

Εξήντα χρόνια επιγένεσης

Λαοκρατία Λάκκα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη νέα μεταγενετική περίοδο το ενδιαφέρον πολλών βιολόγων έχει επικεντρωθεί στη σημασία της Επιγενετικής, μιας έννοιας που σφυρηλατήθηκε από τον Conrad Waddington το 1940 και η οποία στις μέρες μας κατέστη σχεδόν συνώνυμη με την Επιγενετική κληρονομικότητα. Το ενδιαφέρον των βιολόγων γίνεται ολοφάνερο και από τα πολυάριθμα συνέδρια που έχουν οργανωθεί με αντικείμενο το εν λόγω θέμα ¹. Το πρόσφατο ενδιαφέρον των βιολόγων για την Επιγενετική μας υποχρεώνει να θέσουμε ορισμένα πολύ σημαντικά ερωτήματα σχετικά με το μέλλον της Βιολογίας, όπως:

Η Επιγενετική (τα επιγενετικά φαινόμενα) μας εξαναγκάζουν άραγε να ανασκευάσουμε τις απόψεις μας σχετικά με τη λαμαρκική αντίληψη της εξέλιξης και συνεπώς να δεχτούμε ότι το περιβάλλον εκτός από τον ρόλο του στις διαδικασίες της φυσικής επιλογής διατηρεί και ένα διδακτικό χαρακτήρα;

Ο ορισμός της Επιγενετικής μπορεί να συμπεριλάβει όλες αυτές τις διαδικασίες και τους μηχανισμούς της κληρονομικότητας που δεν μπορούν να ερμηνευθούν μέσα από το γενετικό πρόγραμμα και από τον γενετικό κώδικα;

Τα νέα ερευνητικά δεδομένα των επιγενετικών φαινομένων μας οδηγούν σε μια παραδειγματική μετατόπιση;

Πόσο σημαντικά είναι άραγε τα επιγενετικά φαινόμενα ώστε να δεχτούμε ότι το “Παράδειγμα” του γονιδίου, αυτό που υπήρξε το μοντέλο πάνω στο οποίο αρθρωθήκαν τα διακριτικά γνωρίσματα του λόγου της Μοριακής Γενετικής, αυτά που αφενός της προσέδωσαν την αυτονομία της έναντι της Φυσικής και της Βιοχημείας και την ηγεμονική θέση της έναντι της Εμβρυϊκής ανάπτυξης, αφετέρου κυριάρχησαν στην εκρηκτική της ανάπτυξη, δίνει τη θέση του σε ένα νέο “Επιγενετικό Παράδειγμα”;

1. Χρωματίνη και Επιγενετική, 19-22 Ιουνίου 2003 στη Χαϊδελβέργη. Από την επιγένεση στην Επιγενετική: Το γονιδίωμα σε πλαίσιο, 25-28 Νοεμβρίου 2001 στο Βέλγιο. Επιγενετικοί μηχανισμοί της γονιδιακής ρύθμισης 1996, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Το νέο παράδειγμα μπορεί να θεμελιωθεί στις αμοιβαίες σχέσεις ανάμεσα στην γονιδιακή αντίληψη και στην επιγενετική;

Είναι δυνατόν το γονιδίωμα να εξακολουθεί να θεωρείται ακόμη ο μοναδικός αιτιατός παράγοντας για την “οικοδόμηση της ζωής” ή μήπως αυτή η αιτιατότητα καθίσταται πλέον προβληματική;

ΓΙΑΤΙ ΟΜΩΣ 60 ΜΟΝΟ ΧΡΟΝΙΑ ΕΠΙΓΕΝΕΣΗΣ;

Πριν προχωρήσουμε στην απάντηση των παραπάνω ερωτημάτων θα επιχειρήσουμε μια μικρή ιστορική διαδρομή γύρω από την εξέλιξη της έννοιας της επιγενετικής. Αν και το επιγενετικό πλαίσιο, έτσι όπως σήμερα το γνωρίζουμε, δηλαδή οι κληρονομικές αλλαγές έκφρασης και γονιδιακής ρύθμισης που είναι ανεξάρτητες από την αλληλουχία του DNA είναι γνωστό μόνο την τελευταία εικοσαετία, ο όρος της επιγενετικής όμως χρησιμοποιείται από τις αρχές της δεκαετίας του σαράντα. Τον ορισμό της *Επιγενετικής* τον εισήγαγε ο αναπτυξιακός βιολόγος *Conrad Hall Waddington* στα 1942, όταν προσπαθούσε να παντρέψει την *εμβρυϊκή θεωρία της επιγένεσης* (σύμφωνα με την οποία ο οργανισμός δεν είναι προσηματισμένος στα σπερματοζωάρια ή τα ωάρια, αλλά σχηματίζεται προοδευτικά κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη) με τη θεωρία της γενετικής. Ο *Conrad Hall Waddington* χρησιμοποίησε τον όρο σχετικά με τη μελέτη των διαδικασιών με τις οποίες οι γονότυποι δίνουν γένεση στους φαινότυπους, σε αντίθεση με τη μελέτη της γενετικής που συνιστά την έρευνα των γονοτύπων. Ο λόγος για τον οποίο ο *Waddington* ένοιωσε την ανάγκη να συγκροτήσει ένα νέο επιστημονικό κλάδο οφείλεται στη διαπίστωση του ότι οι εμβρυολόγοι και οι γενετιστές αγνοούσαν αμοιβαία οι μεν τους δε. Ο *Conrad Waddington* με τον ορισμό του υπονοούσε ότι η *επιγενετική σημαίνει* τη μελέτη των μηχανισμών με τους οποίους ο γονότυπος, το σύνολο των γονιδίων, γεννάει τον φαινότυπο, τα χαρακτηριστικά του οργανισμού, όπου το πρόθεμα *επί* δίνει έμφαση στις αλλαγές που προκύπτουν στον φαινότυπο και δεν εξαρτώνται από τη γενετική (*Spreybroeck* 2002).

Ο πρόσφατος Ορισμός της Επιγενετικής κατά τη συνάντηση στο Cold Spring Harbor Laboratory Press το 1996 καθορίστηκε ως: “η μελέτη των τροποποιήσεων της γονιδιακής έκφρασης που είναι κληρονομήσιμες κατά τη διάρκεια της μίτωσης/μείωσης, οι οποίες όμως δεν προκύπτουν από τροποποιήσεις της αλληλουχίας του DNA”. Πρόκειται ουσιαστικά για αλλαγές της γονιδιακής έκφρασης που οφείλονται στην τροποποίηση του DNA δια μέσου της μεθυλίωσης ή της αλλαγής της κατάστασης της χρωματίνης που προκαλείται από την μεθυλίωση ή ακετυλίωση των ιστονών.

ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΓΕΝΕΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Από την Επι-γένεση του Αριστοτέλη στην Επιγενετική του Conrad Hall Waddington.

Ο Αριστοτέλης θεωρείται ένας από τους πρώτους συστηματικούς που ενδιαφέρθηκε για την αναπαραγωγή των οργανισμών και την εμβρυολογία. Αν και θεωρείται εσφαλμένα ως ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο της επι-γένεσης (ο όρος επιγένεση δεν αναφέρεται πουθενά μέσα στα κείμενα του) ωστόσο οι μελέτες του αποτελούν το *σημείο εκκίνησης* για μια ιστορική προσέγγιση της συγκεκριμένης έννοιας. Ο Αριστοτέλης δεν περιορίστηκε σε μια περιγραφή της ανατομίας των ζώων αλλά προσπάθησε να ερμηνεύσει τη δυναμική της ανάπτυξης ενός οργανισμού και της εμβρυολογίας του, την οντογένεση και τη λειτουργική σύνδεση μορφής και ύλης μέσα από εσωτερικές διαδικασίες. Η εμβρυολογία προσέφερε στον Αριστοτέλη ένα εξαιρετικό τομέα για τη μελέτη της έννοιας *τέλος*, για τη μελέτη δηλαδή των αιτίων αυτών που είναι υπεύθυνα για την οργανισμική ανάπτυξη. Η *επι-γένεση* κατά τον Αριστοτέλη (η γένεση των οργάνων μετά τη γένεση) είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα διάφορα όργανα ενός οργανισμού σχηματίζονται με βαθμιαίες αλλαγές μέσα από μια αδιαφοροποίητη μάζα, από την οποία γεννιέται το έμβρυο. Η όλη διαδικασία υπάγεται στα *τελικά αίτια* (που σημαίνει ότι η φύση δεν κάνει τίποτα χωρίς *πρόθεση*). Στην προκειμένη περίπτωση η σημασία του *τέλους* έρχεται να υποδηλώσει την πλήρη ανάπτυξη του οργανισμού, η μορφή του οποίου σε τελική ανάλυση δεν είναι ανεξάρτητη της ύλης (όπως πίστευε ο Πλάτωνας) αλλά ενσωματωμένη με την ύλη. Αυτή η τελεολογική άποψη συνιστά μια μορφή εσωτερικού φιναλισμού, ενός φιναλισμού που επιτρέπει στο κάθε άτομο να αποτελεί ένα αυτοτελή εαυτό. Η *επι-γένεση* του Αριστοτέλη περιλαμβάνει όλες αυτές τις αλλαγές που συμβαίνουν στα εμβρυϊκά όργανα *μετά τη γένεση τους*.

Μετά τον Αριστοτέλη μια δεύτερη ιστορική στάση σχετικά με την ανάπτυξη του όρου *επιγένεση* μας φέρνει κοντά στις απόψεις του Γαληνού. Ο ιστορικός G. Whitteridge υποστηρίζει ότι ο Γαληνός πίστευε ότι όλα τα μέρη του σώματος είναι προσχηματισμένα και απλά μεγαλώνουν κατά την ανάπτυξη... (απόψεις κατά τον ιστορικό που οφείλονται στο γεγονός ότι ο Γαληνός δεν είχε εξετάσει όπως ο Αριστοτέλης γονιμοποιημένα αυγά πτηνών αλλά βάσιζε τις υποθέσεις του για την ανάπτυξη των οργανισμών στις παρατηρήσεις αποβολών...), (Galen 1991). Ωστόσο οι περισσότεροι ιστορικοί συμφωνούν ότι οι απόψεις του Γαληνού για την *επι-γένεση* αποτελούν μάλλον μια συνέχεια των απόψεων του Αριστοτέλη: *“Η φύση δεν συντηρεί τον αρχικό χαρακτήρα της ύλης”* αναφέρει, αλλά προχωρεί σε

γένεση επάνω στη γένεση –ή στην επι-γένεση– των διάφορων συστατικών των εμβρύων.

Μια τρίτη ιστορική στάση μας φέρνει μπροστά στις απόψεις του *William Harvey (1578-1657)*. Ο *Harvey* ασχολήθηκε με την οργανισμική ανάπτυξη και προσπάθησε να ερμηνεύσει με πιο μηχανισμό αυτή η ανοργάνωτη ύλη δίνει γένεση σε ένα πλήρη οργανισμό. Διεύρυνε την έννοια της *επιγένεσης* δεχόμενος ότι η επι-γένεση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία, μορφή, ανάπτυξη και γένεση πάνε μαζί (*Harvey 1981*). Όμως προχώρησε ακόμη πιο πέρα δεδομένου ότι δεν δεχόταν ότι το σπέρμα του αρσενικού ατόμου είναι από μόνο του υπεύθυνο για την ανάπτυξη του νέου ατόμου (όπως ο *Αριστοτέλης*).

Οι νατουραλιστές του 17ου αιώνα προσπάθησαν να συνταιριάξουν τις αναπτυξιακές θεωρίες με τη μηχανιστική φιλοσοφία. Η νατουραλιστική μηχανιστική φιλοσοφία έφερε στο προσκήνιο εκ νέου την παλιά ιδέα του *προσχηματισμού* εξ αιτίας του γεγονότος ότι θεωρούσαν την *επι-γένεση* γέννημα του *Αριστοτελισμού*, τον οποίο αμφισβητούσαν. Επιπλέον, η *επιγένεση* αποτελούσε μια επικίνδυνη αθεϊστική αντίληψη που απέδιδε σημασία και κύρος στην ύλη και ενίσχυε την ιδέα της αυτόματης γένεσης της ζωής από νεκρά υλικά ενώ ο *προσχηματισμός* συνδεόταν με την ιδέα ότι όλα τα έμβια όντα ήταν προσχηματισμένα ενδεχομένως από τον θεό (*Pinto and Correia 1997*).

Ορισμένες αναφορές μας δείχνουν ότι ενώ η *επιγένεση* πέρασε σιωπηλά κατά τον 17ο αιώνα, ο 18ος αιώνας έριξε νέο φως στη χρησιμοποίηση του όρου της *Επιγένεσης* χάρη στις μελέτες του Γερμανού φυσιολόγου *Caspar Friedrich Wolff* που στα 1759 παρουσίασε τη θεωρία του για τις αρχές της γένεσης και της αναπτυξιακής βιολογίας (*Wolff 1896*). Ο *Wolff* ονόμασε *επιγένεση* τη μελέτη της ανάπτυξης του εμβρύου από το γονιμοποιημένο ωάριο. Δηλαδή ο όρος αναφερόταν στα φαινόμενα και στις διαδικασίες που είχαν σχέση με την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η *επιγένεση* του *Wolff* παραγκώνισε την έννοια του *προσχηματισμού*.

Στον εικοστό αιώνα, η ανάπτυξη της γενετικής, δηλαδή η μελέτη της μεταβίβασης των γονιδίων, παραγκώνισε εντελώς την ανάπτυξη της εμβρυολογίας που ενδιαφερόταν για την έρευνα των κυτταροπλασματικών παραγόντων και σύμφωνα με τον υπέρμαχο της *επιγένεσης* *Oscar Hertwig (1849-1922)*, μια νέα μορφή *προσχηματισμού* γεννήθηκε, που είχε μεγάλες επιπτώσεις για την ανάπτυξη της κλασικής γενετικής και της αναπτυξιακής και εξελικτικής θεωρίας ιδιαίτερα (*Hertwig 1894*). Στη νέα κατάσταση η *επιγένεση* και ο *προσχηματισμός* αποτελούν μια συνέχεια, όπου η *επιγένεση* μπορεί να ιδωθεί ως η οργανική οργάνωση με όρους εσωτερικών δυνάμεων και αλληλεπιδράσεων, ενώ ο *προσχηματισμός*

μπορεί να ιδωθεί ως η έκφραση της σταθερότητας και της ολοκλήρωσης της οργάνωσης, που κατευθύνεται από εξωτερικούς παράγοντες (π.χ. Θεός...) και από εσωτερικούς (γονίδια).

Η επιγενετική σήμερα αποτελεί άραγε μια πρόκληση για την γενετική, την εξέλιξη και την εμβρυϊκή ανάπτυξη;

Μέχρι προσφάτως το παλιό δυαδικό σχήμα προσχηματισμού-επιγένεσης ήταν ακόμη ζωντανό στο πλαίσιο της σύγχρονης μοριακής βιολογίας δεδομένου ότι η αναπτυξιακή βιολογία είχε αποκοπεί για μεγάλο διάστημα από τη συνθετική θεωρία της Εξέλιξης. Αυτή η παράδοση ενισχύθηκε στο κυρίαρχο Παράδειγμα της μοριακής βιολογίας, τουλάχιστον μέχρι την ανακάλυψη των γονιδίων της ανάπτυξης, καθόσον η εμβρυϊκή ανάπτυξη ερμηνευόταν δια μέσου της αναγωγής της στην εκτέλεση ενός προγράμματος. Με την επανάσταση της μοριακής βιολογίας του 20ου αιώνα που έφερε στο φως τις μεταφορές της *γενετικής πληροφορίας*, του *γενετικού προγράμματος*, της *παντοκρατορίας των γονιδίων*, επανήλθε στο προσκήνιο ένα νέο είδος προσχηματισμού, καθώς οι μεταφορές αυτές παρουσιάζουν το γονιδίωμα ως ένα βιβλίο οδηγιών που περιέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για την οικοδόμηση των οργανισμών. Ο ιστορικός και βιολόγος Mayr προσπάθησε να δικαιολογήσει τον φαναλισμό των μεταφορών αυτών και κυρίως του προγράμματος, επινοώντας κάποιους όρους όπως αυτόν της *μηχανιστικής προθετικότητας* (Ατλάν 2003). Σύμφωνα με αυτές τις απόψεις το πρόγραμμα λειτουργεί με τον τρόπο λειτουργίας ενός προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή, δηλαδή χωρίς *πρόθεση* ή με *πρόθεση διαμεσολαβητική*, σαν αυτή που εμπεριέχει η λειτουργία της υπολογιστικής μηχανής. Επιπλέον με τον τρόπο αυτό ερμηνευόταν και η εμβρυϊκή ανάπτυξη και η λειτουργία ενός ζωντανού οργανισμού χωρίς την ανάγκη προσφυγής σε κάποια πνευματιστική ή μεταφυσική νοηματική πρόθεση, αλλά απλώς δια μέσου της μηχανιστικής λειτουργίας του προγράμματος. Οι μεταφορές αυτές αποτέλεσαν τα θεμέλια, το πλαίσιο σκέψεων, στο εσωτερικό του οποίου οι ερευνητές της μοριακής βιολογίας στοχάστηκαν, σχεδίασαν πειράματα, ερμήνευσαν αποτελέσματα, επεξεργάστηκαν θεωρίες...

Αλλά, ορισμένες πρόσφατες ανακαλύψεις που προέκυψαν μέσα στον ορίζοντα αυτού του πλαισίου σκέψεων έρχονται τώρα να θέσουν σε αμφισβήτηση πολλές από τις αρχές και τα δόγματα που είχαν γίνει ομόφωνα αποδεκτά, δίνοντας την εντύπωση ότι βρισκόμαστε μπροστά στη γένεση ενός νέου Παραδείγματος. Είναι γνωστό ότι συχνά συμβαίνει στην ιστορία των επιστημών, μεθοδολογικές τεχνικές που αναπτύσσονται στα πλαίσια ενός παραδείγματος, στη συνέχεια οι ίδιες να προκαλούν την αμφισβήτηση των αρχών του.

Οι ανακαλύψεις αυτές έφεραν στο φως ευρήματα που ευνοούν την αιρετική λαμαρκική αντίληψη για την κληρονομικότητα των επίκτητων χαρακτηριστικών (Jablonka 1995). Ερευνητές από πανεπιστήμιο της Νότιας Καρολίνας απέδειξαν ότι η τροφή μπορεί να επηρεάσει τον φαινότυπο ενός είδους ποντικών (αγκούτι) όχι δια μέσου της μετάλλαξης της αλληλουχίας του DNA, αλλά δια μέσου της μεθυλίωσης του. Πολλοί ερευνητές αναφέρονται στη συγκεκριμένη εργασία ως να πρόκειται για μια *νέα σημαντική ανακάλυψη*. Αυτού του είδους την κληρονομικότητα, τη μεταβίβαση μιας πληροφορίας που δεν έχει σχέση με οποιαδήποτε αλλαγή στην αλληλουχία του DNA την ονομάζουμε *επιγενετική*. Έτσι οι απόψεις για την επιγενετική κληρονομικότητα του *Waddington* ήρθαν εκ νέου στο προσκήνιο. Έχουν μελετηθεί διεξοδικά εδώ την τελευταία δεκαετία τα πατρών της μεθυλίωσης του DNA, τα οποία αποτελούν τους πιο γνωστούς *επιγενετικούς δείκτες* μετά φυσικά από τους *ρυθμιστικούς επιγενετικούς δείκτες* της εθυλίωσης και της φωσφορυλίωσης των ιστονών της χρωματίνης. Οι ιστόνες είναι οι πρωτεϊνικές μομπομένες γύρω από τις οποίες τυλίγεται το DNA. Η τροποποίηση αυτών των ιστονών φαίνεται ότι επηρεάζει την γενετική έκφραση με το να αλλάζει τη δομή της χρωματίνης, καθιστώντας πιο εύκολη ή πιο δύσκολη την ενεργοποίηση των γονιδίων.

Είναι γεγονός ότι είναι πιο εύκολο για το γονιδίωμα να αποκτήσει ή να απορρίψει μια μεθυλική ρίζα από το να αλλάξει την αλληλουχία των γραμμάτων του. Γι αυτό οι ερευνητές του Πανεπιστημίου της Νότιας Καρολίνας, υποστηρίζουν ότι η “*επιγενετική κληρονομικότητα*” επιτρέπει στον οργανισμό όταν πρέπει να απαντήσει σε μια περιβαλλοντική αλλαγή να χρησιμοποιήσει ένα “*ταχύ μηχανισμό χωρίς να υποχρεωθεί να αλλάξει τον σκληρό του δίσκο*”. Τα επιγενετικά πατρών είναι τόσο ευαίσθητα στις περιβαλλοντικές αλλαγές που στην περίπτωση των ποντικών αγκούτι, μπορούν να αλλάξουν ένα φαινότυπο με δραματικό τρόπο και μάλιστα αυτός ο φαινότυπος να κληρονομείται μετά από μια και μόνο γενεά..

Οι γρήγορες αλλαγές της επιγενετικής κληρονομικότητας δεν μας θυμίζουν υποχρεωτικά τις εικόνες των λαμαρκικών καμηλοπαρδάλεων που ο λαϊμός τους επιμηκύνθηκε για να μπορούν να φθάσουν τις κορυφές των δένδρων (και συνεπώς να μπορούν να γεννούν απογόνους με μακρύς λαιμούς) αλλά ασφαλώς και μας οδηγούν στο να επανεξετάσουμε τις εγκαταλειμμένες εδώ και πολύ καιρό έννοιες που αφορούν στην κληρονομικότητα των επίκτητων ιδιοτήτων. Τα *επιγενετικά μηνύματα* δρουν σαν πραγματικοί παράγοντες μετάλλαξης. Αυτές οι τροποποιήσεις που έρχονται να προστεθούν στο DNA, “*ανάβουν*” ή “*σβήνουν*” τη δράση των γονιδίων (Cubas, Vincenrt and Coen 1999). Εν προκειμένω το DNA περιέ-

χει κατά κάποιο τρόπο τη μνήμη του είδους και της γενεαλογικής σειράς, ενώ τα *επιγενετικά φαινόμενα* συνιστούν το πρόγραμμα που θα αποφασίσει ποια γονίδια θα ενεργοποιηθούν ή ποια θα ανασταλούν.

Το περιβάλλον επηρεάζει τα επιγενετικά μηνύματα που με τη σειρά τους μπορεί και αυτά να τροποποιούνται. Οι *επιμεταλλάξεις* από τα επιγενετικά μηνύματα είναι πιο συχνές και από τις κλασσικές μεταλλάξεις του DNA και ενώ οι βιολόγοι πίστευαν ότι αυτές θα διαγράφονταν κατά τον σχηματισμό των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων, τελικά αυτό δεν συμβαίνει. Οι *επιμεταλλάξεις* αυτές συμμετέχουν μάλιστα στις διαδικασίες της προσαρμογής των οργανισμών στο περιβάλλον, όπως για παράδειγμα συμβαίνει με την προσαρμογή των ατόμων που προσαρμόζονται στη μείωση του οξυγόνου στα μεγάλα υψόμετρα.

Όλες αυτές οι ανακαλύψεις μας οδηγούν σε ένα νέο πλαίσιο ιδεών και στο εξής ερώτημα: υπάρχουν ενδείξεις για επιγενετικά φαινόμενα κληρονομικότητας και στον άνθρωπο; Μια σημαντική ένδειξη για την επιγενετική κληρονομικότητα του ανθρώπου ανήκει στον Holliday (1979), ο οποίος διαπίστωσε ότι υπάρχουν κληρονομικές επιγενετικές γονιδιακές αλλαγές υπεύθυνες για την εκδήλωση του καρκίνου. Την ένδειξη του Holliday την εξακρίβωσαν νέες έρευνες που απέδειξαν ότι όντως το DNA ορισμένων καρκινικών κυττάρων μεθυλιώνεται με ανώμαλο τρόπο (Holliday 1979, Jones and Laird 1999). Σήμερα είναι γνωστά διάφορα επιγενετικά φαινόμενα της ανθρώπινης κληρονομικότητας (Jablonka and Lamb 1995). Αυτός είναι και ένας από τους λόγους για τους οποίους η *Επιγενετική* έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον τόσο του επιστημονικού κατεστημένου όσο και διάφορων μεγάλων εταιριών οι οποίες ενδιαφέρονται για το τι συμβαίνει σήμερα πέρα από το επίπεδο του DNA. Υπάρχει διάχυτη η πεποίθηση ότι η Επιγενετική θα φέρει μια νέα επανάσταση στην ιατρική και τη γεωργία. Αλλά φυσικά χρειάζεται να αποδειχθεί σε μοριακό επίπεδο ότι όλα τα εν λόγω φαινόμενα οφείλονται σίγουρα σε μηχανισμούς επιγενετικούς. Αυτή την τελευταία απόδειξη οι επιστήμονες ευελπιστούν να την ανακαλύψουν με τα μοντέλα των ζώων που χρησιμοποιούν στο εργαστήριο.

Η υπόθεση της Επιγενετικής κληρονομικότητας ανοίγει νέους ορίζοντες στην ερμηνεία κάποιων γενετικών νοσημάτων που ενδεχομένως οφείλονται όχι σε αλλαγές της αλληλουχίας των γονιδίων αλλά στις *επιμεταλλάξεις*. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί έχουν καταστεί επίσης οι νέοι στόχοι για τη δημιουργία των νέων φαρμάκων. Όλα αυτά τα δεδομένα φυσικά μας οδηγούν στο να αναθεωρήσουμε τις απόψεις μας για την κληρονομικότητα και στο να υπερασπιστούμε την ιδέα ότι δεν είμαστε το καθαρό προϊόν των γονιδίων μας.

ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΕΙΣ

Είναι φανερό ότι ανάλογα με το πως θα απαντήσουμε στα ερωτήματα που θέσαμε στην εισαγωγή, ο όρος της Επιγενετικής εκλαμβάνει εντελώς διαφορετική σημασία. Μέσα στο πλαίσιο ενός βιολογικού κλάδου επικεντρωμένου στα γονίδια, τα γονίδια είναι οι παράγοντες που έχουν τον ηγεμονικό ρόλο και η επιγενετική κληρονομικότητα αποτελεί ένα συμπλήρωμα. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο η *μενδελική γενετική* έχει μεγαλύτερο κύρος. Η κατανόηση των επιγενετικών αλλαγών και του ρόλου τους στην κληρονομικότητα και στην ανάπτυξη δεν δίνει στην επιγενετική μεγαλύτερο κύρος από αυτό που αποδόθηκε στο DNA, ανοίγει όμως απλά κάποια παράθυρα στην παραπέρα κατανόηση της έννοιας της κληρονομικότητας.

Τα μοριακά ευρήματα της Επιγενετικής όμως μας οδηγούν πέρα από τα γονίδια και μας εξαναγκάζουν να αναγνωρίσουμε ότι η φυσική επιλογή δρα σε διάφορους τύπους κληρονομικής ποικιλομορφίας. Μας αναγκάζουν επίσης να παραδεχτούμε ότι ο επικεντρωμένος στη γονιδιακή δράση δαρβινισμός (νεοδαρβινισμός) δεν είναι ασύμβατος με τον ξεχασμένο λαμαρκισμό. Στο παρελθόν, οι ρόλοι των δύο θεωριών δεν ήταν ανταγωνιστικοί, αλλά συμβατοί και συμπληρωματικοί. Στο φως των ευρημάτων της επιγενετικής κληρονομικότητας καθίστανται εκ νέου συμβατοί. Εξάλλου, ίσως αναγνωρίζοντας τον ρόλο του επιγενετικού συστήματος στο πλαίσιο της εξέλιξης να μπορέσουμε να οικοδομήσουμε μια πιο ευέλικτη και πιο ισχυρή δαρβινική θεωρία, μια θεωρία που θα ενσωματώνει και θα συνδέει την ανάπτυξη και την εξέλιξη μέσα στο πλαίσιο των ιδεών της.

Μέσα σε αυτό το νέο πλαίσιο ιδεών των πολύπλοκων συστημάτων:

- το γονιδίωμα και όχι τα γονίδια θα συνιστά το ενεργό σύστημα πληροφώρας και συνεπώς θα αποτελεί και το επίκεντρο της θεωρίας της κληρονομικότητας
- οι Επιγενετικές τροποποιήσεις και η αναδιοργάνωση του γονιδιωματικού υποσυστήματος μέσα από εσωτερικές φυσιολογικές γενετικές διαδικασίες και λειτουργίες θα συνιστούν τις πηγές της κληρονομικής ανανέωσης και ποικιλομορφίας, δίπλα πάντα από τις φυσικοχημικές μεταλλάξεις των γονιδίων στις εξελικτικές διαδικασίες, δίπλα από τις τυχαίες μεταλλάξεις του κληρονομικού υλικού, θα γίνονται αποδεκτές και οι μεγάλες, και **όχι τυχαίες** γονιδιωματικές αναδιοργανώσεις, που έχουν ως αποτέλεσμα την ανανέωση της αρχιτεκτονικής δομής του γονιδιώματος και τα κύτταρα θα έχουν ενεργό ρόλο σε όλες τις διαδικασίες καθώς τα ίδια μαστορεύουν με διδακτικές περιβαλλοντικές επιδράσεις έντονα το DNA τους (Shapiro 2002).

Το ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Από τον γενετικό αναγωγισμό ως την ανάδυση ενός νέου Παραδείγματος

Οι κύριοι ερευνητικοί άξονες που καθορίζουν το πλαίσιο του προβληματισμού το οποίο προέκυψε από τις μεγάλες ανακαλύψεις της μοριακής βιολογίας και το οποίο συνετέλεσε στο να γεννηθεί με ταχύ ρυθμό μια νέα μορφή αναγωγισμού συνοψίζονται ήδη από το 1961 σε ένα άρθρο του Ernst Mayr. Στο συγκεκριμένο άρθρο με τον τίτλο: *Cause et effet in biology* (Αίτιο και αποτέλεσμα στη βιολογία), (Mayr 1961), ο Mayr διακρίνει δύο είδη σημαντικών προσεγγίσεων, που κατά την άποψη του ταιριάζουν στο είδος των ερωτημάτων που τίθενται στην βιολογία.

Η πρώτη προσέγγιση είναι αυτή της λειτουργικής βιολογίας (*biologie fonctionnelle*) που ερευνά τον τρόπο κατανόησης των μηχανισμών των βιολογικών λειτουργιών. Εντός αυτού του πλαισίου, τα ερωτήματα που τίθενται είναι της μορφής: “με ποιο τρόπο;” και η μέθοδος που συνιστάται είναι η φυσικοχημική, η αναγωγική, που στοχεύει να αναγάγει τα παρατηρούμενα φαινόμενα στους φυσικοχημικούς τους μηχανισμούς. Ωστόσο, ο Mayr, αναφέρεται εκτενώς σε ένα κείμενο του Κλωντ Μπερνάρ, ο οποίος δίνει έμφαση στο γεγονός ότι στη φυσικοχημεία εκτός από την αναγωγή, απαιτείται η προσφυγή στην ύπαρξη μιας προσπάθειας που την αποκαλεί “σχέδιο οργάνωσης”. Σύμφωνα με τον Κλωντ Μπερνάρ, η έννοια του σχεδίου οργάνωσης είναι απαραίτητη, συνιστά ένα είδος συμπληρώματος στη φυσική και στη χημεία, ένα συμπλήρωμα αναγκαίο, για να κατανηθεί η φυσιολογία. Είναι φανερό ότι η ιδέα αυτή είχε και έχει πάντα κάποια βιταλιστική απόχρωση, αλλά ο Mayr αποδεικνύει με ποιο τρόπο η μοριακή βιολογία, χάρη στην ανακάλυψη του γενετικού κώδικα, επέτρεψε στην ιδέα του Κλωντ Μπερνάρ να επαναπροσδιοριστεί και να απαλλαχθεί από το βιταλιστικό της πλαίσιο. Η ιδέα του σχεδίου οργάνωσης υπονοούσε μια σκοπιμότητα και επιπλέον και ένα είδος προθετικότητας (τελεολογίας) από τη ζωή ή τα έμβια όντα, μια άποψη καθόλου αποδεκτή για μια μηχανιστική επιστημονική συνείδηση. Ωστόσο, η άμεση παρατήρηση, κυρίως αυτή της εμβρυϊκής ανάπτυξης επιβάλλει με πολύ σαφή τρόπο την ύπαρξη μιας παρόμοιας σκοπιμότητας. Κατά τον Mayr, το συγκεκριμένο πρόβλημα έχει λυθεί χάρη στις θεμελιώδεις ανακαλύψεις της μοριακής βιολογίας, όπως της ανακάλυψης της δομής του DNA και του γενετικού κώδικα. Οι ανακαλύψεις αυτές επέτρεψαν να μελετηθούν οι μηχανισμοί της σύνθεσης των πρωτεϊνών ως μηχανισμοί μεταφοράς πληροφορίας και να χαρακτηριστούν οι σημαντικές μεγαλομοριακές ενώσεις, όπως το DNA και οι πρωτεΐνες, ως τα μόρια που μεταφέρουν πληροφορίες. Η ανακάλυψη του γενετικού κώδικα, που συνιστά

το κλειδί της επικοινωνίας ανάμεσα στη δομή του DNA και σε αυτή των πρωτεϊνών, επέτρεψε στην ουσία για πρώτη φορά να εισαχθεί στη βιολογία με εύστοχο τρόπο η ιδέα της πληροφορίας, της αποκαλούμενης γενετικής πληροφορίας. Στη συνέχεια ο Mayr, μετά από αυτή τη διατύπωση, στην ίδια παράγραφο περνάει με μια εκπληκτική βιασύνη από τον γενετικό κώδικα στην ιδέα του γενετικού “προγράμματος”. Κατά την άποψη του, είναι ολοφάνερο, ότι ένα γενετικό πρόγραμμα είναι εγγεγραμμένο στις νουκλεοτιδικές αλληλουχίες του DNA και ότι το πρόγραμμα αυτό προσφέρει μια μηχανιστική και όχι βιταλιστική ερμηνεία στον εμβρυϊκό προσανατολισμό των οργανισμών. Αυτό το πρόγραμμα, παρά το ότι φαίνεται ότι είναι φιναλιστικό, δεν είναι φιναλιστικό. Εμπεριέχει σκοπιμότητα αλλά με μηχανιστική απόχρωση. Για την ερμηνεία αυτής της άποψης, ο Mayr επινόησε κάποιους όρους που έγιναν πολύ γνωστοί, όπως αυτόν της “μηχανιστικής προθετικότητας” (*mechanistic purposefulness*). Κατά τα φαινόμενα υπάρχει όντως πρόθεση (*purpose*), όμως πρόκειται μόνο για φαινομενική προθετικότητα, εφόσον η διαδικασία είναι μηχανιστική. Η διαδικασία ολοκληρώνεται δια μέσου του προγράμματος, που λειτουργεί με τον τρόπο ενός προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή, δηλαδή χωρίς πρόθεση ή με πρόθεση διαμεσολαβητική, σάν αυτή που εμπεριέχει η λειτουργία της υπολογιστικής μηχανής. Επιπλέον, ερμηνεύεται η εμβρυϊκή ανάπτυξη και η λειτουργία ενός ζωντανού οργανισμού χωρίς την ανάγκη προσφυγής σε κάποια πνευματιστική ή νοητική πρόθεση, αλλά απλώς μέσω της μηχανιστικής λειτουργίας του προγράμματος. Ο Mayr επινόησε επίσης, ή μάλλον, για να είμαστε πιο ακριβείς, υιοθέτησε έναν όρο που είχε επινοήσει προηγουμένως ο Pittendrigh: τον όρο της “τελεονομίας”. Πρόκειται για την αντικατάσταση του κλασικού αριστοτελικού όρου της τελεολογίας, δηλαδή ότι η ανάπτυξη των έμβιων όντων γίνεται με κάποιο σκοπό, από αυτόν της τελεονομίας, που θέλει να σηματοδοτήσει το γεγονός ότι ο σκοπός δεν εμπεριέχει προθετικότητα. Ο Pittendrigh αναφερόταν στην *διαδικασία αναζήτησης σκοπού χωρίς προθετικότητα* (*non purposeful end-seeking process*) για να προσδιορίσει ένα τελεονομικό μηχανισμό, σε αντίθεση με τη *διαδικασία αναζήτησης σκοπού με προθετικότητα* (*purposeful end-seeking process*) ενός τελεολογικού μηχανισμού.

Η δεύτερη προσέγγιση που ο Mayr πιστεύει ότι χαρακτηρίζει την προβληματική της βιολογίας, είναι αυτή της εξελικτικής βιολογίας. Η εξελικτική βιολογία δεν ενδιαφέρεται για το πώς λειτουργούν τα έμβια όντα, αλλά γιατί είναι αυτά που είναι, ώστε να λειτουργούν με τον συγκεκριμένο τρόπο, όπου το γιατί εκλαμβάνεται όχι με τη φιναλιστική σημασία “με ποιο σκοπό;” αλλά με τη σημασία του “πώς έγινε, πώς συνέβηκαν τα πράγματα”, (στα αγγλικά ταιριάζει μάλλον το “*how come*” παρά το “*why*”). Συνεπώς πρόκειται για την ιστορική εκδοχή της βιολο-

γίας και ο Mayr ξαναεπανέρχεται στην κλασική νεο-δαρβινική θεωρία: στις μεταλλάξεις, στη φυσική επιλογή. Η εξέλιξη είναι αυτή που δημιουργεί τα έμβια όντα με τέτοιο τρόπο, ώστε να φαίνεται ότι ακολουθείται μια σκοπιμότητα, που όμως δεν είναι στην ουσία πραγματική, αφού αυτά λειτουργούν δια μέσου των προγραμμάτων τους.

Αυτά λοιπόν είναι σε πολύ αδρές γραμμές τα θεμέλια ενός πολύ καλά επεξεργασμένου Παραδείγματος, που διδάσκεται ευρέως, το οποίο γνώρισε ραγδαία ανάπτυξη και το οποίο ακόμη και σήμερα ενισχύεται με εντυπωσιακό τρόπο. Ωστόσο, εδώ και κάποιο διάστημα, παρακολουθούμε μια συστηματική αποδυνάμωση αυτού του Παραδείγματος. Πώς ερμηνεύεται αυτό το παράδοξο;

Αποκαλύφτηκε κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα χρόνων ότι η εκμετάλλευση των σκέψεων αυτών που συνιστούν αυτό το πλαίσιο ήταν πολύ γόνιμη και ότι συνετέλεσε στην εντυπωσιακή ανάπτυξη των πειραματικών ευρημάτων, παρά τις εννοιολογικές αδυναμίες που αυτές έχουν και στις οποίες πρόκειται να επανέλθουμε. Αυτή η εκμετάλλευση αποκορυφώθηκε με το πρόγραμμα του προσδιορισμού της αλληλουχίας του Ανθρώπινου γονιδιώματος, αναφορικά με το οποίο ορισμένοι μας εξήγησαν ότι αφού τα πάντα είναι εγγεγραμμένα στο γενετικό πρόγραμμα, αρκεί να αποκρυπτογραφηθεί το πρόγραμμα για να κατανοήσουμε στο σύνολο της τη φύση ενός έμβιου όντος, είτε πρόκειται για την *Escherichia coli* είτε πρόκειται για τον Άνθρωπο είτε για οποιοδήποτε άλλον οργανισμό. Από τις απόψεις αυτές εκπορεύεται η ιδέα ότι, όπως με τον κατάλογο ενός υπολογιστή, η αποκωδικοποίηση των αλληλουχιών του ανθρώπινου γονιδιώματος θα μας οδηγήσει στο να ανακαλύψουμε τη λογική της φύσης της ανθρώπινης οργάνωσης.

Αυτή η υπερβολική χρήση του Παραδείγματος είχε ως αποτέλεσμα να έρθουν στο φως οι αδυναμίες του, οπότε άρχισε να κλονίζεται σοβαρά και η ιδέα της “παντοκρατορίας των γονιδίων”. Η ιδέα αυτή, σύμφωνα με την οποία η συνολική ανάπτυξη και λειτουργία των ζώντων οργανισμών ή τα πιο θεμελιώδη μέρη της καθορίζονται από ένα γενετικό πρόγραμμα, τείνει τώρα σιγά σιγά να αντικατασταθεί από ένα πιο πολύπλοκο μοντέλο, που θεμελιώνεται στις αντιλήψεις της αλληλεπίδρασης, των αμοιβαίων σχέσεων ανάμεσα στη γενετική, τον κεντρικό ρόλο της οποίας δεν μπορεί κανείς να αρνηθεί, και στην επιγενετική, η σημασία της οποίας ανακαλύπτεται προοδευτικά. Αυτή η διολίσθηση, συνιστά μια ένδειξη για την αλλαγή του Παραδείγματος; Ας υπενθυμίσουμε ότι σύμφωνα με το περίφημο βιβλίο του Τόμας Κουν, *Η δομή των επιστημονικών επαναστάσεων*, με τον όρο παράδειγμα υπονοούμε ένα είδος μεταθεωρίας, ένα πλαίσιο σκέψης, στο εσωτερικό του οποίου έχει επιτευχθεί μια συναίνεση για τον καθορισμό των πιο εύστοχων

ερωτημάτων, αυτών από τα οποία θα εξαρτηθούν τα πειράματα που θα υλοποιηθούν και τα οποία χαρακτηρίζουν την “κανονική” επιστήμη, το οποίο πλαίσιο σκέψης θα διαρκέσει μέχρι τη στιγμή που θα επέλθει μια αλλαγή, που δεν συνιστά μόνο κάτι περισσότερο από μια νέα θεωρία, αλλά μια αλλαγή σε όλη την προοπτική του πλαισίου.

Τον Μάρτιο του 1997 δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Nature Biotechnology* ένα άρθρο, υπογεγραμμένο από ένα καθηγητή της κυτταρικής και μοριακής βιολογίας από το Μπέρκλεϋ, τον Richard Strohman (1997). Στο συγκεκριμένο άρθρο, που προκάλεσε μεγάλο θόρυβο, ο Strohman ανέλυε όπως φανερώνει και ο τίτλος του: *Επιγένεση και πολυπλοκότητα. Η έλευση της Κουνικής επανάστασης στη Βιολογία (Epigenesis and complexity. The coming Kuhnian revolution in biology)*, την Κουνική επανάσταση που λαμβάνει χώρα κατά την άποψη του στον χώρο της βιολογίας. Για τον Strohman, οι συνιστώσες του αναδυόμενου Παραδείγματος είναι “η επιγένεση και η πολυπλοκότητα”, οι δύο έννοιες του υπότιτλου του άρθρου, στις οποίες, μέσα στο κείμενο του άρθρου, προσθέτει και μία τρίτη συνιστώσα, αυτή της αυτοοργάνωσης. Περιληπτικά, η κύρια ιδέα του άρθρου είναι η εξής: “*Η εποχή του Watson και του Crick που άρχισε ως μια θεωρία και ως ένα Παράδειγμα του γονιδίου, προσδιορισμένου με ακρίβεια και σαφήνεια, έχει εξελιχθεί στη συνέχεια κατά λανθασμένο τρόπο, που επέτρεψε την ανάσταση μιας ουσιαστικά μοριακής μορφής γενετικού ντετερμινισμού*”. Για να στηρίξει την άποψη του ο Strohman αναφέρεται σε ορισμένα λάθη τα οποία προέκυψαν κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα χρόνων, που τα αποκαλεί επιστημολογικά ή θεωρητικά, και τα οποία μόλις τώρα αρχίζουν να γίνονται φανερά, χάρη κυρίως στις ανακαλύψεις που το ίδιο το κυρίαρχο Παράδειγμα επέτρεψε να επιτευχθούν, οι οποίες συμβάλλουν, όπως συχνά συμβαίνει, στην επίσπευση της αναθεώρησής του.

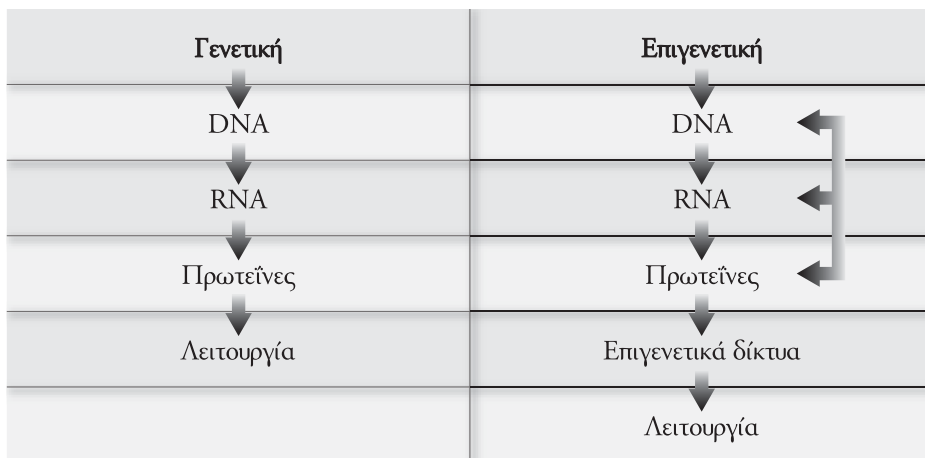
Ο Strohman εστιάζει με επιμονή την προσοχή του σε δύο κύρια λάθη. Το πρώτο λάθος πηγάζει από το γεγονός ότι οι ανακαλύψεις που οδήγησαν στην εποχή του Watson και του Crick, περιορίστηκαν αποκλειστικά στον αυτοδιπλασιασμό του DNA, στον γενετικό κώδικα και στον μηχανισμό της σύνθεσης των πρωτεϊνών. Αυτό το λάθος βέβαια είχε και τα καλά του, αφού η βιολογία υποχρεώθηκε κατ’ αυτόν τον τρόπο να ασχοληθεί με τα πιο δύσκολα ερωτήματα του χώρου της. Θυμούμαι ότι όταν ήμουν φοιτητής η διδασκαλία της βιολογίας διεξαγόταν με τέτοιο τρόπο ώστε να κατανοούμε όλα τα άλλα, εκτός από τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Και επρόκειτο όντως για το σημείο εκείνο ... εκτός φυσικά και από το υπόστρωμα του γενετικού υλικού, που ήταν εντελώς άγνωστο! Οι ραγδαίες εξελίξεις των ανακαλύψεων που θεμελίωσαν τη μοριακή βιολογία έδωσαν απαντή-

σεις σε μια σειρά σημαντικών προβλημάτων που αφορούσαν στο υπόστρωμα του γενετικού υλικού, στον μηχανισμό σύνθεσης των πρωτεϊνών με όλα τα ενδιάμεσα στάδια, κ.λπ.....Το θεωρητικό ή επιστημολογικό λάθος βρίσκεται στην αξίωση ότι μπορεί να ερμηνευθεί το σύνολο των λειτουργιών του κυττάρου από αυτό το σώμα των νέων γνώσεων. Αυτή η αυθαίρετη επέκταση οδήγησε σε λανθασμένες προσεγγίσεις. Από αυτή την επέκταση πηγάζει η θεώρηση που έχει κυριαρχήσει στις μέρες μας ότι “τα πάντα καθορίζονται γενετικά”, ενώ μας είναι πλέον γνωστό ότι η αντίληψη αυτή ανασκευάζεται μέσα από τις πολύπλοκες αναπαραστάσεις που ενσωματώνουν τους επιγενετικούς μηχανισμούς για τη λειτουργία των έμβιων όντων και για την εμβρυϊκή τους ανάπτυξη.

Στη βάση αυτών των αρχικών ανακαλύψεων στηρίχθηκαν πολλά “δόγματα”. Αυτά συνέβαλαν στο να σφυρηλατηθεί το κυρίαρχο Παράδειγμα, αν και, για ορισμένα από αυτά, η αξία τους και η γενίκευσή τους, διαψεύστηκε από τα δεδομένα. Το πρώτο δόγμα ανάμεσα σε αυτά, που αποκαλείται απλά “κεντρικό δόγμα της μοριακής βιολογίας”, είναι αυτό που αντιστοιχεί στο σχήμα που υπαγορεύτηκε από τη μελέτη της *Escherichia coli*: “ένα γονίδιο > ένα ένζυμο > μία λειτουργία ή μία ιδιότητα του οργανισμού”. Είναι γνωστό ήδη από καιρό ότι το δόγμα αυτό δεν ισχύει στην περίπτωση των ευκαρυωτικών κυττάρων όπου: πολλά γονίδια μπορούν να συμβάλλουν στην έκφραση μιας ιδιότητας, ενός χαρακτηριστικού, ενώ ένα και μοναδικό γονίδιο μπορεί να συμβάλλει στην έκφραση πολλών ιδιοτήτων.

Μια άλλη σημαντική ιδέα, η οποία τώρα πλέον ξέρουμε ότι δεν ισχύει παρά μόνο σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις, όπως αυτές που της επέτρεψαν να διαμορφωθεί, αφορά στην τρισδιάστατη δομή των πρωτεϊνών, από την οποία εξαρτώνται οι λειτουργίες τους και φυσικά η ενζυμική τους δραστηριότητα. Για μεγάλο διάστημα πιστέψαμε ότι για την αναδίπλωση της πρωτεΐνης στον χώρο υπάρχει μία μόνο και μοναδική σταθερή διάταξη, η οποία καθορίζεται μονοσήμαντα, από την μονοδιάστατη δομή της, δηλαδή την γραμμική αλληλουχία των αμινοξέων, η οποία φυσικά κωδικοποιείται από την αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του DNA.

Τέλος, υπάρχει ένα τρίτο δόγμα, λίγο πιο δυσνόητο, αποδεκτό χωρίς συζητήσεις ακόμη και σήμερα: η σύγχυση, ανάμεσα στην κωδικοποίηση και στον προγραμματισμό, που διατύπωσε ρητά ο Mayr και για το οποίο η συζήτηση απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το δόγμα αυτό κατέληξε σε ένα σχήμα που αντιπροσωπεύει πλήθος από πληροφορίες μονής κατεύθυνσης, από τα DNA προς τα RNA και προς τις πρωτεΐνες, οι οποίες είναι άμεσα υπεύθυνες για τις βιολογικές λειτουργίες.

**Εικόνα 1**

Σε αυτή την εικόνα μπορούμε να αντιτάξουμε μια σχηματική παράσταση των επιγενετικών φαινομένων (εικόνα 1). Στο πλήθος αυτών των πληροφοριών υπάρχουν ορισμένοι κύκλοι: ορισμένες πρωτεΐνες καθορίζουν την ενεργειακή κατάσταση (όχι τη δομή αλλά την ενεργειακή κατάσταση) των DNA. Ανάμεσα στις πρωτεΐνες και στις λειτουργίες οφείλουμε να δείξουμε τα δίκτυα εκείνα στα οποία η λειτουργία δεν είναι το αποτέλεσμα μιας και μοναδικής πρωτεΐνης αλλά της αλληλεπίδρασης πολλών πρωτεϊνών. Τέλος, οφείλουμε να δείξουμε ότι αυτά τα επιγενετικά δίκτυα έχουν τα ίδια μια παλίνδρομη αλληλορύθμιση με την ενεργειακή κατάσταση των DNA και των RNA

Εν γένει, ένα νέο Παράδειγμα έρχεται στο προσκήνιο, το οποίο ανανεώνει το ενδιαφέρον μας για τα μόρια που είναι φορείς μιας πληροφορίας, η οποία δεν ανάγεται κατ' αποκλειστικότητα μόνο στην πληροφορία που βρίσκεται στη δομή των DNA. Το γεγονός αυτό συνοδεύεται από μια μετατόπιση στο κέντρο του ενδιαφέροντος, από την ιδέα της “παντοκρατορίας των γονιδίων” —όπου όλα τελικά μπορούν να αναχθούν στην πηγή της πληροφορίας, δηλαδή στα DNA— προς μια ανάλυση εν μέρει πιο πολύπλοκη, που υπαγορεύει, στην κάθε φάση, να συγκροτηθούν παλίνδρομοι αλληλορυθμιστικοί κύκλοι και να μελετηθεί η δομή αυτών των δικτύων που αλληλοαντιδρούν. Τέλος, για να αναπαρασταθεί αυτή η νέα κατάσταση των πραγμάτων, είναι πιο κατάλληλη η χρήση των ποσοτικών και ημιοποσοτικών φορμαλισμών, των δυναμικών συστημάτων και των δικτύων των αυτομάτων, παρά η σχετικά απλή εικόνα ενός προγράμματος του υπολογιστή.

Οι απροσδόκητες ανακαλύψεις που οδηγούν στις νέες ερευνητικές κατευθύνσεις, έχουν υλοποιηθεί χάρη στις τεχνικές της μοριακής γενετικής, όπως είναι αυτή

της παραγωγής διαγονιδιακών οργανισμών και της κατευθυνόμενης αδρανοποίησης (*knock out*) ορισμένων γονιδίων, που φαίνεται ότι είναι απαραίτητες σήμερα για την μελέτη της επιγένεσης. Πολλές από αυτές τις εκπλήξεις προήλθαν αφενός από τα πρώτα ευρήματα από την ανάλυση των γονιδιωμάτων των οργανισμών, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως πειραματικά και εργαστηριακά μοντέλα, αφετέρου από την ανακάλυψη κάποιων εξαιρετικών δεδομένων, που γενικώς μέσα στο κυρίαρχο βιολογικό Παράδειγμα είχαν θεωρηθεί ως “απίθανα να συμβούν”.

Από την ανάλυση των γονιδιωμάτων, μπορούμε ήδη να διαπιστώσουμε ότι τα DNA των οποίων οι αλληλουχίες έχουν αποκρυπτογραφηθεί, διαθέτουν τρεις ιδιότητες: της πλειοτροπίας, του πλεονασμού και της πολυπλοκότητας. Με τον όρο πλειοτροπία υπονοείται ότι ένα και το αυτό γονίδιο εκτελεί στους διαφορετικούς οργανισμούς και στα διαφορετικά στάδια της ανάπτυξής τους διαφορετικές λειτουργίες. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA-1 που προδιαθέτουν τον οργανισμό των γυναικών να δημιουργήσει ορισμένες μορφές καρκίνου του στήθους, ενώ στους ποντικούς προκαλούν ανωμαλίες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (Kinzler and Vogelstein 1996). Όσον αφορά την ιδιότητα του πλεονασμού, αυτή έχει σχέση καταρχάς με τις επαναληπτικές αλληλουχίες του DNA, των οποίων η ύπαρξη έχει ήδη περιγραφεί από τη δεκαετία του 1970 και οι οποίες, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν κωδικοποιούν κάποιο προϊόν, των οποίων όμως οι λειτουργίες, εάν όντως έχουν λειτουργίες, είναι ακόμη εντελώς άγνωστες. Αλλά ο πλεονασμός στον οποίο αναφερόμαστε σήμερα εκδηλώνεται με το φαινόμενο είτε της επανάληψης γονιδίων που κωδικοποιούν, είτε τμημάτων των γονιδιωμάτων, είτε και ολόκληρων γονιδιωμάτων, μέσα στην κλίμακα της μακρο-εξέλιξης: το γονιδίωμα των θηλαστικών, θα μπορούσε να είχε δημιουργηθεί από τους διπλασιασμούς, από τις παραλλαγές, πάνω στη βάση ενός γονιδιώματος παρόμοιου με αυτό των διάφορων ειδών της μύγας και των σκουληκιών (Miklos and Rubin 1996).

Επιπλέον, ορισμένες φορές, παρατηρούνται μη αναμενόμενα φαινόμενα λειτουργικού πλεονασμού, όπως: η πλήρης αδρανοποίηση ενός γονιδίου που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη, η οποία κατά τα φαινόμενα παίζει βασικό ρόλο στην ρύθμιση μιας λειτουργίας ή μιας μεταβολικής οδού, να μην έχει ως συνέπεια διάφορες ορατές κυτταρικές δυσλειτουργίες, σαν να έχει αναπληρωθεί η ανεπάρκεια που θα επρόκειτο να εμφανιστεί από την ενεργό δράση άλλων γονιδίων ή από αυτή των επιγενετικών φαινομένων. Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαιτέρως φανερό στην περίπτωση των πρωτεϊνών που ενέχονται σε μια διαδικασία που την ονομάζουμε “μεταβίβαση του μηνύματος” (*transduction du signal*) από τους υποδοχείς της μεμβράνης, η μελέτη των οποίων αποτελεί ένα κεφάλαιο της κυτταρικής βιολογίας

που τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί σημαντικά (Lichstein and Atlan 1990, Bray et al 1993, Falke et al 1997, Artavanis, et al 1995, Rutherford and Lindquist 1998). Τέλος, κατά κάποιο πιο γενικευμένο τρόπο, φαίνεται ότι η σχέση ανάμεσα στη δομή ενός γονιδιώματος και στη γονιδιακή ρύθμιση είναι λειτουργικά εξόχως πιο πολύπλοκη από αυτή που αρχικά είχαμε υπολογίσει (Miklos and Rubin 1996).

Στο κεφάλαιο που περιλαμβάνει τις νέες ανακαλύψεις και όλα όσα πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια, τα οποία σύμφωνα με το κυρίαρχο βιολογικό Παράδειγμα δεν θα ήταν δυνατόν να επιτευχθούν, θα αναφερθώ αρχικά στην ανακάλυψη των πριόνς και στα φαινόμενα που εξαρτώνται από τα πριόνς (*prion-like*). Πρόκειται για τα φαινόμενα εκείνα τα οποία συνιστούν τα νέα παραδείγματα της επιγενετικής κληρονομικότητας που καθορίζεται από τις τρισδιάστατες δομές των πρωτεϊνών, οι οποίες δεν ανάγονται στη δομή των DNA και των RNA (Wickner 1994, Coustou et al 1997). Θα μιλήσω επίσης και για την κλωνοποίηση των οργανισμών μέσω της μεταφοράς των πυρήνων, η οποία επιτρέπει να διαφανεί κατά τον “επαναπρογραμματισμό” του γονιδιώματος ενός ήδη διαφοροποιημένου κυττάρου ο ρόλος των μητρικής προέλευσης κυτταροπλασματικών παραγόντων (Konno 1997). Θα επανέλθω αργότερα στο συγκεκριμένο το θέμα.

Το δεύτερο θεωρητικό λάθος αντιστοιχεί στη δεύτερη προσέγγιση της βιολογίας από τον Mayr. Αφορά στη θεωρία της Εξέλιξης και στο δεδομένο ότι χάρη, ή εξαιτίας, της ευρείας χρήσης του όρου του γενετικού προγράμματος, η αναπτυξιακή βιολογία, δηλαδή η εμβρυολογία, είχε πρακτικά αποκοπεί για πολλές δεκάδες χρόνια από τη συνθετική θεωρία της Εξέλιξης. Και σε αυτόν τον τομέα, η μελέτη των μοριακών μηχανισμών και της αναπτυξιακής γενετικής έχουν συμβάλει πρόσφατα στο να τροποποιηθούν βαθιά οι επικρατούσες αντιλήψεις για την συνεχή συσσώρευση μικρών γενετικών παραλλαγών στους μηχανισμούς της Εξέλιξης. Οι συνεργατικές επιδράσεις των διαφορετικών μεταλλάξεων, που τροποποιούν την αναπτυξιακή πορεία, επεμβαίνοντας στους μηχανισμούς της σταθεροποίησης και της πιστότητας της μεταβίβασης των σημάτων της ενδοκυτταρικής επικοινωνίας μέσα στους εμβρυϊκούς ιστούς κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης (Artavanis et al 1995), προσφέρουν ένα μοριακό υπόστρωμα για την επαναφορά των ξεχασμένων διαισθήσεων του Richard Goldsmith για τα “γεμάτα ελπίδα τέρατα”, οι οποίες φυσικά δεν είχαν γίνει αποδεκτές στο πλαίσιο του παλαιού Παραδείγματος. Εξάλλου, οι θεωρίες που διαμορφώθηκαν στο χώρο της παλαιοντολογίας, οι οποίες δέχονται ότι η μακρο-εξέλιξη είναι αποτέλεσμα ασυνεχών αλμάτων (Eldredge 1995) που χωρίζουν μεγάλες περιόδους σταθερότητας, ενισχύονται εμφανώς από την ανακάλυψη αυτών των μηχανισμών, οι οποίοι μπορούν να

προκαλέσουν παραλλαγές που θα επηρεάσουν το σύνολο των διαδικασιών της διαφοροποίησης, αφού δημιουργούν νέα σχέδια για την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Artavanis, S., Tsakonas, Matsuno K., and Fortini, M., E., (1995), Notch Signaling, *Science* 268, 225-232
- Bray, D., Bourret R., B., and Simon M., I., (1993), Computer simulation of the phosphorylation cascade controlling bacterial chemotaxis, *Mol. Biol. Cell*, 5, 469-482
- Coustou, V., Deleu, C., Saupe S., and Begueret, J., (1997), The protein product of the het-s heterocaryon incompatibility gene of the fungus *Podospora anserina* behaves as a prion analog, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 9773-9778
- Cubas, P., Vincent C., and Coen, E., (1999), An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry, *Nature* 401, 157-161
- Eldredge, N. (1995), *Reinventing Darwin*, New York, J. Wiley and Sons
- Falke, J., J., Bass, R., B., Butler, S., L., Chervitz S., A., and Danielson M., A., (1997), The two-component signaling pathway of bacterial chemotaxis: a molecular view of signal transduction by receptors, kinases and adaptation enzymes, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 13, 457-512
- Galen, (1991), *On the Natural Faculties*, Harvard Univ. Press: Cambridge Massachusetts
- Harvey, W., (1981), *Disputations touching the generation of animals*, London: Blackwell Scientific Publications
- Hertwig, O., (1894), *The Biological Problem of Today: preformation or epigenesis?*, New York: Macmillan
- Holliday, R., (1979), A new theory of carcinogenesis, *Br. J. Cancer* 40, 513-522
- Jablonka, E. and Lamb. M. J., (1995), *Epigenetic Inheritance and Evolution. The Lamarckian Dimension*, Oxford Univ. Press
- Jablonka, E., and Lamb, M., J., (2002), The changing concept of Epigenetics, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 981, 82-96
- Jones, P., A., and Laird, P., W., (1999), Cancer epigenetics comes of age, *Nature Genetics*, 21, 163-167
- Kinzler, K., W., and Vogelstein, B., (1996), What's mice got to do with this? *Nature*, 382, 672

- Kono, T., (1997), Nuclear transfer and reprogramming, *Reviews of Reproduction*, 2, 74-80
- Lichstein, D., and Atlan H., (1990), The cellular state: the way to regain specificity and diversity in hormone action, *J. Theor. Biol.*, 145, 287-294
- Mayr, E., (1961), Cause and effect in biology, *Science*, 134, 1501-1506
- Miklos, G., L., G., and Rubin, G., M., (1996), The Role of the Genome Project in Determining Gene Function: insights from Model Organisms, *Cell*, 86, 521-529
- Pinto-Correia, (1997), *The ovary of eve-egg and sperm and proformationism*, Univ. of Chicago Press
- Rutherford S., L., Lindquist S., (1998), Hsp90 as a capacitor for morphological evolution *Nature*, 396, 336-342.
- Shapiro, J., (2002), Genome, organization and reorganization, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 981, 111-134
- Strohman, R., C., (1997), Epigenesis and complexity. The coming Kuhnian revolution in biology, *Nature Biotechnology*, 15, 194-200
- Van Speybroeck, L., (2002), From epigenesis to epigenetics, *Ann. N.Y. Aca. Sci.*, 981, 61-81
- Wickner R., B., (1994), (URE3) as an Altered URE2 Protein: Evidence for a Prion Analog in *Saccharomyces cerevisiae*, *Science*, 264, 566-569
- Wolff, C.F., (1896), *Theoria Generationis*, Engelman
- Ατλαν, Α., (2003), *Το τέλος της Παντοκρατορίας των γονιδίων*, Εκδόσεις Leaders books, Αθήνα