



Prof. As. Dr. Adrian RESTIAN

Membriu titular al
Academiei de Științe Medicale

Epigenomul ca mașină Turing

Epigenome as Turing machine

Povestea vieții noastre începe din momentul fecundării, adică din momentul unirii spermatozoidului cu ovulul sau, mai precis, din momentul unirii nucleelor celor două celule într-un singur nucleu. Dar cea mai importantă componentă din nucleul celor două celule sexuale este reprezentată de cele două molecule de ADN. Apoi, cea mai importantă componentă din molecula de ADN este reprezentată de informația genetică pe care o aduce ea. Pentru a putea duce la construirea și la funcționarea fenotipului, informația genetică va trebui gestionată în mod corespunzător. Iar această gestionare nu se face numai prin intermediul unor reacții bichimice, cu care am fost obișnuiți, ci și prin intermediul unui calculator biologic, care este de fapt o mașină Turing. Iar mașina Turing epigenetică va fi la fel de importantă pentru practica medicală pe cât de importantă este genetica, a cărei importanță nu o poate nega nimeni.

După cum se știe, ADN-ul este o moleculă filiformă formată din înșiruirea unui număr foarte mare de nucleotide. Iar fiecare dintre aceste nucleotide este formată, la rândul ei, dintr-o bază azotată, reprezentată de o bază purinică, care poate fi adenina sau guanina, sau de o bază pirimidinică, care poate fi citozina sau timina. Apoi fiecare nucleotid mai conține o moleculă de pentoză, reprezentată de dezoxiriboză și un radical fosforic, care face legătura dintre două

nucleotide adiacente. În funcție de baza azotată pe care o conțin, vor putea rezulta patru tipuri de nucleotide, și anume o dezoxiadenozină, o dezoxiguanină, o dezoxitimidină și o dezoxicitidină. Iar prin legarea între ele a unui număr foarte mare de nucleotide se poate ajunge în cele din urmă la o moleculă filiformă de ADN care conține peste 3 miliarde de nucleotide și care poate să aibă peste 2 metri lungime. În anul 1953, James Watson și Francis Crick au arătat că molecula de ADN are o structură dublu helicoïdală, adică este alcătuită din două lanțuri paralele în care adenina de pe un lanț se leagă prin intermediul unor legături slabe cu timina, iar guanina cu citozina de pe lanțul paralel.

Principala funcție a ADN este aceea de a stoca și de a transmite informația genetică de la o celulă la alta sau de la părinți la copii. Deoarece dezoxiriboza și radicalul fosforic sunt identice în toți nucleotizii, singura posibilitate de a stoca și transmite informația genetică se poate face, după cum a sugerat încă din 1910 Phoebus Levente, prin succesiunea celor patru tipuri de baze azotate. Numai succesiunea celor patru tipuri de baze azotate ar putea indica succesiunea celor 20 de tipuri de aminoacizi din moleculele de proteine. Pentru că cele patru tipuri de nucleotide nu pot indica cei 20 de aminoacizi, era necesară o combinație a celor patru tipuri de nucleotide. Dar nici o combinație de câte două baze azotate nu realiza decât 16 combinații

Adresă de corespondență:

Prof. As. Dr. Adrian Restian, Membru titular al Academiei de Științe Medicale
e-mail: restian2003@yahoo.com

posibile, ceea ce era insuficient pentru a specifica cei 20 de aminoacizi. Matematicianul George Gamow a arătat că sunt necesare câte trei baze azotate pentru a specifica fiecare dintre cei 20 de aminoacizi. În 1960, Marshal Nirenberg a demonstrat că succesiunea de trei nucleotide și anume UUU poate specifica aminoacidul alanină. Cele trei baze azotate formează un codon. Iar codul genetic conține nu 20 de codoni, care ar fi fost minimum necesar, ci 64 de codoni. Adică el este un cod degenerat, deoarece un aminoacid poate fi codificat de mai mulți codoni.

Dar prin descoperirea codului genetic s-a demonstrat nu numai cum funcționează genomul celular, ci și faptul că nu substanța din care este compus ADN-ul, ci informația pe care el o conține este cea de care depinde structura viitorului organism. În primul rând pentru că substanța din care este compus ADN-ul nu servește decât ca o matrice pentru copierea informației de pe ADN pe ARN. În al doilea rând, pentru că ARN mesager care transportă informația copiată de pe ADN la ribosomii unde se sintetizează proteinele nu transmite nici un fel de substanță. El transmite numai informația necesară sintezei proteinelor. Substanța din care este alcătuit ARN-ul și care a servit la transmiterea informației genetice va fi reciclată pentru a putea fi folosită la un alt transport. În al treilea rând, pentru că părinții reușesc să transmită într-o infimă cantitate de substanță, reprezentată de $2 \times 3,5$ picograme de ADN, adică 7 milionimi de gram de ADN, o cantitate foarte mare de informație.

Plecând de la cantitatea de informație pe care o poate aduce o bază azotată, unii autori au ajuns la concluzia că cele 7 picograme de ADN pe care le primim noi de la părinții noștri pot aduce între 1 și 1,5 GB. Astfel, plecând de la 6×10^9 perechi de baze azotate, Yevgeniy Grigoryev ajunge la concluzia că ADN-ul unei celule diploide conține 1,5 GB. Adică $6 \times 10^9 \times 1 \text{ byte} / 4 \text{ perechi de baze} = 1,5 \times 10^9 \text{ bytes} = 1,5 \text{ GB}$. Iar dacă luăm în considerare că organismul nostru este format din peste 100 de trilioane de celule, atunci el va conține aproximativ 150 de trilioane de GB, adică uluitoarea cantitate de informație de aproximativ 150 de zettabytes.

Aceasta înseamnă că noi primim de la părinții noștri, într-o infimă cantitate de substanță, o foarte mare cantitate de informație. Pentru a aprecia discrepanța dintre infima cantitate de substanță și marea cantitate de informație ar fi suficient să arătăm că pentru a scrie 1 GB de informație pe hârtie ne-ar trebui aproximativ 4.000 de volume de câte 1.000 de pagini

fiecare. Aceasta înseamnă că pentru a transporta informația genetică cuprinsă în cele 7 picograme de ADN ne-ar trebui o camionetă plină cu cărți. Iar Francis Collins, conducătorul uneia dintre cele două echipe care au descifrat genomul uman, arată că pentru a citi fără întrerupere informația adusă de cele 3 miliarde de nucleotide, ne-ar trebui peste 31 de ani. Toate acestea demonstrează că nu substanța, ci informația cuprinsă în cele 7 picograme de ADN este cea mai importantă pentru construirea și întreținerea fenotipului nostru. Pentru că, după cum vom vedea, informația este cea care face posibilă învingerea, cel puțin temporară, a celui de-al doilea principiu al termodinamicii care postulează creșterea entropiei, adică a dezordinii.

Nevoia de informație

După cum se știe, medicina a descoperit treptat o mulțime de factori patogeni, de natură fizică, chimică, biologică, psihică și socială, care pot produce anumite boli. Dar toate bolile reprezintă în cele din urmă o tulburare a ordinii și a organizării, caracteristice sistemelor biologice. Dar încă de acum 150 de ani, odată cu începutul revoluției industriale, cercetătorii au constatat că există un principiu general al fizicii care postulează creșterea entropiei, adică a dezordinii. Ori boala este, de fapt, o dezordine, care uneori poate duce până la dispariția sistemului. Iar acest lucru se datorează, în ultimă instanță, tocmai acestui principiu al fizicii care postulează creșterea entropiei.

După cum se știe, Robert Mayer, care a fost medic, a elaborat în 1842 primul principiu al termodinamicii, care se referea la conservarea diferitelor forme de energie. Iar în 1865 Rudolf Clausius a elaborat cel de-al doilea principiu al termodinamicii, care arăta că, deoarece căldura nu se mai poate transforma integral în celelalte forme de energie din care a provenit, entropia unui sistem închis, adică dezordinea unui sistem închis, tinde să crească. Astfel, sistemul pierde mereu o anumită cantitate de energie liberă și ordinea lui tinde să scadă, iar dezordinea lui tinde să crească.

Acest principiu a fost generalizat de la mașinile termice la toate sistemele din univers, inclusiv la sistemele vii, care ar trebui să evolueze spre creșterea entropiei. Dar sistemele vii reușesc să se opună, cel puțin temporar, celui de-al doilea principiu al termodinamicii. Totuși, acest principiu este cel care determină, în cele din urmă, nu numai îmbolnăvirea, ci și îmbătrânirea și moartea sistemelor vii. De aceea, mer-

gând în jos pe firul fenomenelor, constatăm că cel de-al doilea principiu al termodinamicii este, de fapt, cel care se opune apariției sistemelor vii care sunt, după cum a arătat Norbert Wiener, fondatorul ciberneticii, niște insule de ordine și de organizare în universul entropic.

Adică de câte ori natura aduce pe lume un copil, viața reușește să învingă cel de-al doilea principiu al termodinamicii, care postulează creșterea entropiei, adică a dezordinii. Pentru a putea explica acest paradox, care reprezintă însăși esența vieții, unii cercetători au arătat că cel de-al doilea principiu al termodinamicii se referă doar la sisteme închise, iar sistemele biologice sunt niște sisteme deschise, care își iau din mediu înconjurător substanțele și energia de care au nevoie. Dar chiar și ca sisteme deschise, sistemele biologice îmbătrânesc și la un moment dat mor, conform celui de-al doilea principiu al termodinamicii.

E. Schrodinger, laureat al premiului Nobel pentru fizică cuantică, a arătat că sistemele biologice reușesc să-și extragă ordinea din substanțele pe care le ingeră din mediul înconjurător, deoarece apa și bioxidul de carbon care rezultă după prelucrarea glucozei, spre exemplu, au o ordine mai mică decât glucoza ingerată. Iar I. Prigogine, care a fost laureat al premiului Nobel pentru sistemele departe de echilibru termodinamic, arată că sistemele biologice reușesc să-și păstreze ordinea eliminând în mediul înconjurător dezordinea care apare în interiorul lor, așa încât dezordinea globală crește, respectându-se astfel cel de-al doilea principiu al termodinamicii. Pe de altă parte, sistemele biologice au o mulțime de mecanisme de reglare cu ajutorul cărora reușesc să se opună celui de-al doilea principiu al termodinamicii. Dar apelând la mecanismele de reglare, viața a trebuit să apeleze și la informație, deoarece informația este cea care asigură eficacitatea proceselor de reglare. Tocmai apelând la informație, sistemele biologice au reușit să se sustragă, cel puțin temporar, de sub jurisdicția celui de-al doilea principiu al termodinamicii, care se referă la energie. Ele se pot sustrage de sub jurisdicția celui de-al doilea principiu, deoarece informația reprezintă un alt aspect al realității, care are, după cum am arătat noi, încă din 1980, alte legi de conservare și de transformare. Adică informația nu se supune celui de-al doilea principiu al termodinamicii, deoarece ea are alte legi de conservare și de transformare, dar și, după cum vom vedea, și limitele ei.

În acest sens, este important de remarcat faptul că informația este cea care se opune creșterii entropiei, adică dezordinii, deoarece în timp ce entropia este măsura dezordinii, informația este măsura ordinii. Acest lucru reiese și din formula informației, elaborată de Claude Shannon, în 1948, formulă care este identică cu formula entropiei, elaborată de Ludwik Boltzman, dar cu semn schimbat. De aceea părinții transmit urmașilor lor nu o mare cantitate de substanță și nici o mare cantitate de energie, ci o foarte mare cantitate de informație genetică. După cum am văzut în infima cantitate de 7 picograme de ADN, adică cele 7 milionimi de gram de ADN, noi primim de la părinții noștri aproximativ 1 GB de informație. Deci o cantitate foarte mare de informație care va trebui foarte bine gestionată pentru ca sistemul biologic să își atingă scopul propus, și anume acela de a construi un fenotip, caracterizat de o mare ordine și de organizare.

Gestionarea informației genetice

Toată lumea este de acord că informația genetică este stocată în cele două molecule de ADN, primite de la părinții noștri. Se mai știe că informația genetică este copiată de pe molecula de ADN pe niște molecule de ARN mesager, care o transportă din nucleu în citoplasmă, la ribosomii descoperiți de Emil Palade, unde informația este trecută de pe secvența nucleotidelor din ARN pe secvența aminoacizilor din moleculele de proteină.

Dacă sistemele vii nu ar trăi într-un mediu foarte variabil și de multe ori chiar foarte ostil, care se opune prin toate mijloacele, conform celui de-al doilea principiu al termodinamicii, ordinii și organizării, adică construirii și menținerii fenotipului nostru, care reprezintă o insulă de ordine și de organizare, atunci problemele ar fi fost foarte simple. În aceste condiții, informația genetică ar putea trece automat de pe ADN pe proteine și ar putea duce la construirea fenotipului, pentru că nimic nu s-ar opune acestui lucru. Dar viața a apărut și trebuie să evolueze într-un mediu foarte variabil și de multe ori chiar foarte ostil. În condițiile foarte schimbătoare, genomul nu știe ce proteine să sintetizeze pentru a face față condițiilor respective. Pentru a putea face față unor astfel de situații, sistemele vii au trebuit să apeleze la o serie întregă de mecanisme de reglare foarte complicate. Mai întâi pentru a putea compensa pierderea de energie internă determinată de cel de-al doilea principiu al termodinamicii, sistemele vii au

devenit niște sisteme deschise, care își iau din mediul extern substanțele și energia de care au nevoie. Apoi au apelat la informație pentru a-și putea adapta funcționarea lor în funcție de condițiile foarte variabile ale mediului înconjurător. Dar pentru că informația s-a dovedit foarte utilă în lupta cu cel de-al doilea principiu al termodinamicii, ele au ajuns să acumuleze o cantitate foarte mare de informație. Astfel, au ajuns să dispună de foarte multe gene, care să metabolizeze nu numai glucide, ci și lipide și proteine, precum și alte substanțe. Evident că nu toate genele din genom vor trebui să funcționeze în permanență. Dar pentru a ști ce gene trebuie să acționeze în fiecare moment, sistemele vii aveau nevoie și de o informație externă și astfel au ajuns să acumuleze o cantitate foarte mare de informație externă.

Evident că toată această cantitate uriașă de informație ar trebui gestionată foarte bine pentru ca celulele să poată lua de fiecare dată deciziile cele mai adecvate supraviețuirii în diferitele condiții de mediu. De aceea, peste mecanismele genetice au trebuit să apară niște mecanisme epigenetice, care să adapteze funcționarea genelor conform variațiilor mediului extern. Genetica, prin numeroasele gene de care dispune, oferă sistemului o mulțime de posibilități, privind sinteza unor proteine, care să poată fi folosite la construirea fenotipului, sau a unor proteine care să aibă rol enzimatic, sau a unor proteine care să se lupte cu substanțele străine care au pătruns în organism, așa cum se întâmplă în cazul anticorpilor, sau a unor proteine care să aibă rolul de transmitere a informațiilor prin sistem, așa cum se întâmplă în cazul hormonilor și așa mai departe.

Epigenetica este cea care, în calitatea ei de interfață dintre genom și mediu, stabilește de fiecare dată ce gene trebuie să intre în acțiune pentru ca organismul să poată face față solicitărilor din momentul respectiv. Dar pentru a-și îndeplini funcțiile lor, atât genetica, cât și epigenetica trebuie să prelucreze o cantitate foarte mare de informații. Este evident că genetica lucrează cu informația genetică primită de la părinții noștri, iar epigenetica lucrează cu informația primită din mediu, prin intermediul receptorilor celulari. De aceea noi am arătat că în spatele reacțiilor biochimice se desfășoară de fapt niște procese informaționale extrem de complicate și că celula nu este numai o mașină chimică, ci și un calculator biologic, și anume o mașină Turing.

Ce este o mașină Turing

După cum se știe, genialul matematician Alain Turing a imaginat în 1936 o mașină ipotetică foarte simplă. Deși mașina Turing nu a fost construită în mod concret, ea a reprezentat, după cum arată foarte mulți autori, prototipul calculatoarelor noastre de astăzi. Cu toate că a fost concepută doar pentru testarea unor mașini inteligente, se pare că natura a construit miliarde de mașini Turing, încă de acum 3,8 miliarde de ani, de când a apărut viața pe pământ.

Căutând să răspundă la întrebarea formulată de David Hilbert, dacă se poate elabora un procedeu algoritmic care să rezolve toate problemele matematicii, Alain Turing și-a imaginat o mașină formată în esență dintr-o bandă, cum ar fi molecula de ADN, în care se pot scrie diferite simboluri, cum ar fi nucleotidele sau genele și un cititor care poate citi, scrie, sau schimbă simbolurile respective, în funcție de starea mașinii și de datele de intrare.

Adică mașină Turing este formată: 1) Dintr-o bandă de rubrici, sau de pătrățele, cărora în genetică li se spune loci, care conțin un simbol dintr-un alfabet finit, așa cum se întâmplă în cazul moleculei de ADN care reprezintă o bandă de 2 metri lungime, formată din succesiunea a 3 miliarde de nucleotide și a peste 23.000 de gene, în care este înscrisă informația genetică a viitorului organism. Deoarece în mod normal genele primite de la părinți nu pot fi modificate în timpul vieții, ci doar activate sau inhibate în funcție de nevoi, ele se vor nota cu 0 dacă sunt inactive și cu 1 dacă sunt active. 2) Mașina Turing mai este formată dintr-un cap de citire, care poate citi, accepta sau schimbă simbolurile din celulele benzii respective, așa cum se întâmplă în cazul mecanismelor epigenetice care pot activa sau inhiba diferitele gene. 3) Mașina Turing mai conține un registru de stocare a stărilor mașinii, care ar reprezenta memoria genetică a organismului. 4) În sfârșit, ea mai conține un repertoriu de acțiuni, adică un program sinonim cu programul genetic, care spune mașinii cum să deplaseze capul și ce simbol să accepte sau să schimbe diferitele simboluri, adică să activeze sau să inhibe diferitele gene în funcție de nevoile de moment ale celulei.

Programul după care funcționează capul de citire reprezintă codul epigenetic, după care mecanismele epigenetice inhibă sau activează diferitele gene, în funcție de nevoile organismului și de condițiile din mediul înconjurător.

O mașină Turing poate fi definită de funcția $M=(Q,\Gamma,s,b,F,\sigma)$. Unde Q reprezintă o mulți-

me finită de stări, Γ reprezintă alfabetul finit al simbolurilor, sEQ reprezintă starea inițială, bEF reprezintă simbolul vid, F reprezintă mulțimea stărilor finale, iar σ' reprezintă funcția de tranziție $Q \times \Gamma \times (L, R)$ de la o stare la alta.

Corespondențele dintre mașina Turing și genomul uman

Prima corespondență dintre mașina Turing și genomul uman este reprezentată de faptul că molecula de ADN, ca și mașina Turing, este formată dintr-o bandă foarte lungă, care poate atinge o lungime de 2 metri, formată din succesiunea a peste 3 miliarde de nucleotide. Aceste nucleotide sunt de patru tipuri, și anume două tipuri de baze purinice, adenina și guanina, și două tipuri de baze pirimidinice, timina și citozina. Aceste 4 tipuri de nucleotide reprezintă, de fapt, literele alfabetului genetic, care are deci 4 litere, A, C, G și T. S-a constatat că prin combinarea a câte trei nucleotide se poate ajunge la o silabă, care a fost denumită codon, deoarece fiecare combinație de câte trei nucleotide codifică câte unul din cei 20 de aminoacizi care intră în compoziția proteinelor din care este format organismul uman. Iar înșiruirea mai multor codoni va da naștere unei gene, sau unui cuvânt, care ar putea însemna insulină, sau angiotensină. Deoarece gena este unitatea funcțională a organismului, care indică sinteza unor proteine cu rol structural, cu rol enzimatic, cu rol de antigen sau de transmitere a informațiilor, gena este cea care va fi citită, activată sau inhibată de cititorul reprezentat de factorii epigenetici.

Așadar, molecula de ADN este formată, ca și mașina Turing, dintr-o înlanțuire de gene, corespunzătoare căsuțelor din mașina Turing. Dar cercetările au arătat că genele nu funcționează simultan cu aceeași intensitate. Dimpotrivă, cu excepția unor gene de mentenanță, care asigură funcționarea bazală a celulelor, majoritatea genelor sunt silențioase și nu intră în activitate decât atunci când este necesar. De exemplu, genomul nu va sintetiza lactaza decât atunci când organismul ingeră lactoză. De aceea, fiecare genă va fi notată cu 0 sau 1 în funcție de starea de inhibiție sau de activitate a genei în momentul respectiv.

Pentru a face față în timp util numeroaselor variații ale mediului înconjurător, adică pentru a sintetiza în timp util numeroasele proteine de care organismul are nevoie, molecula de ADN a fost împărțită în 46 de cromozomi, care pot funcționa simultan ca niște mașini Turing,

sintetizând simultan foarte multe molecule de proteine.

Deci avem, pe de o parte, un mecanism genetic, reprezentat de succesiunea nucleotidelor în molecula de ADN, care codifică structura proteinelor din care este format organismul nostru, iar, pe de altă parte, niște mecanisme epigenetice care indică modul în care aceste gene vor fi activate sau inhibate, în funcție de condițiile extrem de variabile ale mediului înconjurător. Așa se poate explica modul în care, pornind de la aceeași informație genetică, mecanismele epigenetice vor reuși să ajungă prin activarea anumitor gene și prin inhibarea altor gene din genomul pe care l-au primit de la părinți, la cele peste 200 de tipuri de celule din organismul nostru.

Genomul uman ar putea fi asemănat din acest punct de vedere cu o bibliotecă în care unele cărți vor putea fi citite mai des, iar altele nu vor fi citite niciodată. În celula musculară se vor citi anumite gene, iar în celula intestinală vor fi citite alte gene. Ambele celule vor avea însă niște gene care nu vor fi citite niciodată. Genomul nostru ar putea fi asemănat și cu o orchestră, în care instrumentiștii reprezintă genele, iar dirijorul reprezintă epigenetica, care le spune instrumentiștilor când să intervină. Evident că aceeași orchestră va putea cânta diferite melodii, de la *Simfonia Destinului*, sau simfonia *Eroica* de Beethoven, până la *Lacul lebedelor* de Ceacovski. Iar destinul nostru va depinde nu numai de instrumentele orchestrei, ci și de dirijorul care dirijează orchestra și de melodia pe care a compus-o compozitorul, care depind în cele din urmă de mașina epigenetică Turing.

Mașina epigenetică Turing are două surse de informație

Până acum se credea că, pentru construirea fenotipului, sistemele vii au nevoie de o singură sursă de informație, și anume de informația genetică. Dar dacă pentru dezvoltarea ficatului, a plămânilor și a rinichilor este suficientă informația genetică primită de la părinți, pentru dezvoltarea creierului, spre exemplu, informația genetică nu mai este suficientă. Hubel și Wiesel au arătat că, pentru dezvoltarea ariilor vizuale din lobul occipital, pe lângă informația genetică mai este necesară și informația optică primită din mediul extern. Dacă creierul nu primește informațiile optice din mediul extern, atunci scoarța vizuală occipitală nu se va putea dezvolta și organismul respectiv nu va mai vedea niciodată.

Probabil că informația din mediu intervine și în dezvoltarea celorlalte organe, deoarece mecanismele epigenetice lucrează de fapt cu informația primită din mediu. După cum se știe, genomul funcționează cu informația genetică cuprinsă în gene și va indica sinteza unor proteine ori de câte ori va fi nevoie. Dar pentru ca epigenomul să stabilească de fiecare dată ce genă trebuie să intre în acțiune, el are nevoie de informația din mediu pe care o primește prin intermediul receptorilor celulari, care monitorizează în permanență mediul extern și transmit până la nucleu informațiile recepționate din mediul extern.

Dar dacă informația genetică este transmisă prin succesiunea nucleotidelor din molecula de ADN, informația primită din mediu este transmisă prin intermediul conformației spațiale a diferitelor molecule care circulă prin organismul uman, deoarece fiecare moleculă din organism transportă, odată cu substanța din care este constituită, și o anumită informație moleculară, care face posibilă recunoașterea moleculelor între ele, unirea lor și direcționarea reacțiilor biochimice pe diferitele căi metabolice.

Așadar, pentru a putea funcționa normal, mașina Turing epigenetică are nevoie de două surse de informații; o sursă de informație reprezentată de informația genetică cuprinsă în ADN-ul primit de la părinți și de a doua sursă de informație reprezentată de informația din mediul înconjurător recepționată de receptorii celulari care monitorizează în permanență mediul din jurul celulei. Informațiile recepționate de receptorii celulari sunt transmise prin intermediul unor mesageri secunzi până la nivelul nucleului, unde vor acționa asupra mecanismelor epigenetice, determinând stimularea sau inhibarea unor gene.

Organismul uman este un internet biologic

Dar organismul uman este format din peste 100 de trilioane de celule, adică din peste 100 de trilioane de mașini Turing, care pentru a-și atinge scopul propus, și anume acela de a construi și de a întreține o insulă de ordine și de organizare, în pofida celui de-al doilea principiu al termodinamicii, care postulează creșterea entropiei, adică a dezordinii, trebuie să comunice între ele. Iar comunicând între ele, cele peste 100 de trilioane de mașini Turing epigenetice vor da naștere unui sistem de comunicație extrem de complicat, care va fi de fapt un adevărat internet biologic.

Informația genetică primită de la părinți va trece de pe genom pe proteom, de pe proteom pe metabolom, apoi pe conectom și așa mai departe. Fiecare celulă va sintetiza o serie întregă de substanțe care vor circula prin organismul uman, care va deveni în cele din urmă un extrem de complicat sistem de comunicații. De aceea, noi am arătat, încă din 1985, că toate celulele și absolut toate moleculele organismului participă, într-un fel sau altul, fie la construirea sistemului de comunicații, fie la transmiterea semnalelor prin acest sistem. Nu există nicio moleculă care să nu transmită odată cu substanța din care este constituită și o anumită informație moleculară. Chiar și molecula de glucoză, care este apreciată mai ales din punct de vedere energetic, aduce, pe lângă substanța și energia din care este formată, și o anumită informație moleculară, capabilă de a fi recunoscută de receptorii glucosensibili din pancreas. Dar oricât de complicat ar fi, sistemul de comunicații al organismului uman are două magistrale. El are o magistrală longitudinală, de-a lungul căreia se transmite informația genetică de la o celulă la alta sau la viitorul copil, și o magistrală transversală de-a lungul căreia se transmit informațiile primite din mediul intern și din mediul extern. De aceea noi am arătat că, pe lângă genom, pe lângă proteom și metabolom, mai există și un informatom, care face posibilă comunicarea dintre diferitele elemente ale organismului. Iar informatomul este în cele din urmă un internet biologic care leagă între ele cele o sută de trilioane de calculatoare biologice, adică cele o sută de trilioane de mașini Turing cuprinse în celulele organismului. În orice caz, plecând de la performanțele extraordinare ale computerelor biologice, matematicienii caută să construiască acum niște calculatoare bazate pe ADN. Dar dacă este vorba de un internet biologic, el trebuie să aibă și un server, sau chiar mai multe servere în care se adună și se distribuie informația biologică, așa cum ar fi cazul sistemului nervos, al sistemului endocrin și al sistemului imunitar.

Jocul dintre organism și mediu

Intervenția epigeneticii, care se interpune între mediul extern și genom și care poate activa sau inhiba anumite gene, inclusiv anumite gene patogene, așa cum se poate întâmpla în cancer sau în boala Alzheimer, în care prezența genelor mutante nu este suficientă pentru ca boala să apară, sau în boala celiacă, în care foarte puțini dintre purtătorii genelor implicate fac boala celiacă, sau în leucemia cronică mieloidă, în care

nu toți purtătorii genei patogene fac boala respectivă, demonstrează faptul că destinul nostru genetic nu depinde numai de gene și că el poate fi influențat, atât în bine, cât și în rău, de niște factori de mediu. Faptul că mecanismele epigenetice reușesc să aleagă de fiecare dată genele cele mai adecvate pentru a putea face față provocărilor din mediul înconjurător, demonstrează că organismul duce un joc strategic cu mediul în care trăiește. Foarte mulți autori au vorbit despre importanța jocului dintre organism și mediu. Iar eu am subliniat, cu mulți ani în urmă, importanța jocului dintre organism și mediu în patologia umană.

După cum arată J. Neuman și Morgenstern, orice confruntare care apare între doi sau mai mulți parteneri, din care cel puțin unul își poate alege acțiunile sau reacțiunile sale din mai multe acțiuni posibile în vederea îndeplinirii unui anumit scop, așa cum se întâmplă în cazul organismului uman, care tinde să-și păstreze homeostazia, adică sănătatea, în pofida celui de-al doilea principiu al termodinamicii, care postulează creșterea entropiei, reprezintă un joc. Jocul presupune existența a cel puțin doi parteneri, a unor relații, a unui scop, a unor reguli, a unor informații, a unor soluții, a unor alternative, a unor utilități, a unor preferințe, a unor valori, a unor alegeri posibile, a unor anticipări, a unor rezultate și așa mai departe. Jocurile pot fi studiate cu ajutorul teoriei matematice a jocurilor și există foarte multe cercetări în acest domeniu.

Scopul organismului este deci acela de a-și păstra homeostazia, adică sănătatea, în pofida celui de-al doilea principiu al termodinamicii, care tinde să crească entropia, adică dezordinea, care este sinonimă cu boala. L. Boltzman, unul dintre fondatorii termodinamicii, spunea chiar că lupta pentru supraviețuire este în cele din urmă o luptă pentru ordine și organizare. Iar Norbert Wiener, fondatorul ciberneticii, spunea că noi suntem niște insule de ordine în universul entropic, ordine care se întreține cu ajutorul unor procese de reglare. Iar I. Prigogine a primit premiul Nobel tocmai pentru că a reușit să demonstreze modul în care organismul reușește să-și păstreze stabilitatea în pofida celui de-al doilea principiu al termodinamicii, care este, după părerea mea, dușmanul fundamental al sistemelor biologice.

Cu ajutorul informației pe care o primesc din mediu, mecanismele epigenetice reușesc să aleagă de fiecare dată decizia cea mai adec-

vată, adică genele cele mai adecvate, pentru a face față provocărilor din mediul extern. După cum se știe, majoritatea genelor de care dispune organismul nostru sunt inactive sau, dacă vreți, sunt în așteptare. Ele sunt legate sau, am putea spune, protejate, de un complex de proteine histonice și nonhistonice, care dau naștere la cromatică și la nucleosomi, care au nu numai un rol protector, ci și un rol reglator în funcționarea genelor. Pentru a se putea începe procesul de transcripție sau de translație, genele trebuie dezlegate de cromatina în care sunt împachetate.

Pentru acest lucru era nevoie de intervenția epigeneticii, care reprezintă, după cum am mai arătat, un fel de cap de citire corespunzător unei mașini Turing inteligente, cap de citire care citește cele peste 23.000 de gene și prin intermediul proceselor de metilare, acetilare și fosforilare, activează sau inactivează de fiecare dată genele capabile să facă față provocărilor din mediu. De remarcat că, pentru a putea alege de fiecare dată genele cele mai adecvate, epigenetica are o mare libertate de acțiune. Tocmai pentru a putea folosi în modul cel mai adecvat această libertate de acțiune, pentru a putea alege de fiecare dată decizia cea mai adecvată, pentru a putea recunoaște factorii de mediu, de exemplu antigenele din mediul extern, pentru a putea câștiga acest joc cu un adversar extrem de tenace sau pentru a-l putea amâna cel puțin pentru o lungă perioadă de timp, organismul are nevoie de foarte multă informație, deoarece informația este cea care asigură eficacitatea proceselor de reglare. De aceea viața începe cu informația genetică. De aceea noi primim de la părinții noștri într-o infimă cantitate de substanță și de energie o cantitate foarte mare de informație genetică. Această informație genetică este trecută de pe ADN pe toate moleculele organismului. Cu această informație desfășurăm noi numeroasele procese de reglare, prin intermediul cărora reușim să ducem un joc inteligent cu mediul în care trăim și să ne construim fenotipul pe care îl avem și să ne păstrăm sănătatea în pofida numeroșilor factori patogeni care acționează în numele celui de-al doilea principiu al termodinamicii. Dar pentru toate acestea era nevoie ca epigenomul să devină o mașină Turing foarte inteligentă, era nevoie ca cele 100 de trilioane de mașini Turing să fie legate între ele și organismul uman să devină un extrem de complex internet biologic.

CONCLUZII

1. Informația – și nu substanța sau energia – este cea prin intermediul căreia sistemele biologice reușesc să se opună celui de-al doilea principiu al termodinamicii, care postulează creșterea entropiei, adică a dezordinii și care se referă la energie.

2. Iar informația, care are alte legi de transformare și de conservare, se poate sustrage astfel celui de-al doilea principiu al termodinamicii. Ea va putea fi afectată în cele din urmă de zgomotul care intervine de-a lungul căilor de comunicație și care face ca informația primită de destinatar să nu mai fie identică cu informația emisă de sursă.

3. Deoarece informația este cea care se poate opune celui de-al doilea principiu al termodinamicii, organismul uman va primi într-o infimă cantitate de substanță, de aproximativ 7 picogramme de ADN, adică 7 milionimi de gram de ADN, o cantitate foarte mare de informație, de aproximativ 1 GB.

4. Pentru a-și putea atinge scopul propus, și anume acela de a construi și a întreține un fenotip caracterizat de o mare ordine și organizare, epigenomul trebuie să gestioneze foarte bine această mare cantitate de informație.

5. De aceea, epigenomul este, de fapt, un calculator biologic, mai precis o mașină Turing, care este formată dintr-o bandă de-a lungul căreia sunt inscripționate datele și instrucțiunile necesare și un cititor care poate lăsa neschimbate sau poate schimba datele inscripționate pe banda respectivă.

6. În cazul mașinii Turing epigenetice, banda este reprezentată de molecula filamentoasă

de ADN, de-a lungul căreia sunt dispuse cele 23.000 de gene, iar cititorul este reprezentat de mecanismele epigenetice care pot activa sau inhiba genele respective.

7. Mașina Turing epigenetică are două surse de informație, una dintre surse fiind reprezentată de informația genetică primită de la părinții noștri și stocată în molecula de ADN. A doua sursă este reprezentată de informația primită din mediul extern prin intermediul receptorilor celulari.

8. Informația externă recepționată de receptorii celulari va ajunge prin intermediul unor mesageri secunzi la nivelul nucleului, unde va acționa asupra mecanismelor epigenetice, determinând activarea sau inhibarea diferitelor gene.

9. Dar pentru că cele peste 100 de trilioane de celule din care este compus organismul uman s-au specializat în îndeplinirea unor anumite funcțiuni și nu pot veni în contact direct cu mediul înconjurător, cele peste 100 de trilioane de mașini Turing epigenetice vor trebui să comunice între ele și vor da naștere unui extrem de mare și de complicat internet biologic.

10. Acest internet biologic trebuie să aibă un server – sau mai multe – care să coordoneze activitatea celor peste 100 de trilioane de mașini Turing epigenetice.

11. Serverele pot fi reprezentate de sistemul nervos central, de sistemul endocrin și de sistemul imunitar, care vor coordona diferitele activități ale mașinilor Turing epigenetice.

12. Existența mașinii epigenetice Turing are o importanță la fel de mare pentru practica medicală cu cea pe care o are genetica, a cărei importanță nu o poate nega nimeni.

BIBLIOGRAFIE

- Danchin A.** Bacteria as computers making computers, *FEMS Microbiol Rev*, 1, 2009, 3-26.
- Gorduza E.V.** Compendiu de genetică umană, Editura Tehnopres, Iași, 2007
- Naidoo P., Pilay N.** Using Genetic Programming for Turing Machine, *Genetic Programming*, 2008, 350-361
- Neumann J.** Theory of games and economic behavior, Princeton University Press, 1947
- Petrescu S., Petrescu V.** Principiile termodinamicii, Editura Tehnică, București, 1983
- Restian A.** Patologia jocului dintre om și mediu, *Medicina Internă*, 6, 1974, 137-140
- Restian A.** Genetica sistemelor cibernetice, *Studii și Cercetări de Biotehnologie*, 10, 1980, 31-37
- Restian A.** Homo ciberneticus, Editura Științifică, 1981
- Restian A.** Medicina cibernetică, Editura Dacia, 1983
- Restian A.** Organismul uman ca sistem de comunicații, Conferința Semnalul Biologic, Academia Română, 1986
- Restian A.** Patologia receptorilor celulari, *Medicina Internă*, 4, 1986, 373-375
- Restian A.** De la destinul genetic la jocul epigenetic, *Congresul Asociației Medicale Române*, 2016
- Restian A.** La început a fost informația, *Congresul Asociației Medicale Române*, 2014
- Restian A.** Epigenetica, *Practica Medicală*, 4, 2010, 65-71
- Restian A.** Informatomul uman, Conferința Națională de Neuroștiințe, București, 2010
- Restian A.** Destinul nostru epigenetic, *Practica Medicală*, 1, 2016, 5-12
- Turing A.M.** On computable numbers with application to the entscheidungs problem, *Proceedings of the London Mathematical Society*, 1936
- Turing A.M.** Intelligent machinery, în *Cybernetics, Key Papers*, Ed. C.R. Evans and A.D.J. Robertson. Baltimore: University Park Press, 1968.
- Turing A.M.** Intelligent Machinery, A Heretical Theory, *Philosophia Mathematica*, 4, 1996, 256.
- Yockey H.** Information Theory and Molecular Biology. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1992.