

Βιοπληροφορική, συστημική βιολογία και εξατομικευμένη θεραπεία

Φραγκίσκος Κολίσης

*Καθηγητής Βιοτεχνολογίας,
Σχολή Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ,
Διευθυντής Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών
και Βιοτεχνολογίας, ΕΙΕ*

Tο ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει περίπου 3 δις ζευγάρια βάσεων (A, T, C, G) που βρίσκονται στα 23 ζευγάρια χρωματοσωμάτων στον πυρήνα του κυττάρου. Κάθε χρωματόσωμα περιέχει εκατοντάδες έως και χιλιάδες γονιδίων που μεταφέρουν τις οδηγίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Το ανθρώπινο γονιδίωμα υπολογίζεται ότι έχει 30.000-40.000 γονίδια. Χαρτογράφηση είναι ο ακριβής προσδιορισμός της θέσης του κάθε γονιδίου στο χρωματόσωμα και ο καθορισμός αλληλουχίας είναι ο προσδιορισμός της ακριβούς σειράς των βάσεων. Στις 23 Απριλίου του 2003 ανακοινώθηκε η τελική έκδοση για το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος, στην οποία το κοινό έχει ελεύθερη πρόσβαση και παρέχει πληροφορίες απαραίτητες για την έρευνα (καλύπτεται το 99% του γενώματος, υπάρχουν λιγότερα από 400 κενά και έχει ακρίβεια 1 λάθος ανά 10.000 βάσεις).

Στην ανατολή λοιπόν της μεταγονιδιωματικής εποχής, όπως αυτή χαρακτηρίζεται μετά τη χαρτογράφηση ολόκληρου του ανθρώπινου γονότυπου (όπως

και εκείνης τουλάχιστον άλλων 20 οργανισμών), το επίκεντρο της βιολογικής έρευνας μετατοπίζεται σταδιακά από την ποιοτική ανάλυση των βιολογικών μηχανισμών στον ποσοτικό προσδιορισμό όσον αφορά:

- τα επίπεδα έκφρασης του γονότυπου ενός οργανισμού
- τον τρόπο με τον οποίο αυτή η έκφραση ρυθμίζεται
- τις συνέπειες των παραπάνω ενεργειών στο επίπεδο της πρωτεϊνικής έκφρασης και
- τους τρόπους με τους οποίους οι πρωτεΐνες δρουν ταυτόχρονα ή συνεργατικά σε διαφορετικά βιοχημικά μονοπάτια, τα οποία δύναται να οριστούν ως λειτουργικά δίκτυα που συντηρούν και αναπτύσσουν βιολογικές πληροφορίες.

Μεγάλες βιολογικές βάσεις δεδομένων έχουν δημιουργηθεί, οι οποίες ήδη λειτουργούν και είναι προσβάσιμες μέσω του διαδικτύου, για την αποθήκευση του τεράστιου όγκου των σχετικών με τα διαφορετικά επίπεδα της βιολογικής έρευνας πληροφοριών. Μερικές από αυτές τις βάσεις δεδομένων είναι οι εξής:

- MIAME-ArrayXpress του Ευρωπαϊκού Ινστιτούτου Βιοπληροφορικής (EBI/EMBO).
- Gene Expression Omnibus του NCBI, που αφορά στην έκφραση γονιδιακών πληροφοριών.
- LocusLink, που αφορά την εύστοχη χαρτογράφηση της γονιδιακής αλληλουχίας ενός οργανισμού, στο αντίστοιχο τοπικό χρωμόσωμα.
- UCSF, που αφορά την ανάλυση της διάρθρωσης των γονιδιακών αλληλουχιών.
- SWISSPROT, που αφορά τις πληροφορίες της πρωτεομικής.
- BRENDA, που αφορά τις ιδιότητες της κινητικής των ενζύμων των αντίστοιχων πρωτεϊνών.
- KEGG, που αφορά την ορθή αποτύπωση και λειτουργική αντιστοίχιση των γονιδίων σε ξεχωριστά βιοχημικά μονοπάτια.
- QUICKGo και AmiGo, που αφορούν τη δημιουργία λειτουργικών γονιδιακών οντολογιών σύμφωνα με τις οποίες τα γονίδια κατηγοριοποιούνται σε ομάδες βάση των βιολογικών τους δράσεων.

Στη βιολογική έρευνα έχει γίνει το πέρασμα από τη γενετική στη γενωμική και γενικότερα στην εποχή των -omics (-ομικη), δηλαδή χρησιμοποιούνται πλέον οι όροι γενωμική αντί της γενετικής, πρωτεομική αντί της πρωτεϊνικής, μεταβολομική αντί της μεταβολικής. Με άλλα λόγια το αντικείμενο μελέτης πλέον είναι η ταυτόχρονη μελέτη όλων των γονιδίων, όλων των πρωτεϊνών και όλων των μεταβολικών του κάθε συστήματος. Ακόμη η έρευνα στηρίζεται πλέον σε έννοιες όπως:

Τα κύτταρα κάθε τύπου στο σώμα περιέχουν στον πυρήνα τους DNA και η διαφοροποίηση σε κάθε τύπο κυττάρου, που θα δώσει, π.χ., μυϊκό ιστό ή ένα όργανο όπως το συκώτι, προέρχεται από γονίδια που εκφράζονται, είναι «ON». Αυτά που εκφράζονται σε κάποιο μικρότερο βαθμό ή δεν εκφράζονται καθόλου είναι «OFF».

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια, οι επιστήμονες εφάρμοζαν τεχνικές όπως κλωνοποίηση, μετάλλαξη, αλληλουχία, χαρτογράφηση κ.ά., σε ένα ή μερικά γονίδια. Στις μέρες μας απαιτείται η ταυτόχρονη μελέτη όλων ή τουλάχιστον πολλών γονιδίων σε ένα μόνο πείραμα. Η μελέτη των κυττάρων και των οργανισμών πρέπει να γίνεται «ολιστικά». Η βιολογία περνά από την αναγωγική στη στοχαστική περίοδο.

Η ποσοτικοποιημένη μελέτη των βιοδιεργασιών ως ολοκληρωμένων συστημάτων κι όχι ως μεμονωμένων τμημάτων συνιστά το μέλλον της βιολογίας στον 21ο αιώνα. Το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος έχει χαρτογραφήσει το σύνολο σχεδόν των γονιδίων που περιέχονται στο ανθρώπινο DNA και αποτελεί τη βάση για τη συσχέτισή τους με την πρωτεϊνοσύνθεση, τη μεταβολική ρύθμιση και τις φυσιολογικές λειτουργίες στον άνθρωπο. Έως τώρα, η πρόοδος για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα συγκεκριμένα αυτά μέρη αλληλεπιδρούν μεταξύ τους ώστε να διαμορφώνουν συστήματα που εκτελούν πολύπλοκες βιολογικές λειτουργίες, ακολουθεί έναν αργό ρυθμό. Η πολυεπίπεδη θεώρηση ενός συστήματος, είναι απαραίτητη για την κατανόηση της δυναμικής πολυπλοκότητας που υποκρύπτει η φυσιολογία των κανονικών και των παθολογικών καταστάσεων.

Η εντυπωσιακή ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας έχει οδηγήσει στη δημιουργία μιας ολοκληρωμένης αποτύπωσης της χαρτογράφησης των λειτουργιών της ζωής. Η επόμενη πρόκληση που αναδύεται είναι η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αναρίθμητων υποκυτταρικών συστατικών. Η γνώση του Ανθρώπινου Γονιδιώματος και η πρόσφατη πρόοδος στα πεδία της Πρωτεομικής, η γνώση δηλαδή της λειτουργικής συμπεριφοράς και της δομής όλων των πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε ένα υπό μελέτη σύστημα, της ανάλυσης των μεταβολικών δικτύων (μεταβολομική) και στην τεχνολογία των μικροσυστοιχιών του DNA (γενωμική), η γνώση του πόσο και ποια γονίδια υπέρ- ή υπό- εκφράζονται αναδεικνύουν την αναγκαιότητα της συστημικής ενσωμάτωσης των δεδομένων των πειραμάτων και της θεωρίας, ώστε να αποκωδικοποιηθεί η λειτουργία της ζωής. Στη βιολογία συστημάτων, επιστημονικά πεδία που δεν συνδέονται μεταξύ τους, όπως η χημεία, η βιοχημεία, η μοριακή βιολογία, η κυτταρική φυσιολογία και η λειτουργία των πολυκυτταρικών οργανισμών, ενοποιούνται μέσω υπολογιστικών πρότυπων, μοντέλων, σύμφωνα με τις αρχές της εφαρμοσμένης μηχανικής.

Στόχο της συστημικής ή βιολογίας συστημάτων αποτελεί η ακριβής πρόβλεψη και ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς των βιολογικών συστημάτων. Το παραπάνω προαπαιτεί την ικανότητα της περιγραφής όλων των αποκρίσεων των στοιχείων που ορίζει το σύστημα χρησιμοποιώντας:

1. Συστημικές, γενετικές και περιβαλλοντικές διαταραχές ενός πρότυπου συστήματος.
2. Την ακριβή παρακολούθηση όλων των αποκρίσεων που συνεπάγονται οι παραπάνω διαταραχές σε επίπεδο γονιδιακό, πρωτεϊνικό, πληροφοριακό για τα διάφορα προκύπτοντα μονοπάτια καθώς και φαινοτυπικό.
3. Την ενσωμάτωση αυτών των μετρήσεων σε μια δυναμική δομή πληροφοριών.
4. Τη διατύπωση και τον επαναληπτικό έλεγχο των μαθηματικών μοντέλων που περιγράφουν το σύστημα, με τον αντίστοιχο τρόπο που ένας μηχανολόγος σχεδιάζει και ελέγχει ένα πολύπλοκο κύκλωμα, επιτρέποντας τελικά τη χρήση αυτών των πρότυπων μοντέλων στην πρόβλεψη των

αποτελεσμάτων κάποιων διαφορετικών διαταραχών. Η παραπάνω στρατηγική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην υπόθεση και τη διαπίστωση αποτελεί ένα καίριο χαρακτηριστικό της βιολογίας των συστημάτων.

Οι πρόσφατες εξελίξεις άνοιξαν τους ορίζοντες σε νέους προβληματισμούς αναφορικά με τη μοναδικότητα των γονιδίων να ελέγχουν τα κληρονομικά χαρακτηριστικά. Όπως αναφέρθηκε επανειλημμένα, τα γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος βρέθηκαν να είναι περίπου 30.000-40.000, όχι και πολύ περισσότερα από τα γονίδια μιας μύγας, της δροσόφιλας, κι όμως αναφερόμαστε σε διαφορές ανάμεσα στο τελειότερο ίσως ον του πλανήτη και σε μια μύγα. Να σημειωθεί ότι τα γονίδια του πεύκου υπολογίζονται σε 100.000. Δεν μπορούμε πλέον να μιλούμε για την ευθύνη ενός ή μερικών γονιδίων για την εμφάνιση κάποιων χαρακτηριστικών, αλλά για τη δυναμική συνεργασία δεκάδων ή εκατοντάδων από αυτά, ακόμη τη γνώση του πόσα από αυτά υπέρ-εκφράζονται πόσα υπό- εκφράζονται και σε ποιο βαθμό.

Οι πληροφορίες λοιπόν που προκύπτουν από το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος δίνουν ελπίδες σχετικά με την αντιμετώπιση πολλών ασθενειών. Νέοι φιλόδοξοι στόχοι προσδιορίζονται, όπως αυτοί της εξατομικευμένης θεραπείας, της θεραπείας δηλαδή που θα στηρίζεται στη γνώση του γονιδιώματος του ασθενή και όχι σε εμπειρικές προσεγγίσεις, και της φαρμακογενωμικής, του σχεδιασμού δηλαδή φαρμάκων ή κατάλληλων δοσολογιών ειδικά για τον συγκεκριμένο ασθενή στηριζόμενοι στη γνώση του γονιδιώματός του. Ακόμη τα Σύγχρονα Διαγνωστικά Εργαλεία οδηγούν στη δυνατότητα προσυμπτωματικών ελέγχων με προφανή ευεργετήματα λόγω της πρώιμης διάγνωσης όσον αφορά τον ασθενή.