

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Προσαρμοστικό γονιδίωμα Πιθανολόγηση και δυνατές επιπτώσεις στη διαγνωστική μεθοδολογία

Η γονιδιωματική επέτρεψε τη θέαση του γονιδιώματος υπό διαφορετικές οπτικές γωνίες. Μία από αυτές ήταν η θεώρησή του ως κεντρικού άξονα της Εξέλιξης, οπότε η κυτταρική φάση του εκάστοτε οργανισμού ήταν η έκφραση, το μέσο του γονιδιώματος να δείξει την υπεροχή του και να διακριθεί, και όχι η πεμπουσία της βιολογικής ύπαρξης. Η διαλεύκανση της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος επέτρεψε μια ματιά στην οργάνωση ενός πολύπλοκου, ευκαρυωτικού γονιδιώματος. Μείζον ερώτημα παραμένει η φύση και λειτουργία του –μεγάλου– κλάσματος του γονιδιώματος που δεν κωδικογραφεί γονίδια ή ρυθμιστικές αλληλουχίες. Μια θεώρηση, που έχει το πλεονέκτημα της δυναμικής αντίληψης του γονιδιώματος, προβλέπει μερικά ενδιαφέροντα πορίσματα: αν θεωρηθεί ότι η εξέλιξη δεν έχει σταματήσει, θα έπρεπε να παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις στις μη κωδικές περιοχές των διαφόρων εξελισσόμενων οργανισμών και να εμφανίζονται νέοι σχηματισμοί γονιδιακής φύσης σε προηγούμενως μη κωδικές περιοχές, όπως απενεργοποιημένα γονιδιώματα ιών και διάφορα ψευδογονίδια. Άσχετα με το μηχανισμό απενεργοποίησης και των δύο, γονιδιωματικές οντότητες απενεργοποιούνται και δεν υφίστανται φυσική επιλογή. Ως εκ τούτου, οι σημερινές μη κωδικές περιοχές μπορεί να έχουν υπάρξει κωδικές που αδρανοποιήθηκαν, ανακυκλώνονται και καθίστανται εκ νέου διαθέσιμες για κωδικογράφηση, ιδίως με συμβάντα μετατόπισης, μεταγωγής και μετάθεσης. Η ανακύκλωση περιοχών επιφέρει την αλλαγή της θέσης σημαντικών γονιδίων και αλληλουχιών εντός του αυτού γονιδιώματος, με αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση των ρυθμίσεων θέσης λόγω διαφορετικού νέου *cis* περιβάλλοντος. Επίσης, διαφοροποιείται η τρισδιάστατη θέση τους εντός του μεσοφασικού πυρήνα, αλλά και η ένταξή τους από ευχρωματικές σε ετεροχρωματικές περιοχές και αντίστροφα. Αποτελεί ενδιαφέρον ερώτημα το κατά πόσον οι νέες εκδοχές του γονιδιώματος, που δεν θα διαφέρουν σε γονιδιακό και ρυθμιστικό περιεχόμενο, αλλά στη θέση και την κατανομή του, θα στοιχειοθετούν οργανισμούς του αυτού είδους, αλλάζοντας άρδην τις διαγνωστικές προτεραιότητες και συμβάσεις των μοριακών μεθόδων που αναπτύσσονται ή χρησιμοποιούνται σήμερα.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γονιδιωματική, από την απαρχή της ύπαρξής της, επέτρεψε τη θέαση του γονιδιώματος υπό διαφορετικές οπτικές γωνίες. Μία από αυτές ήταν η θεώρησή του ως κεντρικού άξονα της εξέλιξης, όπου όροι επιβολής, καταστολής, σίγησης και υπεροχής αναφέρονταν ακόμη και μέσα σε αυτό το γονιδίωμα από τα συνεισφέροντα γονικά

μέρη, ενώ η φυσική επιλογή εκτεινόταν και ίσχυε επί μεμωμένων γονιδίων και λοιπών αλληλουχιών.<sup>1</sup> Σε αυτή την αντίληψη, η κυτταρική φάση του εκάστοτε οργανισμού, ανεξάρτητα οργάνωσης –προ- ή ευκαρυωτική, μονο- ή πολυκύτταρη– ήταν η έκφραση, το μέσο του γονιδιώματος να δείξει την υπεροχή του και να διακριθεί, και όχι η πεμπουσία της βιολογικής ύπαρξης.<sup>2</sup> Σε αντίθεση, η τυπική βιολογική αντίληψη θεωρεί ότι κέντρο της ύπαρξης είναι ο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):317–322  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):317–322

A. Βελεγράκη,<sup>1</sup>  
Μ.Ε. Καμπούρης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ειδικό Εργαστήριο Μυκητολογίας,  
Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική  
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα  
<sup>2</sup>Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων, Σχολή  
Επαγγελματιών Υγείας-Πρόνοιας, ΑΤΕΙ  
Αθηνών, Αθήνα

The adaptive genome:  
A hypothesis and its possible  
impact on diagnostic methodology

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αναπτυξιακή  
Γονιδιωματική  
Διαγνωστικός αλγόριθμος  
Ταυτοποίηση  
Τρισδιάστατη διαμόρφωση χρωματίνης

Υποβλήθηκε 13.4.2010  
Εγκρίθηκε 15.6.2010

οργανισμός, ανεξάρτητα από τη φύση του, και το εκάστοτε γονιδίωμα απλά είναι ένα όργανο αυτού, ένα πληροφοριακό κέντρο,<sup>3</sup> που έχει μεγάλη αλλά όχι πάντοτε τη μέγιστη σημασία: Υπάρχουν κύτταρα που επιβιώνουν για κάποιο χρόνο χωρίς γονιδίωμα, π.χ. ερυθροκύτταρα, ενώ στους πολυκύτταρους οργανισμούς η συνείδηση και γενικά οι πολυκύτταρικής-οργανισμικής κλιμάκωσης πληροφορίες φαίνεται να μην αποθηκεύονται στο γονιδίωμα αλλά σε κυτταρικούς σχηματισμούς και παράγωγα, όπως είναι τα νευρωνικά δίκτυα<sup>4</sup> και τα κεντροσωμάτια.<sup>5</sup> Είναι πολύ σημαντικό το γεγονός ότι και στις δύο θεωρήσεις το κύτταρο, η αναμφισβήτητη μονάδα ζωής, ΔΕΝ είναι το επίκεντρο της ύπαρξης, εκτός αν συμπίπτει με τον οργανισμό.

## 2. ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ

Η διαλεύκανση της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος επέτρεψε μια ματιά στην οργάνωση ενός πολύπλοκου, ευκαρυωτικού γονιδιώματος. Μια σειρά παλαιών ερωτημάτων αποσαφηνίζονται τώρα, χωρίς όμως να απαντώνται: Είναι η σιωπηλή χρωματίνη (ετεροχρωματίνη) σταθερή ανά οργανισμό, ανά κυτταρικό τύπο ή μεταβάλλεται ακόμη και στο ίδιο κύτταρο ανάλογα με τις φάσεις του κυτταρικού βίου; Φαίνεται να μην επηρεάζεται από τον κυτταρικό κύκλο, αλλά τι συμβαίνει όταν ένα κύτταρο αλλάζει λειτουργία ή χαρακτήρα; Έχει κάποια σχέση η τρισδιάστατη διευθέτηση της χρωματίνης στο μεσοφασικό πυρήνα με τη διάκρισή της σε ευχρωματίνη και ετεροχρωματίνη; Η συγκέντρωση παραγόντων ειδικής μεταγραφής στα μεταγραφικά σύμπλοκα, που λόγω πλήθους υποδεικνύει δικλείδα ασφαλείας ειδικότητας γίνεται με πιθανολογικό τρόπο –βασισμένο στην ταχύτητα της κίνησης Brown– ή με στοχαστικό τρόπο, βάσει μηχανισμών κίνησης του πυρηνικού σκελετού και της τρισδιάστατης θέσης ή κάποιας άλλης αρχής πρόγνωσης ειδικής θέσης των σημείων πρόσδεσης;

Μείζον ερώτημα παραμένει η φύση και η λειτουργία του –μεγάλου– κλάσματος του γονιδιώματος που δεν κωδικογραφεί γονίδια ή ρυθμιστικές αλληλουχίες. Αν και αυτό πιθανόν να αλλάξει, όσο προχωρά η αντίληψή μας για τις ρυθμιστικές αλληλουχίες, η τρέχουσα γνώση του πλήρους μεγέθους του γονιδιώματος και των κωδικών περιοχών αποκλείουν μια αξιοσημείωτη αλλαγή ποσοστών, αν δεν αποκαλυφθεί και κάποιος άλλος, επάλληλος μηχανισμός κωδικογράφησης. Δηλαδή, όσες ρυθμιστικές αλληλουχίες και να έχουν διαφύγει, το ποσοστό του γονιδιώματος που δεν φέρει κάποια πληροφορία –με το σημερινό ορισμό της– θα διαφοροποιηθεί ελάχιστα.<sup>6</sup>

Μερικές ιδέες για την ερμηνεία του εν λόγω παράδοξου, δηλαδή της μεταβολικά πολυδάπανης μέριμνας για

διατήρηση, και μάλιστα με υψηλή πιστότητα, τεράστιων πλεονασματικών τμημάτων χρωματίνης μέσω αντιγραφής, αναφέρονται στην απορρόφηση του βομβαρδισμού ακτινοβολιών και λοιπών παραγόντων που προκαλούν μετάλλαξη από μη κωδικές περιοχές, ώστε να μειώνεται η επίπτωση ανά μονάδα συμβάντων.<sup>7</sup> Άλλη θεώρηση υποστηρίζει την ενίσχυση των διαδικασιών εξέλιξης, με το σχηματισμό νέων οντοτήτων (γονιδίων-ρυθμιστικών αλληλουχιών) που θα προκύψουν τυχαία από μεταλλαξιογένεση, χωρίς να απειλούνται από αυτή χρήσιμα ή ζωτικά αντίστοιχα, γονιδιωματικά στοιχεία.<sup>8</sup> Η μεταλλαξιογένεση πρέπει να γίνει βέβαια αντιληπτή υπό διευρυμένη έννοια· δηλαδή, εκτός των σημειακών μεταλλάξεων περιλαμβάνονται και γεγονότα μεταθέσεων, μεταγωγής και μετατόπισης. Και φυσικά, υπάρχει η θεώρηση της παροχής χώρου για δραστικές, μη μεταλλακτικής φύσης μεταβολές στο γονιδίωμα: Οι μη κωδικογραφημένες περιοχές επιτρέπουν τοποθέτηση αντιγράφων γονιδίων σε νέες θέσεις, ώστε να επιτευχθεί ενδεχομένως καλύτερη μεταγραφική λειτουργία ή προκειμένου να υπάρχουν περισσότερα αντίγραφα για αυξημένη παραγωγή του αντίστοιχου προϊόντος ή, τέλος, για την ενσωμάτωση νέων γονιδίων και ρυθμιστικών αλληλουχιών ή το σχηματισμό (από εξωνικές μονάδες) νέων γονιδίων. Αυτές οι μεταβολές γίνονται μέσω ασύμμετρων επιχιασμών (μιτωτικών και μειωτικών), μέσω χρωμοσωμικών ανωμαλιών προσθήκης, αναστροφής και μετατόπισης και μέσω γεγονότων μετάθεσης, ενδο- ή διακυτταρικής.<sup>9</sup> Είναι σημαντικό το γεγονός ότι οι διάφορες θεωρήσεις σπάνια είναι αποκλειστικές και μπορεί να ισχύουν σε διάφορους συνδυασμούς.

Η τελευταία θεώρηση, που έχει το πλεονέκτημα της δυναμικής αντίληψης του γονιδιώματος, προβλέπει μερικά ενδιαφέροντα πορίσματα: Αν θεωρηθεί ότι η εξέλιξη δεν έχει σταματήσει (κάτι μάλλον βέβαιο), θα έπρεπε, σε βιολογικό χρόνο, να παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις στις μη κωδικές περιοχές των διαφόρων εξελισσομένων οργανισμών. Η παρέλευση χρόνου είναι σχετικό θέμα, καθώς ο εξελικτικός χρόνος σε γονιδιωματικό επίπεδο μάλλον είναι διαφορετικός τόσο του χρόνου οργανισμικής εξέλιξης όσο και του χρόνου γονιδιακής εξέλιξης μέσω της φυσικής επιλογής. Το πρόβλημα έγκειται στο γεγονός ότι βασικά γίνονται για ελάχιστο χρόνο (μερικά χρόνια) γονιδιωματικές μελέτες μοριακού επιπέδου, ώστε να έχουν συσσωρευτεί τέτοιες αλλαγές, και δεύτερον ότι, επειδή οι αναφερόμενες αλλαγές γίνονται ακριβώς σε περιοχές που δεν θεωρούνται κωδικές, δεν πρόκειται να ανιχνευτούν ακόμη και αν μελετώνταν οι αντίστοιχοι οργανισμοί επί μακρόν, εκτός εάν οι επάλληλες μελέτες αφορούσαν πλήρη αποκωδικογράφηση του γονιδιώματος. Δηλαδή, ένα πρόγραμμα πλήρους γονιδιωματικής διαλεύκανσης να εκτελείται

συχνά, για καθέναν από τους μελετώμενους οργανισμούς, και μάλιστα με δείγματα πεδίου και όχι εργαστηρίου.

Σε κάθε περίπτωση, θα έπρεπε ανά τακτές μονάδες χρόνου να εμφανίζονται νέοι σχηματισμοί γονιδιακής φύσης σε προηγούμενες μη κωδικές περιοχές και η συχνότητα αυτή θα έπρεπε να είναι αυξημένη, καθώς η αρνητική επιλογή είναι πολύ περιορισμένη: Αφορά μόνο «δηλητηριώδη» προϊόντα –γονίδια ή ρυθμιστικές αλληλουχίες– ακριβώς επειδή η περιοχή ήταν μη κωδική και η εγκατάσταση νέων πληροφοριακών αλληλουχιών δεν μπορεί να έχει διαταράξει προηγούμενες ζωτικές πληροφοριακές μονάδες.

Αν αυτή η πρόταση ισχύει, πρέπει να εξεταστεί σε συνδυασμό με την ύπαρξη παρατηρήσεων που αφορούν απενεργοποιημένα γονιδιώματα ιών σε πλειάδα θέσεων εντός ενός γονιδιώματος (ενδογονιδίωση)<sup>10</sup> και διάφορα ψευδογονίδια<sup>11</sup> με το μηχανισμό απενεργοποίησης και των δύο οντοτήτων. Το θέμα είναι ότι γονιδιωματικές οντότητες πλέον απενεργοποιούνται και έτσι δεν υφίσταται καμία επιλογή. Φυσικά, αυτό σημαίνει ότι εν ευθέτω χρόνω η συσσώρευση μεταλλαγών στην αλληλουχία θα την καταστήσει μη αναγνωρίσιμη από προγράμματα (λογισμικά) σύγκρισης αλληλουχιών, πρακτικά δηλαδή ότι η αλληλουχία έχει μετατραπεί σε μη κωδική περιοχή της χρωματίνης. Ως εκ τούτου, οι μη κωδικές περιοχές μπορεί να έχουν υπάρξει κωδικές, οι οποίες αδρανοποιήθηκαν και υφίσταντο μηδενική επιλογή. Με την εν λόγω διαδικασία, εκτεταμένες περιοχές του γονιδιώματος που απενεργοποιούνται ατυχηματικά ή επί σκοπώ (περίπτωση ιών), ανακυκλώνονται μέσω της μετάβασης από την κατάσταση της μη κωδικής περιοχής και καθίστανται εκ νέου διαθέσιμες για κωδικογράφηση, ιδίως με συμβάντα μετατόπισης, μεταγωγής και μετάθεσης. Η συσσώρευση τέτοιων γεγονότων πιθανόν να επεκτείνει το γονιδίωμα αν γίνεται με προσθετικής φύσης διαδικασίες, ενώ οι ανασυνδυαστικές φύσης διαδικασίες θα διατηρούν και το μέγεθος του γονιδιώματος σταθερό, κάτι πιθανόν σημαντικό για τη διατήρηση της τρισδιάστατης κατανομής του εντός ενός πυρήνα<sup>12</sup> αλλά και για τη σταθεροποίηση του μεταβολικού κόστους τόσο της ομοιόστασης όσο και της κληροδότησης. Τα συγκεκριμένα γεγονότα ενδέχεται να συμβαίνουν είτε τυχαία είτε σε επιχιασμό (μιτωτικό ή μειωτικό). Μεσοφασικά συμβάντα απαιτούν ιδιαίζοντως πολύπλοκη δυναμική, εκτός από περιπτώσεις μεταμόρφωσης, μεταγωγής και μετάθεσης.<sup>13</sup>

### 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ

Η τάση ταυτοποίησης, ιδίως σε βακτήρια, επί του παρόντος είναι με βάση ποσοστά ομολογίας αλληλουχιών, είτε αυτά είναι ιεραρχικά σταθμισμένα είτε όχι και συχνά χωρίς

βαθμονομημένα κριτήρια απόκλισης για διαφοροποίηση και διαφορική διάγνωση.<sup>14</sup> Το τι θα συμβεί στα συστήματα ταξινόμησης που χρησιμοποιούν τέτοιους αλγόριθμους όταν οι αλληλουχίες έχουν αλλάξει θέση, είναι ένα ενδιαφέρον ερώτημα. Πολύ περισσότερο πρακτικό όμως είναι το ερώτημα, μήπως πολλές από τις διαφορές που καλούνται «ποικιλομορφία» εντός συγκεκριμένων ταξινομικών βαθμίδων, ιδίως στο επίπεδο του είδους και κατώτερων, οφείλονται ακριβώς σε τέτοιες γονιδιωματικές διεργασίες;

Καθώς η γενετική μελέτη σε μοριακό επίπεδο εμφανίζεται ολοένα πιο δυσχερής και πολυπλοκότερη, με το γονότυπο να καθορίζεται σε πολλαπλά επίπεδα και τη διευκρίνισή του να μην είναι δυνατή από την ανάγνωση της στοιχειωδέστερης μορφής του, της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας, η φαινοτυπική μελέτη αποκτά εκ νέου βαρύτητα. Πράγματι, ενώ ο γονότυπος εξ ορισμού περιλαμβάνει πολλαπλές πιθανότητες και δυνατότητες όσον αφορά την ταυτότητα ενός οργανισμού λόγω προσαρμοστικών και επιγενετικών φαινομένων<sup>15</sup> και είναι αχρονικός ή διαχρονικός, ο φαινότυπος είναι μια μοναδική πραγματικότητα σε γραμμικό περιβάλλον χρόνου και σχετικά σταθερός διαχρονικά, αν οι περιβαλλοντικές συνθήκες παραμένουν σταθερές. Επίσης, είναι σαφώς σταθερότερος, σε σταθερό περιβάλλον, από το γονότυπο στη στοιχειακή του μορφή, που υπόκειται σε μικροεξελικτικά φαινόμενα.<sup>16,17</sup>

### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συγκεκριμένη μετακίνηση των γονιδίων και η ανακύκλωση περιοχών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα, εντός κάποιου χρόνου, την αλλαγή της θέσης σημαντικών γονιδίων και αλληλουχιών μέσα στο ίδιο το γονιδίωμα, με αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση των ρυθμίσεων θέσης λόγω διαφορετικού *cis* περιβάλλοντος στις νέες θέσεις. Επίσης, διαφοροποιείται η τρισδιάστατη θέση εντός του μεσοφασικού πυρήνα, αλλά και η ένταξή τους από ευχρωματικές σε ετεροχρωματικές περιοχές και αντίστροφα.<sup>12</sup> Αποτελεί ενδιαφέρον ερώτημα το κατά πόσο οι νέες εκδοχές του γονιδιώματος, που δεν θα διαφέρουν σε γονιδιακό και ρυθμιστικό περιεχόμενο, αλλά στη θέση και την κατανομή του, θα στοιχειοθετούν οργανισμούς του ίδιου είδους, κυρίως στα ανώτερα κλιμάκια εξέλιξης, και πώς αυτό θα εντοπίζεται από τις σημερινές γονιδιωματικές μεθόδους που βασίζονται στη διευκρίνιση και την ομολογία αλληλουχίας και όχι στον εντοπισμό της θέσης αυτής, όπως γινόταν με τις κυτταρογενετικές τεχνικές. Το σχετικό ερώτημα δεν είναι τόσο ρητορικό όσο φαίνεται εκ πρώτης όψεως. Η τάση στη διάγνωση είναι για πολυπαραγοντικά συστήματα, πιθανόν –αλλά όχι σίγουρα<sup>18</sup>– μορφής μικροσυστοιχιών, τα οποία βασίζονται σε γονιδιωματικά δεδομένα ή σε γονιδιωματικώς

ελεγχόμενα δεδομένα (πρωτεϊνωματικά, μεταβολισμικά κ.λπ.) προκειμένου να ταυτοποιηθούν μικροοργανισμοί, αλλά και νοσήματα γενικότερα.<sup>19</sup> Η ταυτοποίηση παραμένει και σήμερα σημαντικό βήμα για τους αλγόριθμους πρόγνωσης και θεραπείας.<sup>20-22</sup> Τα δεδομένα ταυτοποίησης ήδη πολλαπλασιάζονται για να εξασφαλίζουν τη μέγιστη αξιοπιστία και σε λίγο δεν θα μπορούν να παρακολουθούνται από ανθρώπινη πνευματική διεργασία αλλά μόνο από λογισμικό ανάλυσης (σε εμβρυϊκή μορφή, αυτό ήδη ισχύει, π.χ. δοκίμια API, συστήματα VITEK κ.λπ. για την αναγνώριση βακτηρίων και μυκήτων). Αν υποβαθμιστεί η ακρίβειά τους, και με δεδομένη την αδυναμία ανθρώπινης λογικής παρέμβασης, η όλη διαγνωστική μεθοδολογία που αναπτύσσεται θα καταρρεύσει προκαλώντας στο μεταξύ σημαντικά ιατρικά σφάλματα. Παρόμοια προβλήματα θα υπάρξουν τόσο στις περιβαλλοντικές όσο και στις βιοτεχνολογικές εφαρμογές. Η πιθανότητα στοιχειακής και όχι οντολογικής αντιμετώπισης, με χορήγηση αγωγής βάσει των στοιχείων που πρωτογενώς παρέχει η διαγνωστική μεθοδολογία, χωρίς να ενέχεται το βήμα της ταυτοποίησης, πιθανόν να αποτελεί μια λύση μεσοπρόθεσμα. Το πρόβλημα είναι ότι ενέχει την ανατροπή όλης της σημερινής δομής του συστήματος εξέταση-διάγνωση-θεραπεία και χάνει την ολιστική διάσταση που ενέχει η οντολογική εξέταση, η διάγνωση και η αντιμετώπιση, η οποία προφανώς διαφοροποιεί τη συνολική εικόνα από την ψηφιδωτή αντίληψη που παρέχει η στοιχειακή προσέγγιση, όπου η συνολική εικόνα αποτελεί άθροιση των επί μέρους ευρημάτων.

Η αναπτυξιακή μελέτη, που δημιουργεί μια βιβλιοθήκη αναπτυξιακών χαρακτήρων, μετρήσιμων ή έστω συγκρίσιμων, διευκολύνει και εξορθολογίζει την προσπάθεια εξισορρόπησης της ποικιλότητας με την ειδογένεση, ενώ επιτρέπει μεγάλης κλίμακας και μικρού κόστους εφαρμογή όταν η παραμετροποίηση είναι μακροσκοπική και δεκτική αυτοματισμών. Η αρχή της εφαρμογής μπορεί να γίνει χωρίς κόστος υποδομής, με τη συστηματική μέτρηση και την παρακολούθηση των καλλιεργειών σε τυπικά υποστρώματα και θερμοκρασίες, αρκεί να τηρούνται κριτήρια ποιοτικού

ελέγχου στην παρασκευή, την επώαση και τη μέτρηση και να χρησιμοποιούνται τυποποιημένα λογισμικά εργαλεία και πρωτόκολλα (π.χ. εμπορικό XL<sup>®</sup> με συγκεκριμένους τελεστές στις στήλες καταχώρησης ή άλλο). Ακολούθως, πολυθεσικά τρυβλία θα επιτρέψουν ταχύτερη και οικονομικότερη ολοκληρωμένη ατομική μακροσκοπική επεξεργασία των στελεχών σε σύγχρονες συνθήκες. Στο μέλλον, πλάκες τυποποιημένων διαστάσεων με χώρους πολλαπλών καλλιεργειών θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αναλυτική εξέταση ενός στελέχους σε μια θερμοκρασία και σε διάφορα υλικά, ή πολλών στελεχών σε μια θερμοκρασία και υλικό, επιτρέποντας έτσι ταχεία, αυτοματοποιημένη σάρωση από μηχανικούς σαρωτές και εξαγωγή μετρήσεων και υπολογισμών από λογισμικό απεικόνισης και διάκρισης με αλγόριθμους μέτρησης, υπολογισμού και παραγωγής γραφήματος, που ακολούθως θα συγκρίνεται αυτόματα με αποθηκευμένα δεδομένα (τιμές-εικόνες) προτύπων στελεχών. Τέλος, ειδικά καλλιεργητικά συστήματα θα επιτρέψουν απλοποιημένη εκτέλεση καλλιεργειών (π.χ. καλλιέργεια επί πλάκας) για άμεση μικροσκόπηση σε μαζική κλίμακα μέσω ψηφιακά ελεγχόμενων μικροσκοπίων που θα εστιάζουν αυτόματα, θα φωτογραφίζουν και θα αποστέλλουν τις φωτογραφίες για ψηφιακή ανάλυση και σύγκριση με αντίστοιχες προτύπων στελεχών.

Φυσικά, η μοριακή μεθοδολογία, εξ ορισμού γενετική/γονιδιωματική ή μεταβολισμική, επιτρέπει σμίκρυνση δοκιμών, ενώ όταν χρησιμοποιεί ως βάση την ενίσχυση πυρηνικών οξέων καθίσταται ταχύτερη και εξαιρετικά ευαίσθητη.<sup>21,23</sup> Ωστόσο, σε βιομηχανικές και βιοτεχνολογικές εφαρμογές η ταχύτητα δεν είναι πάντοτε η παράμετρος προτεραιότητας, ενώ ακόμη και στις διαγνωστικές εφαρμογές, στις οποίες η ταχύτητα είναι σημαντικότερη, η ακρίβεια και η ειδικότητα παραμένουν οι πλέον ζωτικής σημασίας ιδιότητες. Καθώς είναι γνωστό ότι και οι δύο επηρεάζονται από την υπερβολική ευαισθησία, το κατ'εξοχήν μειονέκτημα της μοριακής μεθοδολογίας, η αναπτυξιακή φαίνεται να γίνεται ιδιαίτερα ελκυστική όποτε ο χρόνος δεν αποτελεί την πρωταρχικής κρισιμότητας παράμετρο.

## ABSTRACT

### The adaptive genome: A hypothesis and its possible impact on diagnostic methodology

A. VELEGRAKI,<sup>1</sup> M.E. KAMBOURIS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Mycology, Department of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, <sup>2</sup>Department of Medical Laboratories, Faculty of Health and Caring Professions, Technological and Educational Institute of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):317-322

Genomics provides the chance to view the genome from new angles, including regarding it as the main pillar of evo-

lution, transforming the cellular status of an organism from the epitome of existence into a mere genomic expression and the means of projecting superiority and gaining distinction. The elucidation of the human genome sequence offered only a glimpse into the organization of the complex eukaryotic genome. The nature and function of the substantial part of the genome which has no apparent coding or regulatory sequences remains unknown. If the dynamic nature of the genome is accepted, then certain interesting predictions can be made: Accepting a continuum for evolution, some non-coding regions of various, evolving organisms should exhibit considerable variation. New genomic entities could have appeared in such non-coding regions, such as deactivated viral genomes and pseudogenes. Entities such as these are subject to neutral selection, regardless of the deactivation procedure. Thus, the current non-coding regions may well have once been coding sequences which became deactivated and then recycled to allow coding to take place new, through transposition, translocation and transduction. Such spatial recycling permits intragenomic position shifting of genes and sequences, resulting in different regulation due to a change of the *cis* regulatory environment. The three-dimensional positioning of the genes and sequences in the mesophasic nucleus also changes, as does their inclusion in heterochromatic instead of euchromatic regions, and vice versa. It would be interesting to know whether new versions of a genome, with indistinguishable genomic and regulatory content, but differing in its distribution and position would constitute different species, changing in this way the very fabric of the diagnostic priorities and the conventions of the molecular procedures currently in use or under development.

**Key words:** Developomics, Diagnostic algorithm, Genomics, Identification, 3-D chromatin configuration

## Βιβλιογραφία

- SIMONSON TS, YANG Y, HUFF CD, YUN H, QIN G, WITHERSPOON DJ ET AL. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 2010, 329:72–75
- HENG HH, BREMER SW, STEVENS JB, YE KJ, LIU G, YE CJ. Genetic and epigenetic heterogeneity in cancer: A genome-centric perspective. *J Cell Physiol* 2009, 220:538–547
- LIVNAT A, PAPADIMITRIOU C, PIPPENGER N, FELDMAN MW. Sex, mixability, and modularity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:1452–1457
- BEHRENDT RP. Contribution of hippocampal region CA3 to consciousness and schizophrenic hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev* 2010, 34:1121–1136
- DEBEC A, SULLIVAN W, BETTENCOURT-DIAS M. Centrioles: Active players or passengers during mitosis? *Cell Mol Life Sci* 2010, 67:2173–2194
- VENTER JC, ADAMS MD, MYERS EW, LI PW, MURAL RJ, SUTTON GG ET AL. The sequence of the human genome. *Science* 2001, 291:1304–1351
- YUNIS JJ, YASMINEH WG. Heterochromatin, satellite DNA, and cell function. Structural DNA of eucaryotes may support and protect genes and aid in speciation. *Science* 1971, 174:1200–1209
- WEILL JC, REYNAUD CA. The chicken B cell compartment. *Science* 1987, 238:1094–1098
- BOUSIOS A, DARZENTAS N, TSAFTARIS A, PEARCE SR. Highly conserved motifs in non-coding regions of Sirevirus retrotransposons: The key for their pattern of distribution within and across plants? *BMC Genomics* 2010, 11:89
- FESCHOTTE C. Virology: Bornavirus enters the genome. *Nature* 2010, 463:39–40
- HARRISON PM, HEGYI H, BALASUBRAMANIAN S, LUSCOMBE NM, BERTONE P, ECHOLS N ET AL. Molecular fossils in the human genome: Identification and analysis of the pseudogenes in chromosomes 21 and 22. *Genome Res* 2002, 12:272–280
- ROSLIN FM, WATANABE N, CACAS JL, KATO N, ARROYO JM, FANG Y ET AL. Genome-wide transposon tagging reveals location-dependent effects on transcription and chromatin organization in Arabidopsis. *Plant J* 2008, 55:514–525
- TANABE H, HABERMANN FA, SOLOVEI I, CREMER M, CREMERT. Non-random radial arrangements of interphase chromosome territories: Evolutionary considerations and functional implications. *Mutat Res* 2002, 504:37–45
- FREDERICKS DN, RELMAN DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: A reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev* 1996, 9:18–33
- VELEGRAKI A, PAPALAMBROU D, SOREMI S, LEGAKIS NJ. Variable antifungal susceptibility of wild-type *Candida albicans* phenotypes from neutropenic hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15:854–860
- ARABATZIS M, KOLLIA K, MENOUNOS P, LOGOTHETI M, VELEGRAKI A. Delineation of *Clavispora lusitanae* clinical isolates by polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism analysis of the ITS1 region: A retrospective study comparing five typing methods. *Med Mycol* 2004, 42:27–34
- GILLMAN LN, KEELING DJ, ROSS HA, WRIGHT SD. Latitude, elevation and the tempo of molecular evolution in mammals. *Proc Biol Sci* 2009, 276:3353–3359
- TZANAKAKI G, KESANOPOULOS K, YAZDANKHAH SP, LEVIDIOTOU S, KREMASTINOU J, CAUGANT DA. Conventional and molecular investigation of meningococcal isolates in relation to two outbreaks in the area of Athens, Greece. *Clin Microbiol Infect* 2006, 12:1024–1026
- ΒΕΛΕΓΡΑΚΗ Α, ΚΑΜΠΟΥΡΗΣ ΜΕ. Σύστοιχίες και πολυπλεκτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης: Επαναστατικές μέθοδοι

- Μοριακής Βιολογίας με εφαρμογές στη βιοϊατρική πράξη. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2003, 20:425–445
20. KAMBOURIS ME, REICHARD U, LEGAKIS NJ, VELEGRAKI A. Sequences from the aspergillopepsin *PEP* gene of *Aspergillus fumigatus*: Evidence on their use in selective PCR identification of *Aspergillus* species in infected clinical samples. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999, 25:255–264
21. VELEGRAKI A, KAMBOURIS ME, SKINIOTIS G, SAVALA M, MITROUSSIAZIOUVA A, LEGAKIS NJ. Identification of medically significant fungal genera by polymerase chain reaction followed by restriction enzyme analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999, 23:303–312
22. ΚΑΜΠΟΥΡΗΣ ΜΕ, ΒΕΛΕΓΡΑΚΗ Α, ΛΕΓΑΚΗΣ ΝΙ. Έγκαιρη διαφορική διάγνωση γενών μυκηλιακών μυκήτων με περιοριστικές πέψεις επί προϊόντος αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης ειδικού για μύκητες. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000, 17:171–179
23. VELEGRAKI A, KAMBOURIS M, KOSTOUROU A, CHALEVELAKIS G, LEGAKIS NJ. Rapid extraction of fungal DNA from clinical samples for PCR amplification. *Med Mycol* 1999, 37:69–73

*Corresponding author:*

A. Velegraki, Department of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 75–77 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: aveleg@med.uoa.gr