

Λειτουργική γενωμική: Χωρίς υπόθεση

Γιώργος Κόλλιας

*Διευθυντής Ινστιτούτου Ανοσολογίας,
ΕΚΕΒΕ Αλ. Φλέμιγκ*

Ευχαριστώ πολύ τους οργανωτές για την τιμητική τους πρόσκληση και την ευκαιρία που μου έδωσαν να μιλήσω σε ένα τόσο εκλεκτό ακροατήριο. Θα ήθελα σήμερα να σας μεταφέρω κάποιους σύγχρονους προβληματισμούς για τα βασικά προβλήματα της βιοϊατρικής έρευνας και για τις σημερινές προσεγγίσεις για την επίλυσή τους.

Είναι γεγονός ότι χρόνια τώρα ακούμε ότι η Βιολογία αναπτύσσεται με ιλλιγιώδεις ρυθμούς, αλλά δυστυχώς, γνωρίζουμε επίσης ότι ακόμη δεν έχουν προκύψει αποτελεσματικά φάρμακα ή θεραπείες για σοβαρές χρόνιες ασθένειες όπως ο καρκίνος, οι καρδιοπάθειες, η σκλήρυνση κατά πλάκας, ή το AIDS. Αυτό σίγουρα σημαίνει ότι παρά τις προφανείς εξελίξεις, η γνώση που έχουμε αποκτήσει για τα βιολογικά συστήματα είναι ακόμη πολύ χαμηλή. Ιστορικά, φαίνεται ότι υπάρχει πάντα ένα πρόβλημα επιπέδου στη γνώση. Παρακολουθώντας τις εξελίξεις της επιστήμης μέσα από τα χρόνια ή και τους αιώνες που παρέρχονται, είναι πλέον αντιληπτό ότι το επίπεδο γνώσης που κατακτούμε, παρ' ότι μας ικανοποιεί στιγμιαία, δεν φαίνεται ποτέ να είναι και το τελικό. Πάντα υπάρχει κάτι πιο πολύπλοκο, το οποίο αρχίζουμε να κατανοούμε καλύτερα μετά από μία νέα θεωρητική ή τεχνολογική επανάσταση. Έτσι και σήμερα. Γνωρίζουμε ότι ολοκληρώθηκε η ανάγνωση και καταγραφή της αλληλουχίας του γονιδιώματος του ανθρώπου και την ίδια στιγμή, από τις πρώτες αναλύσεις αυτής της επαναστατικής πληροφορίας, η προηγούμενη “γονιδιοκεντρική” αντίληψή μας για την εξήγηση του φαινομένου της ζωής αρχίζει να διαφοροποιείται. Τα γονίδια και οι μονοσήμαντες λειτουργίες τους δεν μας αρκούν πλέον για να εξηγή-

σουμε τη φυσιολογία των οργανισμών. Γίνεται συνέχεια όλο και πιο προφανές ότι ένα γονίδιο δεν σημαίνει πλέον μία λειτουργία, αλλά ένα στοιχείο-συστατικό ενός μεγαλύτερου λειτουργικού συνόλου, ενός module, που καλούμεθα σήμερα να κατανοήσουμε. Αρχίζουμε επίσης να υπολογίζουμε σοβαρά στην επίδραση του περιβάλλοντος στην ταυτότητα ενός τέτοιου λειτουργικού συνόλου, και να σκεφτόμαστε από τώρα σε ένα επόμενο επίπεδο πολυπλοκότητας, που γεννιέται με τη συμμετοχή στη βιολογική μας γνώση των νέων παραμέτρων, που μέχρι σήμερα είτε αγνοούσαμε την ύπαρξή τους είτε δεν είχαμε ανακαλύψει τον τρόπο να τις ενσωματώσουμε στις εξισώσεις μας.

Το πρόγραμμα του ανθρώπινου γονιδιώματος υπολογίζεται ότι θα ολοκληρωθεί σύντομα, αλλά ήδη η πληροφορία που έχει συσσωρευτεί στις βάσεις πληροφοριών ξεπερνά κατά πολύ τις τρέχουσες δυνατότητες της Βιολογίας να κατανοήσει τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των νέων γονιδίων. Για να γίνει δυνατό κάτι τέτοιο θα χρειαστούν βελτιώσεις στα εργαλεία της βιο-πληροφορικής και ανάπτυξη νέων πειραματικών προσεγγίσεων που θα επιτρέπουν τη μαζική επεξεργασία αυτών των πληροφοριών και τη μετάφρασή τους σε λειτουργικά δεδομένα. Ο όρος με τον οποίο περιγράφεται αυτή η νέα προσέγγιση βιολογικών προβλημάτων είναι «λειτουργική γενομική» (functional genomics).

Η πρώτη πρόκληση στην ανάλυση της μαζικής πληροφορίας αλληλουχιών DNA, είναι η ταυτοποίηση γονιδίων που συνήθως δεν ξεπερνά το 5% του συνόλου του γονιδιώματος. Σε αυτό έχει βοηθήσει σημαντικά και η ανάπτυξη ειδικών αλγορίθμων υπολογιστικής ανεύρεσης γονιδίων, αλλά και ο τρόπος με τον οποίο στήνονται οι βιβλιοθήκες αλληλουχιών που σε ορισμένες περιπτώσεις (EST, expressed sequence tags) δημιουργούνται έτσι ώστε να αντιπροσωπεύουν μόνον μεταγραφόμενα κομμάτια DNA (μεταγράφομα, transcriptome). Η επόμενη πρόκληση μετά την αναγνώριση νέων γονιδίων ή και τον υπολογισμό των δομικών τους χαρακτηριστικών βρίσκεται στην προσπάθεια ανεύρεσης των λειτουργικών τους χαρακτηριστικών. Ένα ορατό πρόβλημα αφορά στον ορισμό της έννοιας «γονιδιακή λειτουργία», καθόσον η περιγραφή της

μοριακής λειτουργίας ενός γονιδιακού προϊόντος, δεν συμπίπτει απαραίτητα με τη βιοχημική ή κυτταρική λειτουργία του και πάλι η περιγραφή τέτοιων λειτουργιών δεν συμπίπτει απαραίτητα με το ρόλο τους στην εμβρυϊκή ανάπτυξη ή στην φυσιολογία του ώριμου οργανισμού.

Ο πλέον ενδεδειγμένος τρόπος ανακάλυψης της φυσιολογικής λειτουργίας γονιδίων είναι η σχεδιασμένη μεταλλαγή τους και η μελέτη της επιρροής τέτοιων μεταλλαγών στο φαινότυπο ολόκληρων οργανισμών. Ο ζυμομύκητας και το ποντίκι είναι οι μόνοι οργανισμοί στους οποίους μπορεί να επιτευχθεί στοχευμένη μεταλλαξογένεση (targeted mutagenesis) με ομόλογο ανασυνδυασμό, αλλά εναλλακτικά πρωτόκολλα μπορούν να εφαρμοσθούν με επιτυχία και στους *Drosophila*, *C. elegans* και *Zebrafish*. Πάντως, η αναγνώριση ενός γονιδίου με πιθανή λειτουργία σε κάποια ασθένεια, απαιτεί τη δοκιμασία του σε μοντέλα θηλαστικών, κυρίως του ποντικού. Μαζικές προσεγγίσεις διαγένεσης (transgenesis), ή στοχευμένης μεταλλαξογένεσης γονιδίων στον ποντικό, έχουν ήδη αρχίσει να αναπτύσσονται και προβλέπεται να βοηθήσουν πολύ στη λειτουργική χαρτογράφηση του γονιδιώματος. Ένα πρόβλημα αφορά στην πρόβλεψη ότι η απενεργοποίηση σημαντικών γονιδίων στον ποντικό θα είναι θανατηφόρα σε εμβρυϊκό στάδιο και έτσι θα αποκρύπτεται η λειτουργικότητα τέτοιων γονιδίων στον ώριμο οργανισμό. Η ανάπτυξη σε μαζικό επίπεδο της τρέχουσας τεχνολογίας για την επαγωγή στοχευόμενων μεταλλάξεων στο γονιδίωμα ώριμων ποντικών παραμένει προς το παρόν μία ακόμη από τις πολλές προκλήσεις της νέας εποχής της Βιολογίας.

Οι κανόνες του νέου παιχνιδιού που βγαίνει από τη γνώση της αλληλουχίας του γονιδιώματος φαίνεται επίσης να είναι διαφορετικοί. Ο Δαρβίνος, όταν άρχισε τη συλλογή στοιχείων για να διατυπώσει τους νόμους της εξέλιξης, δεν είχε a priori κάποια υπόθεση στο μυαλό του. Αντίθετα, η υπόθεσή του γεννήθηκε από τη συγκέντρωση και συστηματική μελέτη ενός τεράστιου όγκου πληροφοριών που συνέλεξε στο γνωστό μεγάλο ταξίδι του. Κάτι αντίστοιχο φαίνεται να συμβαίνει και στις μέρες μας. Αρχίζει, ίσως, μια νέα Βιολογία, η οποία ξεκινάει πάλι 'χωρίς υπόθεση'. Διαθέτουμε ένα τεράστιο αριθμό στοιχείων, ο οποίος

προκύπτει από την ανάγνωση της αλληλουχίας του γονιδιώματος, και πρέπει να τον μελετήσουμε όλον μαζί, χωρίς υποθέσεις, ώστε να μπορέσουμε να φτιάξουμε νέες υποθέσεις στη Βιολογία.

Ήδη έχουμε μπει στη μετα-γενωμική εποχή. Η γενωμική εποχή τέλειωσε κατά πάσα πιθανότητα με την ανάγνωση της αλληλουχίας του DNA. Στη Μεταγενωμική Βιολογία ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει αφορά στον ορισμό της λειτουργικής μονάδας μέσα στο φαινόμενο της ζωής, αν δηλαδή θα συνεχίσουμε να θεωρούμε τα γονίδια ως λειτουργικές μονάδες, ή θα ενσωματώσουμε στα μοντέλα μας πλαστικότερες έννοιες όπως αυτές των λειτουργικών συνόλων ή modules, στα οποία τα γονίδια συμμετέχουν ως μέρη. Οι περιορισμοί που έχουμε σε υπολογιστική ισχύ δεν επιτρέπει προς το παρόν να εκμεταλλευτούμε δυναμικά αυτή την τεράστια δεξαμενή πληροφοριών που βρίσκεται στο γνωστό πλέον γονιδίωμα του ανθρώπου και των άλλων οργανισμών. Υπάρχει επίσης έλλειμμα στην κατανόηση του σχεδιασμού των βιοχημικών δικτύων. Ίσως χρειαστεί να μας δώσει ξανά τα φώτα της η Βιοχημεία σχετικά με τους ειδικούς τρόπους με τους οποίους σχεδιάζονται και λειτουργούν τα βιοχημικά δίκτυα. Η Φυσικοχημεία πρέπει να μας δώσει καινούργιες γνώσεις για πολύπλοκα συστήματα μικρών διαστάσεων, όπως το κύτταρο. Χρειάζεται λοιπόν συντονισμός βιολόγων, φυσικών, χημικών και επιστημόνων της πληροφορικής, ώστε να μπορέσουμε να βγάλουμε ένα νόημα από την καινούργια πληροφορία.

Ο στόχος της νέας ‘ωμικής’ επανάστασης που συντελείται στη Βιολογία είναι να μπορέσει να αναλύσει και περιγράψει τα συστατικά ενός ζώντος οργανισμού στο σύνολό τους. Όσο οι νέες αυτές προσπάθειες θα μας γνωρίζουν καλύτερα το μεταγράψωμα, το πρωτέωμα, το φαίνωμα κ.λπ. ενός κυττάρου ή οργανισμού, νέες λέξεις που θα καταλήγουν σε -ωμα ή -ωμική θα προστίθενται στο λεξικό της Βιολογίας, και όλο και περισσότερος όγκος πληροφοριών θα εναποτίθεται σε βάσεις δεδομένων, μεταμορφώνοντας τη σημερινή βιολογική γνώση που βασίζεται στην ύπαρξη *in vivo* πειραματικών μοντέλων, σε βιολογία που θα χρησιμοποιεί ως πειραματικά μοντέλα κύτταρα ή οργανισμούς που θα ‘ζούν’ μόνον *in silico*.