי או לזיהוי באמצעים החישוביים הסטנדרטיים<sup>vii</sup>. הם מפנים את הקורא למספר ניסיונות מחקרניים לפיתוח מודלים חישוביים חדשים בעלי עוצמת חישוביות "סופר-טיורינג". בעבודה נוספת (Boschetti and Gray 2008) הם מבצעים אבחנה אחרת בין שלושה סוגי אמרגנטיות: *יצירת דגמים - patterns* (תלויה בצופה חישובי ונובעת מחוקים מקומיים ברמות נמוכה, חסרת כוח סיבתי), *פנימית* (אינטרינזית, סוכנים מקבלים החלטות מקומיות על בסיס מידע שמתקבל על הדינאמיקה הגלובאלית של המערכת, מה שמאפשר התנהגות מתואמת ויצירת פונקציונליות חדשה) ו- *סיבתי* (מבנים עליהם ניתן להפעיל שליטה ובקרה מבלי להתעסק במניפולציה של מרכיביהם ברמות הנמוכות. בסבירות גבוהה אמרגנטיות כזו איננה ניתנת לייצוג במודל חישובי). עבודה זו הורחבה בהמשך במתן פרשנות למושגים הללו בהתבסס על תורת האינפורמציה (Prokopenko, Boschetti et al. 2009). במאמר אחר הם בוחנים תכונות של מערכות מורכבות והיחס בין מושגים כמו סיבוכיות, ארגון-עצמי, אמרגנטיות ואדפטציה (Boschetti, McDonald et al. 2008). באופן כללי טוענים החוקרים (Boschetti 2010) כי רק תהליכים מסוימים ניתנים להצגה כמודל ממוחשב וכי האמונה המסורתית שניתן למדל כל תופעה ותהליך טבעי היא שגויה ואיננה ניתנת לאישוש מדעי. כמו כן הם מטילים ספק במידה שבה הניסויים הוירטואליים (המגולמים במודלים הממוחשבים) הם אינפורמטיביים ומאפשרים הבנה אמיתית ויכולת חיזוי של תופעות אמרגנטיות במציאות הטבעית. **במחקר אני מתכננת להמשיך ולהעמיק בסוגיות שנדונו בתת-פרק זה ולהעלות תובנות חדשות על בסיס שלושת מקרי הבוחן שיוצגו בפרק הבא.**

### 3 תיאור המחקר ומקרי הבוחן

שאלות המחקר- כפי שהוצגו במבוא להצעה זו- תיבדקנה דרך שלושה מקרי בוחן (שיוצגו להלן), הנמצאים כיום בחזית המדע, ושהמשותף להם הוא הניסיון לייצר ולזהות בעזרת סימולציות ממוחשבות תופעות אמרגנטיות, הקשורות במערכות ביולוגיות מורכבות.

#### 3.1 מקרה בוחן 1: מידול ריאליסטי תגובתי של מערכת ביולוגית מורכבת

##### 3.1.1 תיאור הפרויקט

קבוצת חוקרים במכון ויצמן, בראשות פרופ' דוד הראל, שואפת להציג מודל ממוחשב מלא של תהליכי ההתפתחות וההתנהגות של התולעת *Caenorhabditis elegans* (Harel 2005b), (Harel 2005a), (Harel 2003), (Kam, ) , (Kugler et al. 2008)). הנחת המוצא- ניתן למדל בצורה מושלמת מערכת ביולוגית כמערכת תגובתית (ריאקטיבית)<sup>viii</sup> באופן דומה לזה המשמש מערכות מורכבות מעשה ידי-אדם, תוך שימוש בשפות ובכלים דומים. הפרויקט משייך את מלוא הסיבוכיות של מערכת ביולוגית ליכולת התגובתיות שלה (מכלול תגובות רכיבי המערכת למצבים וקלטים שונים, כולל אלו המגיעים מהסביבה החיצונית המשתנה) בהיררכיות השונות (מולקולה, תא, איבר, אורגניזם ואוכלוסיה) ומניח התנהגויות בעלות אופי בדיד וסיבתי, הניתנות לרדוקציה מלאה לתוכנית מחשב (Cohen and Harel 2007). מערכת תוכנה שפותחה ע"י הקבוצה- Reactive Animation (RA)- מיועדת לחקור את תופעת ההגחה באופן חישובי, בכך שהיא מאפשרת התמקדות קדימה ואחורה בין נתונים בסקאלה נמוכה והתנהגויות בסקאלה גבוהה יותר במסגרת סימולציה ממוחשבת. התוכנה נוקטת בשיטת bottom-up ע"י תרגום של בסיסי נתונים ביולוגיים המיוצרים במסגרת ניסויים ותצפיות לסימונים דינאמיים, המובנים לתוך דיאגרמות מצבים<sup>ix</sup> (state-charts) *מודולאריות היררכיות* (שימוש בתוכנת Rhapsody<sup>x</sup>). תוצאות דיאגרמת המצבים מוצגות בממשק גראפי אינטראקטיבי המציג אנימציות של הרמה ההיררכית הגבוהה יותר ומאפשר זיהוי ויזואלי של תופעות חדשות המגייחות ברמה זו. היותו של כלי הסימולציה אינטראקטיבי מאפשר לחוקרים לבחון את התופעה in-silico ולחזות את תוצאות הניסויים שיתקבלו במעבדה (Cohen and Harel 2007). כלי תוכנה נוסף שפותח ע"י הקבוצה (Play-Engine) מאפשר מידול והרצה ממוחשבת של מודלים בגישה מבוססת-התרחשויות (scenario-based) תוך שימוש ב<sup>xi</sup> Live Sequence Charts (LSC). הכלי תומך במתודולוגיה של play-in/play-out, בה ניתן לייצג התנהגות בין אובייקטים במערכת באופן אינטואיטיבי וידידותי למשתמש (Harel 2001), (Sadot, Fisher ), (et al. 2008), (Kam, Kugler et al. 2008), (Harel and Setty 2008a).

##### 3.1.2 פרשנות החוקרים למושג האמרגנטיות

הראל וקבוצתו מגדירים תכונה אמרגנטית של מערכת כהתנהגות של המערכת כמכלול, שאינה מבוטאת ע"י אף אחד ממרכיביה (Cohen and Harel 2007), והם מאמצים את הגישה שהוצגה בסקירה של (Deguet, Demazeau et al. ) (2006) לפיה, אמרגנטיות מחייבת קיומן של רמות (levels), אמת מידה או מדרג (scale). ביסוד תופעת ההגחה מצוי המעבר *מקשרי גומלין לאובייקט נפרד*<sup>xii</sup>. גישה זו מחייבת מתודולוגיה שתאפשר מיקוד פנימה והחוצה בין נתונים ברמה

נמוכה להתנהגויות נצפות ברמה גבוהה יותר. מערכת התוכנה שנבנתה, הכוללת את הממשק הגרפי למשתמש, מצביעה על הנחת קיומו של צופה חיצוני ברמה שבה מגיחה התופעה. גישה זו ממשיכה קו של חוקרים רבים לפיו אמרגנטיות אינה קיימת אם אינה נתפסת ע"י צופה או מכשור חיצוני כלשהו, ואין לה קיום אונטולוגי עצמאי. במחקר ארצה לבדוק בהקשר זה- האם רמת הייצוג הוויזואלי (אנימציה) הכרחית לזיהוי התופעות האמרגנטיות או שהן ניתנות לזיהוי פנימי ע"י המערכת? האם התופעות המוצגות להלן אכן "אמרגנטיות" ובאיזה מובן? איך מתיישבת האמרגנטיות הזו עם ההסבר הרדוקציוניסטי שכביכול ניתן באמצעות המודל?

מטרה מרכזית של הראל במסגרת מחקריו בביולוגיה מערכתית היא לחקור כיצד תגובות בו-זמניות וקשרי גומלין בין רכיבים במדרג נמוך גורמים להגחה של תכונות הניתנות לצפייה במדרגים גבוהים יותר (באמצעות מערכת תוכנה רב שכבתית ודינמית). דוגמאות לתופעות אמרגנטיות המוצגות ע"י הראל וקבוצתו מפורטות בנספח א, (1).

דוגמאות אלו ניתנות לשיוך לקטגוריה של אמרגנטיות *חשובות* (כפי שהוגדרה ע"י (Cariani 1991)), בה מבנים מורכבים גלובליים עשויים להיווצר מאינטראקציות חישוביות מקומיות. **במהלך המחקר אנסה לבחון אם וכיצד ניתן להרחיב את השימוש בכלים החשוביים שהוצעו בפרויקט זה לקטגוריות מורחבות של אמרגנטיות. בפרט אתייחס לנושא הסיבתיות כלפי-מטה (downward causation), הקשור באופן הדוק לנושא האמרגנטיות, ואבחן כיצד הוא יכול להתבטא במסגרת כלי התוכנה (לדוגמא- האם אובייקט "תא" יוכל להשפיע על התנהגות אובייקט "מולקולה" המהווה חלק ממנו, ברמה היררכית נמוכה יותר? מה המשמעות של השפעות כאלו?)**

הראל טוען כי- בניגוד למודל קלאסי בביולוגיה, שנועד לבחון את מהימנות ההבנה והתיאוריות (דרך מידת התאמתו להתנהגות ידועה של מערכת אמיתית ויכולתו לחזות תוצאות ניסויים חדשים), התהליך במערכת RA הפוך: קודם בונים מודל דינאמי המשלב את כל הנתונים הביולוגיים הידועים ומתוך זה תצמח ההבנה. עבור הראל- **עצם קיומו של מודל דינאמי, המבצע אינטגרציה של הנתונים ומייצג נכוחה את הקשרים הדינאמיים שבין השכבות (הרמות ההיררכיות), מהווה בעצמו הסבר לתכונות האמרגנטיות** במערכת החיה (Cohen and Harel 2007). טענה זו דורשת **התעמקות ובחינה (במסגרת המחקר) כנגד גישות פילוסופיות שונות העוסקות בשאלה "מהו הסבר?" ובפרט "מהו הסבר מדעי?"**, החל מהמודל הדדוקטיבי-נומולוגי (DN של הוגים כמו קארל המפל, פופר, נייג'ל), ההסבר האינדוקטיבי-סטטיסטי (IS) של המפל, דרך מודל של רלוונטיות סטטיסטית (SR, Salmon 1971)) לפיו התרחשות מאורע ניתנת להסבר דרך מכלול הגורמים הרלוונטיים באופן סטטיסטי לקיומו), המודל המכאני-סיבתי (CM, Salmon 1984), לפיו הסבר לאירוע נעוץ בתהליכים סיבתיים ובאינטראקציות שהובילו להתרחשותו) ועוד.

### **3.1.3 דוגמאות לתרגום מונחים ביולוגיים למודל ממוחשב**

כאמור, מרכיבי המערכת מתוארים ע"י דיאגרמות מצבים, המספקת תיאור סיבתי מלא ומפורט. **במסגרת המחקר אבחן את משמעות השימוש בכלי זה לתיאור מערכת אמרגנטית, בהתייחס למודלים השונים של הסבר מדעי. המידול מתבצע ברמת התא וכן ברמת אוכלוסיית תאים (מידול ברמה המולקולארית אינו אפשרי בינתיים בשל חוסר נתונים מספקים ובשל מגבלות כוח החישוב). מתכנני המודל בחרו- במודע- להפחית באופן מלאכותי את סיבוכיות האובייקטים<sup>xiii</sup>. במחקר אבדוק מה המשמעות הביולוגית של הנחות אלו. כל תא מתואר כאובייקט תגובתי ומשויכת לו (יחד עם סביבת**

המיקרו שלו) דיאגראמת מצבים מפורטת (הזהה לכל התאים מאותו סוג). מעבר ממצב למצב בדיאגראמה יתרחש כתוצאה מ"אירוע ביולוגי"- אינטראקציה בין תאים או בין תא למולקולה כלשהי<sup>xiv</sup>. אפיון המצבים האפשריים לכל תא ואפיון המעברים מתבסס על נתונים הנאספים ממאגר גדול של מחקרים מתחום הביולוגיה המולקולרית לסוגיה. העושר העצום של נתונים ביולוגיים זמינים הוביל לתיאוריות מרובות המסבירות תצפיות ספציפיות, שרלוונטיות לאובייקט אותו ממדלים. יתרון משמעותי של מערכת התוכנה הוא בכך שתיאוריות אלו משולבות אל תוך הסימולציה, באופן שלמשתמש יש גישה לקטלוג של תיאוריות מוצעות ויכולת לבחור מתוכן, בכדי להשפיע על האנימציה ועל תוצאות ההרצה. באמצעות מעבר בין תיאוריות ניתן לבחון ולהשוות את השפעתה של כל תיאוריה על הדינאמיקה של המודל. **בהקשר זה ארצה לבחון את האופן שבו תיאוריה ביולוגית מתורגמת לדיאגראמת המצבים, ובפרט האופן שבו קשרים בין משתנים ביולוגיים (למשל- קורלציה סטטיסטית, ללא קשר סיבתי ידוע) מתורגמים לתנאי מעבר, ומה המשמעות של תרגום זה מבחינת היכולת ההסברית של המודל? למשל- האם ייתכן שהמודל יגלה קשר סיבתי בין משתנים, שאינו ידוע מראש?**

## **3.2 מקרה בוחן 2: חקר האבולוציה באמצעות אורגניזמים דיגיטליים**

### **3.2.1 תיאור פרויקט המחקר ב DevoLab**

באוניברסיטת מישיגן בארה"ב פועלת מעבדת המחקר Digital Evolution Laboratory (DevoLab<sup>xv</sup>), בניהולם של ד"ר צ'רלס אופריה וד"ר ריצ'רד לנסקי, הפועלים במסגרת תחום הידוע כ"חיים מלאכותיים" (Artificial Life, ALife), שתקציר אודותיו מצורף בנספח ב'. מטרת הפרויקט הן לחקור באופן ניסויי אורגניזמים דיגיטליים (פיסות של קוד מחשב בעלות יכולת שכפול עצמי, העוברות מוטציות, תחרות והתפתחות לפי חוקים מוגדרים), כדי לשפר את הבנתנו אודות מנגנוני האבולוציה בטבע, ובמקביל- ליישם את הידע הנצבר לפתרון בעיות חישוביות ושיפור אלגוריתמי חישוב במערכות אדפטיביות, אופטימיזציה, הגנה ועוד (Adami and Wilke 2004). הרעיון- לנצל מנגנונים המדמים ברירה טבעית כדי להפיק תכונות והתנהגויות אדפטיביות חדשות. חקר האבולוציה דרך אורגניזמים דיגיטליים מאפשר לבחון סוגיות אותן לא ניתן (או מסובך מאד) לחקור בצורות חיים אורגניות, כמו בחינת ההשפעה של סילוק (knockout) גנים מסוימים על המהלך האבולוציוני או ניתוח גניאולוגי מלא של כל האורגניזמים במסלול אבולוציוני מסוים.

הניסויים מתבצעים על גבי פלטפורמת התוכנה Avida (שפותחה החל מ-1993 Adami and Titus 1994) וממשיכה להיות מפותחת ע"י חוקרי המעבדה, (Ofria and Wilke 2004)). התוכנה מאפשרת "לגדל" אוכלוסיות של פיסות קוד, המשכפלות את עצמן ומתפתחות במטרה לשרוד באופן מיטבי תחת אילוצים חיצוניים (משאבים מוגבלים), התרחשות מוטציות בתהליך השכפול (המייצרת שונות באוכלוסיה) וחוקים (למשל מתן "פרסים" בצורת זמן CPU עבור התנהגות רצויה). תנאים אלו מדמים מנגנון דארוויניסטי, תהליכי ברירה טבעית בתוך סביבה ממוחשבת, המוגדרת ע"י המשתמש. האורגניזמים הדיגיטליים, שב-Avida מתקיימים כל אחד במרחב כתובות משלו, מקבלים אנרגיה באמצעות ביצוע חישובים על מספרים שהם קולטים מהסביבה (Ostrowski, Ofria et al. 2007). המערכת עונה על שלושת הקריטריונים להתרחשות אבולוציה לפי (Dennett 2002)- שכפול, שונות (מוטציות) והתאמה דיפרנציאלית (תחרות על משאבים מוגבלים), ולכן- לדעת מפתחיה- היא איננה מבצעת סימולציה של אבולוציה אלא מהווה בעצמה דוגמת (instance) של

אבולוציה (McKinley, Cheng et al. 2008), (Pennock 2007). על גבי Avida התבצעו ומתבצעים בעשור האחרון עשרות ניסויים מדעיים הבוחנים אספקטים שונים מתחום האבולוציה (סקירה כללית ב-McKinley, Cheng et al. 2008). למשל: אבולוציה של סיבוכיות ומורכבות ביולוגית (Adami 2002), (Lenski, Ofria et al. 2003), (Adami, 2000), (Ofria et al. 2000), אינטראקטיביות של המערכת הגנטית (Lenski, Ofria et al. 1999), השפעת מוטציות בהיקפים גדולים (Wilke, Wang et al. 2001), (Edlund and Adami 2004), אבולוציית מערכות אקולוגיות יציבות בעלות משאבים מוגבלים (Cooper and Ofria 2002), (Chow, Wilke et al. 2004), אבולוציה מולקולארית (Ofria, Adami et al. 2003), התפתחות מנגנוני בקרה אדפטיביים לגודל האוכלוסייה בתגובה למתקפה (Beckmann and McKinley 2008), אבולוציה מחודשת של תכונות מורכבות שנכחדו (Yedid, Ofria et al. 2008), פיתוח אסטרטגיה קולקטיבית לדיכוי כושר השכפול העצמי בתגובה לצפיפות אוכלוסין גבוהה (Beckmann and McKinley 2009), ועוד.

### **3.2.2 תרגום מונחים ביולוגיים למודל ממוחשב**

בניגוד לפרויקט של הראל, מחקרים אלו אינם מתיימרים להיות מדויקים מבחינה ביולוגית, ולכן הם מוגבלים לשאלות מופשטות אודות עקרונות כלליים, תהליכים ודינמיקה אבולוציונית מתחום ביולוגיה של אוכלוסיות. הם אינם מעניקים ידע כלשהו אודות הביולוגיה של אורגניזם ביוכימי ספציפי. שלבי השעתוק והתרגום כלל אינם קיימים באורגניזם הדיגיטלי (המעבר מקוד סידרתי לפונקציונליות הוא ישיר) ולכן אין אפשרות להתייחס לדינמיקה ההתפתחותית שלהם. מגבלות נוספות- אמצעים מוגבלים ביותר לבקרת ביטוי גנים, אי קיומו של שלב התפתחותי, היעדר שינויים אפי-גנטיים, היותו של ה"גנום" קצר משמעותית (בסדרי גודל)- אפילו ביחס לאורגניזמים הקטנים ביותר. אפשר לומר שהניסויים מוגבלים לבחינה אבסטרקטית של האופן בו קידוד מידע מושפע מלחצים סלקטיביים וממנגנוני מוטציות (Adami 2006). המודלים בנויים מרמת האורגניזם ומעלה (אוכלוסיות ומערכות אקולוגיות). אובייקט שהוא "אורגניזם" מיוצג ע"י "גנום"- סדרה מעגלית של פקודות, שעבורה מוקצה אזור ב-CPU. הרצה של התוכנית הגנומית מייצרת (במהלך האבולוציה הדיגיטלית) יכולות של מטבוליזם חישובי, שבו משתנים נומריים אקראיים מהסביבה יכולים להיקלט כ"אנרגיה" (יחידות בדידות, שכל אחת מספיקה לביצוע פקודה אחת) ולעבור עיבוד (ביצוע פונקציות לוגיות). האורגניזמים מתחרים ביניהם על אנרגיה הדרושה להם לביצוע התוכנית הגנטית, והברירה הנוצרת כתוצאה מכך פועלת על ההבדלים בביצועים. ההורשה יכולה להתבצע בשכפול עצמי תוך הכנסת מוטציות אקראיות בקוד (באופן א-מיני) או ע"י שחלוף (מיני). האבולוציה- לכן- משנה את הגנום (ובעקבותיו את ה"פנוטיפ")- תוך נטייה להפחית את מספר הפקודות הנדרשות להתרבות (הגדלת יעילות השכפול) והגדלת האנרגיה הזמינה לפעילות (מטבוליזם). הביקורת המרכזית של ביולוגים על מתודולוגיה זו היא בכך שאינה נסמכת דיה על הביולוגיה האבולוציונית המסורתית, על התיאוריות, השיטות והתובנות המוכחות מתחום גנטיקה של אוכלוסיות ותורת המשחקים (Barton and Zuidema 2003). במחקר ארצה לבדוק מהן ההנחות שמרחיקות את המודלים המיושמים כאן מהביולוגיה ומה המשמעות של אימוץ תיאוריות ביולוגיות על המודל? כמו כן- באיזה אופן מושפע המודל (ה-כביכול ביולוגי) של האורגניזם (למשל מבנה הגנום שלו) ושל אוכלוסיית האורגניזמים (למשל הגדרת האינטראקציות והסביבה) מהתוצאות המצופות של המחקר הספציפי?

### **3.2.3 פרשנות החוקרים למושג האמרגנטיות**

הגדרת אמרגנטיות במסגרת מחקר זה נשאבת משני תחומים. האחד- ביומימטיקה (biomimetics) עבור מערכות מבוזרות, שבו אמרגנטיות מתרחשת כאשר "אינטראקציות פשוטות בין מספר גדול של ישויות פשוטות יחסית מפקות התנהגות גלובאלית מורכבת באוכלוסייה" (Anthony 2004). השני- תחום מערכות אדפטיביות מורכבות<sup>xvi</sup> - שהתנהגותן מוכתבת ע"י שלושה עקרונות: "סדר" הוא אמרגנטי (בניגוד להיותו "נקבע מראש", predetermined), היסטוריית המערכת אינה ניתנת לשחזור לאחור, ו-עתיד המערכת לרוב אינו ניתן לחיזוי. בהקשר זה, אמרגנטיות היא התנהגות קוהרנטית, מסודרת, שנוצרת באופן אדפטיבי מתוך האינטראקציות שבין מרכיבי המערכת, באופן שלא נקבע מראש. האורגניזמים הדיגיטליים במערכת Avida מגלים יכולות אדפטציה ומפתחים תכונות והתנהגויות שעשויות להיראות אמרגנטיות, ושנדמות לעיתים כאסטרטגיות מתוככמות ויצירתיות לפתרון בעיות, בדומה להתנהגויות הנצפות בקרב אוכלוסיות אורגניזמים חיים. עם זאת, מחקרים של חברי הקבוצה מראים כי התפתחות של תכונות מורכבת עשויה להתרחש באופן הדרגתי, תוך ניצול מידע קודם שהצטבר בגנום הווירטואלי ותוספת שולית כלשהי, במנגנונים של מוטציות אקראיות וברירה טבעית (Ofria, Huang et al. 2008). דוגמאות לתופעות אמרגנטיות שהחוקרים מדווחים עליהן מתוארות בנספח א' (2). דוגמאות אלו מעידות- לכאורה- על יכולות או תכונות חדשה שהופיעו יש מאין- חלקם ברמה היררכית גבוהה יותר (אוכלוסיה של אורגניזמים) וחלקם באותה רמה של המודל (גנומים של אורגניזמים). התופעות אובחנו ע"י צופה חיצוני (לרוב- כלים סטטיסטיים שניבנו במיוחד בכל אחד מהמחקרים במטרה לאתר ולנתח פרמטרים שהוגדרו מראש) והן מהוות בדר"כ אישוש להשערה תיאורטית אודות תופעה המוכרת מעולם הביולוגיה (ובפרט- גנטיקה של אוכלוסיות). חלקן נסמכות על הביולוגיה רק מתוך שאיפה להפיק התנהגויות אדפטיביות רצויות לפתרון בעיות חישוביות. בהקשר זה ארצה לבחון את משמעות האמרגנטיות במערכות אדפטיביות מורכבות (CAS) ביחס להגדרות האחרות של אמרגנטיות (כפי שהובאו בסקירה). האם ניתן להגדיר "מדרג" של תופעות אמרגנטיות, הכולל- למשל- היווצרות של סדר מתוך אי-סדר, ארגון עצמי, התפתחות של התנהגות אדפטיבית קולקטיבית, יצירת יכולת מערכתית חדשה, ועוד.

### **3.3 מקרה בוחן 3: היווצרות ספונטנית של מקצבים סינכרוניים בקליפת המוח**

#### **3.3.1 רקע ותיאור התופעה האמרגנטית**

רקע קצר אודות חקר המוח וסימולציות רחבות היקף בתחום נמצא בנספח ג'. רשתות נוירונים בקליפת המוח של יונקים מייצרות תנודות קוהרנטיות בטווח גדול של תדירויות. מקצבים סינכרוניים אלו מייצגים מנגנון בסיסי ליצירת תיאום זמני של פעילות נוירונית ברשת המוחית וחוקרים סבורים כי לפעילות ספונטנית זו יש משמעות פונקציונאלית והיא מהווה מקור אפשרי ליכולות הקוגניטיביות (Buzsáki 2006). חקר המקצבים הסינכרוניים מאפשר ללמוד כיצד דינמיקה רשתית קולקטיבית מגיחה מתוך קשרים בין התאים והמעגלים הסינופטיים (Wang 2010). המנגנונים הפיזיולוגיים העומדים בבסיס התופעה מגוונים- מתהודה ותכונות של תאים בודדים<sup>xvii</sup>, ועד לאירועים של סנכרון אוכלוסיית תאים והתפשטות גלים. במהלך שני העשורים האחרונים נערך מחקר אינטנסיבי בניסיון לפענח- באמצעות מודלים ממוחשבים רחבי היקף- את הבסיס המבני של התאים והחיווט העצבי, העומדים בבסיס ההיווצרות הספונטנית של מקצבים



סינכרוניים אלו בתדירויות שונות (בפרט מקצבי אלפא, בטא, גאמה וטתא, (Buzsáki and DraguhnAndreas 2004)).

דוגמאות להיווצרות אמרגנטיות כזו בסימולציות מתוארות בנספח א' (3).

### **3.3.2 תרגום למודל ממוחשב ופרשנות המושג אמרגנטיות**

המחקרים בתחום הניורוביולוגיה מאופיינים במדידת זרמים חשמליים העוברים בין התאים השונים. מודלים מגוונים (בעלי סיבוכיות מתמטית שונה) הוצעו לתיאור הניורון, המבוססים על פתרון משוואות דיפרנציאליות (הניורון מבצע אינטגרציה על הקלט ופולט עירור בתגובה). מודלים אלו מאפשרים לתאר (ברמות דיוק שונות) את ההתנהגות הדינמית הנמדדת (כפוטנציאל פעולה) על ממברנת התא בניסויים. גם הסינפסות, הדנדריטים והאקסונים נחקרו רבות וניתנים לייצוג במידת דיוק מרובה כמעגלים חשמליים בעלי תגובה ידועה לקלטים שונים. באופן כללי- תהליך תרגום האובייקטים הביולוגיים למודל ממוחשב מניח כי האותות החשמליים שנמדדים (ועוברים המרה מצורתם האנלוגית לייצוגם הדיגיטלי הממוחשב) מייצגים את האובייקט הביולוגי במלואו. לפיכך- טכניקות של ניתוח מערכות חשמליות, עיבוד אותות ספרתי (DSP) ושערוך פרמטרים נמצאות בשימוש במודלי רשתות הניורונים. **במסגרת המחקר אבחן את המשמעות הביולוגית של המודלים המוצגים ובפרט את ההתעלמות הגורפת מכל האספקטים שאינם חשמליים.**

כל ניורון נחשב למתנד, המגיב לכניסת זרם קבועה בסדרת פולסים בתדירות מסוימת. המתנדים הניורונים הם לחלוטין לא-ליניאריים, ומתאפיינים באירוע מהיר (פוטנציאל הפעולה), שבעקבותיו תקופת עמידות והתאוששות ארוכה יחסית. אלו מתנדים מסוג relaxation-type oscillators, ובהם תגובת המופע (phase response) תלויה תלות חזקה בתזמון פולס הכניסה (Wang 2010). התנהגות המערכת היא גם פונקציה של עוצמת הצימוד הסינפטי. בצימוד נמוך, ניורונים אינם מתקשרים זה עם זה ופועלים באופן לא מסונכרן. עם עליית הצימוד מעל סף מסוים הופך המצב הא-סינכרוני ללא-יציב ומתקיים מעבר למקצב קולקטיבי וסינכרוני. תופעה זו ניתנת לתיאור מתמטי באמצעות תיאורית התפצלות (bifurcation) מתחום מערכות דינאמיות לא-ליניאריות (Strogatz 1994). מבחינה ביולוגית התופעה מדגימה כיצד שינוי הדרגתי בתכונת רשת (כמו עוצמת צימוד) עשוי להוביל להתנהגות שונה איכותית- התנהגות שנראית אמרגנטית ומפתיעה. אמרגנטיות זו מתקשרת בעיני ההגדרתו של (Darley 1994), לפיה "תופעה מגיחה אמיתית היא כזו שעבורה האמצעי האופטימאלי לחיזוי הוא סימולציה" (צורך בתיאור התופעה באופן חישובי מלא, ללא קיצורי דרך). מחקרים עדכניים קושרים היווצרות של תופעות מפתיעות (במערכות לא ליניאריות מורכבות) למדד של סיבוכיות (למשל (Riano and McGinnity 2010)). **במחקר אדון במשמעות מושג האמרגנטיות בהקשר למערכות אלו, שהן דטרמיניסטיות במהותן אך בלתי ניתנות לחיזוי.**

### **3.4 שאלות המחקר, שיטת המחקר ודיון**

כפי שהראית- מושג האמרגנטיות הוא חמקמק להגדרה. חוקרים שונים המבקשים לייצג תופעות חיים אמרגנטיות במודלים ממוחשבים עשויים לייחס משמעות (פילוסופית או מעשית) שונה ל"תופעה אמרגנטית". בפרט הראיתי פרשנות של שלוש קבוצות מחקר מתחומים שונים של המציאות הביולוגית. פרשנות זו משפיעה על ההנחות הפורמאליות שביסוד בחירת כלי המידול הספציפיים למציאות זו וכתיבת הקוד- תהליך התרגום של ישויות ביולוגיות לאובייקטים ממוחשבים (טבלה המסכמת חלק מהמאפיינים הרלוונטיים של מקרי הבוחן נמצאת בנספח ד').

לניסיונות המידול השונים שהוצגו ישנם **מספר מאפיינים דומים**: (1) שיטת מידול "מלמטה למעלה" (אובייקטים ונתונים ברמות היררכיות נמוכות והאינטראקציות ביניהם מסנתזים התנהגות מערכתית ברמות גבוהות יותר). (2) נעשה שימוש במערכות מורכבות, דינאמיות, מבוזרות ולא ליניאריות. (3) המערכות מאפשרות חישוביות מקבילית מסיבית-אינטראקטיביות וקשרי משוב בו זמניים בין המרכיבים, קשרי סיבתיות מורכבים (מעגליים). (4) הנתונים (האמפיריים או אלו שנקבעים בקוד באופן שרירותי) הם שקובעים את התנהגות המערכת לאורך זמן (data-driven). (5) חשיבות מרכזית לאופן הסידור (arrangement) (ההיררכי, לרוב) של מרכיבי המערכת, לקישוריות ולאינטראקציות ביניהם. (6) התנהגות יציבה חדשה נצפית, המפגינה סדר, ארגון מבני, קוהרנטיות, התמדה - שלא היו במערכת לפני כן ושאינם ניתנים להסבר סיבתי פשוט מתוך מרכיבי המערכת. **במחקר אבדוק - מתוך הבנה מעמיקה של כלי התוכנה והמודלים שבמקרי הבוחן את הכרחיותם וייחודם של תכונות משותפות אלו לייצוגן (בקוד תוכנה) של תופעות חיים אמרגנטיות.**

למרות המאפיינים הדומים, מקרי הבוחן שונים זה מזה בפרשנות שלהם למושג האמרגנטיות ומכאן - לסוג המודלים בהם בחרו להשתמש. באחד הושם דגש על יכולת התגובתיות של מרכיבי המערכת, על קיומן של רמות היררכיות ועל המעבר מהאינטראקציות המקומיות אל האובייקט הנפרד הנצפה ברמה גבוהה יותר. כלי התוכנה שנבחר הוא רב שכבתי, דינאמי, אינטראקטיבי, המאפשר מגוון גדול של תגובות למצבים שונים, ומזהה תופעות אמרגנטיות הקשורות בהתפתחות האורגניזם, תוך שימוש בידע ביולוגי נרחב ביותר. בשני הדגש הוא על יכולת אדפטציה של מנגנונים המדמים אבולוציה וברירה טבעית באוכלוסיה של אורגניזמים דיגיטליים. כלי התוכנה - מידול מבוסס סוכנים - מאפשר גילוי תופעות אמרגנטיות במובן של התנהגות קוהרנטית גלובאלית של מספר רב של סוכנים ללא יד מכוונת, הנוצרת מתוך אינטראקציות מקומיות. בשלישי הדגש הוא על אפיון התגובה החשמלית של נוירונים ובפרט חקר תזמון התנהגותם בתגובה לעירור חיזוני. כלי התוכנה מאפשרים מידול רשתות נוירונים דינאמיות ולא ליניאריות ברמת מורכבות גבוהה, המייצרת תופעות אמרגנטיות במובן של תגובה חשמלית קוהרנטית-סינכרונית, הנובעת מאינטראקציות ומעגלי משוב מורכבים ביותר. **במחקר אשווה בין מקרי הבוחן ואברר - באיזה מובנים שונות התופעות האמרגנטיות זו מזו וכיצד משפיעה שונות זו על סוג המידול המתאים?** תהליך כתיבת הקוד לסימולציה כולל תרגום של מושגים ואובייקטים ביולוגיים לשפה אלגוריתמית חישובית, והוא כרוך באימוץ הנחות כלליות (המיושמות בקוד, כמו רמות היררכיות, מודלים ופרמטרים לייצוג כל רמה ואובייקט, אופי הקשרים הסיבתיים וההשפעות ההדדיות בין האובייקטים השונים, תוך התחשבות באילוצים חישוביים) וכן בחירה של נתונים אמפיריים מתוך מגוון מאגרי מידע ומחקרים בכדי להזינם למערכת. תהליך זה מנסה ללכוד את המהות של המערכת הביולוגית במצבה היציב, את תכונות המפתח הדינאמיות שלה, ואותן לתאר במודל חישובי. מהות זו כוללת גם תכונות המאפשרות למערכת להיות חסינה (robust) בפני תנודות ושינויים. **במחקר אנסה לזהות באופן מפורש הנחות אלו תוך בחינת המשמעות הביולוגית שלהן, ומכאן לבדוק באיזו מידה עשויים המודלים להקנות הבנה וידע ביולוגי חדש.**

המחקר יבחן את אפשרות המידול של תופעות אמרגנטיות מנקודת מבט פילוסופית, בהתייחס לתיאוריות של הסבר מדעי, לכוח ההסברי של סימולציה ממוחשבת, ובפרט - באיזו מידה מהווה קיומו של מודל ממוחשב דינאמי הסבר לתופעה אמרגנטית. ההשוואה בין מקרי הבוחן השונים תאפשר להגיע לתובנות חדשות בהבנת מקומן ומשמעותן של הסימולציות הממוחשבות במסגרת המחקר הביולוגי המודרני, ובפרט בנוגע להיתכנות בניית מודלים ממוחשבים הכוללים יצירה, זיהוי או חיזוי תופעות חיים אמרגנטיות והאפשרות להסיק מהן מסקנות וידע חדש.

- Adami, C. (2002). "What is complexity?" BioEssays **24**: 1085-1094.
- Adami, C. (2006). "Digital genetics: unravelling the genetic basis of evolution." Nature Reviews Genetics **7**: 109-118.
- Adami, C., C. Ofria, et al. (2000). "Evolution of biological complexity." PNAS (Proc. National Academy of Science) **97**(9): 4463-4468.
- Adami, C. and B. C. Titus (1994). Evolutionary Learning in the 2D Artificial Life System "Avida". Proc. Artificial Life IV. **1**: 377-381.
- Adami, C. and C. O. Wilke (2004). "Experiments in Digital Evolution (Editors' Introduction to the Special Issue)." Artificial Life **10**(2): 117-122.
- Alberghina, L. and H. V. Westerhoff (2005). Systems Biology, Definitions and perspectives. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Ananthanarayanan, R., S. K. Esser, et al. (2009). The cat is out of the bag: cortical simulations with  $10^9$  neurons,  $10^{13}$  synapses. Supercomputing 09: Proceedings of the ACM/IEEE SC2009 Conference on High Performance Networking and Computing, Portland, OR.
- Ananthanarayanan, R. and D. S. Modha (2007). Anatomy of a Cortical Simulator. Supercomputing 07: Proceedings of the ACM/IEEE SC2007 Conference on High Performance Networking and Computing, Reno, NV, USA
- Anthony, R. J. (2004). Emergence: a paradigm for robust and scalable distributed applications. Proceedings. International Conference on Autonomic Computing, 2004. .
- Ayala, F. J. (1974). Introduction. Studies in the Philosophy of Biology F. J. a. D. Ayala, T. (Ed.). London, Macmillan: vii-xvi.
- Barton, N. and W. Zuidema (2003). "Evolution: The erratic path towards complexity." Current Biology **13**: R649–R651.
- Bazhenov, M., I. Timofeev, et al. (1998). "Computational Models of Thalamocortical Augmenting Responses." The Journal of Neuroscience **18**(16): 6444-6465.
- Beckmann, B. and P. McKinley (2008). Evolution of Adaptive Population Control in Multi-agent Systems. Proc. Second IEEE International Conference on Self-Adaptive and Self-Organizing Systems (SASO 2008). Venice, Italy: 181-190.
- Beckmann, B. and P. McKinley (2009). Evolving quorum sensing in digital organisms. Proc. 11th Annual conference on Genetic and evolutionary computation Montreal, Québec, Canada, ACM: 97-104.
- Beckmann, B., P. McKinley, et al. (2007a). Evolution of Cooperative Information Gathering in Self-Replicating Digital Organisms. Proc. 1st International Conference on Self-Adaptive and Self-Organizing Systems. Boston, MA, IEEE Computer Society: 65-76.
- Beckmann, B., P. McKinley, et al. (2007b). Evolution of an Adaptive Sleep Response in Digital Organisms. Proc. 9th European Conference on Artificial Life (ECAL 2007). Lisbon, Portugal. **4648**: 233-242.
- Bedau, M. (1997). Weak Emergence. Philosophical Perspectives: Mind, Causation, and World. J. Tomberlin, Malden, MA: Blackwell. **11**: 375-399.
- Bedau, M. (2003a). "Downward causation and autonomy in weak emergence." Principia **6**(Special issue on Emergence): 5-50.

- Bedau, M. A. (1998a). Philosophical Content and Method of Artificial Life. The Digital Phoenix: How Computers are Changing Philosophy. T. W. B. a. J. H. Moor, Basil Blackwell: 135-152.
- Bedau, M. A. (2002). "The Scientific and Philosophical Scope of Artificial Life." Leonardo **35**(4): 395-400.
- Bedau, M. A. (2003b). "Artificial life: organization, adaptation and complexity from the bottom up." Trends in Cognitive Sciences **7**(11): 505-512.
- Bentley, P. (2002). Digital Biology: The Creation of Life Inside Computers and How it Will Affect Us Headline Review.
- Bertalanffy, L. (1970). Chance or law. The Alpbach Symposium 1968: Beyond Reductionism, New Perspectives in the Life Sciences. A. a. S. Koestler, J.R. N.Y, Macmillan Company: 56-84.
- Bertalanffy, L. v. (1962). Modern theories of development. An Introduction of Theoretical Biology. New York, Harper Torchbook.
- Boden, M. A. (1999). "Is metabolism necessary?" British Journal of Philosophy of Science **50**: 231-248.
- Bonabeau, E. and J.-L. Dessalles (1997). "Detection and Emergence." Intellectica **2**(25): 85-94.
- Bonabeau, E., J.-L. Dessalles, et al. (1995). "Characterizing Emergent Phenomena. Part (1): a Critical Review; Part (2): A Conceptual Framework." Revue Internationale de Systemique **9**(3): 327-371.
- Boogerd, F., F. J. Bruggeman, et al. (2007). Systems Biology: Philosophical Foundations. Oxford, UK, Elsevier.
- Boschetti, F. (2010). "Causality, emergence, computation and unreasonable expectations,." Synthese.
- Boschetti, F. and R. Gray (2007). "Emergence and Computability." Emergence: Complexity and Organization **9**(1-2): 120-130.
- Boschetti, F. and R. Gray (2008). A Turing Test for Emergence. Advances in Applied Self-organizing Systems. M. Prokopenko, Springer London: 349-364.
- Boschetti, F., D. McDonald, et al. (2008). "Complexity of a modelling exercise: a discussion of the role of computer simulation in Complex System Science." Complexity **13**(6): 21-28.
- Boschetti, F., M. Prokopenko, et al. (2005). Defining and Detecting Emergence in Complex Networks. Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems. R. Khosla, R. J. Howlett and L. C. Jain, Springer Berlin / Heidelberg. **3684**: 573-580.
- Brette, R., M. Rudolph, et al. (2007). "Simulation of networks of spiking neurons: A review of tools and strategies." Journal of Computational Neuroscience **23**(3): 349-398.
- Bruggeman, F. J., H. V. Westerhoff, et al. (2002). "BioComplexity: a pluralist research strategy is necessary for a mechanistic explanation of the "live" state." Philosophical Psychology **15**(4): 411-440.
- Buzsáki, G. (2006). Rhythms of the Brain.
- Buzsáki, G. and Draguhn Andreas (2004). "Neuronal Oscillations in Cortical Networks." Science **304**: 1926-1929.
- Campbell, R. J. (1974). Downward causation in hierarchically organised biological systems. Studies in the Philosophy of Biology. F. J. a. D. Ayala, T. (Ed.). London, Macmillan: 179-186.

- Campbell, R. J. (1974). Downward causation in hierarchically organised biological systems. Studies in the Philosophy of Biology. F. J. a. D. Ayala, T. (Ed.). London, Macmillan: 179-186.
- Campbell, R. J. and M. H. Bickhard (2000). Physicalism, Emergence, and Downward Causation. Downward Causation: Minds, Bodies and Matter. C. E. P. B. Andersen, N. O. Finnemann, P. V. Christiansen (eds.). Aarhus, Denmark, Aarhus University Press.
- Cariani, P. (1991). Emergence and Artificial Life. Artificial Life II, SFI Studies in the Sciences of Complexity. C. T. C. G. Langton, J. D. Farmer, & S. Rasmussen, Addison-Wesley. **Vol. X:** 775-797.
- Casti, L. J. (1997). Would-Be Worlds: How Simulation is Changing the Frontiers of Science, New-York, NY: Joehn Wiley & Sons.
- Chow, S. S., O. C. Wilke, et al. (2004). "Adaptive Radiation from Resource Competition in Digital Organisms " SCIENCE **305**(5680): 84-86.
- Cohen, I. R. and D. Harel (2007). "Explaining a complex living system: dynamics, multi-scaling and emergence." Journal of the Royal Society Interface **4**: 175-182.
- Cohen, I. R. and D. Harel (2007). "Explaining a complex living system:dynamics, multi-scaling and emergence." Journal of the Royal Society Interface **4**: 175-182.
- Cooper, T. F. and C. Ofria (2002). Evolution of Stable Ecosystems in Populations of Digital Organisms. Proc. Artificial Life VIII, MIT Press.
- Corning, P. A. (2002a). "The Re-Emergence of "Emergence": A Venerable Concept in Search of a Theory." Complexity **7**(6): 18-30.
- Corning, P. A. (2002b). "The Emergence of "Emergence": No what?" Emergence **4**(3): 54-71.
- Crevier, D. (1993). AI: The Tumultuous Search for Artificial Intelligence. New York, NY, Basic Books.
- Crick, F. (1966). Of Molecules and Men. Seattle, WA, Washington University Press.
- Crutchfield, J. P. (1994). "The Calculi of Emergence: Computation, Dynamics, and Induction." Physica D **75**: 11-54.
- Damper, R. I. (2000). "Emergence and levels of abstraction " International Journal of Systems Science **31**(7): 811-818.
- Darley, V. (1994). Emergent Phenomena and Complexity. Artificial Life IV, Proceedings of the Fourth International Workshop on the Synthesis and Simulation of Living Systems, MIT Press: 411--416.
- Dawkins, R. (1986). The Blind Watchmaker. New York, W.W. Norton.
- Deguet, J., Y. Demazeau, et al. (2006). "Elements about the Emergence Issue: A survey of emergence definitions." Complexus **3**: 24-31.
- Deguet, J., L. Magnin, et al. (2007). Emergence and Software development Based on a Survey of Emergence Definitions. Emergent Intelligence of Networked Agents, Springer Berlin / Heidelberg. **56/2007**: 13-21.
- Dennett, D. C. (1995). Darwin's Dangerous Idea: Evolution and the Meanings of Life, Simon & Schuster.
- Dennett, D. C. (2002). The New Replicators. The Encyclopedia of Evolution. e. M. Pagel, Oxford Univ. Press. **1**: E83-E92.

- Destexhe, A., D. Contreras, et al. (1999). "Cortically-Induces Coherence of a Thalamic-Generated Oscillation." Neuroscience **92**(2): 427-443.
- Djurfeldt, M., M. Lundqvist, et al. (2006). Project report for blue gene watson consortium days.
- Djurfeldt, M., M. Lundqvist, et al. (2008). "Brain-scale simulation of the neocortex on the IBM Blue Gene/L supercomputer." IBM Journal of Research and Development **52**(1.2): 31-41.
- Edlund, A. J. and C. Adami (2004). "Evolution of Robustness in Digital Organisms." Artificial Life **10**(2): 167-179.
- Efroni, S., D. Harel, et al. (2003). "Toward Rigorous Comprehension of Biological Complexity: Modeling, Execution, and Visualization of Thymic T-Cell Maturation." Genome Research **13**: 2485-2497.
- Efroni, S., D. Harel, et al. (2005). "Reactive Animation: Realistic Modeling of Complex Dynamic Systems." Computer **38**: 38-47.
- Efroni, S., D. Harel, et al. (2007). "Emergent Dynamics of Thymocyte Development and Lineage Determination." PLoS Computational Biology **3**(1): e13.
- Emmeche, C. (1991). "A semiotical reflection on biology, living signs and artificial life." Biology and Philosophy **6**(3): 325-340.
- EPFL. (2005). "The BlueBrain Project." from <http://bluebrain.epfl.ch/>.
- Epstein, J. M. (1999). "Agent-Based Computational Models And Generative Social Science." Complexity **4**(5): 41-60.
- Friedberg, E. C. (2008). "Research Highlights: an interview with Sydney Brenner." Nature Reviews Molecular Cell Biology **9**: 8-9.
- Fry, I. (2000). The Emergence of Life on Earth, Rutgers University Press, New Brunswick.
- Frye, J., R. Ananthanarayanan, et al. (2007). Towards real-time, mouse-scale cortical simulations.
- Gardner, M. (1970). "The fantastic combinations of John Conway's new solitaire game "life"." Scientific American **223**: 120-123.
- Gerstner, W. and W. M. Kistler (2002). Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity. Boston, Cambridge University Press.
- Goldstein, J. (1999). "Emergence as a Construct: History and Issues." Emergence **1**(1): 49-72.
- Grand, S. (2001). Creation: Life and How to Make It, Harvard University Press.
- Grand, S. and D. Cliff (1998). "Creatures: Entertainment Software Agents with Artificial Life." Autonomous Agents and Multi-Agent Systems **1**(1): 39-57.
- Guruprasad, S. and K. Sekar (2006). "Artificial life and living systems: Insight into artificial life and its implications in life science research." BioInformation **1**(4): 139-140.
- Hammarlund, P. and Ö. Ekeberg (1998). "Large Neural Network Simulations on Multiple Hardware Platforms " Journal of Computational Neuroscience **5**(4): 443-459.
- Harel, D. (1987). "Statecharts: A visual formalism for complex systems." Sci. Comput. Programm. **8**: 231-274.
- Harel, D. (2001). "From Play-In Scenarios to Code: An Achievable Dream." Computer **34**(1): 53-60.
- Harel, D. (2003). "A Grand Challenge for Computing: Towards Full Reactive Modeling of a Multi-Cellular Animal." Bulletin of the EATCS , European Association for Theoretical Computer Science **81**: 226-235.

- Harel, D. (2005a). "A Turing-like test for Biological Modeling." Nature Biotechnology **23**(4): 495-496.
- Harel, D. (2005b). "On comprehensive and realistic modeling: Some ruminations on the what, the how and the why." Clinical and Investigative Medicine **28**(6): 334-337.
- Harel, D. and Y. Setty (2008a). Generic Reactive Animation: Realistic Modeling of Complex Natural Systems. Proc. 1st Int. Workshop on Formal Methods in Systems Biology (FMSB'08) Springer.
- Harel, D., Y. Setty, et al. (2008b). "Concurrency in Biological Modeling: Behavior, Execution and Visualization." Electronic Notes in Theoretical Computer Science **194**: 119-131.
- Herz, A. V. M., T. Gollisch, et al. (2006). "Modeling Single-Neuron Dynamics and Computations: A Balance of Detail and Abstraction." Science **314**: 80-85.
- Hodgkin, A. and A. Huxley (1952). "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve." Journal of Physiology **117**: 500-544.
- Holland, J. H. (1998). Emergence: From Chaos to Order, Addison-Wesley Helix, Reading, MA.
- Horder, T. (2008). Roger Sperry and Integrative Action in the Nervous System. Rebels, Mavericks, and Heretics in Biology O. Harman and M. Dietrich. New Haven & London, Yale University Press: 174-193.
- Izhikevich, E. M. and G. M. Edelman (2008). "Large-scale model of mammalian thalamocortical systems." PNAS (Proc. National Academy of Science) **105**(9): 3593-3598.
- Izhikevich, E. M., J. A. Gally, et al. (2004). "Spike-timing Dynamics of Neuronal Groups." Cerebral Cortex **14**(8): 933-944.
- Kam, N. a., H. Kugler, et al. (2008). "A scenario-based approach to modeling development: A prototype model of C. elegans vulval fate specification." Developmental Biology **323**: 1-5.
- Kauffman, S. (1993). The Origins of Order. New York, Oxford University Press.
- Kauffman, S. (1995). At Home in the Universe: The Search for Laws of Complexity. New York, Penguin Books.
- Kim, J. (1999). "Making Sense Of Emergence." Philosophical Studies **95**: 3-36.
- Kim, J. (2006). "Emergence: Core ideas and issues." Synthese **151**: 547-559.
- Kirschner, M. (2005). "The meaning of systems biology." Cell **121**(4): 503-504.
- Kitano, H. (2002a). "Systems Biology: A Brief Overview." SCIENCE **295**: 1662-1664.
- Kitano, H. (2002b). "Computational systems biology." Nature **14**(420): 206-210.
- Knoester, D. B., P. K. McKinley, et al. (2007). "Directed Evolution of Communication and Cooperation in Digital Organisms." Lecture Notes in Computer Science.
- Komosinski, M. (2000). The World of Framsticks: Simulation, Evolution, Interaction. Virtual Worlds, Springer Berlin / Heidelberg. **1834/2000**: 214-224.
- Komosinski, M. A., Andrew (Eds.) (2009). Artificial Life Models in Software.
- Kubik, A. (2003). "Toward a Formalization of Emergence." Artificial Life **9**(1): 41-65.
- Kushner, D. (Dec. 2009). "The Man Who Builds Brains " Discover: Science, Technology and The Future.
- Lamm, E. (2010). Genes versus Genomes: The Role of Genome Organization in Evolution. , Tel Aviv University. **PhD Dissertation**.

- Langton, C. G. (1989). Artificial Life- SFI Studies in the Sciences of Complexity. Artificial Life, Redwood City, CA, Addison-Wesley.
- Langton, C. G. (1990b). "Computation at the edge of chaos: phase transitions and emergent computation." Physica D **42**(1-3): 12-37.
- Lenski, E. R., C. Ofria, et al. (2003). "The evolutionary origin of complex features." Nature **423**: 139-144.
- Lenski, R. E., C. Ofria, et al. (1999). "Genome complexity, robustness and genetic interactions in digital organisms." Nature **400**: 661-664.
- Levy, S. (1993). Artificial Life: A Report from the Frontier Where Computers Meet Biology, Random House Inc.
- Lumer, E. D., G. M. Edelman, et al. (1997a). "Neural Dynamics in a Model of the Thalamocortical System. I. Layers, Loops and the Emergence of Fast Synchronous Rhythms." Cerebral Cortex **7**: 207-227.
- Lundqvist, M., M. Rehn, et al. (2006). "Attractor Dynamics in a Modular Network Model of Neocortex." Network: Computation in Neural Systems **17**(3): 253-276.
- Machamer, P., L. Darden, et al. (2000). "Thinking about Mechanisms." Philosophy of Science **67**(1): 1-25.
- Markram, H. (2006). "The Blue Brain Project." Nat Rev Neurosci **7**(2): 153-160.
- Marras, A. (2006). "Emergence and reduction: Reply to Kim." Synthese **151**: 561-569.
- Mayr, E. (1985). How biology differs from the physical sciences? Evolution at a Crossroads: The New Biology and the New Philosophy of Science D. J. a. W. Depew, B. H. New York, The MIT Press: 43-63.
- Mayr, E. (1988a). Toward a New Philosophy of Biology- Observations of an Evolutionist. Cambridge, Mass. , The Belknap Press of Harvard University Press.
- Mayr, E. (1988b). Is biology an autonomous science? Toward a New Philosophy of Biology E. Mayr. Cambridge, Mass, The Belknap Press of Harvard University Press: 8-23.
- McKinley, P., B. H. C. Cheng, et al. (2008). "Harnessing Digital Evolution." IEEE Computer **41**(1): 54-63.
- Miller, G. F. (1995). Artificial life as theoretical biology: How to do real science with computer simulation. Cognitive science research paper University of Sussex
- Misevic, D., C. Ofria, et al. (2006). "Sexual reproduction reshapes the genetic architecture of digital organisms." Proc. R. Soc. B **273**(1585): 457-464.
- Montalenti, G. (1974). From Aristotle to Democritus via Darwin. Studies in the Philosophy of Biology- Reduction and Related Problems F. J. a. D. Ayala, T. (Ed.). London, Macmillan: 3-20.
- Moore, J. W. and A. E. Stuart (2007). Neurons In Action 2: Tutorials and Simulations using NEURON
- Munoz, Y. J. and L. N. de Castro (2009). "Self-organisation and emergence in artificial life: concepts and illustrations." Journal of Experimental & Theoretical Artificial Intelligence **21**(4): 273 - 292.
- Nagel, E. (1979). The structure of Science: Problems in the logic of Scientific Explanation. Cambridge, Hackett publishing company.



- Nagel, E. (1984). The Standpoint of Organismic Biology. Conceptual Issues in Evolutionary Biology. E. Sober. Cambridge, The MIT Press: 411-427.
- November, J. A. (2006). Digitizing Life: The Introduction Of Computers To Biology And Medicine. The History Of Science Program In The Department Of History, Princeton University. **PhD**: 445.
- Nowak, M. A., C. E. Tarnita, et al. (26 August 2010). "The evolution of eusociality." Nature **466**: 1057-1062.
- O'Malley, M. A. and J. Dupre (2005). "Fundamental issues in systems biology." BioEssays **27**(12): 1270-1276.
- Ofran, Y. (2008). "The Two Cultures and Systems Biology: How Philosophy Starts Where Science Ends " The European Legacy: Toward New Paradigms **13**(5): 589-604.
- Ofria, C., C. Adami, et al. (2003). "Selective pressures on genomes in molecular evolution " Journal of Theoretical Biology **222**(4): 477-483.
- Ofria, C., W. Huang, et al. (2008). "On the Gradual Evolution of Complexity and the Sudden Emergence of Complex Features." Artificial Life **14**(3): 255-263.
- Ofria, C. and C. O. Wilke (2004). "Avida: A Software Platform for Research in Computational Evolutionary Biology." Artificial Life **10**(2): 191-229.
- Ostrowski, A. E., C. Ofria, et al. (2007). "Ecological Specialization and Adaptive Decay in Digital Organisms." American Naturalist **169**(1): E1-E20.
- Pennock, R. (2007). "Models, simulations, instantiations and evidence: The case of digital evolution." Journal of Experimental and Theoretical Artificial Intelligence **19**(1): 29-42.
- Penrose, R. (1994). Shadows of the mind: a search for the missing science of consciousness, Oxford University Press, Oxford; New York.
- Perovic, S. (2007). "The Limitations of Kim's Reductive Physicalism in Accounting for Living Systems and an Alternative Nonreductionist Ontology." Acta Biotheor **55**: 243-267.
- Prokopenko, M., F. Boschetti, et al. (2009). " An Information-Theoretic Primer On Complexity, Self-Organisation And Emergence." Complexity.
- Ray, T. S. (1993). "An Evolutionary Approach to Synthetic Biology: Zen and the Art of Creating Life." Artificial Life **1**(1/2): 195-226.
- Riano, L. and T. M. McGinnity (2010). On the Emergence of Novel Behaviours From Complex Non Linear Systems. Proceeding of BICA 2010 International Conference on Biological Inspired Cognitive Architectures.
- Ronald, E. M. A., M. Sipper, et al. (1999a). "Design, observation, surprise! A test of emergence " Artificial Life **5**(3): 225-239.
- Rosenberg, A. (1997). "Reductionism Redux: Computing the Embryo." Biology and Philosophy **12**(4): 445-470.
- Rosenberg, A. (2006). Darwinian Reductionism; or, How to Stop Worrying and Love Molecular Biology, The University of Chicago Press, Chicago & London.
- Ruskin, H. J. and R. Walshe (January 2006). "Emergent Computing - Introduction to the Special Theme." ERCIM News **64**(Special Issue: Emergent Computing): 24-25.
- Sadot, A., J. Fisher, et al. (2008). "Towards Verified Biological Models." IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics **5**(2): 223-234.

- Salmon, W. C. (1971). Statistical Explanation and Statistical Relevance. Pittsburgh, University of Pittsburgh Press.
- Salmon, W. C. (1984). Scientific Explanation and the Causal Structure of the World. Princeton, Princeton University Press.
- Sandberg, A. and N. Bostrom (2008). Whole Brain Emulation- A Roadmap, Future of Humanity Institute, Oxford University.
- Sarkar, S. (1998). Genetics and Reductionism, Cambridge University Press.
- Sawyer, R. K. (2001). Simulating Emergence and Downward Causation in Small Groups. Proceedings of the Second International Workshop on Multi-Agent-Based Simulation- Revised and Additional Papers, Springer-Verlag. **1979/2001**: 49-67.
- Searle, J. R. (1992). The Rediscovery of the Mind. Boston, Mass., The MIT Press.
- Setty, Y., I. R. Cohen, et al. (2008b). "Four-dimensional realistic modeling of pancreatic organogenesis." PNAS (Proc. National Academy of Science) **105**(51): 20374-20379.
- Shalizi, C. R. (2001). Causal Architecture, Complexity and Self-Organization in Time Series and Cellular Automata, University of Wisconsin at Madison. **PhD Thesis**.
- Shanken, E. A. (1997). "Life as We Know It and/or Life as It Could Be: Epistemology and the Ontology/Ontogeny of Artificial Life " Leonardo **31**(5): 383-388.
- Shoemaker, S. (2002). "Kim on Emergence." Philosophical Studies **108**: 53-63.
- Siegel, M., K. P. Körding, et al. (2000). "Integrating Top-Down and Bottom-Up Sensory Processing by Somato-Dendritic Interactions." Journal of Computational Neuroscience **8**(2): 161-173.
- Sipper, M. (2006). Artificial life: From life-as-we-know-it to life-as-it-could-be. Life as We Know It. J. Seckbach, Springer Netherlands: 709-718.
- Strogatz, S. H. (1994). Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications in Physics, Biology, Chemistry, and Engineering, Perseus Books.
- Swan, L. (2009). "Synthesizing insight: artificial life as thought experimentation in biology." Biology and Philosophy **24**(5): 687-701.
- Symons, J. (2008). "Computational Models of Emergent Properties." Minds and Machines **18**(4): 475-491.
- Taylor, C. and D. Jefferson (1994). "Artificial Life as a Tool for Biological Inquiry." Artificial Life **1**(1): 1-13.
- Thorpe, W. H. (1974). Reductionism in biology. Studies in the Philosophy of Biology. F. J. a. D. Ayala, T. (Ed.). London, Macmillan: 109-138.
- Van Gulick, R. (2001). "Reduction, emergence and other recent options on the mind/body problem. A philosophic overview." Journal of Consciousness Studies **8**(9-10): 1-34.
- Von Neumann, J. (1951). The General and Logical Theory of Automata. Cerebral Mechanisms in Behaviour, New York.
- Waldrop, M. (1994). Complexity: the emerging science at the edge of order and chaos, Harmondsworth [Eng.]: Penguin.
- Wang, X.-J. (2010). "Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition." Physiology Review **90**: 1195-1268.
- Wang, X.-J. and J. Rinzal (1993). "Spindle rhythmicity in the reticularis thalami nucleus: synchronization among mutually inhibitory neurons." Neuroscience **53**(899-904).

- Wilke, C. O. and C. Adami (2002). "The biology of digital organisms." Trends in Ecology & Evolution **17**: 528-532.
- Wilke, C. O., J. L. Wang, et al. (2001). "Evolution of digital organisms at high mutation rates leads to survival of the flattest." Nature **412**(6844): 331-333.
- Yedid, G., C. Ofria, et al. (2008). "Historical and contingent factors affect re-evolution of a complex feature lost during mass extinction in communities of digital organisms." Journal of Evolutionary Biology **21**(5): 1335-1357.

## נספח א' - תופעות אמרגנטיות המוצגות במסגרת מקרי הבוחן

### 1) מידול ריאליסטי תגובתי של מערכת מורכבת (הראל)

דוגמאות לתופעות אמרגנטיות המוצגות (במאמרים שפורסמו) ע"י הראל וקבוצתו (סיכום ביניים והשוואה בין המקרים ב (Harel, Setty et al. 2008b), (Cohen and Harel 2007)):

- באחד מיישומי התוכנה (Efroni, Harel et al. 2003) בדקו החוקרים את תהליך ההבשלה של תאי דם לבנים הקרויים תאי T (Thymocyte<sup>xviii</sup>) מתוך תאי גזע בתוך בלוטת התימוס. במהלך המחקר (Efroni, Harel et al. 2005), (Efroni, Harel et al. 2007) גילתה הסימולציה כי תאים המתפתחים בבלוטת התימוס מתחרים זה בזה בניסיון להגיע לקרבתם של תאי אפיתל ולהיכנס לאינטראקציה פרודוקטיבית איתם, בכדי לשרוד. זו תכונה התנהגותית שהגיחה ללא תכנות מראש (מכיוון שלא הייתה קיימת במאגר הנתונים), מתוך אינטראקציות בין נתונים שהוזנו למערכת ברמה נמוכה יותר (מולקולארית). התופעה שזוהתה הייתה כזו שלא נחקרה קודם לכן, והופעתה בסימולציה החישובית הפתיעה את החוקרים ושימשה זרז למחקר מעבדה ניסויי נוסף, בו הועלו מספר השערות באשר לתפקיד הביולוגי של התחרות.
- היווצרות של מבנה אונית התימוס (Thymic lobule) הנכון מבחינה אנטומית בסימולציה שמתחילה ממספר קטן יחסית של תאי גזע לא ממוינים המגיעים ממח העצם; ידוע (ביולוגית) שתימוציטים בשלבי התפתחות שונים נודדים למיקומים ספציפיים בתוך בלוטת התימוס. בסימולציה נוצרה הפרדה פיזית כזו, מבלי שתוכנתה מראש. הנתונים שהיו בידי החוקרים ברמה המוליקולרית התבררו כמספיקים כדי לייצר את התופעה, שהגיחה ברמה התאית והתגלתה באנימציה, שבכך נתנה תוקף ואימתה את הנתונים (Efroni, Harel et al. 2005).
- בסימולציה דינאמית ואינטראקטיבית, ארבע-מימדית של שלב ה-organogenesis של התפתחות העובר עבור תאי לבלב של עכבר (Setty, Cohen et al. 2008b) התפתח מעצמו (כתוצאה מאינטראקציות מוליקולריות, באופן שנראה אמרגנטי) מבנה מורפולוגי שנראה תואם לצילומי רקמות של עוברי עכבר בגיל המתאים (10 ימים).

### 2) חקר האבולוציה באמצעות אורגניזמים דיגיטליים

דוגמאות לתופעות אמרגנטיות שהחוקרים מדווחים עליהן (ושהתגלו ברמת האוכלוסייה):

- במחקר על האבולוציה של קודים עמידים התגלה כי כאשר מאולץ במודל קצב מוטציות גבוה במיוחד- מתרחש לחץ סלקטיבי, שנותן העדפה לגנומים בעלי עמידות למוטציות (גם אם הם בעלי קצב שכפול נמוך יותר) על פני גנומים רגישים יותר. התופעה נחזתה בספרות המקצועית בשנות ה-80 ע"י מנפרד איגן בתיאוריות על quasi-species, כונתה- survival of the flattest ונצפתה באופן ניסויי באורגניזמים הדיגיטליים (Edlund and Adami 2004).
- הודגמה האפשרות שאוכלוסיית אורגניזמים דיגיטליים תפתח יכולת של התנהגות שיתופית מבוזרת, ובפרט- בחירת מנהיג<sup>xix</sup>, ללא הבניה של יכולת זו לתוך הקוד (Knoester, McKinley et al. 2007) וכן איסוף קולקטיבי של מידע חושי מקומי והבאתו לנקודת יעד מוגדרת (Beckmann, McKinley et al. 2007a).
- אוכלוסיות של אורגניזמים דיגיטליים הפגינו יכולת לפתח מנגנון התנהגותי אדפטיבי של שינה ועירות, בסביבה שבה זמינות המשאבים מחזורית ופוחתת לאורך זמן. האורגניזמים הפגינו פעילות אינטנסיבית בזמן שהמשאבים זמינים ונכנסו למצב שינה בהיעדרם, זאת למרות הסיכון בהיותם חשופים למתקפות בזמן ה"שינה" (Beckmann, McKinley et al. 2007b).

- שינוי אופן ההתרבות של האורגניזמים הדיגיטליים משכפול א-מיני (מוטציות עצמיות) לשכפול מיני (הכולל שחלף) גרם לשינוי הארכיטורה הגנטית (במובהקות סטטיסטית)- גנום ארוך יותר, בעל מבנה מודולרי יותר ורובסטיות גבוהה יותר למוטציות נקודתיות (Misevic, Ofria et al. 2006).

### 3) היווצרות מקצבים סינכרוניים בקליפת המוח

להלן מספר דוגמאות למחקרים בהם התגלתה היווצרות אמרגנטית של מקצבים סינכרוניים במודלים ממוחשבים

של אזורים בקליפת המוח של יונקים :

- בראשית שנות ה-1990 גילו חוקרים מכניזם (במודל ממוחשב), הכולל אינטראקציות סינפטיות מעכבות הדדית, המסוגל לייצר תנודות קוהרנטיות מסוג גאמא, בתדירות כ- 40 הרץ ברשת נירונים (Wang and Rinzel 1993).
- קבוצת חוקרים<sup>xx</sup> בראשותו של פרופ' ג'ראלד אדלמן, חתן פרס נובל בפיזיולוגיה לשנת 1972, פיתחה באמצע שנות ה-1990 מודל ממוחשב רחב היקף, במטרה לרכוש תובנות בנוגע לבסיס המבני של יצירת מקצבים סינכרוניים מהירים (בתדרים של 20-60 הרץ) במערכת החיווט הפנים-מוחית (Thalamo-cortical system). המודל (Lumer, Edelman et al. 1997a) כלל 65 אלף נירונים, שאורגנו מבחינה טופוגרפית לייצג חלקים רב-שכבתיים של האזור בקליפת המוח האחראי לראייה אצל יונקים (בהתאם לנתונים אנטומיים ופיזיולוגיים מחקריים אודות מערכת הראייה של חתולים). כחמישה מיליון קישורים בין הנירונים הוכנסו למודל על סמך אילוצים אנטומיים ידועים. בסימולציות של התגובה העצבית לגירויים ויזואליים נוצרו באופן טבעי תנודות סינכרוניות מתוך אילוצים אלו, למרות שהמודל לא תוכנן לכך במיוחד (פרמטרי המודל נקבעו מראש, על סמך נתונים ניסויים). בחינה סימולטנית של פעילותם של אלפי נירונים (במודל) העלתה כי מקצבים אלו התעוררו בין אזור קליפת המוח לאזור גרעין התלמוס ("תחנת הממסר" החושית שבמרכז המוח) והם התקיימו ברמות שונות של קליפת המוח ובאזורים פיזיים שונים שלה- בדומה לתוצאות ביולוגיות נצפות. החוקרים בחנו את השפעתם הספציפית של מעגלי משוב שונים (בתוך קליפת המוח וכן בין הקליפה לתלמוס) על היצירה של פעילות תנודתית מהירה והיכולת לקיימה לאורך זמן. החוקרים מחשיבים את התנודות הסינכרוניות כתופעה אמרגנטית, שנוצרה כתוצאה מהקישוריות האנטומית במודל והתכונות הפיזיולוגיות של מרכיביו.
- במחקר המשך ביצעה אותה קבוצה סימולציה של 100000 נירונים, שהמודל שלהם כלל דינאמיקה מפורטת של העירור החשמלי והסינפטטי, שההיות ריאליסטיות של המוליכות האקסונית וגמישות תלוית-תזמון-עירור (SDTP)<sup>xxi</sup> (Izhikevich, Gally et al. 2004). למרות היעדר קלט קוהרנטי במודל, הסימולציה הובילה להתארגנות עצמית, יצירה ספונטנית של קבוצות נירונים בעלות קישוריות גבוהה (קשרים סינפטיים חזקים) ודגמי עירור תואמים.
- במחקר המשך מתקדם יותר נבנה מודל רב היקף (מיליון נירונים מרובי-מדורים וכחצי מיליארד סינפסות) ומפורט ביותר של מערכת החיווט התוך-מוחית בשלושה מדרגים אנטומיים (22 סוגי נירונים, שש שכבות של קליפת מוח עם חיווט פנימי, אנטומיה גלובלית של החומר הלבן של המוח), בהתבסס על מדידות ונתונים של סוגי יונקים שונים (Izhikevich and Edelman 2008). המודל הפגין התנהגויות אמרגנטיות (מקצבים סינכרוניים וגלים מתפשטים בעלי פילוג תדרים ומהירות התפשטות דומים לאלו הנמדדים במוחות יונקים) שלא נבנו לתוכו אלא הגיחו באופן ספונטני כתוצאה מהאינטראקציות בין התהליכים הדינאמיים שבתוכו.
- סימולציות רחבות היקף נוספות, במטרה לתאר במודל את הדינאמיקה התנודתית נעשו גם ע"י (Bazhenov, Timofeev et al. 1998), (Destexhe, Contreras et al. 1999), (Siegel, Körding et al. 2000).

## נספח ב' - חיים מלאכותיים (ALife) - רקע תמציתי

בשנות ה-1940 המאוחרות, לצד הופעתם של המחשבים הראשונים, הציג ג'ון וון-ניומן את התיאוריה שלו על "אוטומטים" - מכונות שהתנהגותן מתקדמת צעד צעד באופן לוגי תוך שילוב מידע מהסביבה ומאופן התכנות שלהן, וצפה כי בעתיד יתגלה שאורגניזמים חיים פועלים בדרך דומה. הוא דיבר גם על "מכונות שמשכפלות את עצמן" והציג את "האוטומטים התאיים" (Cellular Automata, CA) לראשונה (Von Neumann 1951). במהלך שנות ה-1950-1960 נעשו מספר עבודות בתחום, שהמשיכו את עבודתו. ב-1960 הוצגה ע"י John Conway התוכנה המפורסמת ביותר בתחום - "Game of Life"<sup>xxii</sup> (Gardner 1970). במהלך שנות ה-1970-1980 פעלו בתחום מספר קבוצות מחקר - בעיקר מתחום מדעי המחשב והלוגיקה. ב-1979 הצליח סטודנט צעיר - כריסטופר לנגטון, ליצור אורגניזם ממוחשב ראשון שידע לשכפל את עצמו, ובהמשך - היה בין המייסדים של התחום הידוע כ"חיים מלאכותיים" (Artificial Life ובקיצור A-life), כאשר ב-1989 פתח את הכנס הראשון בתחום בהגדרה רשמית שלו (Langton 1989)<sup>xxiii</sup>.

התחום מנסה ליצור התנהגות דמוית-חיים, ולשם כך הוא מתמקד ביצירת מחוללי התנהגות. הגישה השלטת היא הגישה הסינתטית, שלדעת חוקרים בתחום (Langton 1990b) מתאימה לחקירת התנהגות מורכבת של מערכות לא ליניאריות (בניגוד לשיטה האנליטית שמותאמת למערכות ליניאריות), בהן קשה מאד לעקוב לאחור אחר המחולל של ההתנהגות אך קל למדי ליצור מחולל כזה ((Komosinski 2000), (Komosinski 2009), (Bentley 2002)), המייצר התנהגויות ותופעות הנראות אמרגנטיות. תופעות כאלו נפוצות מאד בתחום המחקר של חיים מלאכותיים, והן מהוות בסיס לתחום חישוב הקרוי "חישוביות אמרגנטית"<sup>xxiv</sup>. דוגמא לכך היא התארגנות עצמית למבנה של להקה (flock) בסימולציות של ציפורים (יישות דינאמית המורכבת ממאות או אלפי פריטים אוטונומיים. הלהקה משנה ללא הרף את צורת וכיוון תעופתה תוך שמירה על לכידות, בעוד שכל פריט-סוכן מציית לכללי התנהגות פשוטים ומקומיים). דוגמאות נוספות ב- (Ronald, Sipper et al. 1999a). לרוב מדובר בתופעות המציגות "ארגון עצמי" (self-organization) - נטייה ספונטנית ליצירת דגמים והתנהגויות אדפטיביות הודות לקשרים פנימיים במערכת, ללא התערבות ישירה של השפעה או בקרה חיצונית (Munoz and de Castro 2009).

פילוסופיית המידול של A-life שונה מהותית מזו של המידול המסורתי, בכך שהיא חוקרת לא רק את "החיים כפי שאנו מכירים" אלא גם את "החיים כפי שהיו יכולים להיות". התחום עוסק - בין השאר - בניית מודלים ממוחשבים שנבנים לרוב כמודלים מדויקים של מערכות ביולוגיות ומשמשים לבחינת השערות ביולוגיות ((Taylor and Jefferson 1994), (Wilke and Adami 2002), (Swan 2009), (Miller 1995), (Bedau 2003b), (Bedau 1998a), (Bedau ), (2002), (Guruprasad and Sekar 2006)). חלק מהחוקרים בתחום מנסים לחלץ את הביולוגיה מן האילוץ של חקר דוגמא יחידה של חיים - המבוססים של כימיה של שרשרות פחמן, ומנסים לסנתז צורות חיים חלופיות, במטרה לזהות את

אותן תכונות שהן מהותיות והכרחיות כאפיוני חיים באשר הם (Casti 1997), (Emmeche 1991), (Shanken ) , (1997), (Sipper 2006), (Wilke and Adami 2002).

חוקרי החיים המלאכותיים חושבים על תופעות חיות במונחים של מידע, לוגיקה ומחשוב ולא במונחים של חומר ואנרגיה (Boden 1999), (Ray 1993), (Levy 1993). דוגמא מוכרת היא התוכנה "יצורים" (creatures), שפיתח סטיב גרנד (Grand and Cliff 1998; Grand 2001), ובה מסוגלים להתקיים זה לצד זה עשרה יצורים וירטואליים, שה"ביוכימיה" הוירטואלית שלהם מאפשרת להם להתפתח.

## נספח ג' - חקר המוח - סקירה תמציתית

החוקר והטכנולוג ריי קורצווייל העריך<sup>xxv</sup> כי כוח המיחשוב יהיה חזק דיו עד שנת 2029 בכדי לבצע סימולציה

מלאה של מוח אנושי, בעקבות חזונו של Marvin Minsky שכתב בשנות ה-1940<sup>xxvi</sup>:

“If the nervous system obeys the laws of physics and chemistry, which we have every reason to suppose it does, then...we...ought to be able to reproduce the behavior of the nervous system with some physical device”.

במהלך העשור האחרון מבצעים חוקרי מוח בתחום המדע-העצבי החישובי (computational neuroscience) ניסיונות לבנות מודלים מתמטיים ממוחשבים, שיתארו במדויק נוירונים, קשרים סינופטיים, רשתות עצביות ותתי-מערכות של המוח, במטרה לפענח את אופן פעולתו והמנגנונים השולטים בו (Sandberg and Bostrom 2008). תחום הסימולציות העצביות החל במודל הקלאסי של “פוטנציאל הפעולה” (“דחף עצבי”, spike) של (Hodgkin and Huxley 1952). מאז- גדלה ללא הכר היכולת לייצג באופן ממוחשב פעילות עצבית של רשתות גדולות (Moore and Stuart 2007). תאי-עצב בודדים ניתנים למידול בחמש רמת של הפשטה (Herz, Gollisch et al. 2006). הנוירון נתפס בעיקרו כרכיב דינאמי הפולט פולסים בכל פעם שהעירור הנכנס אליו עובר רמת סף מסוימת. סידרת הפולסים מכילה את כל המידע המועבר בין נוירון אחד למשנהו ובהבנתה מתמקדים מרבית המחקרים (Gerstner and Kistler 2002).

קיימות כיום מספר רב של מערכות סימולציה לרשתות עצביות. השימושיות ביותר הן GENESIS (General NEural Simulation System) ומערכת Neuron. סקירה מלאה של כלי המידול הקיימים, שרובם מאפשרים הרחבה של פונקציות חדשות וחישוב מקבילי מופיעה ב-(Brette, Rudolph et al. 2007).

בשנים האחרונות מתקיימת פעילות מחקרית אינטנסיבית במטרה לגלות את עקרונות הפעולה של עיבוד המידע העצבי בכלל ובקליפת המוח בפרט. מודלים של רשתות עצביות בהיקף רחב הופכים לכלי מחקר מרכזי לצורך בדיקת השערות אודות תפקודי קליפת המוח וכן כפלטפורמה לעיבוד אינטגרטיבי של נתונים ניסויים. שלושה מהפרויקטים הבולטים המבצעים סימולציות מוח רחבות היקף הם:

- פרויקט ה-BlueBrain, הממוקם ב École Polytechnique Fédérale שבשוויץ (EPFL 2005). מטרתו לייצר מודלים ממוחשבים של מוחות יונקים ברמות שונות (עד לרמה המולקולארית) בדרך של “הנדסה לאחור” (reverse engineering); בפרט- מודל מלא ומדויק של אזור בקליפת המוח (cortical column) של עכברוש צעיר, המכיל כ-10000 נוירונים מורכבים (מבחינה מורפולוגית) המקושרים באמצעות  $10^8$  סינפסות. הסימולציות מבוצעות על גבי מחשב-העל BlueGene המכיל 16000 מעבדים (Markram 2006). הפרויקט נוקט בשיטה “מלמטה למעלה”, מנסה לתאר תהליכים ועקרונות ביולוגיים כמודלים מתמטיים ולהריץ סימולציות שבוחנות באיזו מידה מצליחים המודלים לחקות את הביולוגיה (Kushner Dec. 2009). מודל “מוצלח” יוכל להבשיל (על גבי המחשב) כדי לדמות תהליכי התפתחות ואבולוציה של קליפת המוח.



- קבוצת חוקרים במרכז המחקר Almaden של IBM עוסקת בבניית סימולטור המתאפיין במקביליות גבוהה של רשת נוירונים מדרבנים (spiking) מקליפת המוח, בסדר גודל עצום על גבי מחשב העל BlueGene. בשנת 2007 דיווחו החוקרים על סימולציית קליפת מוח בסדר גודל של עכברוש- 8 מיליון נוירונים בעלי מורכבות פולסים נמוכה, 5 מיליארד סינפסות במחשב עם 4096 מעבדים (Frye, Ananthanarayanan et al. 2007). בהמשך דווח על סימולציה של 55 מיליון נוירונים (בעלי מדור יחיד) ו-442 מיליון סינפסות על גבי מחשב עם 32,768 מעבדים (Ananthanarayanan and Modha 2007), וב-2009 על סימולציית קליפת מוח בסדר גודל של חתול (900 מיליון נוירונים, 9 טריליון סינפסות)- פרויקט עליו זכו (בשיתוף עם חוקרים מאוניברסיטת Stanford) בפרס ACM Gordon-Bell (Ananthanarayanan, Esser et al. 2009).
- קבוצת חוקרים מאוניברסיטת שטוקהולם שבשדדיה ביצעה סימולציה למודל רשת נוירונים (מסוג Hodgkin-Huxley) של שכבות II/III של קליפת המוח, מודל שכולל 22 מיליון נוירונים (בעלי ששה מדורים) ו-11 מיליארד סינפסות (Djurfeldt, Lundqvist et al. 2006), על גבי מחשב העל BlueGene תוך שימוש בתוכנת SPLIT (Hammarlund and Ekeberg 1998). הסימולציה דימתה פעילות באורך שנייה אחת ומשטח קליפת מוח בעל שטח של 16 סמ"ר. החוקרים אימצו מודל אבסטרקטי הרואה בקליפת המוח רשת זיכרון אסוציאטיבית (Lundqvist, Rehn et al. 2006). החוקרים מדווחים כי המודל מפגין כמה תכונות אמרגנטיות שיש להן מקבילות ביולוגיות בפעילות המוח (דוגמת עירור בתדר של 15 הרץ שמופיע כתופעה קולקטיבית ברמה רשתית ומתאים לתדר של גלי אלפא, (Djurfeldt, Lundqvist et al. 2008)).
- השוואה מתומצתת בין שלושת הפרויקטים הללו ונוספים ב- (Sandberg and Bostrom 2008), Appendix C.

## נספח ד' - טבלת מאפייני מקרי הבוחן

בטבלה שלהלן מרוכזים מספר מאפיינים רלוונטיים למחקר של שלושת מקרי הבוחן בהם בחרתי.

מקרה בוחן	מערכות התוכנה	מונחים ביולוגיים	מונחים אלגוריתמיים	היררכיה ביולוגית במודל
מידול ריאליסטי תגובתי של מערכת ביולוגית מורכבת (הראל)	Reactive Animation Rhapsody Play Engine 3DGameStudio Matlab	תהליכי התפתחות והתנהגות; עמידות כושר (robustness); התאוששות (resilience); השתקת גנים (Gene knockout); התמיינות תאי גזע; תאי מין; תאי T, מערכת חיסונית;	Scenario-based Reactive system ; Live sequence charts ; דיאגרמת מצבים;	תא, איבר (organ). בחלק מהניסויים- גם חלוקה תוך תאית ובפרט- ממברנה וגרעין התא). תת-מודלים לגן, רצפטור (קולטן) ומולקולה.
חקר האבולוציה באמצעות אורגניזמים דיגיטליים	Avida	אבולוציה; שכפול עצמי; מוטציות; תחרות, משאבים מוגבלים; אדפטציה, ברירה; שונות באוכלוסיה; מטבוליזם, חילופי אנרגיה; גנום, גנוטיפ, פנוטיפ; גנטיקה של אוכלוסיות; מוות ולידה של אורגניזם;	מערכות אדפטיביות מורכבות; חישוביות מקבילית; מערכת מרובת-CPU; אוטומטים תאיים, ארכיטקטורת וון-ניומן; זיכרון וירטואלי; מערכת תזמון (scheduling) סטוכסטית; שריג דו מימדי, טופולוגיה של Moore neighborhood ; טופולוגיה של קישוריות מלאה	אורגניזם, אוכלוסיה, מערכת אקולוגית (Ecosystem)
מידול תכונות חשמליות של ניורונים	NEURON	נירון; רשת ניורונים; Cortical column ; סינפסות, קשרים סינפטיים; דנדריטים, אקסונים; עירור, lon channels ; spike	מודל של מדורים מבוססי-מוליכות; אלגוריתמים גנטיים ואבולוציוניים לאופטימיזציה; מודל הודג'קין-האקסלי; אינטגרציה אדפטיבית; אילוץ פרמטרים;	תא (תאי עצב)- ניורונים בודדים או רשתות של ניורונים.

## נספח ה'- הערות שוליים

<sup>i</sup> בעבודת דוקטורט שפורסמה ב-2006 מופיעה סקירה של התהליכים המוסדיים שליוו את חדירת המחשבים לתחום המחקר הביולוגי והרפואי בארה"ב בשנות ה-1940-1970, November, J. A. (2006). Digitizing Life: The Introduction Of Computers To Biology And Medicine. The History Of Science Program In The Department Of History, Princeton University. PhD: 445.

<sup>ii</sup> חוקרים שונים ובראשם חתן פרס נובל לרפואה ב-2002, ד"ר סידני ברנר, מביעים ספק בתרומתו של התחום להרחבת הידע הביולוגי. משפטים כמו:

"New kinds of biology such as systems biology or synthetic biology are emerging these days. These are what I would call a low-input, high-throughput, no-output biology".

מאפיינים את גישתו השלילית לתחום ( ) Research Highlights: an interview with (Sydney Brenner). Nature Reviews Molecular Cell Biology 9: 8-9.

<sup>iii</sup> מודל מבוסס סוכנים (Agent-based Model, ABM) הוא מודל של סימולציה מחשב (לרוב- של מערכות מורכבות), המבוסס על התנהגות של סוכנים אינדיבידואליים, המקיימים קשרי גומלין באופן דינאמי, על פי חוקים שנקבעים בתוכנה. מודלים כאלו מייצרים פעמים רבות תופעות ודפוסים שמגיחים בסדר היררכי גבוה יותר מתוך האינטראקציות שבין הסוכנים.

<sup>iv</sup> תנאים אלו כוללים: **תכנון (design)**: המערכת נבנתה ע"י המתכנן תוך תיאור אינטראקציות מקומיות בין רכיביה, בשפה כלשהי L1 (דבר זה מגביל את ההגחה, לפי הגדרה זו, למערכות מלאכותיות); **צפייה (observation)**: הצופה מודע לחלוטין לתכנון המערכת אך מתאר התנהגות גלובאלית ותכונות מערכתיות לאורך זמן, בשפה אחרת L2, ו-**אלמנט הפתעה (surprise)**: הקשר הסיבתי בין האינטראקציות המקומיות שתוכנתו בשפה L1 לבין ההתנהגות הנצפית בשפה L2 אינו מובן מאליו לצופה, שחווה עקב כך תחושת הפתעה, דיסוננס קוגניטיבי.

<sup>v</sup> לפי Cariani, P. (1991). Emergence and Artificial Life. Artificial Life II, SFI Studies in the Sciences of Complexity. C. T. C. G. Langton, J. D. Farmer, & S. Rasmussen, Addison-Wesley. Vol. X: 775-797, המצטט מתוך: Ashby, W. R. An Introduction to Cybernetics. London: Chapman & Hall, 1956.

<sup>vi</sup> הביטוי הילומורפיזם (hylomorphism) בפילוסופיה האריסטוטלית, hylomorphism = חומר, morphism = צורה, פירוק של יישות למרכיביה החומריים והצורניים. כל עצם נתפס כצורה המושלכת על החומר. הביטוי אומץ ע"י מדעי המחשב לתאר פונקציות רקורסיביות המבצעות פרישה של נתונים (ברשימות או בעצים) ואח"כ איסוף מחדש של תוצאות ביניים לקבלת התוצאה הסופית.

<sup>vii</sup> טענתם נשענת על משפט אי השלמות של גדל (המחייב בכל מערכת לוגית עקבית קיומן של טענות מתמטיות נכונות שאין אפשרות להוכיח (או להפריך) אותן באותה מערכת אקסיומית) ועל הוכחת השקילות הלוגית בין לוגיקה פורמלית לבין חישוב במכונת טיורינג (לפי Penrose, R. (1994). Shadows of the mind: a search for the missing science of consciousness, Oxford University Press, Oxford; New York, עמ' 66-64).

<sup>viii</sup> מערכת תגובתית היא מערכת דינאמית בעלת יכולת תגובה מקבילה לקלט מרובים בו-זמניים. ההתנהגות, הפלטים והתופעות שהיא מציגה אינם רק פונקציה של ערכי הקלט שלה אלא גם של המגוון האפשרי שלהם, התזמון והסדר בו הם מגיעים, מהירות הגעתם ועוד. זו מערכת שאין בה מצב שיווי משקל, נקודת התחלה או מצב מנוחה. יכולת התגובה שלה היא המגדירה אותה כמערכת.

<sup>ix</sup> דיאגרמות מצבים היא שפה ויזואלית, שפותחה בשנות ה-1980 ע"י פרופ' דוד הראל (Harel, D. (1987). "Statecharts: A visual formalism for complex systems." Sci. Comput. Programm. 8: 231-274), במטרה לאפיין מערכות תגובתיות (reactive). בגרסתה המונחית-עצמים (object-oriented) משמשת דיאגרמת המצבים כדי לאפיין התנהגות של אובייקטים לאורך זמן, בהתבסס על המצבים האבסטרקטיים השונים בהם יכול להימצא כל אובייקט במהלך קיומו והאירועים הגורמים לו לנוע ממצב אחד למשנהו. הדיאגרמות, הבנויות ממצבים בדידים, קישורים ותנאי מעבר בין המצבים, מאפשרות מידול של מגוון גדול של התנהגויות, כגון התרחשות בו-זמנית, אקראיות, תגובת שרשרת, אילוצי זמן או תלות זמנית. יתרונות משמעותיים של דיאגרמות מצבים (לעומת מכונת מצבים סופית, FSM, למשל) הם: האפשרות לבנות מודל היררכי, לאפשר בו-זמניות של מצבים, אפשרות למעברים מותנים, והיכולת לקשור מעברים בין מצבים לביצוע פעולות, כגון חישובים על משתנים או יצירה של אירועים (events) חדשים.

<sup>x</sup> כלי התוכנה Rhapsody מיועד לבניית מודלים מבוססי דיאגרמות מצבים, תוך המרה אוטומטית שלהם לשפת קוד עילית (כמו C++, ג'אווה). פותח ע"י חברת I-Logix.

<sup>xi</sup> פורמליזציה ויזואלית לאפיין סדרות של אירועים ומסרים המועברים בין אובייקטים. ההתנהגויות הנצפות מאופיינות כתסריטים (scenarios) של אירועים ופעולות, כולל מגוון אפשרויות, כגון תסריטים שחייבים להתרחש, תסריטים שעשויים להתרחש בהסתברות כלשהי, תסריטים שאינם יכולים להתרחש (אסורים) וכדומה.

xii לדוגמה- תכונותיו של התא מגיחות מתוך האינטראקציות בין המולקולות המרכיבות אותו, הקטנות ממנו בכמה סדרי גודל. את התא לא ניתן לראות מתוך הרמה המולקולארית אלא רק כאשר מתבוננים בסקלה המתאימה לצפייה בתא שלם כאובייקט בפני עצמו, המקיים קשרי גומלין עם תאים אחרים. באופן דומה, קשרי גומלין בין תאים יוצרים איברים וכן הלאה, לרמת האורגניזמים והאוכלוסיה. איבר, למשל, מגיח כאשר אנו צופים בקבוצות של תאים המתפקדות כקולקטיב בסקאלה שבה הקולקטיב הזה- האיבר- מבצע קשרי גומלין עם איברים אחרים. באופן קיצוני- ארגון חברתי ברמתו הגבוהה אצל חרקים שונים עשוי לגרום לפרט להעדיף את הגדלת כושר הרבייה של בני מינו על פני הישרדותו והתרבותו שלו עצמו במנגנון הידוע כ- Kin Selection." Nowak, M. A., C. E. Tarnita, et al. (26 August 2010). "The evolution of eusociality." *Nature* **466**: 1057-1062.

xiii למשל: תאים מסוג תימוציטים ו-מאקרופאג'ים מיוצגים ע"י אובייקט בעל גודל וצורה קבועים; עותקים מרובים של רצפטורים על פני שטח התא מיוצגים ע"י רצפטור יחיד; תנועת התאים בתוך בלוטת התימוס אינה רציפה אלא מתאפשרת על גבי שריג דו-מימדי בעל רזולוציה מוגדרת מראש; ועוד.

xiv דיאגרמה של תא T, למשל, תגדיר התנהגויות המתאימות לאופן שבו תא בוחן את סביבתו לאיתור תאים שכנים או שינויים כימיים, איך הוא מספח (או מפריש) מרכיבים מולקולאריים, איך הוא נע, איך הוא מקיים אינטראקציות עם אובייקטים אחרים במודל, איך מתקבלות החלטות כמו מוות או התרבות של תא ועוד.

xv <http://devolab.msu.edu>

xvi מערכת אדפטיבית מורכבת (Complex Adaptive System, CAS) היא אוסף מורכב של סוכנים (agents) דומים זה לזה (self-similar), אדפטיביים ומקושרים (אינטראקטיביים) באופן לא-ליניארי. זוהי רשת דינאמית של סוכנים מרובים (היכולים לייצג יישויות כמו תאים, אורגניזמים, חברות ועוד) הפועלים במקביל ומגיבים כל העת לפעולתם של סוכנים אחרים. הבקרה של מערכת כזו היא מבוזרת. כל התנהגות קוהרנטית של המערכת נובעת מתחרות או שיתוף פעולה (הניתנים לניתוח בטכניקות מתורת המשחקים) בין הסוכנים לבין עצמם. ההתנהגות הכוללת היא תוצאה של מספר עצום של החלטות הנלקחות כל העת ע"י סוכנים יחידים בהתאם למידע שזמין להם מסביבתם המיידית. הסוכנים הם בעלי יכולת להתפתח ולהתאים עצמם לסביבה משתנה. Waldrop, M. (1994). *Complexity: the emerging science at the edge of order and chaos*, Harmondsworth [Eng.]: Penguin

xvii נויורנים ברחבי מערכת העצבים התגלו (בניסויים קליניים) כבעלי תכונות פנימיות העשויות לגרום להם לרטוט בטווח תדרים הידוע כתדירות גאמא (כ-40 הרץ). מבחר ניסויים קליניים כאלו מפורטים ב- Lumer, E. D., G. M. Edelman, et al. (1997a). "Neural Dynamics in a Model of the Thalamocortical System. I. Layers, Loops and the Emergence of Fast Synchronous Rhythms." *Cerebral Cortex* **7**: 207-227

ממצאים אלו העלו את ההשערה כי נוכחותם של נויורנים רוטטים ברמות שונות של מערכת החיווט המוחית thalamo-cortical- היא משמעותית ביצירת התנדודות הסינכרוניות של רשת הנוירונים. המחקר המתואר הראה כי מקצבי גאמא יכולים להיווצר גם בהיעדרם של נויורנים בעלי מנגנון רטט פנימי.

xviii תאי T הם סוג של תאי דם לבנים ייעודיים, המסייעים לגוף להילחם בויזומים, ושהחלק האחרון בהתפתחותם והבשלתם (מתאי גזע, stem cells) מתרחש בבלוטת התימוס (Thymus). ישנם מספר סוגים של תאי T בוגרים: צטוטוקסיים (שתפקידם להרוג תאים נוגעים בנגיפים ותאים הנמצאים בתהליכי התמרה סרטנית), מסייעים (שתפקידם להפעיל תאים אחרים במערכת החיסון), רגולטוריים (שתפקידם לדכא את המערכת החיסונית כדי למנוע מחלות אוטואימוניות) ו-NKT (שתפקידם לעורר את המערכת החיסונית בעקבות מגע עם חלבון CD1d).

xix "בחירת מנהיג" במסגרת הפרוייקט המתואר מתבססת על תקשורת בין האורגניזמים הדיגיטליים ושליחת מסרים ביניהם. בפרט- מסרים הכוללים בתוכם מספר זיהוי (ID) נחשבים כ"הצבעה" של השולח בעד האורגניזם בעל מספר הזיהוי הזה. האורגניזם שעבורו מספר ההצבעות הוא הגבוה ביותר- ייחשב כמנהיג, והמטרה היא לבדוק אם האוכלוסיה יכולה להתפתח כך שתזוהה את אותו אורגניזם, וע"י החלפת מסרים- "תסכים" להנהגתו ברוב קולות. הניסוי אישר אפשרות זו וכן אפשרות להתאוששות האוכלוסיה ממותו של המנהיג ובחירת מנהיג חלופי.

xx קבוצת החוקרים פועלת במסגרת מכון- The Neuroscience Institute, קליפורניה (<http://www.nsi.edu>).

xxi גמישות תלוית תזמון-עירור (spike-timing-dependent Plasticity, STDP) היא דפוס של גמישות (פלסטיות) סינופטית שזכתה לתשומת לב מחקרית ותיאורטית רבה בעשור האחרון. לפיה- הצימוד הזמני של העירור הפרה-סינופטי והפוסט-סינופטי קובע אם הסינפסה תהיה מעוררת או מדכאת. אם העירור של תא העצב הפרה-סינופטי מקדים את זה של הפוסט-סינופטי אז הקשר הסינפטי יתחזק, ולהיפך.

xxii המשחק מבוסס על שריג דו מימדי ריבועי של פיקסלים בשחור ולבן, המשנים את צבעם לפי כללים פשוטים הנקבעים מראש והתלויים בצבע הפיקסלים השכנים. במהלך הרצת התוכנה ניתן להבחין בהיווצרות של דגמים מורכבים שונים, מה שעודד מחקר אינטנסיבי בניסיון לזהות היווצרות אמרגנטית. גרסה פופולארית של המשחק נמצאת באתר MIT,

<http://llk.media.mit.edu/projects/emergence/contents.html> .

xxiii הגדרתו של לנגטון היא:

---

Artificial life is the study of artificial systems that exhibit behavior characteristic of natural living systems. It is the quest to explain life in any of its possible manifestations, without restriction to the particular examples that have evolved on earth. This includes biological and chemical experiments, computer simulations, and purely theoretical endeavors. Processes occurring on molecular, social, and evolutionary scales are subject to investigation. The ultimate goal is to extract the logical form of living systems.

Microelectronic technology and genetic engineering will soon give us the capability to create new life forms in silico as well as in vitro. This capacity will present humanity with the most far-reaching technical, theoretical and ethical challenges it has ever confronted. The time seems appropriate for a gathering of those involved in attempts simulate or synthesize aspects of living systems.

<sup>xxiv</sup> חישוביות אמרגנטית (Emergent Computing, EC) היא מושג שהפך לנפוץ בתחום מדעי המחשב בשנים האחרונות, בפרט בתחומי אינטליגנציה מלאכותית או חיים מלאכותיים. דוגמאות לאלגוריתמים אמרגנטיים שימושיים הן cellular automata, רשתות נוירונים מלאכותיות (המשמשות בסיס למערכות למידה, סיווג ואיגוד (clustering)), ומערכות Swarm Intelligence (SI) (המשמשות בפתרון בעיות אופטימיזציה, חקר החלל ותזמון). חישוביות אמרגנטית מתוארת לרוב כ"תהליכים מורכבים מאד המתהווים מתוך שיתוף פעולה של תהליכים פשוטים רבים" (Ruskin, H. J. and R. Walshe (January 2006). "Emergent Computing - Introduction to the Special Theme." ERCIM News (Special Issue: Emergent Computing): 24-25). כלומר- התנהגויות ברמות היררכיה גבוהות הנובעות מאינטראקציות לא-ליניאריות של אבני בניין בסיסיות. החישוביות האמרגנטית מושפעת רבות מתחום הביולוגיה המערכתית.

<sup>xxv</sup> בספרו- "The Singularity Is Near"

<sup>xxvi</sup> כפי שנכתב ב Crevier, D. (1993). AI: The Tumultuous Search for Artificial Intelligence. New York, NY, Basic Books, עמ' 125.