

Εισαγωγή στη σκοτεινή ύλη του γονιδιώματος

Φανταστείτε το χειρόγραφο ενός θεατρικού έργου ή τους διαλόγους μιας κινηματογραφικής ταινίας. Θα μπορούσαμε να τα διαβάσουμε απλώς ως κείμενα, όπως ακριβώς θα κάναμε και με ένα βιβλίο. Όμως, η δύναμη τέτοιων κειμένων αυξάνει ασυγκρίτως όταν γίνονται πράξη, δηλαδή όταν το θεατρικό χειρόγραφο ζωντανεύει σε μια θεατρική σκηνή ή οι διάλογοι ακούγονται σε μια ταινία κ.λπ. Ένα κείμενο που διαβάζεται δυνατά, και ακόμη περισσότερο όταν δραματοποιείται, παύει να είναι μια απλή αλληλουχία λέξεων πάνω σε μια σελίδα.

Κάτι παρόμοιο συμβαίνει και με το DNA. Είναι ίσως το πιο ασυνήθιστο «σενάριο». Χρησιμοποιώντας ένα ελάχιστο αλφάβητο μόλις τεσσάρων γραμμμάτων, περικλείει τον κώδικα ζωής όλων των οργανισμών, από τα βακτήρια μέχρι τους ελέφαντες και από τη μαγιά των αρτοποιιών έως τις μπλε φάλαινες. Όταν, όμως, το DNA βρίσκεται μέσα σε έναν δοκιμαστικό σωλήνα, τότε είναι μάλλον βαρετό. Δεν κάνει απολύτως τίποτα. Το DNA γίνεται μακράν πιο ενδιαφέρον, όταν τα κύτταρα ή οι οργανισμοί το χρησιμοποιούν για να σκηνοθετήσουν μια παραγωγή. Το DNA χρησιμοποιείται ως κώδικας για τη δημιουργία πρωτεϊνών, οι οποίες είναι ζωτικής σημασίας για την αναπνοή, τη θρέψη, την απομάκρυνση των άχρηστων ουσιών, την αναπαραγωγή και όλες τις άλλες λειτουργίες που χαρακτηρίζουν τους ζωντανούς οργανισμούς.

Οι πρωτεΐνες είναι τόσο σημαντικές ώστε μέχρι προσφάτως, οι επιστήμονες τις χρησιμοποιούσαν ως έναν ισοδύναμο τρόπο για να προσδιορίσουν την έννοια του γονιδίου. Κατά τον συνήθη ορισμό, το γονίδιο θεωρείται μια αλληλουχία DNA που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη.

Ας αναλογιστούμε προς στιγμήν τον πιο διάσημο συγγραφέα θεατρικών έργων στην ιστορία, τον Ουίλιαμ Σαίξπηρ. Μπορεί να χρειαστούμε λίγο χρό-

νο για να συντονιστούμε με τη γλώσσα του, δεδομένου ότι τα αγγλικά έχουν αλλάξει αρκετά στους αιώνες που μεσολάβησαν από τον θάνατό του. Σε κάθε περίπτωση πάντως, είμαστε σίγουροι ότι όταν έγραφε, έγραφε μόνο τις λέξεις που ήθελε να απαγγείλουν οι ηθοποιοί του.

Για παράδειγμα, ο Σαίξπηρ δεν έγραψε τα ακόλουθα:

vjeqriugfrhbvruewhqoerahcxnqowhvgbutyunyhewq
 icxhjafvurytnpemxoqp[etjhnuvrwwwebcxewmoipzo
 wqmroseuiednrcvtycuxmqpzjmoimxdcnibyrvwyteb
 anyhcuxqimokzqoxkmdcifwrvjhentbubygdecftywer
 ftxunihzxqwemiuqwjiqpodqeootherpowhdymrxname
 hnfeicvbrgytrchguthhhhhhhgcwouldupaizmjdpq
 smellmjzuffernnvgbyunasechuxhrtgcnionytuiongdjs
 ionioedfnionihyhoniosdreniokikiniourvjcxiqweopa
 pqsweetwxmocviknoitrbiobeierrrrrruorytnihgfiwosw
 akxdcjdrfuhqrplwjkdhvmogmrfbvhncdjiwemxsklowe

Αντιθέτως, έγραψε μόνο τις υπογραμμισμένες λέξεις:

vjeqriugfrhbvruewhqoerahcxnqowhvgbutyunyhewq
 icxhjafvurytnpemxoqp[etjhnuvrwwwebcxewmoipzo
 wqmroseuiednrcvtycuxmqpzjmoimxdcnibyrvwyteb
anyhcuxqimokzqoxkmdcifwrvjhentbubygdecftywer
 ftxunihzxqwemiuqwjiqpodqeo**other**powhdymrx**name**
 hnfeicvbrgytrchguthhhhhhhgc**would**upaizmjdpq
smellmjzuffernnvgbyunasechuxhrtgcnionytuiongdjs
 ionioedfnionihyhoniosdreniokikiniourvjcxiqweopa
 pqs**weet**wxmocviknoitrbiobeierrrrrruorytnihgfiwosw
 akxdcjdrfuhqrplwjkdhvmogmrfbvhncdjiwemxsklowe

«A rose by any other name would smell as sweet» που σημαίνουν, «Αυτό που λέμε ρόδο, όπως κι αν το πεις, το ίδιο θα μοσχοβολάει».*

* Ρωμαίος και Ιουλιέτα, Πράξη 2η, Σκηνή 2η, μετάφραση Βασίλης Ρώτας.

Αλλά εάν κοιτάξουμε το κείμενο του δικού μας DNA, θα δούμε ότι δεν είναι ούτε τόσο κατανοητό αλλά ούτε και τόσο συμπαγές, όσο το κείμενο του Σαίξπηρ. Αντιθέτως, η κάθε περιοχή που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη μοιάζει σαν μια μοναχική λέξη μέσα σε μια θάλασσα από ασυνάρτητα γράμματα. Για χρόνια οι επιστήμονες αδυνατούσαν να δώσουν κάποια εξήγηση στο γιατί μια τόσο μεγάλη ποσότητα του DNA μας δεν κωδικοποιεί πρωτεΐνες. Αυτά τα μη κωδικά τμήματα του DNA είχαν επί δεκαετίες περιπέσει σε αφάνεια και χαρακτηριζόνταν με τον ελάχιστο κολακευτικό όρο «σαβούρα DNA» ή «άχρηστο DNA» (junk DNA). Για πολλούς λόγους όμως, αυτή η προσέγγιση έχει αρχίσει να αναθεωρείται.

Η άποψη περί άχρηστου DNA άρχισε να χάνει έδαφος όταν αποκαλύφθηκε ο καθαρός όγκος αυτού του DNA στα κύτταρά μας. Όταν λοιπόν το 2001 ολοκληρώθηκε η αλληλούχηση του γονιδιώματος του ανθρώπου, μια από τις μεγαλύτερες εκπλήξεις ήταν η ανακάλυψη ότι το «άχρηστο», το μη κωδικό DNA* καταλαμβάνει το 98% του κυτταρικού DNA του ανθρώπου. Ένα DNA που δεν κωδικοποιεί καμία απολύτως πρωτεΐνη. Η αντιστοιχία με το κείμενο του Σαίξπηρ, που χρησιμοποιήθηκε παραπάνω, δεν είναι παρά μια υποτιμημένη εκδοχή του ζητήματος. Με όρους γονιδιώματος, ο λόγος του ασυνάρτητου προς το κατανοητό κείμενο είναι περίπου τέσσερις φορές μεγαλύτερος από αυτόν που παρουσιάζεται στο παράδειγμα. Για κάθε γράμμα με νόημα υπάρχουν περισσότερα από 50 «άχρηστα» γράμματα.

Μπορούμε να προσεγγίσουμε αυτήν την κατάσταση και με ένα άλλο παράδειγμα. Ας υποθέσουμε, λόγου χάρη, ότι επισκεπτόμαστε ένα εργοστάσιο πολυτελών αυτοκινήτων, π.χ. της Ferrari. Θα μας έκανε μεγάλη εντύπωση εάν, για κάθε δύο ανθρώπους που φτιάχνουν ένα αστραφτερό, κόκκινο спор αυτοκίνητο υπάρχουν άλλοι 98 που κάθονται άπραγοι χωρίς να κάνουν απολύτως τίποτα. Αν αυτό μας φαίνεται αδιανόητο για μια αυτοκινητοβιομηχανία, πώς θα μπορούσε να θεωρείται λογικό για το γονιδίωμά μας; Υπάρχει ασφαλώς και το επιχείρημα ότι οι διάφορες ατέλειες στους οργανισμούς είναι συχνά η ισχυρότερη απόδειξη της καταγωγής τους από κοινούς προγόνους. Αλλά και πάλι, είναι πολύ δύσκολο να δεχτούμε ότι οι ατέλειες μπορεί να καταλαμβάνουν το 98% του γονιδιώματος.

* Από εδώ και στο εξής θα το ονομάζουμε κυρίως μη κωδικό DNA. [Σ.τ.Μ.]

Ένα πολύ πιο ρεαλιστικό σενάριο, όσον αφορά την αυτοκινητοβιομηχανία του παραδείγματός μας, θα ήταν ότι, για κάθε δύο ανθρώπους που συναρμολογούν ένα αυτοκίνητο, υπάρχουν άλλοι 98 που κάνουν ό,τι χρειάζεται ώστε να λειτουργεί ικανοποιητικά η επιχείρηση. Ανεύρεση κεφαλαίων, τήρηση λογαριασμών, δημοσιοποίηση των προϊόντων, διεκπεραίωση συντάξεων, καθαρισμός των τουαλετών, πώληση των αυτοκινήτων κ.τ.λ. Μια τέτοια θεωρία θα ήταν πολύ καλύτερη ως προς τον ρόλο που μπορεί να παίζει στο γονιδίωμά μας το «άχρηστο», το μη κωδικό υλικό. Θα μπορούσαμε να θεωρήσουμε τις πρωτεΐνες ως τελικά προϊόντα που είναι εντελώς απαραίτητα για τη ζωή, τα οποία όμως δεν θα μπορούσαν ποτέ να παραχθούν και να συντονιστούν σωστά χωρίς την ανάμιξη του μη κωδικού μέρους του DNA. Δύο άτομα ίσως να μπορούν να φτιάξουν ένα αυτοκίνητο, αλλά είναι αδύνατον αυτά τα δύο άτομα να λειτουργήσουν παράλληλα και την εταιρεία που θα το πουλάει, πόσο μάλλον να τη μετατρέψουν σε ένα ισχυρό και οικονομικά επιτυχημένο όνομα. Κατ' αναλογία, δεν έχει απολύτως κανένα νόημα 98 άτομα να σκουπίζουν το πάτωμα και να στελεχώνουν την αίθουσα των επιδείξεων, εάν δεν υπάρχει τίποτα προς πώληση. Ο εταιρικός οργανισμός μπορεί να λειτουργήσει σωστά μόνο όταν όλα όσα τον αποτελούν βρίσκονται στη σωστή θέση. Το ίδιο ακριβώς συμβαίνει και με το γονιδίωμά μας.

Η άλλη μεγάλη έκπληξη που προέκυψε από την αλληλούχηση του γονιδιώματος του ανθρώπου ήταν η συνειδητοποίηση ότι η εξαιρετικά ασυνήθιστη πολυπλοκότητα της ανατομίας του ανθρώπου, της φυσιολογίας, της νοημοσύνης και της συμπεριφοράς δεν μπορούν να εξηγηθούν με βάση το κλασικό μοντέλο των γονιδίων. Με βάση τον αριθμό των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι άνθρωποι έχουν, πάνω κάτω, την ίδια ποσότητα γονιδίων (περίπου 24.000) με εκείνη που έχουν πολύ απλούστεροι οργανισμοί, όπως π.χ. οι γαιοσκώληκες. Είναι δε ακόμη πιο εντυπωσιακό το γεγονός ότι, τα περισσότερα γονίδια των σκωλήκων αντιστοιχούν ευθέως σε κάποιο ισοδύναμο γονίδιο του ανθρώπου.

Καθώς οι ερευνητές εξέταζαν όλο και πιο λεπτομερειακά τι ακριβώς διαφοροποιεί, σε επίπεδο DNA, τον άνθρωπο από τους υπόλοιπους οργανισμούς, γινόταν σαφές ότι η απάντηση δεν μπορούσε να βρίσκεται στα γονίδια. Το μόνο χαρακτηριστικό του γονιδιώματος που αυξανόταν αριθμητικά, παράλληλα με την πολυπλοκότητα των οργανισμών, ήταν οι περιοχές του «άχρηστου», του μη κωδικού DNA. Όσο πιο πολύπλοκος είναι κάποιος οργανισμός, τόσο πιο

μεγάλο είναι το ποσοστό του μη κωδικού DNA του. Έτσι, τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να εξετάζεται μια θεωρία, που είναι ακόμη αμφιλεγόμενη, σύμφωνα με την οποία το μη κωδικό DNA συνιστά το τμήμα που κρατά το κλειδί της πολυπλοκότητας της εξέλιξης.

Η ερώτηση που αναδύεται από αυτά τα δεδομένα είναι σχεδόν προφανής. Αν το μη κωδικό DNA είναι τόσο σημαντικό, τότε τι ακριβώς κάνει; Ποιος είναι ο ρόλος του στο κύτταρο, εφόσον δεν κωδικοποιεί πρωτεΐνες; Γίνεται ολοένα και πιο σαφές ότι, στην πραγματικότητα, το μη κωδικό DNA έχει πολυάριθμες και ποικίλες λειτουργίες, και ίσως όχι άδικα, δεδομένης της μεγάλης του ποσότητας στο κύτταρο.

Ένα μέρος του μη κωδικού DNA σχηματίζει ειδικές δομές στα χρωμοσώματα, τα τεράστια μόρια μέσα στα οποία βρίσκεται συμπυκνωμένο το DNA μας. Αυτό το τμήμα του μη κωδικού DNA προστατεύει το υπόλοιπο DNA από το να ξεδιπλωθεί και να υποστεί βλάβες. Καθώς γερνάμε, αυτές οι περιοχές σταδιακά μικραίνουν, φτάνοντας, τελικά, κάτω από ένα κρίσιμο όριο. Κάτω από αυτό το όριο, το γενετικό υλικό μας καθίσταται ευάλωτο σε δυνητικά καταστροφικές αναδιατάξεις που ενδέχεται να οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο ή ακόμη και στον καρκίνο. Άλλες δομικές περιοχές του μη κωδικού DNA δρουν ως σημεία αγκυροβόλησης κατά τη διάρκεια των κυτταρικών διαιρέσεων, όταν τα χρωμοσώματα μοιράζονται ισότιμα μεταξύ των θυγατρικών κυττάρων. Και άλλες πάλι περιοχές του, δρουν προστατευτικά, περιορίζοντας τη γονιδιακή έκφραση συγκεκριμένων περιοχών των χρωμοσωμάτων.

Ωστόσο, ένα μεγάλο μέρος του μη κωδικού DNA δεν είναι απλώς δομικό. Μπορεί να μην κωδικοποιεί πρωτεΐνες, ωστόσο κωδικοποιεί έναν διαφορετικό τύπο μορίων, που ονομάζονται RNA. Ένα σημαντικό τμήμα αυτού του μη πρωτεϊνοκωδικοποιητικού DNA δημιουργεί τα ενδοκυττάρια εργοστάσια, στα οποία λαμβάνει χώρα η σύνθεση των πρωτεϊνών. Άλλα είδη μορίων RNA είναι μόρια που μεταφέρουν τις πρώτες ύλες για την παραγωγή των πρωτεϊνών σε διάφορα σημεία των εργοστασίων συνθέσεως πρωτεϊνών.

Ορισμένες άλλες περιοχές του μη κωδικού DNA συνιστούν γενετικά απομεινάρια κάποιας γενετικής εισβολής, π.χ. από το γονιδίωμα ιών ή άλλων μικροοργανισμών που κάποτε ενσωματώθηκαν στα χρωμοσώματά μας και εξακολουθούν να υπάρχουν εκεί σε μια γενετικά λανθάνουσα φάση. Αυτά τα απομεινάρια οργανισμών που έχουν προ πολλού πεθάνει, συνιστούν δυνητικούς

κινδύνους για το κύτταρο, το άτομο, και ενίοτε για τον ευρύτερο πληθυσμό. Τα κύτταρα των θηλαστικών έχουν πολυάριθμους μηχανισμούς για να κρατούν εν υπνώσει αυτά τα ιικά στοιχεία, ενίοτε όμως οι εν λόγω μηχανισμοί καταρρέουν. Όταν συμβαίνει κάτι τέτοιο, οι συνέπειες μπορεί να είναι ποικίλες, από σχετικά καλοήθειες –π.χ. μια χρωματική αλλαγή στο τρίχωμα ενός συγκεκριμένου στελέχους ποντικών– μέχρι πολύ βαριές, όπως η σημαντική αύξηση του κινδύνου να προκληθεί καρκίνος.

Μόλις τα τελευταία χρόνια αναγνωρίστηκε και ένας άλλος, μείζων, ρόλος του μη κωδικού DNA, και συγκεκριμένα η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτή η ιδιότητα έχει καθοριστική σημασία για το άτομο. Ένα συγκεκριμένο τμήμα του μη κωδικού DNA είναι απολύτως απαραίτητο, καθώς εξασφαλίζει στα θηλυκά ζώα ένα υγιές πρότυπο γονιδιακής έκφρασης. Οι επιπτώσεις αυτών των περιοχών του DNA γίνονται αντιληπτές σε ένα μεγάλο εύρος καταστάσεων. Ένα δημοφιλές παράδειγμα αφορά τα χρωματικά σχέδια στο τρίχωμα ταρταρούγας των γατών. Σε ένα άλλο ακραίο παράδειγμα, ο ίδιος μηχανισμός εξηγεί γιατί δύο θηλυκά μονοζυγωτικά δίδυμα μπορεί να διαφέρουν ως προς τα συμπτώματα της ίδιας γενετικής νόσου, την οποία έχουν αμφότερα κληρονομήσει. Σε κάποιες περιπτώσεις αυτό μπορεί να είναι τόσο ακραίο, ώστε το ένα από τα δίδυμα να προσβάλλεται σοβαρά και να παρουσιάζει διαταραχές που απειλούν τη ζωή του, ενώ το άλλο να είναι εντελώς υγιές.

Οι περιοχές του μη κωδικού DNA που πιστεύεται ότι ρυθμίζουν δίκτυα γονιδιακής έκφρασης ανέρχονται σε πάρα πολλές χιλιάδες. Αυτές οι περιοχές δρουν ως διευθυντές σκηνης στο σενάριο της γενετικής, αλλά οι οδηγίες που δίνουν είναι τόσο πολύπλοκες, ώστε ποτέ δεν θα μπορούσαμε να τις αναλογιστούμε για το θέατρο. Ας λησμονήσουμε τη σκηνοθεσία στο *Χειμωνιάτικο Παραμύθι* του Σαίξπηρ.* Οι οδηγίες μοιάζουν περισσότερο με τις εξής: «Όταν στο Βανκούβερ ανέβει ο *Άμλετ* και στο Πέρθ της Αυστραλίας η *Θύελλα*, τότε δώστε έμφαση στην τέταρτη συλλαβή του στίχου του *Macbeth*. Εκτός εάν υπάρχει μια ερασιτεχνική παραγωγή του *Ριχάρδου του Γ΄* στη Μομπάσα και βρέχει στο Κουίτο».

* Θεατρικό έργο γνωστό για την περίτεχνη, λεπτεπίλεπτη σκηνοθεσία και σκηνογραφία που απαιτεί, ειδικά στην πράξη που επονομάζεται «Exit pursued by a bear», η οποία συνοδεύει τον θάνατο του ήρωα Αντίγονου και αναφέρεται από τη συγγραφέα στο πρωτότυπο αγγλικό κείμενο.

Είναι μόλις τα τελευταία χρόνια που αρχίζουν να γίνονται γνωστές οι λεπτεπίλεπτες δομές και οι διασυνδέσεις των αχανών δικτύων του μη κωδικού DNA. Το πεδίο είναι αμφιλεγόμενο. Στο ένα άκρο υπάρχουν οι επιστήμονες που υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν αρκετές πειραματικές αποδείξεις για να στηρίξουν τις νέες ρηξικέλευθες θεωρίες. Και στο άλλο άκρο έχουμε εκείνους που θεωρούν ότι υπάρχει μια ολόκληρη (ή και παραπάνω από μία) γενεά επιστημόνων, η οποία έχει παγιδευτεί σε ένα ξεπερασμένο μοντέλο βιολογικής θεώρησης που την καθιστά ανίκανη να αναγνωρίσει και να κατανοήσει τη νέα τάξη πραγμάτων στη βιολογία.

Εν μέρει, το πρόβλημα έγκειται στο ότι τα συστήματα που έχουμε στη διάθεσή μας για να μελετήσουμε τις λειτουργίες του μη κωδικού DNA εξακολουθούν να μην είναι επαρκώς εξελιγμένα και αποτελεσματικά. Ενίοτε, αυτό δημιουργεί δυσχέρειες στους ερευνητές, οι οποίοι αδυνατούν να χρησιμοποιήσουν τις κατάλληλες πειραματικές προσεγγίσεις για να ελέγξουν τις επιστημονικές τους υποθέσεις. Το χρονικό διάστημα που εργαζόμαστε σε αυτό τον τομέα είναι σχετικά μικρό. Αλλά κάποιες φορές πρέπει να θυμόμαστε να απομακρυνόμαστε από τον πάγκο του εργαστηρίου και τους χρονοδιακόπτες των συσκευών. Από πειράματα περιβαλλόμενα συνεχώς και καθημερινά, δεδομένου ότι η φύση και η εξέλιξη είχαν στη διάθεσή τους δισεκατομμύρια χρόνια για να δοκιμάσουν κάθε είδους μεταβολές. Ακόμη και η σύντομη γεωλογική στιγμή που συνιστά η εμφάνιση και εξάπλωση του δικού μας είδους, ήταν αρκετός χρόνος για να προκύψει μια γκάμα πειραμάτων πολύ μεγαλύτερη από ό,τι θα μπορούσαμε ποτέ να ονειρευτούμε ότι θα αντιμετωπίσουμε, όλοι όσοι από εμάς φορούν την εργαστηριακή ποδιά. Έτσι, στο μεγαλύτερο μέρος αυτού του βιβλίου θα εξερευνήσουμε το σκοτάδι χρησιμοποιώντας τον φακό της γενετικής του ανθρώπου.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για να αρχίσουμε να ρίχνουμε φως στη σκοτεινή ύλη του γονιδιώματός μας, γι' αυτό και θα αρχίσουμε κάπως ασυνήθιστα, με οδηγό ένα παράξενο μεν αλλά αδιαμφισβήτητο δεδομένο. Ορισμένες ασθένειες προκαλούνται από μεταλλάξεις στο «άχρηστο», το μη κωδικό DNA. Για το ταξίδι μας στο σκοτεινό τμήμα του γονιδιώματος, ίσως αυτό να είναι το καλύτερο σημείο αφετηρίας.

Η σημασία της σκοτεινής ύλης

Μερικές φορές η ζωή γίνεται σκληρή και στέλνει σε ορισμένες οικογένειες, όχι ένα, αλλά πολλά προβλήματα μαζεμένα. Ας δούμε το ακόλουθο παράδειγμα. Μια οικογένεια απέκτησε ένα αγοράκι, το οποίο θα ονομάσουμε Ντάνιελ. Ο Ντάνιελ, ήδη από τη γέννησή του, εμφάνισε μια περίεργη μυϊκή αστάθεια που τον δυσκόλευε να αναπνεύσει χωρίς μηχανική βοήθεια. Αφού του παρεσχέθη εντατική ιατρική φροντίδα, ο Ντάνιελ κατόρθωσε να επιζήσει και ο μυϊκός τόνος του βελτιώθηκε σε βαθμό που του επέτρεψε όχι μόνο να αναπνέει χωρίς μηχανική υποστήριξη αλλά και να αρχίσει να εμφανίζει τη συνήθη κινητικότητα των νεογνών. Ωστόσο, καθώς μεγάλωνε έγινε φανερό ότι ο Ντάνιελ παρουσίαζε έντονες μαθησιακές διαταραχές, οι οποίες θα τον συνόδευαν σε όλη του τη ζωή.

Την καθημερινή φροντίδα του Ντάνιελ ανέλαβε η μητέρα του, Σάρα. Ωστόσο, όταν η Σάρα έφτασε γύρω στα 35, εμφάνισε ορισμένα περίεργα συμπτώματα με αποτέλεσμα η φροντίδα του Ντάνιελ να αρχίσει να γίνεται ολοένα και πιο δύσκολη. Οι μύες της έγιναν πολύ δύσκαμπτοι. Σε τέτοιο βαθμό μάλιστα, ώστε όταν έπιανε κάποιο αντικείμενο, δυσκολευόταν μετά να το αφήσει. Έτσι, αναγκάστηκε να εγκαταλείψει τη μερικής απασχόλησης, αλλά υψηλών δεξιοτήτων, εργασία της ως συντηρήτρια κεραμικών. Στο μεταξύ, οι μύες της άρχισαν να εμφανίζουν σημαντική ατροφία. Παρόλα αυτά, εξακολούθησε να βρίσκει τρόπους να τα καταφέρνει. Ξαφνικά όμως, σε ηλικία 42 ετών, η Σάρα πέθανε από καρδιακή αρρυθμία, δηλαδή από μια καταστροφική διαταραχή των ηλεκτρικών σημάτων που καθοδηγούν τη συντονισμένη συστολή του μυοκαρδίου.

Έτσι, τη φροντίδα του Ντάνιελ ανέλαβε πλέον η Τζάνετ, η μητέρα της Σάρας. Αυτό δεν ήταν εύκολο, όχι μόνο λόγω των προβλημάτων του εγγονού της ή της θλίψη της για τον πρόωρο θάνατο της κόρης της, αλλά κι επειδή η ίδια, λίγο μετά τα 50 της παρουσίασε καταρράκτη, με συνέπεια η όραση της να μην είναι καλή.

Εκ πρώτης όψεως, η οικογένεια φαινόταν να έχει πληγεί από έναν πολύ ατυχή συνδυασμό ανεξάρτητων μεταξύ τους ιατρικών προβλημάτων. Αλλά οι ειδικοί πρόσεξαν κάτι μάλλον σπάνιο. Το συγκεκριμένο παθολογικό πρότυπο, κατά το οποίο ένα άτομο εμφανίζει καταρράκτη, οι θυγατέρες του μυϊκή δυσκαμψία και καρδιοπάθειες, και τα εγγόνια του μυϊκή ατονία και μαθησιακές δυσκολίες, δεν ήταν μοναδικό αλλά συνέβαινε σε αρκετές οικογένειες. Αυτές οι οικογένειες ζούσαν διασκορπισμένες σε όλο τον κόσμο και καμία από αυτές δεν είχε συγγενικούς δεσμούς με τις υπόλοιπες.

Οι επιστήμονες συνειδητοποίησαν ότι η συγκεκριμένη νόσος, που ονομάζεται μυοτονική δυστροφία, είναι γενετική. Στις προσβεβλημένες οικογένειες, η διαταραχή εμφανίζεται σε κάθε γενεά. Αν ένας γονέας έχει τη νόσο, τότε κάθε παιδί του έχει, κατά μέσον όρο, 50% πιθανότητα να προσβληθεί. Άντρες και γυναίκες έχουν τις ίδιες πιθανότητες να νοσήσουν και η μεταβίβασή της στα τέκνα μπορεί να γίνει από οποιονδήποτε από τους δύο γονείς.¹

Αυτό το πρότυπο κληρονομικότητας είναι χαρακτηριστικό των μονογονιδιακών νόσων, δηλαδή νόσων οι οποίες προκαλούνται από μετάλλαξη σε ένα, μόνο, γονίδιο. Μετάλλαξη ονομάζουμε μια αλλαγή στην αλληλουχία του φυσιολογικού DNA. Κατά κανόνα, τα κύτταρα όλων μας κληρονομούν δύο αντίγραφα κάθε γονιδίου, ένα αντίγραφο από τη μητέρα μας και ένα από τον πατέρα μας. Το πρότυπο κληρονομικότητας της μυοτονικής δυστροφίας, κατά το οποίο η ασθένεια εμφανίζεται σε κάθε επόμενη γενεά, ονομάζεται επικρατές. Σε κληρονομικές διαταραχές με τέτοιο πρότυπο κληρονομικότητας, μόνο το ένα από τα δύο αντίγραφα φέρει τη μετάλλαξη. Πρόκειται για το αντίγραφο που κληρονομείται από τον προσβεβλημένο γονέα. Αυτό το μεταλλαγμένο γονίδιο είναι ικανό να προκαλέσει τη νόσο παρά το γεγονός ότι τα κύτταρα περιέχουν και ένα φυσιολογικό αντίγραφο του γονιδίου (και προέρχεται από τον άλλον, τον φυσιολογικό γονέα). Με κάποιον τρόπο, το μεταλλαγμένο γονίδιο «κυριαρχεί» πάνω στο φυσιολογικό γονίδιο.

Επιπλέον, όμως, η μυοτονική δυστροφία έχει χαρακτηριστικά που διαφέρουν πολύ από εκείνα που εμφανίζουν οι συνηθείς επικρατείς διαταραχές. Έτσι, στη μυοτονική δυστροφία είδαμε ότι τα προβλήματα επιδεινώνονται από γενεά σε γενεά. Συνήθως όμως, κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει στις επικρατούσες διαταραχές που μεταβιβάζονται από τον γονέα στο παιδί. Και δεν υπάρχει κανένας λόγος να συμβαίνει αυτό, καθώς και το προσβεβλημένο παιδί κληρονομεί την ίδια με-

τάλλαξη που έχει και ο προσβεβλημένος γονέας. Επιπλέον, κατά τη μεταβίβαση της μυοτονικής δυστροφίας από γενεά σε γενεά, οι ασθενείς κάθε νέας γενεάς εκδηλώνουν συμπτώματα σε ολοένα και νεαρότερη ηλικία, κάτι που, και πάλι, δεν ισχύει για τις περισσότερες διαταραχές που κληρονομούνται ως επικρατείς.

Υπάρχει όμως και ένα άλλο στοιχείο στο οποίο διαφέρει η μυϊκή δυστροφία από τα φυσιολογικά γενετικά πρότυπα. Η βαρύτερη συγγενής μορφή της ασθένειας, όπως αυτή που προσέβαλε τον Ντάνιελ, πλήττει μόνο τέκνα προσβεβλημένων μητέρων. Τα τέκνα δεν κληρονομούν ποτέ τη σοβαρή μορφή της νόσου από τον πατέρα.

Στην αρχή της δεκαετίας του 1990, διάφορες ερευνητικές ομάδες ανά τον κόσμο ταυτοποίησαν τη γονιδιακή αλλαγή που προκαλεί τη μυοτονική δυστροφία. Αιτία ήταν μια πολύ ασυνήθιστη μετάλλαξη, όπως άλλωστε θα ταίριαζε και σε αυτήν την πολύ ασυνήθιστη νόσο. Το γονίδιο της μυοτονικής δυστροφίας περιέχει μια μικρή αλληλουχία από DNA που επαναλαμβάνεται πολλές φορές.² Αυτή τη μικρή αλληλουχία τη σχηματίζουν τρία από τα τέσσερα «γράμματα» του γενετικού αλφάβητου που συναντούμε στο DNA. Στο γονίδιο της μυοτονικής δυστροφίας, η επαναλαμβανόμενη αλληλουχία σχηματίζεται από τα γράμματα C, T και G (το τέταρτο γράμμα του γονιδιακού αλφάβητου είναι το A).

Στα άτομα που δεν έχουν τη μετάλλαξη της μυοτονικής δυστροφίας, μπορεί να υπάρχουν, το ένα μετά το άλλο, από πέντε έως περίπου 30 αντιγραφα του μοτίβου CTG. Τα παιδιά κληρονομούν τον ίδιο αριθμό επαναλήψεων του μοτίβου που έχουν και οι γονείς τους. Αλλά όταν ο αριθμός των επαναλήψεων αυξηθεί και γίνει μεγαλύτερος από 35 (ή κάπου εκεί), η αλληλουχία αρχίζει και γίνεται ασταθής και ο αριθμός των αντιγράφων CTG μπορεί να μεταβληθεί κατά τη μεταβίβασή του από τον γονέα στο παιδί. Αν μάλιστα ο αριθμός αυτός φτάσει το 50, η αλληλουχία γίνεται πραγματικά ασταθής και τότε οι γονείς μπορούν να μεταβιβάσουν στο παιδί τους έναν πολύ μεγαλύτερο αριθμό επαναλήψεων από αυτόν που έχουν οι ίδιοι. Καθώς ο αριθμός των επαναλήψεων αυξάνει, τα συμπτώματα γίνονται ολοένα και πιο σοβαρά και εμφανίζονται σε ολοένα και νεαρότερη ηλικία. Αυτός είναι ο λόγος που η νόσος επιδεινώνεται από γενεά σε γενεά, ακριβώς όπως έγινε και στην οικογένεια του Ντάνιελ.

Επίσης διαπιστώθηκε, ότι ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών είναι μεγάλος μόνο όταν κληρονομείται από τη μητέρα (προκαλώντας έτσι τον

συγγενή φαινότυπο με τη μεγάλη βαρύτητα), ενώ ο πατέρας δε μεταβιβάζει τόσο μεγάλους αριθμούς CTG του γονιδίου της μυοτονικής δυστροφίας.

Η από γενεά σε γενεά αύξηση των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών DNA είναι ένας πολύ ασυνήθιστος μηχανισμός μετάλλαξης. Αλλά η εν λόγω ταυτοποίηση της αύξησης που προκαλεί τη μυοτονική δυστροφία έριξε φως σε κάτι άλλο, ακόμα πιο ασυνήθιστο.

Πλέκοντας με το DNA

Μέχρι τώρα, θεωρούσαμε ότι οι μεταλλάξεις στην αλληλουχία των γονιδίων είναι σπουδαίες, όχι τόσο για τις αλλαγές σε αυτό καθ' αυτό το DNA, αλλά λόγω των συνεπειών που επιφέρουν. Οι μεταλλάξεις του DNA μοιάζουν λίγο με τα λάθη στα σχέδια πλεξίματος των πλεκτών. Αυτό καθαυτό το λάθος δεν έχει και μεγάλη σημασία για όσο διάστημα παραμένει μία σημείωση πάνω σε ένα κομμάτι χαρτί. Μετατρέπεται όμως σε πρόβλημα, όταν το σχέδιο υλοποιηθεί και μετατραπεί σε πλεκτό, καταλήγοντας είτε ως ένα πουλόβερ με δύο λαιμούς ή ως μία ζακέτα με τρία μανίκια, λόγω του λάθους που υπήρχε στον κώδικα του πλεξίματος.

Αυτό που κάνουν τα γονίδια (τα σχέδια διαφόρων πλεκτών) είναι να κωδικοποιούν πρωτεΐνες (πουλόβερ). Γνωρίζουμε ότι οι πρωτεΐνες είναι εκείνα τα μόρια των κυττάρων, τα οποία διεκπεραιώνουν το σύνολο των κυτταρικών λειτουργιών. Ο δε αριθμός αυτών των λειτουργιών είναι πραγματικά τεράστιος. Στις πρωτεΐνες, για παράδειγμα, συγκαταλέγεται η αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρει το οξυγόνο σε όλο μας το σώμα. Μια άλλη πρωτεΐνη είναι η ινσουλίνη που απελευθερώνεται από το πάγκρεας και διευκολύνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα. Ο αριθμός των διαφορετικών πρωτεϊνών που φέρει εις πέρας το τεράστιο εύρος λειτουργιών στις οποίες βασίζεται η ζωή, ανέρχεται σε αρκετές χιλιάδες.

Οι πρωτεΐνες είναι φτιαγμένες από δομικούς λίθους που ονομάζονται αμινοξέα. Συνήθως, αυτό που κάνουν οι μεταλλάξεις είναι να μεταβάλλουν την ακολουθία των αμινοξέων. Ανάλογα με τη μετάλλαξη και το σημείο που αυτή βρίσκεται πάνω στο γονίδιο, οι συνέπειες μπορεί να είναι ποικίλες. Μέσα στο κύτταρο, μια μη φυσιολογική πρωτεΐνη μπορεί να οδηγήσει είτε σε λανθασμέ-

νη (ή ελαττωματική) λειτουργία της συγκεκριμένης πρωτεΐνης είτε σε πλήρη απώλεια της λειτουργίας της.

Στην περίπτωση της μυοτονικής δυστροφίας όμως, η μετάλλαξη δεν αλλάζει την ακολουθία των αμινοξέων, δεδομένου ότι το μεταλλαγμένο γονίδιο εξακολουθεί να κωδικοποιεί την ίδια ακριβώς πρωτεΐνη, όπως και στα φυσιολογικά άτομα. Ήταν πολύ δύσκολο να κατανοηθεί, πώς η μετάλλαξη της μυοτονικής δυστροφίας οδηγεί σε νόσο, εφόσον δεν υπάρχει κανένα σφάλμα στην πρωτεΐνη.

Θα μπορούσε κανείς να μπει στον πειρασμό να θεωρήσει τη μυοτονική δυστροφία ως κάποια αλλόκοτη εξαίρεση που δε σχετίζεται με τη μεγάλη πλειονότητα των υπόλοιπων μεταλλάξεων. Έτσι, θα μπορούσαμε να τη βάλουμε στην άκρη και να την ξεχάσουμε. Το πρόβλημα όμως είναι ότι αυτή η «εξαίρεση» δεν είναι η μόνη.

Το σύνδρομο του εύθραυστου (χρωμοσώματος) X είναι η πιο κοινή μορφή μαθησιακών δυσκολιών που οφείλεται σε κληρονομικά αίτια. Συνήθως οι μητέρες δεν έχουν συμπτώματα, αλλά μεταβιβάζουν τη διαταραχή στους γιους τους. Οι μητέρες φέρουν και οι ίδιες τη μετάλλαξη αλλά σε αυτές δεν έχει καμιά επίπτωση. Όπως και στην περίπτωση της μυοτονικής δυστροφίας, αυτή η διαταραχή οφείλεται στην επέκταση μιας αλληλουχίας τριών γραμμάτων. Σε αυτή την περίπτωση, το επαναλαμβανόμενο μοτίβο είναι το CCG. Όπως ακριβώς συμβαίνει και στη μυοτονική δυστροφία, η αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων CCG δεν αλλάζει την ακολουθία αμινοξέων της πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από το γονίδιο του συνδρόμου του εύθραυστου X.

Η αταξία Friedreich αποτελεί μια μορφή προοδευτικής μυϊκής αδυναμίας, στην οποία τα συμπτώματα παρουσιάζονται, κατά κανόνα, στο τέλος της παιδικής ηλικίας ή στην αρχή της εφηβείας. Σε αντίθεση με τη μυοτονική δυστροφία, οι γονείς συνήθως δεν προσβάλλονται από τη διαταραχή. Τόσο η μητέρα όσο και ο πατέρας είναι ετεροζυγώτες. Ο κάθε γονέας έχει ένα φυσιολογικό και ένα παθολογικό αντίγραφο του γονιδίου που σχετίζεται με τη νόσο. Για να εκδηλωθεί η νόσος στο παιδί, θα πρέπει το παιδί να κληρονομήσει το μεταλλαγμένο αντίγραφο και από τους δύο γονείς. Η αταξία Friedreich προκαλείται, και πάλι, από την αύξηση του αριθμού μιας επανάληψης, που στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι η GAA. Για ακόμη μία φορά, η ακολουθία αμινοξέων της πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από το προσβεβλημένο γονίδιο παραμένει φυσιολογική.³

Αυτά τα τρία γενετικά νοσήματα, παρότι διαφέρουν σημαντικά στο οικογενειακό ιστορικό, τα συμπτώματα και τα πρότυπα κληρονομικότητας, απο-

καλύπτουν στους επιστήμονες κάτι κοινό. Ότι δηλαδή υπάρχουν μεταλλάξεις που μπορεί να προκαλούν νόσο χωρίς να τροποποιείται η ακολουθία των αμινοξέων των πρωτεϊνών.

Μια απίστευτη νόσος

Λίγα χρόνια αργότερα έγινε μία ανακάλυψη που ήταν ακόμη πιο εντυπωσιακή. Υπάρχει και μια άλλη κληρονομούμενη εκφυλιστική διαταραχή, στην οποία οι μύες του προσώπου, των ώμων και του άνω τμήματος των βραχιόνων σταδιακά εξασθενούν και ατροφούν. Η νόσος πήρε το όνομα της από αυτό το πρότυπο και ονομάστηκε πρόσωπο-ώμο-βραχιόνιος μυϊκή δυστροφία. Για ευνόητους λόγους χρησιμοποιείται η συντομογραφία του ονόματος της νόσου, FSHD (FacioScapuloHumeral muscular Dystrophy). Τα συμπτώματα είναι συνήθως ανιχνεύσιμα γύρω στην ηλικία των 20 ετών. Όπως και η μυοτονική δυστροφία, η FSHD είναι επικρατής και μεταβιβάζεται από τους γονείς στα παιδιά.⁴

Η μετάλλαξη που προκαλεί την FSHD ήταν επί χρόνια αντικείμενο αναζήτησης. Τελικά αποδόθηκε στην επανάληψη μιας αλληλουχίας DNA. Αλλά, στην παρούσα περίπτωση, η μετάλλαξη είναι πολύ διαφορετική από τις επαναλήψεις των τριών γραμμάτων που εντοπίστηκαν στη μυοτονική δυστροφία, το εύθραστο χρωμόσωμα X και την αταξία Friedreich. Πρόκειται για ένα κομμάτι DNA που το μήκος του ξεπερνά τα 3.000 γράμματα. Στους ανθρώπους που δεν πάσχουν από την FSHD, υπάρχει μια σειρά από έντεκα έως 100 τέτοια κομμάτια, διατεταγμένα το ένα μετά το άλλο. Όμως, στους ασθενείς που πάσχουν από FSHD, αυτά τα κομμάτια είναι λιγότερα, στην καλύτερη περίπτωση δέκα. Αυτό δεν ήταν αναμενόμενο. Αλλά ακόμη μεγαλύτερη ήταν η έκπληξη που επιφύλασσε στους ερευνητές το γεγονός ότι, παρά τις επίμονες προσπάθειές τους, δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν κάποιο γονίδιο κοντά στη μετάλλαξη.

Τα τελευταία εκατό περίπου χρόνια, οι γενετικές νόσοι μας οδήγησαν σε σπουδαίες γνώσεις όσον αφορά τη σύγχρονη βιολογία. Είναι ευνόητο ότι αυτές οι γνώσεις αποκτήθηκαν με πολύ σκληρή προσπάθεια. Η ταυτοποίηση των μεταλλάξεων που περιγράφονται εδώ έχει προκύψει μετά από ερευνητική εργασία τουλάχιστον δέκα ετών, και οφείλεται αποκλειστικά στην πρόσβαση σε οικογένειες που δέχονταν να δώσουν δείγματα αίματος και να επιτρέψουν την

ιχνηλάτηση των οικογενειακών τους αρχείων, δίνοντας έτσι στους επιστήμονες την ευκαιρία να αναλύσουν τα άτομα με κομβικό ρόλο για τη μεταβίβαση της νόσου.

Ο λόγος που αυτή η ανάλυση ήταν τόσο δύσκολη είναι γιατί οι ερευνητές αναζητούσαν μία πολύ μικρή αλλαγή σε ένα πολύ μεγάλο τοπίο, σαν να έψαχναν για ένα συγκεκριμένο, ειδικό βελανίδι σε ένα δάσος από δρυς. Όλη αυτή η έρευνα έγινε πολύ πιο εύκολη μετά το 2001, όταν ολοκληρώθηκε η αποκωδικοποίηση της αλληλουχίας του γονιδιώματος του ανθρώπου. Γονιδίωμα ονομάζεται το σύνολο της αλληλουχίας του DNA που υπάρχει μέσα στα κύτταρα μας.

Στο πρόγραμμα χαρτογράφησης του γονιδιώματος του ανθρώπου (Human Genome Project) οφείλουμε τη γνώση για την ακριβή θέση κάθε γονιδίου σε σχέση με εκείνες των υπολοίπων γονιδίων, καθώς και τις αλληλουχίες τους. Αυτή η γνώση, μαζί με την τεράστια πρόοδο των μεθόδων αλληλούχησης του DNA, επέτρεψαν τον ταχύτερο και οικονομικότερο εντοπισμό των μεταλλάξεων των γενετικών νοσημάτων, ακόμη και όταν πρόκειται για πολύ σπάνια νοσήματα.

Αλλά η ολοκλήρωση της αλληλούχησης του γονιδιώματος του ανθρώπου δεν περιορίστηκε απλώς και μόνο στην ταυτοποίηση των μεταλλάξεων που προκαλούν νόσους. Έχει μεταβάλλει πολλές από τις αντιλήψεις μας σχετικά με ορισμένα από τα βασικότερα δόγματα της βιολογίας, από τότε που έγινε κατανοητό ότι το DNA είναι το γενετικό υλικό μας.

Τα τελευταία εξήντα χρόνια, όλοι σχεδόν οι βιολόγοι που ερευνούν τον τρόπο λειτουργίας των κυττάρων, εστίαζαν στη λειτουργία των πρωτεϊνών. Αλλά από τη στιγμή που αλληλουχήθηκε το γονιδίωμα του ανθρώπου, οι επιστήμονες καλούνται να αντιμετωπίσουν ένα μάλλον αινιγματικό δίλημμα. Εάν οι πρωτεΐνες είναι τόσο σημαντικές, τότε γιατί είναι αφιερωμένο στην κωδικοποίηση των αμινοξέων τους μόνο το 2% του DNA μας; Τι στο καλό κάνει το υπόλοιπο 98%;