

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ EDITORIAL

Υπολογιστική Βιολογία και Μοριακή Ιατρική

Το πρόγραμμα ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος, καθώς και οι αλματώδεις πρόοδοι των αναλυτικών τεχνικών στη Βιοχημεία και τη Μοριακή Βιολογία, είχαν ως αποτέλεσμα την καλύτερη κατανόηση των πολύπλοκων μοριακών μηχανισμών του κυττάρου, δίνοντας ταυτόχρονα τη δυνατότητα στους επιστήμονες που ασχολούνται με τη βιοϊατρική έρευνα και τις επιστήμες υγείας να αναπτύξουν καινοτόμες, σημαντικές εφαρμογές στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση νοσημάτων. Ταυτόχρονα, όμως, με την ανεκτίμητη αξία των νέων αυτών δεδομένων, ο τεράστιος όγκος της πληροφορίας, ο οποίος προέκυψε και που πρέπει να διαχειριστεί ο σύγχρονος ερευνητής, αποτελεί και τροχοπέδη για την πλήρη εκμετάλλευση των δυνατοτήτων αυτών των γνώσεων και για το σχεδιασμό συγκροτημένης έρευνας.

Οι εφαρμογές των ηλεκτρονικών υπολογιστών και των τεχνολογιών των δικτύων έδωσαν λύσεις με κατάλληλο λογισμικό και πολυμέσα, που μπορούν να διαχειρίζονται ταχύτητα και ικανοποιητικά τη βιοϊατρική πληροφορία. Η ραγδαία ανάπτυξη της Βιοπληροφορικής δεν περιορίστηκε μόνο στην αποτελεσματική διαχείριση και στην αναλυτική χρήση των δεδομένων, αλλά και στους τομείς της επεξεργασίας των αποτελεσμάτων και στη δυνατότητα χρήσης προγραμμάτων προσομοίωσης.

Εύχρηστα υπολογιστικά πακέτα, που παρείχαν τη δυνατότητα στατιστικής μεθοδολογίας και συμπερασματολογίας, χρησιμοποιήθηκαν κατά κόρον στην πληθυσμιακή γενετική και στην επιδημιολογία τις τρεις τελευταίες δεκαετίες. Στη δεκαετία του 1990, όλες οι προσπάθειες συντονίστηκαν για την ανάπτυξη βιβλιοθηκών και βάσεων δεδομένων, όπου κάποιος μπορεί να έχει άμεση πρόσβαση σε δεδομένα που αφορούν στα στοιχεία νουκλεοτιδικής και αμινοξικής αλληλουχίας πρωτεϊνών πολλών κυτταρικών τύπων και οργανισμών, αλλά

και ένα πλήθος εργαλείων για το χειρισμό τους. Μια τρίτη ομάδα προγραμμάτων αφορά στα εργαλεία που ασχολούνται με την πρόβλεψη στερεοδιατάξεων (μοριακών διαμορφώσεων στο χώρο) και σχέσεων των σημαντικότερων βιολογικών δομών μεταξύ τους, π.χ. αλληλεπίδραση πρωτεϊνών με άλλες πρωτεΐνες και πρωτεϊνών με νουκλεϊκά οξέα (DNA, RNA), κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Η τέταρτη μεγάλη κατηγορία είναι τα προγράμματα προσομοίωσης που αναπτύχθηκαν για τη δυναμική μελέτη των πολύπλοκων συστημάτων, κυρίως για την κατανόηση του ελέγχου της ρύθμισης των πολύπλοκων κυτταρικών διεργασιών.

Η μεθοδολογία της δυναμικής προσομοίωσης –μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούν συνήθεις διαφορικές εξισώσεις για την ανάλυση δεδομένων– άρχισε για πρώτη φορά να εφαρμόζεται στις βιολογικές επιστήμες από τους εμβιομηχανικούς, για την κατανόηση του ελέγχου των δικτύων του μεταβολισμού και για την παραγωγή ελεύθερης ενέργειας στο κύτταρο. Η πολυπλοκότητα των δικτύων ελέγχου και ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης γρήγορα ανάγκασε τους βιοχημικούς και τους υπόλοιπους ερευνητές στο πεδίο της Μοριακής Βιολογίας να εκτιμήσουν τις δυνατότητες της προσέγγισης αυτής.

Ανέκαθεν, η λεγόμενη «υγρή» (“wet lab”) βιολογία είχε μια μόνιμη δυσκολία στο να «συνδιαλέγεται» με μεγάλο αριθμό στοιχείων μέσα σε ένα και μόνο set πειραμάτων της. Ακόμη και σήμερα, τα εργαστηριακά πειραματικά αποτελέσματα μπορούν να αντανakλούν τη συμπεριφορά ενός πολύ μικρού, περιορισμένου υποσυστήματος, ενώ συγχρόνως δεν λαμβάνονται υπόψη οι πολύ σημαντικές πληροφορίες που οφείλονται στην αλληλεπίδραση του υποσυστήματος αυτού με υπόλοιπα συστατικά του κυττάρου. Η προσομοίωση με τη χρήση δυναμικών συστημάτων είναι μια από τις ελάχιστες –αν όχι η μοναδική– προσεγγίσεις που μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη και ολοκληρωμένη κατανόηση της συνολικής λειτουργίας και απόκρισης του συστήματος, εκτιμώντας έτσι το συνολικό επίπεδο των μηχανισμών της ρύθμισης και της ομοιοστασίας (ολιστική προσέγγιση).

Δίκτυα ελέγχου γονιδιακής έκφρασης

Ο έλεγχος της έκφρασης των γονιδίων είναι ιδιαίτερης σημασίας για την κυτταρική επιβίωση. Οι διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα από την έναρξη της μεταγραφής ενός γονιδίου ως την κατάλληλη ωρίμανση, στόχευση και ενεργοποίηση του πρωτεϊνικού του προϊόντος, υφίστανται σε διάφορα στάδια έλεγχου. Ο έλεγχος αυτός αφορά τόσο στην εξακρίβωση της πιστότητας των διαδικασιών, στη διόρθωση των πιθανών λαθών, στον προσδιορισμό των ακριβών χρόνων έναρξης και περάτωσης των διαδικασιών, όσο και στα ποσοτικά χαρακτηριστικά των διεργασιών αυτών και στους ρυθμούς των επιμέρους βημάτων τους. Το σύνολο των ρυθμιστικών αυτών διαδικασιών έχει ως αποτέλεσμα την ιεράρχηση των διεργασιών, με στόχο την κάλυψη των αναγκών ενός κυττάρου και την «ενορχηστρωμένη» λειτουργία του.

Ένα πλήθος κυτταρικών στοιχείων μετέχουν σε αυτές τις ρυθμιστικές διαδικασίες. Είναι μάλιστα δυνατόν πολλά από τα στοιχεία αυτά να συμμετέχουν ταυτόχρονα στον έλεγχο φαινομενικά ανεξάρτητων κυτταρικών διεργασιών. Σύμφωνα με τη γενική θεώρηση της ρύθμισης των διεργασιών, υπάρχουν στοιχεία-αισθητήρες, στοιχεία-διαβιβαστές (στοιχεία μεταγωγής μηνυμάτων), στοιχεία-διακόπτες και ρυθμιστές των μεταβολών (στοιχεία ενίσχυσης του σήματος και στοιχεία εξομάλυνσης διαταραχών) στα συστήματα ελέγχου. Τα παραδείγματα των ρυθμιστικών συστημάτων σε ένα κύτταρο αποτελούν αναμφίβολα τα καλύτερα πρότυπα ολοκληρωμένου σχεδιασμού συστημάτων ελέγχου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διαδικασίες που ελέγχουν την έναρξη της μεταγραφής ενός γονιδίου. Η έναρξη της μεταγραφής ενός γονιδίου ουσιαστικά αποτελεί το πρώτο στάδιο στη μετατροπή της γενετικής πληροφορίας από το DNA σε λειτουργική πρωτεΐνη, με άμεσο ή έμμεσο (πολλές φορές όχι μακροσκοπικά εμφανές) αποτέλεσμα στον κυτταρικό φαινότυπο. Είναι φυσικό, λοιπόν, το σημείο αυτό να υφίσταται ισχυρό έλεγχο, εφόσον η ενεργοποίηση (ή και, αντίστροφα, η καταστολή) της μεταγραφής ενός γονιδίου είναι το πρώτο και ίσως –όχι πάντα– και το τελευταίο σημείο ελέγχου για την πυροδότηση ενός καταρράκτη αντιδράσεων και διεργασιών, που δεν είναι πολλές φορές εύκολο να αναχαιπιστεί ή τουλάχιστον είναι ενεργειακά ασύμφορο να αντιστραφεί η διεργασία.

Σ' ένα τέτοιο σύστημα ελέγχου έναρξης της διαδικασίας της μεταγραφής, οι παράγοντες που συμμετέχουν είναι πολλοί και οι διαδικασίες ρύθμισης περίπλοκες. Τα κλασικά σχήματα της ρύθμισης των διεργασιών είναι και εδώ εμφανή. Υπάρχουν κατάλληλοι υποδοχείς (αι-

σθητήρες), πρωτογενή και δευτερογενή μηνύματα με την κατάλληλη οργάνωση καταρρακτών (σειριακή μεταγωγή σήματος), ειδικές αλληλουχίες του γονιδιώματος (cis-acting στοιχεία) σε σχέση με εναρκτήρια σύμπλοκα μεταγραφής και αναστολές της μεταγραφής (trans-acting στοιχεία: οργανωτές, χειριστές, συστήματα δημιουργίας και εξομάλυνσης διαταραχών, διακόπτες), ρύθμιση του ρυθμού μεταγραφής (έξοδος του συστήματος μετά τη ρύθμιση) κ.λπ. Όλα τα παραπάνω στοιχεία, ως κυτταρικά συστατικά, είναι επίσης προϊόντα κάποιων γονιδίων, που υπόκεινται σε ρύθμιση στο επίπεδο της έναρξης της μεταγραφής. Πολλοί ερευνητές αποδίδουν το φαινόμενο αυτό με τον όρο αυτορύθμιση ή αυτο-οργάνωση. Τα φαινόμενα αλληλεξάρτησης στις διαδικασίες έναρξης και ρύθμισης της μεταγραφής αποδίδονται και με τον όρο δίκτυα ελέγχου γονιδιακής έκφρασης.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων δικτύων μπορούν να θεωρηθούν τα συστήματα ενδοκυττάριας μεταγωγής μηνύματος. Η απαρίθωση, δηλαδή το συνολικό αποτέλεσμα (ολοκλήρωση), των μηνυμάτων αυτών ρυθμίζει το πότε και κάτω από ποιες προϋποθέσεις θα αρχίσει η μεταγραφή ενός γονιδίου. Παρά το μεγάλο αριθμό τους, δίκτυα ελέγχου γονιδιακής έκφρασης, των οποίων είναι γνωστές όλες οι παράμετροι, είναι πάρα πολύ λίγα, γεγονός που περιορίζει τις δυνατότητες του ερευνητή να επικυρώσει και πειραματικά τους ισχυρισμούς του. Καλώς καθορισμένα δίκτυα ελέγχου γονιδιακής έκφρασης υπάρχουν μόνο στους προκαρυωτικούς οργανισμούς, π.χ. το σύστημα της βακτηριακής χημειοταξίας (επηρεασμός της κατεύθυνσης της κίνησης των μικροβίων από τη βαθμίδωση της συγκέντρωσης μιας διαχεόμενης ουσίας), καθώς και συστήματα έκφρασης στο βακτηριοφάγο λ (έναν ιό που προσβάλλει βακτήρια).

Γονιδιακή ρύθμιση: Μοντέλα και νέες προσεγγίσεις φαρμακολογικού σχεδιασμού

Η ανάπτυξη θεωρητικών προτύπων (μοντέλων) δίνει τη δυνατότητα καλύτερης κατανόησης των κυτταρικών διεργασιών σε πολλά επίπεδα και όχι μόνο στη σειριακή γνώση των μοριακών γεγονότων ή του δικτύου των αλληλεπιδράσεων. Με ένα μοντέλο δυναμικής προσομοίωσης είναι δυνατό να κατανοηθούν φαινόμενα όπως το χρονορυθμιστικό στοιχείο του συστήματος, τα κοινά στοιχεία των διεργασιών (κόμβοι), η ιεραρχία εκτέλεσης των διεργασιών. Η μελέτη της δυναμικής του συστήματος αποκαλύπτει την ικανότητά του να αντιδρά στις διαταραχές (φυσιολογικά και παθολογικά περιβαλλοντικά ερεθίσματα) και τα αποτελέσματα που θα μπο-

ρούσαν να έχουν οι διαταραχές αυτές στους διάφορους υποχώρους του (υποκυτταρικά διαμερίσματα). Τέλος, με τη χρήση ενός μοντέλου υπάρχει η δυνατότητα πρόβλεψης χωρίς βιολογικό σύστημα.

Η γνώση των επιπέδων ρύθμισης είναι απαραίτητη για την ακριβέστερη επιλογή των σημείων, στα οποία είναι εφικτή η παρέμβαση, εξειδικευμένα και επιλεκτικά, με κλασικές ή μοριακές φαρμακολογικές προσεγγίσεις («ορθομοριακή» φαρμακευτική στόχευση). Τα αποτελέσματα της προσθήκης, της αφαίρεσης ή της τροποποίησης των παραμέτρων του βιολογικού συστήματος με αυτή τη διαδικασία μελετώνται συστηματικά. Ανεπιθύμητες ενέργειες και φαινόμενα που δεν ήταν δυνατό να γίνουν εμφανή άμεσα στο πραγματικό σύστημα, μπορεί να προβλεφθούν με τη βοήθεια του μοντέλου και πολλές φορές να εκτιμηθούν ποσοτικά (ένα είδος μοριακής πρόγνωσης).

Οι εφαρμογές της δυναμικής προσομοίωσης για την προτυποποίηση (μοντελοποίηση), προσομοίωση και μελέτη της δυναμικής συμπεριφοράς των (παθο-)βιολογικών διεργασιών αναμένεται να δώσουν προβλέψεις και λύσεις σε προβλήματα της σύγχρονης βιοϊατρικής έρευνας ή, απλά, να παρουσιάσουν νέα σενάρια υποθέσεων, τα οποία θα μπορούν να αξιολογηθούν στο εργαστήριο ή στην κλινική. Ο κλάδος της Υπολογιστικής Βιολογίας

(Computational Biology) ελπίζει ότι θα βοηθήσει σημαντικά στο αδιέξοδο των ερευνητών για πολυπαραμετρικές μελέτες σε πολύπλοκα βιολογικά συστήματα, μεταβάλλοντας ριζικά το θεραπευτικό ορίζοντα ποικίλων παθολογικών καταστάσεων. Οι μοριακοί βιολόγοι –και σταδιακά οι γιατροί– της πρώτης δεκαετίας του αιώνα μας πρέπει να αποκτήσουν κοινή «γλώσσα» με τους μηχανικούς των ηλεκτρονικών υπολογιστών, με στόχο τη συντονισμένη προώθηση της έρευνας στις βιοϊατρικές επιστήμες.

Ε. Βάντζος, Α.Γ. Παπαβασιλείου

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

1. GARDNER TS, COLLINS JJ. Neutralizing noise in gene networks. *Nature* 2000, 405:520–521
2. GORYANIN I, HODGMAN TC, SELKOV E. Mathematical simulation and analysis of cellular metabolism and regulation. *Bioinformatics* 1999, 15:749–758
3. KOHN MC, LEMIEUX DR. Identification of regulatory properties of metabolic networks by graph theoretical modeling. *J Theor Biol* 1991, 150:3–25
4. STRUHL K. Fundamentally different logic of gene regulation in eukaryotes and prokaryotes. *Cell* 1999, 98:1–4
5. WENG G, BHALLA US, IYENGAR R. Complexity in biological signaling systems. *Science* 1999, 284:92–96