

# Η θέση των γονιδίων στον γενετικό κώδικα. Εισαγωγή νέων γονιδίων.

Λουκάς Στέφανος

Κυτταρολόγος

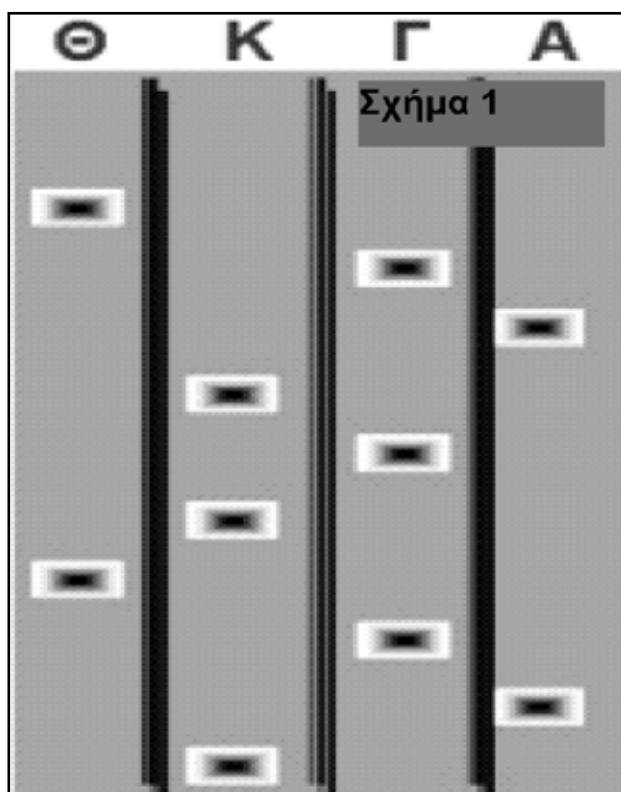
**Περίληψη:** Με την ανακάλυψη των γονιδίων και από την αρχή των συστηματικών μελετών, είχε αναδειχθεί το ερώτημα ως προς το ποια είναι η θέση των γονιδίων στο γενετικό κώδικα. Είναι ευνόητο ότι η λογική της κατανομής συμπίπτει με την λογική της εξέλιξης. Επειδή η διαδικασία της κυτταρικής διαφοροποίησης προϋποθέτει την έκφραση ενός τουλάχιστον γονιδίου, θέτοντας σε συνάρτηση τον αριθμό των γονιδίων, το συνολικό μήκος του DNA και τον ρυθμό πολλαπλασιασμού, συνεπάγεται ότι τα γονίδια κατανέμονται ατάκτως λογαριθμικά στα χρωμοσώματα. Ο διαγώνιος, συχνά, έλεγχος της έκφρασης στην διαφοροποίηση των ιστών φαίνεται να εξασθενεί αυτή την άποψη αλλά προφανώς πρόκειται περί εγκλωβισμού και απομάκρυνσης του ιστού κατά την οντογένεση και όχι περί τυχαίας επαγωγικής σχέσης. Η μαθηματική προσέγγιση της κατανομής μας παραχωρεί και τα κριτήρια της ανάπτυξης του γενετικού κώδικα, δηλαδή της εισαγωγής νέων γονιδίων στο διαφοροποιούμενο αρχαϊκό κύτταρο. Τελεολογικά, οποιαδήποτε μεταβολή στα διαφοροποιημένα κύτταρα έπρεπε να μεταδοθεί στα αναπαραγωγικά, ώστε να εμφανισθεί στους απογόνους. Η σειρά αναμονής για την εισαγωγή, επειδή, κατά συνθήκη, τα κύτταρα διπλασιαζόταν σε κάθε στάδιο διαφοροποίησης, αυξανόταν λογαριθμικά. Ο ρυθμός αυτός θα διαμορφώσει τις αποστάσεις που προσεγγίζονται μαθηματικά στην αναζήτηση της θέσης των γονιδίων. Η διαδικασία ήταν ταυτόσημη με τον μηχανισμό του ανασυνδυασμού και σ' αυτήν είχαν καθοριστικό ρόλο οι προϋπάρχουσες συμμετρικές ακολουθίες και οι ακολουθίες TATA, UAG. Η χαρτογράφηση, βεβαίως, σήμερα του γενετικού κώδικα δίνει την δυνατότητα επαλήθευσης της κάθε σχετικής προσέγγισης και περαιτέρω ερμηνείας της γενικής δημιουργίας του.

## Η θέση των γονιδίων στον γενετικό κώδικα (DNA)

Είναι πλέον γνωστό ότι η οντογένεση και η διαφοροποίηση των ιστών, (οργάνων, κ.λ.π.) καθορίζεται από την σταδιακή άρση της καταστολής των γονιδίων του DNA και τη σύνθεση πρωτεϊνικών μορίων, τα οποία πρωταγωνιστούν στην λειτουργία του κυτταρικού συστήματος και στην διαμόρφωση της δο-

**Λέξεις κλειδιά :** Ελλάδα, Ιστορική Δημογραφία, Μεσοπόλεμος, Νοσοκομείο-Σανατόριο «Σωτηρία», Φυματίωση

μής των οργανισμών. Με σκοπό την γενική ερμηνεία της έκφρασης του γενετικού κώδικα, και από την αρχή των συστηματικών μελετών, είχε καταστεί απαραίτητο να διερευνηθεί, αν τα γονίδια ευρίσκονται σε γραμμική ακολουθία ή αν υπάρχει διαφορετική κατανομή να προσδιορισθεί από ποια λογική υπαγορεύεται. Είναι ευνόητο ότι η λογική της κατανομής προσφέρει άμεση πληροφορία για την λογική της εξέλιξης. Οι μέθοδοι υβριδισμού και Sequencing (Σχήμα 1) αποδεικνύουν την θέση και δομή (Primary Structure) των γονιδίων χωρίς, όμως να υποδεικνύουν την λογική της χωροχρονικής ευρέσεώς τους. Η προσέγγιση του προβλήματος με μεθόδους υβριδισμού και εξελικτικών συσχετισμών (κλπ)θα οδηγούσε οπωσδήποτε σε συμπεράσματα. Εναντι, ωστόσο, των μεγάλων χρόνων των μεθόδων είχαν προταθεί ανά καιρούς μαθη-



**Σχήμα 1.**

Αρχή της μεθόδου προσδιορισμού (Εικόνα 3:93)της ακολουθίας των νουκλεοτιδίων στο DNA. Τέσσερα ένζυμα τέμνουν την αλυσίδα DNA επιλεκτικά στις βάσεις Γουανίνη (Γ), Κυττοσίνη (Κ), Θυμίνη (Θ), Αδενίνη (Α). Προκύπτουν κατ' αυτό τον τρόπο τμήματα DNA που διαφέρουν κατά ένα νουκλεοτίδιο. Το DNA είναι ραδιοσημασμένο με  $^{32}P$  στο άκρον 5'. Υπό την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου και λόγω της ιοντικής τους μορφής τα τμήματα κινούνται με διαφορετικές ταχύτητες συναρτήσει του βάρους. Διατάσσονται ως εκ τούτου σε βαθμίδες που αντιστοιχούν σε διαφορά ενός νουκλεοτιδίου. Τα τμήματα που δεν έχουν το  $^{32}P$  αν και κινούνται δεν φαίνονται. Η ακολουθία δίδεται προσδιορίζοντας για κάθε βαθμίδα την βάση στην αντίστοιχη στήλη. Οποσδήποτε προβλέπεται μία βάση ανά βαθμίδα. Συνύπαρξη δύο βάσεων σημαίνει ότι υπάρχουν δύο αλυσίδες με «σημειακή διαφορά». Ετερογένεια στα τμήματα του DNA αλλοιώνει την εικόνα του gel. Στην δική μας εικόνα η ακολουθία είναι: Κ - Α - Γ - Θ - Κ - Γ - Κ - Α - Γ - Θ

ματικοί τύποι πρόβλεψης της ακολουθίας των βάσεων.

Οι μαθηματικοί τύποι δεν επαληθεύθηκαν σε συμφωνία με το γεγονός ότι αποδέχονται την αυτόματη σύνθεση του DNA ως ανεπηρέαστη οποιασδήποτε επίδρασης από το χημικό περιβάλλον.

Η επιστροφή συνεπώς στα εξελικτικά κριτήρια ήταν αναπόφευκτη. Ως μορφή εξέλιξης, η διαφοροποίηση των ιστών προσφέρει τελικά ισχυρότερα κριτήρια στην μαθηματική επεξεργασία, ώστε να προταθεί αποδεκτή ερμηνεία της κατανομής και να προβλεφθεί κατά προσέγγιση η θέση των γονιδίων. Η αυστηρή, φυσικά, σταδιακή έκφραση των γονιδίων, κατά την λογική της φυλογένεσης, και η σταθερότητα επιπροσθέτως στα στάδια της οντογένεσης συνιστούν απόδειξη της ύπαρξης σειριακής ακολουθίας, στην ανάπτυξη των οργανισμών, ώστε να στηρίζεται η αναζήτηση των μετρικών σχέσεων του κώδικα. Ανεξάρτητα, πάντως, από την σειρά στον χώρο, η σειρά στην έκφραση αποδεικνύει την σειρά στον χρόνο και την αυστηρή σύνδεση στην ακολουθία των διαδικασιών. Αν ήταν τυχαία η ακολουθία των γονιδίων δεν θα ήταν δυνατόν να συμπίπτει με την βιολογική εξέλιξη, όπως αυτή συνεπάγεται από τις εμβρυολογικές και μορφολογικές εξακριβώσεις. Υπ' όψιν ότι η Ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του DNA και η Πληροφορική διερεύνηση, καθώς και οι μέθοδοι υβριδισμού, προσφέρουν πλέον την δυνατότητα επιβεβαίωσης των προτάσεων ανάπτυξης του γενετικού κώδικα και της θεωρίας περί επαγωγής η μή του DNA από το χημικό περιβάλλον.

Κατά την προσέγγιση, λοιπόν, της μη αυτόματης σύνθεσης θα διακρίνουμε τρεις κατηγορίες γονιδίων, εκείνα της μορφολογικής διαφοροποίησης<sup>1</sup>, εκείνα του βασικού μεταβολισμού<sup>2</sup> και εκείνα της ειδικής λειτουργικής διαφοροποίησης<sup>3</sup>.

Προσφέρεται μεθοδολογικά να θεωρήσουμε πρώτα τα<sup>1</sup> γονίδια τα οποία καθορίζουν την διαφοροποίηση και θα θέσουμε ως βασικό αξίωμα, ότι για κάθε βήμα διαφοροποίησης του κυττάρου είναι αναγκαία η έκφραση ενός τουλάχιστον γονιδίου.

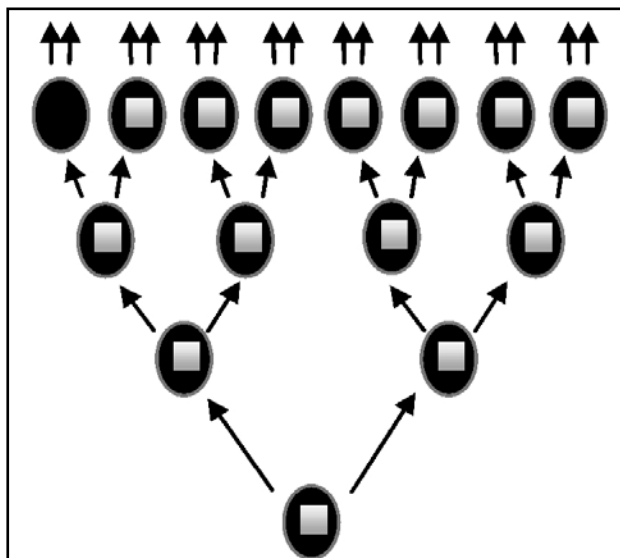
Το αξίωμα της ενεργοποίησης ειδικού γονιδιακού τομέα για κάθε στάδιο διαφοροποίησης βασίζεται στον συλλογισμό ότι θα ήταν άτοπο δύο φαινοτυπικώς αδιαφοροποίητα κύτταρα να αποκτούν διαφορετικό προσανατολισμό χωρίς να προηγείται κάποιο μοριακό γεγονός.

Θα χρησιμοποιήσουμε τον γενικό τύπο  $N=2tk$  για να ορίσουμε τον αριθμό των κυττάρων  $N$  μετά χρόνο  $t$ .  $k$  είναι η σταθερά χρόνου για την μίτωση. Το  $tk$  συμπίπτει έτσι με τον αριθμό των γενεών των κυττάρων.

Θα θεωρήσουμε ως συνθήκες:

α) Τα κύτταρα έχουν όλα τον ίδιο χρόνο διπλασιασμού.

β) Όλα διπλασιάζονται.- Αν και αυτό δεν συμβαίνει στην πραγματικότητα το θεωρούμε αληθές για να απλοποιήσουμε τις πράξεις (και δεν χρησιμοποιούμε τον τύπο της μορφής  $N=ekt$  ) .



**Σχήμα 2.**

*Παραστατικό σχήμα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης η οποία είναι συνάρτηση της κατά στάδια ενεργοποίησης αντίστοιχου γονιδίου.*

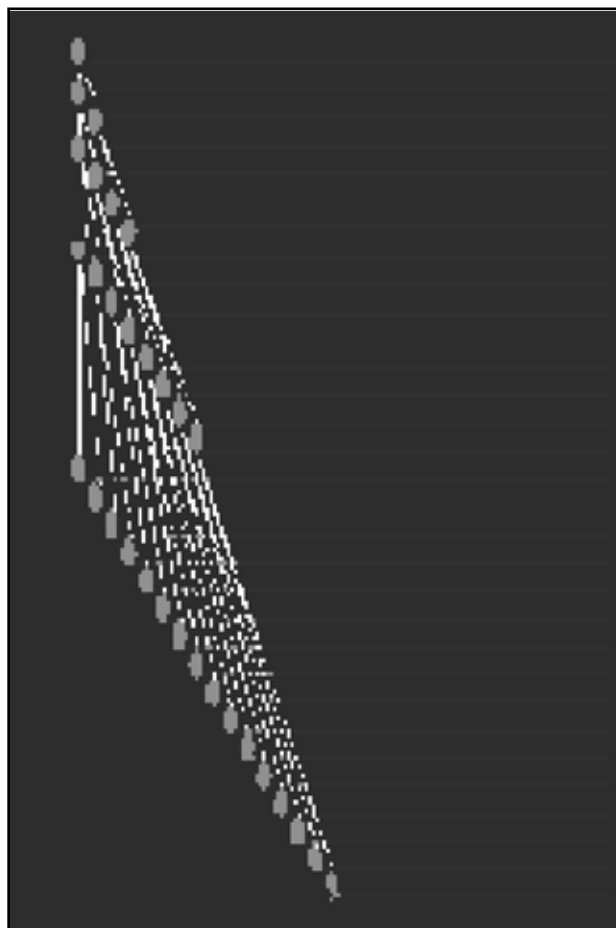
Για την δεύτερη (β)συνθήκη κάθε γενεά έχει διπλάσιο αριθμό κυττάρων από την προηγούμενη(Σχήμα 2).

Δεδομένου ,επομένως, ότι κάθε κύτταρο έχει διαφορετικό προορισμό ,πρέπει ,για να περάσει από τα στάδια που ανήκουν στην διαφοροποίησή του ,να υπερπηδά εκφραστικά όλους τους γονιδιακούς τομείς οι οποίοι αντιστοιχούν στα στάδια διαφοροποίησης του καθενός ξεχωριστά κυττάρου της προηγούμενης γενεάς. (Σχήμα 3).

Αρα ο ενεργός γονιδιακός τομέας(ΕΓΤ) ενός τυχαίου διαφοροποιούμενου κυττάρου μιας γενεάς  $n$  θα αναμένεται να ευρίσκεται σε απόσταση τουλάχιστον  $A=\sum \mu \cdot 2(2^{kt}-1)/2-1$  από τον αρχικό ενεργοποιημένο γονιδιακό τομέα του ζυγωτή, όπου  $\mu$  είναι το μήκος του γονιδίου (σχήμα 3 14'93).

Γνωρίζοντας το συνολικό μήκος του DNA και το κατά μέσο όρο μήκος των γονιδίων τα οποία εκφράζονται σε κάθε φάση διαφοροποίησης (dg) μπορούμε να βρούμε τον μέγιστο εκθέτη  $n(kt)$  δηλαδή τον ολικό αριθμό των σταδίων διαφοροποίησης. Το συνολικό μήκος του DNA στον άνθρωπο είναι της τάξεως των  $2^{34} A^\circ$  και το μέσο μήκος ενός γονιδίου, συμπεριλαμβανομένων και των ακολουθιών εντρονίων (INTRONE) ,είναι  $2^{14} A^\circ$ . Σε κάθε φάση διαφοροποίησης ,σύμφωνα με την παραδοχή της έκφρασης, τα εκφραζόμενα γονίδια και συνεπώς το μήκος είναι δύναμις του<sup>2</sup>. Αρα το συνολικό μήκος είναι  $\Sigma\mu=A2^{14} \cdot (2+2^2+2^3+2^4+... \cdot 2^n=2^{14} \cdot 2^{n+1})$ . Αντικαθιστώντας τις τιμές αυτές στον ανωτέρω τύπο βρίσκουμε ότι ο εκθέτης  $n$  είναι 19 Δηλαδή οι φάσεις διαφοροποίησης θα ήταν 19. Ο αριθμός όμως 19 δεν θα συνέπιπτε με τον πραγματικό αριθμό γενεών ο οποίος είναι της τάξεως των 50 και αυτό σημαίνει ότι δεν διαφοροποιούνται τα κύτταρα σε κάθε επόμενη γενεά αλλά ανά δύο ή περισσότερες γενεές.

Οι υπολογισμοί, όπως προελέχθη, δείχνουν μόνο το



**Σχήμα 3.**

*Ο ενεργός γονιδιακός τομέας ενός τυχαίου κυττάρου μιας γενεάς  $n$  θα αναμένεται να ευρίσκεται σε απόσταση τουλάχιστον  $A=\sum \mu \cdot 2(2^{kt}-1)/2-1$  από τον αρχικό ενεργοποιημένο γονιδιακό τομέα του ζυγωτή όπου  $\mu$  είναι το μήκος του γονιδίου (σχήμα 18 14'93).*

σκεπτικό της προσέγγισης των συντελεστών και δεν αντιστοιχούν στα φυσικά μεγέθη . Συγκεκριμένα, ορισμένα όργανα μπορεί να ολοκληρώνουν την ανάπτυξη τους με μικρότερο αριθμό γενεών. Τα κύτταρα δεν αυτοδιαφοροποιούνται πάντα. Κατά την εμβρυογένεση δέχονται αρχικά την επαγωγή διαφοροποίησης από άλλους ιστούς. Εν συνεχεία δέχονται την διεγερτική δράση για την λειτουργία ή την διαφοροποίηση από άλλα όργανα. Η εξάρτηση αυτή θα εσήμαινε μία ασυνέχεια στην αυτοδιαφοροποίηση και θα τροποποιούσε τα δεδομένα ως προς τον αριθμό των σταδίων διαφοροποίησης. Η σχέση ,συγκεκριμένα ,του «διαγωνίου» ελέγχου μεταξύ των ιστών , θα εσήμαινε ,μεταξύ των άλλων, παρεμβολή διαφορετικών γονιδιακών τομέων στα γονιδιακά τμήματα που ελέγχουν την κύρια λειτουργική διαφοροποίηση. Είναι αναγκαίο ,εν τούτοις, να θεωρήσουμε ότι η διαφορετικότητα προέλευσης μπορεί να είναι φαινομενική και να έχουμε στην πραγματικότητα εγκλωβισμό ενός ιστού σε ένα άλλο. Παράδειγμα περιπτώσεως η οποία εγείρει αυτή την υπόθεση, είναι η παραγωγή της ερυθροποιητικής από τούς νεφρούς και το ήπαρ. Το πιθανότερο είναι δηλαδή ότι τα κύτταρα τα οποία παράγουν την ερυθρο-

ποιητίνη στα όργανα αυτά δεν ανήκουν στον διαφοροποιημένο συνδετικό ιστό αλλά στην αιμοποιητική σειρά. Δεν αναιρείται έτσι η άποψη της διαφοροποίησης, που περιγράψαμε προηγουμένως, ως προς τα στάδια.

Η, κατά το σκεπτικό αυτό, σχέση εξ αποστάσεως στην επίδραση της λειτουργίας αντιστοιχεί μακροσκοπικά (σηματικά) στις εξ αποστάσεως σχέσεις διαφοροποίησης που έχουν οι γονιδιακοί τομείς, όπως αναπτύχθηκε προηγουμένως. Συμβαίνει δηλαδή ότι ο γονιδιακός τομέας του εκάστοτε επαγωγέα έχει «γίνει κύτταρο». Το ίδιο συμβαίνει με το αμέσως επόμενο στάδιο. Ο επαγόμενος τομέας που ακολουθεί λογαριθμικά έχει «γίνει κύτταρο» διαφοροποιημένο στην ευαισθησία ώστε να δεχθεί επαγωγή από κύτταρο προηγουμένης γενεάς ή αδελφό κύτταρο και έχει βρεθεί τόσο μακριά όσο αντιστοιχεί στον λογάριθμο των γενεών για κάθε στάδιο διαφοροποίησης. Η απόσταση, τελικά, είναι συνάρτηση του γεγονότος ότι η διαφοροποίηση γίνεται ανά δύο οι περισσότερες γενεές και συνεπώς ο όγκος του οργανισμού έχει αυξηθεί κατά τον λογάριθμο του δύο.

Την διασπορά αυτή των οργάνων την συναντούμε χαρακτηριστικά στο σύστημα των ενδοκρινών αδένων. όπου απομεμακρυσμένα κέντρα και όργανα, όπως ο δι-εγκέφαλος και οι περιφερειακοί αδένες, συνδέονται με λειτουργικά σύνθετες σχέσεις επαγωγής και ομοιοστατικού ελέγχου. Και στο σύστημα των ενδοκρινών αδένων θα ίσχυε το σκεπτικό το οποίο προτάθηκε προηγουμένως ως προς τον εγκλωβισμό των ιστών. Όμως αν η αδενού-πόφυση αποδεδειγμένα αποσπάται από το ενδόδερμα, είναι εξαιρετικά περίπλοκο να αναφερθούμε στην εμβρυϊκή ανάπτυξη των πυρήνων των εκλυτικών παραγόντων (RF) του διεγκεφάλου.

Στην κατηγορία του<sup>2</sup> βασικού μεταβολισμού τα γονίδια εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα ανεξάρτητα της διαφοροποίησης. Τα γονίδια αυτά προφανώς είναι τα αρχαιότερα<sup>2</sup> και προφανώς η θέση τους είναι συνάρτηση της ακολουθίας των αντιδράσεων. Δεν μπορούμε σ' αυτά να εφαρμόσουμε τα λογαριθμικά κριτήρια κατανομής που προκύπτουν από τον διπλασιασμό και διαφοροποίηση. Η σειρά εξαρτάται από τον χρόνο επαγωγής του γονιδίου (5 Orgel L.2004ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ RNA DNA). Αναμένεται, πάντως, να ευρίσκονται στις αρχαιότερες περιοχές του χρωμοσώματος δηλαδή σχετικά κοντά στο κεντρομερίδιο.

Η μεγάλη, ωστόσο, απόσταση των γονιδιακών τομέων, οι οποίοι ελέγχουν και τις εξεργασίες του βασικού μεταβολισμού, διεξαγόμενες σχεδόν εξ επαφής, διαμορφώνει πρόσθετο πρόβλημα ως προς την υπαγόρευση του γενετικού κώδικα ξεκινώντας από το υπόστρωμα των ενζύμων. Η θεωρία όμως αυτή της υπαγόρευσης εξακολουθεί να ευσταθεί αν θεωρήσουμε, ότι, όταν μία βιοχημική εξεργασία κωδικοποιείτο με την επαγωγή συνθέσεως των σχετικών DNA (υποστρώματα - ένζυμο - RNA - DNA), δεν οδηγούντο ταυτοχρόνως όλα τα RNA για να συνθέσουν DNA. Αυτό συνέβαινε προφανώς σε επό-

μενους κυτταρικούς κύκλους οπότε άλλες περιοχές του DNA, με κυκλική προτεραιότητα, προσεφέροντο για την πρόσθεση του νέου τμήματος.

Στην κατηγορία των<sup>3</sup> ειδικών βιοχημικών αντιδράσεων, όπως εκείνης της ροδοψίνης, μπορεί για τα γονίδια να εφαρμοσθεί το κριτήριο της λογαριθμικής σειράς, διότι προφανώς η δομική και λειτουργική διαφοροποίηση είναι συνδεδεμένες.

Είναι, εν τούτοις, κατ' εξαίρεση, δυνατόν η ροδοψίνη να εμφανίζεται στο αρχαϊκό κύτταρο και εν συνεχεία, τα σχετικά γονίδια είτε να μετατοπίστηκαν συνδεδεμένα σε γονίδια τα οποία καθόρισαν την δομική διαφοροποίηση είτε να ελέγχονται από αυτά.

Πρόσθετη γενίκευση της λογικής της διασποράς απαιτούν οι επαναλαμβανόμενες ακολουθίες γονιδίων (8 redundant sequences STRYER 3 edition). Οι ανακρουόμενες αυτές ακολουθίες (redundant sequences) καταδεικνύουν βεβαίως ότι το DNA των χρωμοσωμάτων προήλθε και από επανειλημμένες διαδικασίες επανασύνθεσης γονιδίων (amplification) και ένταξή τους σε επόμενες θέσεις προβλεπόμενες από την κατανομή, ως επί νέου γονιδίου, κατά λογαριθμική απόσταση.

Συμπερασματικά η θέση των γονιδίων μπορεί να χαρακτηρίζεται από ασυνεχή και ακανόνιστα λογαριθμική κατανομή με μεταβλητές, που καθορίστηκαν από μοριακές αλληλεπιδράσεις σε εξελικτικά γεγονότα, τα οποία δεν εξαντλούνται σε ένα μαθηματικό τύπο.

Η λογαριθμική διασπορά των γονιδιακών τμημάτων, όπως θα δούμε, οφείλεται στην διαφοροποίηση σε αναπαραγωγικά και μη αναπαραγωγικά κύτταρα. Η διασπορά γίνεται υποχρεωτική ένεκα της μεταφοράς του γονιδίου από όλα τα διαφοροποιούμενα στα αναπαραγωγικά κύτταρα. Εάν η γονιδιακή επεξεργασία αφορούσε μόνο το κύτταρο που την πραγματοποιεί, η τοποθέτηση θα μπορούσε να ήταν εν σειρά. Είναι προφανής ο ρόλος των περιοριστικών ενζύμων και των ενζύμων πολυμερισμού και μετακίνησης ( πολυμεράση ανασυνδύαση κ.λ.π.) στην διαδικασία της επιλογής της θέσης όπου θα εισαχθεί το νέο γονίδιο.

Στις γενόμενες προτάσεις, ως προς την θέση των γονιδίων, θεωρείται δεδομένο ότι τα ένζυμα εκτελούν κίνηση μίας κατεύθυνσης και η χαρτογράφηση του DNA το επιβεβαιώνει. Ως γνωστόν εκ των δύο συμπληρωματικών αλυσίδων η μία έχει κατεύθυνση 3-5 και η άλλη 5-3. Θα είχε ανατρεπτικό νόημα η παρουσία ακολουθιών μεταβολισμού στις αντίρροπες αλυσίδες.

Αν δεν υπήρχε φορά τοποθέτησης ως προς το κεντρομερίδιο, τότε θα είχαμε δύο αντίθετου φοράς αναπτύγματα με υποδιπλασιαζόμενες αποστάσεις εν σχέσει με το κατά μία φορά ανάπτυγμα. Προφανώς η μεταγραφή και των δύο συμπληρωματικών αλυσίδων ανεξάρτητα από την απέναντι κωδίκηση θα αναιρούσε την επαγωγή και θα υπεδείκνυε την αναζήτηση μιας άλλης λογικής ανάπτυξης του κώδικα, ασύμβατης προς την επαγωγική

ερμηνεία της ομοιοστασίας.

## Εισαγωγή νέων γονιδίων στα αναπαραγωγικά κύτταρα

Αποτελεί γενική παραδοχή ότι το αρχικό γονιδίωμα ήταν αυτοδημιούργητο κατ' αλληλεπίδραση με ολιγοπεπτίδια, και καθόριζε την λειτουργία και την αναπαραγωγή ενός αρχαϊκού κυτταρικού (προκυτταρικού) συστήματος<sup>7</sup>. Σ' αυτό προστέθηκαν προοδευτικά νέα τμήματα, είτε ως αποτέλεσμα αυτόματης σύνθεσης<sup>3,11</sup>, είτε ως αποτέλεσμα επαγωγής από τις διεξαγόμενες μοριακές αντιδράσεις και στατικές αλληλεπιδράσεις<sup>13</sup>.

Η αυτόματη σύνθεση διαπιστώνεται από μεγάλα τμήματα ρυθμικών επαναλήψεων των βάσεων (βλ εικόνα 1).

```

.....gatattacaaagctcttcaagggtgggggtg
gatattacaaagctcttcaagggtggggatgat

tttacaagctcttcaagggtgggggtggatattacaa
gtaccttctcaagggtgggggaggat

tacaagctcttcaagggtggggatgatttacaagct
accttcaagggtggggatattaca

aagctcttcaagggtgggggtggatattacaagct
cttcaagggtggggatgatttacaag

taccttcaagggtggggaggatattacaagctctt
tcaagcttgggggtggatattacaagga

catttcaagggtggggatgatttacaagctctttaa
ggcgagggtggggatattacaagctctt

tctcaagggtggggaggatattacaagctcttcaagg
gcggggaggatattacaagctctt.....

```

**Εικόνα 1.**

*Τμήμα του Γενετικού Κώδικα όπου φαίνεται καθαρά η επαναληπτικότητα της ακολουθίας.*

Ός προς τους τρόπους δημιουργίας των νέων τμημάτων, πολλαπλά παραδείγματα συνηγορούν ότι, εκτός της, κατ' επαγωγή, σύνθεσης γονιδίου από ενδοκυτταρικές αντιδράσεις, το γονιδίωμα διαμορφώνεται και εκφράζεται κατά προσαρμογή στις επιδράσεις που δέχεται το σύστημα από το περιβάλλον. Η προσαρμογή αυτή, πρέπει να δεχθούμε ότι, δεν γίνεται πάντα με σύνθεση νέου γονιδίου (δια του μηχανισμού της αντιστροφής της πρωτεϊνικής σύνθεσης). Ανάλογα με το είδος της επίδρασης, η προσαρμογή μπορεί να σημαίνει υπερέκφραση γονιδίων ή πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η υπερέκφραση των γονιδίων θα εση-

μαινε και τροποποίηση (ελάττωση) της ευαισθησίας στην αναδρομική καταστολή (feedback negative). Ο πολλαπλασιασμός θα προϋπέθετε την τροποποίηση των γονιδίων τα οποία ελέγχουν τον αριθμό των κυττάρων. Τροποποίηση και στις δύο περιπτώσεις (ως αόριστος όρος) θα μπορούσε να σημαίνει διαφορετικές μεταβολές, όπως αλλαγή θέσεως με τον μηχανισμό του ανασυνδυασμού.

Χαρακτηριστικές περιπτώσεις, όπου έχουμε τροποποίηση υπάρχοντος δομικού γονιδίου υπό την επίδραση εξωτερικού παράγοντος, είναι οι περιπτώσεις οργάνων που προέρχονται από το επιθηλιακό εκτόδερμα (ΑΔΑΜΑΝΤΙΝΗ). Στον φυτικό κόσμο είναι επίσης προφανής η πρόκληση γονιδιακών μεταβολών λόγω της επίδρασης των οξειδώσεων και λόγω της εξάτμισης. Ο φλοιός δεν τροποποιείται στην επαφή με το περιβάλλον αλλά παράγεται ήδη κατά την ανάπτυξη.

Χαρακτηριστικό επίσης παράδειγμα είναι τα αυγά των πτηνών στα οποία τα άλατα ασβεστίου, ως στοιχείο περιβάλλοντος, δεσμεύονται ενδοκυτταρικά στο ωάριο. Τα αυγά των ψαριών αντιθέτως δεν δεσμεύουν σε κρυσταλλική μορφή άλατα ασβεστίου.

Ός προς το σκεπτικό του ρυθμού εισαγωγής των νέων τμημάτων, θα βασισθούμε στην ταξινόμηση που αφορούσε την θέση και θα εξετάσουμε αντιστρόφως την διαδικασία της διαφοροποίησης, όπως προτάθηκε στο πρώτο μέρος. Θα επισπεύσουμε, για τους λόγους που επίσης διατυπώθηκαν στο πρώτο μέρος, ότι τα γονίδια του βασικού μεταβολισμού κατελάμβαναν θέση εν σειρά. Στο όλο σκεπτικό έχουμε θέσει σαν παραδοχή: ότι η επεξεργασία νέου γονιδίου η συνόλου γονιδίων οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και σχηματισμό διαφοροποιημένου ιστού.

Με δεδομένη την ακρίβεια της έκφρασης, ανακύπτει, ως προς τον ρυθμό και την θέση ενσωμάτωσης των γονιδίων, το αίτημα να υπάρχει χρονοδιάγραμμα επεξεργασίας και εισαγωγής ακολουθιών που εξασφαλίζουν την εν λόγω ακρίβεια. Με την παραδοχή δηλαδή της επαγωγής τα καινούργια ή τροποποιημένα γονίδια, τα οποία έχουν επαχθεί το ίδιο χρονικό σημείο και αποτελούν λειτουργική ενότητα ή ενότητα νέων δομών οργανογένεσης, πρέπει να διαθέτουν τον κατάλληλο γονιδιακό υποδοχέα (intron)<sup>5</sup> ώστε να ενεργοποιηθούν την κατάλληλη στιγμή στο κατάλληλο σημείο. Αρα η όλη διαδικασία περιλαμβάνει την σύνθεση εκκινητών (προαγωγών κ.λ.π. promoters) και τελικών ακολουθιών του γονιδίου. Θα επισπεύσουμε ότι αυτό μπορεί να εξασφαλισθεί και με τον εξής τρόπο. Ο γονιδιακός τομέας ο οποίος εκφράζεται τελευταίος στον σχηματισμό ενός οργάνου δημιουργεί («») αποκλειστική θέση για την εισαγωγή νέου γονιδίου, το οποίο θα επαχθεί στο μέλλον από την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον του συγκεκριμένου οργάνου.

Σύμφωνα, λοιπόν, με την παραδοχή της προσθετι-

κής εξέλιξης, η καθ' οιονδήποτε τρόπο αλλαγή στο DNA πρέπει να μεταδοθεί, όπως ελέγχθη, στα αναπαραγωγικά κύτταρα. Σε διαφορετική περίπτωση δεν θα εμφανισθεί στους απογόνους.

Άρα πρέπει να αναζητηθεί ο τρόπος με τον οποίο κάθε μεταβολή στα διαφοροποιημένα κύτταρα μεταβιβάζεται στα αναπαραγωγικά. Ο αμεσότερος τρόπος θα ήταν, κατά την δημιουργία του νέου γονιδίου, να παράγονται πολλά αντίγραφα και αυτά να μεταφέρονται στα αναπαραγωγικά κύτταρα. Οι συνθήκες όμως ενσωμάτωσης γονιδίων στα αναπαραγωγικά κύτταρα είναι διαφορετικές εν σχέσει με τα διαφοροποιημένα. Στα αναπαραγωγικά κύτταρα συγκλίνουν γονίδια από όλα τα διαφοροποιημένα κύτταρα. Αναπόφευκτα η ενσωμάτωση πειθαρχεί σε περιορισμούς προτεραιότητας τροποποιούμενης συναρτήσεως του δείκτη πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Άρα ή ένταξη δεν είναι δυνατόν να λαβαίνει χώρα επί γραμμικής ακολουθίας. Και εδώ θα θεωρήσουμε αντιστρόφως την κατά στάδια διαδικασία ενεργοποιήσεως των γονιδιακών τομέων. Επειδή όπως παραδεχθήκαμε, σχετικά με την θέση των γονιδίων, ο αριθμός των κυττάρων κατά την εξέλιξη ηύξανε κατά δύναμη του 2 και οι επερχόμενες διαφοροποιήσεις και εμφανίσεις νέων γονιδίων αναλογούσαν στον αριθμό των κυττάρων, το κάθε νέο γονίδιο έπρεπε να περιμένει την σειρά του για να εισαχθεί στο αναπαραγωγικό κύτταρο και το μήκος της σειράς αυτής εδιπλασιάζετο σε κάθε νέα γενεά διαφοροποιήσεων. Άρα το γονίδιο εισερχόταν στην αντίστοιχη απόσταση.

Είτε σε τοποθέτηση νέου γονιδίου είτε σε μεταβολή, όπως είπαμε, ανέκυπτε ταυτόχρονα η ανάγκη της ορθής χρονικής του έκφρασης, η οποία, ευνόητα, επιτυγχάνεται όταν αυτή ακολουθεί την έκφραση του τελευταίου εξελικτικά τομέα του οργάνου. Οι μεταβολές, έτσι, του γονιδιώματος των αναπαραγωγικών κυττάρων πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να εξασφαλισθεί, σε μεγάλη απόσταση, η εκφραστική σύνδεση με το όργανο που επεξεργάστηκε γονιδιακά την επίδραση του περιβάλλοντος. Δεν θα ήταν λειτουργικό να εκφράζεται εκτοπικά το γονίδιο. Άρα τα μεταφερόμενα αντίγραφα πρέπει να έχουν και την ακολουθία που δείχνει την προέλευση (το όργανο) και εξασφαλίζει την αποκλειστικότητα στον ιστό της νέας λειτουργίας.

Συνεπάγεται, λοιπόν, ότι ο τελευταίος εξελικτικά γονιδιακός τομέας πρωταγωνιστεί, στην περίπτωση δημιουργίας νέου γονιδίου, και έχει καταλυτικό ρόλο στις διαδικασίες επαγωγικών διαστρωματώσεων ώστε να εξασφαλίζεται η εκφραστική σύνδεση και η αποκλειστική θέση όπου θα ενεργοποιηθούν τα νέα γονίδια. Συνολικά, ο προηγούμενος γονιδιακός τομέας επεξεργάζεται και τον προαγωγέα του νέου γονιδίου.

Ως προς τον τόπο ενσωμάτωσης του νέου τμήματος αποδεικνύεται ότι υπάρχει μοριακός προκαθορισμός. Από τις μοριακές μελέτες των ακολουθιών έχει σήμερα

εξακριβωθεί, ότι ο συνολικός εκφραστικός μηχανισμός εξασφαλίζεται από ακολουθίες που καθορίζουν την πρόσδεση των ενζύμων. Συγκεκριμένα οι συμμετρικές ακολουθίες καθορίζουν την πρόσδεση των αναστολέων οι οποίοι εμποδίζουν την προσέγγιση της RNA πολυμεράσης και συνεπώς της έκφρασης σειράς γονιδίων (Χειριστής και Συνκιστρονικά γονίδια-σύστημα OPERON) Αναλόγως οι ακολουθίες TATA επιτρέπουν την σύνδεση των προαγωγέων και δίνουν το σήμα της έναρξης της αντιγραφής ενώ οι ακολουθίες (UAG) δίνουν το σήμα της λήξης<sup>8</sup>. Γίνεται προφανές ότι τα αρχαϊκά περιοριστικά ένζυμα, σε συνεργασία με τις DNA δεσμάσες (ligasi κλπ), ανίχνευαν συνολικά τις ακολουθίες αυτές για να εισαγάγουν το νέο γονίδιο. Η όλη διαδικασία βασικά είναι ταυτόσημη με τον μηχανισμό του ανασυνδυασμού και της ενσωμάτωσης των ιών (λυσσογονία).

Η επανάληψη των ακολουθιών που συναντάμε στον κώδικα(εικόνα1)θα αποδοθεί στην ρυθμική επανάληψη της μεταφοράς του τμήματος και ένθεσής του στην αλυσίδα των βάσεων κατά τον μηχανισμό του ανασυνδυασμού. Προφανώς περιοχικά πεδία συντηρούν την σπειροειδή προώθηση της διαδικασίας. Η σπειροειδής κίνηση είναι, όπως είπαμε, προφανής, κατά την αντιγραφή του DNA, στην διαδικασία μεταπήδησης της Πολυμεράσης III από τον ηγούμενο στον υπολειπόμενο κλώνο (τμημάτων Okazaki).

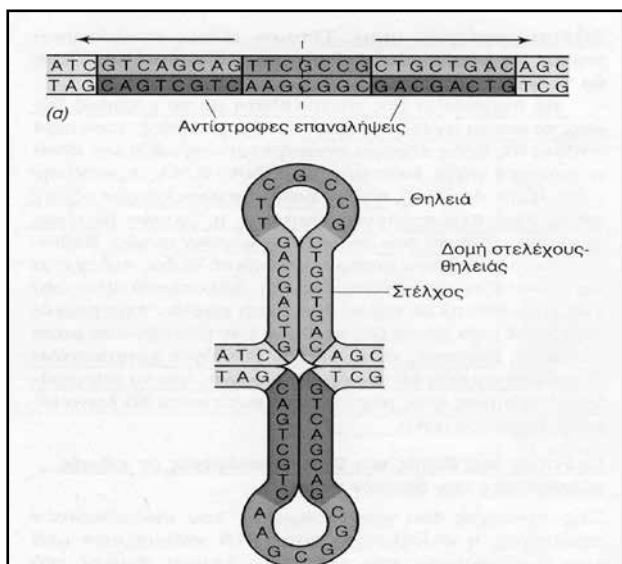
### Συμμετρικές ακολουθίες

Αν, ωστόσο, οι ρυθμικές ακολουθίες εξηγούνται με τον μηχανισμό του ανασυνδυασμού, οι συμμετρικές ακολουθίες διεκδικούν τον τίτλο του αινίγματος. Όπως, για παράδειγμα, βλέπουμε ο χειριστής των γονιδίων μεταβολισμού της λακτόζης (lac operon) εμφανίζει εντυπωσιακή συμμετρία της ακολουθίας TGTGTGGAATTGT

5'..TGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACA  
3'..ACACACCTTAACACTCGCCTAATGTTAAAGTGTGT

Έχει ευρεθεί ότι οι συμμετρικές ακολουθίες (όπως στο lac operon) αποτελούν την περιοχή όπου δεσμεύονται ρυθμιστικές πρωτεΐνες και τα περιοριστικά ένζυμα τα οποία διασπούν την ακολουθία στον άξονα συμμετρίας<sup>8</sup>.

Οι συμμετρικές ακολουθίες είναι φυσικά το κύριο χαρακτηριστικό των γονιδίων τα οποία κωδικούν το RNA<sub>t</sub> και το RNA<sub>r</sub>. Είναι λογικά αδύνατον να δεχθούμε ότι συνευρέθηκαν τυχαία απολύτως συμμετρικές αλυσίδες. Ός προς την δημιουργία τους, επομένως, μπορούμε να προτείνουμε δύο μηχανισμούς. Στον πρώτο μηχανισμό, που είναι και ο πιθανότερος η ακολουθία προήλθε από ξεδίπλωμα τμήματος στελέχους-θηλειάς (Εικόνα18ΣΑ) και σύνθεση της συμπληρωματικής αλυσίδας. Η μορφή αυτή μπορεί να σχηματίσθηκε αρχικά στο RNA και εν



**Εικόνα 18ΣΑ.**

Οι αντίστροφες επαναλήψεις και ο σχηματισμός δομής στελέχους-θηλείας. (α) Γειτνιάζουσες αντίστροφες επαναλήψεις σε μόριο ΘΝΑ. Τα βέλη υποδεικνύουν τη συμμετρία περί τον νοητό άξονα (στικτή ευθεία γραμμή), (β) Σχηματισμός δομών στελέχους-θηλείας (σταυροειδών δομών) μέσω της ζεύξης συμπληρωματικών Βάσεων της ίδιας αλυσίδα.

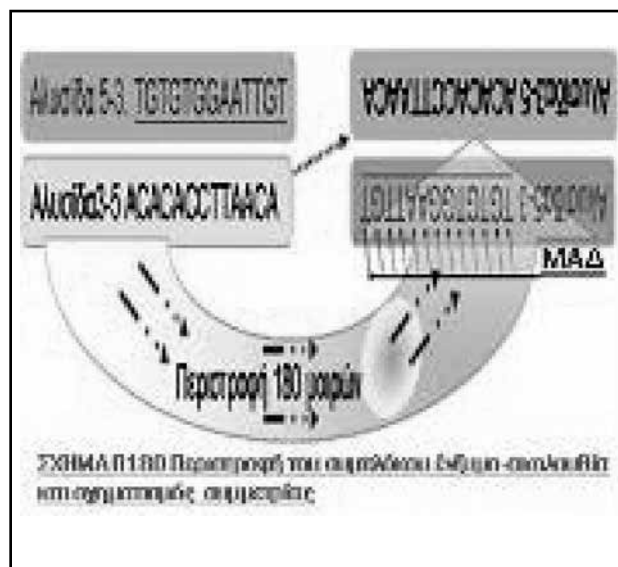
συνεχία να απετέλεσε το ξεδιπλωμένο εκμαγείο για την σύνθεση του DNA με την αντίστροφο μεταγραφάση. Είναι επίσης δυνατόν να σχηματίσθηκε σε μονόκλωνο DNA και εν συνεχεία να δέχθηκε τις συμπληρωματικές βάσεις. Η δομή των μορίων αυτών και ο λειτουργικός τους ρόλος συνιστούν είναι αποδεικτικά ότι προηγήθηκε η σύνθεση του RNA. Στον δεύτερο μηχανισμό (Σχήμα Π18) εκτελείται μεταφορά τμήματος με την διαφορά ότι η κίνηση της ανασυνδυάσης είναι σύνθετη και εκτελείται περιστροφή του συμπλόκου ένζυμο-ακολουθία κατά 180°.

Συγκεκριμένα, το αρχαϊκό ένζυμο (τύπου *recA*) παραλαμβάνει την ακολουθία TGTGTGGAATTGT, με φορά 5-3, και την μεταφέρει, εκτελώντας περιστροφή 180° ως προς άξονα κάθετο προς την αλυσίδα, εις τρόπον ώστε να πάρει την αντίθετη φορά και να συνδεθεί στην αντίρροπη αλυσίδα. Οι συμπληρωματικές βάσεις συνδέονται κατά τον βασικό μηχανισμό της αντιγραφής- διόρθωσης (Σχήμα Π18 ΜΑΔ) Η παρεμβολή του τμήματος GAGCGGATA μπορεί να έγινε αργότερα. Με τον αλγόριθμο αυτό, μίας «συνεδρίας», θα μπορούσαν να σχηματισθούν συμμετρικές απεριορίστου μήκους, εκτελουμένης της διαδικασίας με μία ή περισσότερες βάσεις πάντα στο κέντρο της συμμετρίας. Η διαδικασία προϋποθέτει ένα αρχαϊκό ένζυμο μήκους καταλλήλου για την ενεργειακή σύζευξη.

Στον αλγόριθμο αυτό θα δεχθούμε ότι το ένζυμο κινείται σπειροειδώς λόγω ανάπτυξης ηλεκτρομαγνητικής ροπής υπό την επίδραση πεδίου και εναλλάσσει την διασπαστική και συνθετική δράση του.

Σε περίπτωση που η μεταφορά γίνεται σε μεγάλη απόσταση, προφανώς δεν θα αναγνωρισθεί η συμμετρία. Θα μπορούσε όμως με την ψηφιακή αναζήτηση στο

γονιδίωμα (με υπολογιστές) να βρεθεί η έκταση των γεγονότων, ώστε να στοιχειοθετηθούν οι μηχανισμοί που καθόρισαν την διαμόρφωση και ανάπτυξη του γενετικού κώδικα. Επειδή οι συμμετρίες αποτελούν τα σημεία που δεσμεύουν τους αναστολείς της έκφρασης των γονιδίων, είναι προφανές ότι ο σχηματισμός τους προκαθόρισε, όπως είπαμε, τον μηχανισμό της ρύθμισης. Εκείνο που πρέπει να διαλευκανθεί είναι αν οι συμμετρίες είναι αρχική πράξη κάθε εισαγωγής νέου γονιδίου ή αν η εισαγωγή ήταν δυνατή μόνο στην περιοχή της συμμετρίας.



**Σχήμα Π18.**

Είχε εκφρασθεί η άποψη ότι η συμμετρία οφείλεται στην δομική συμμετρία της αρχαϊκής πολυμεράσης

Η άποψη αυτή αναιρεί τον ρόλο του ενζύμου στον ημισυντηρητικό διπλασιασμό του DNA και δέχεται την αυτόματη σύνθεση των δύο αλυσίδων. Σε κάθε περίπτωση είναι δυνατόν, στην αρχαϊκή ανάπτυξη του κώδικα, να συμμετέχουν πολλά ένζυμα με διαφορετικές ιδιότητες και σε συνάρτηση των συνθηκών και αλληλεπιδράσεων, όπως αυτές μεταβάλλονται στον χρόνο.

Οποιαδήποτε μεταβολή του DNA δεν έπρεπε, όπως είπαμε, να προσβάλλει τα υπάρχοντα λειτουργικά γονίδια, τα οποία υποχρεωτικά κατανέμονται σ' ολόκληρο το μήκος του μακρομορίου Υπό τον όρο της προστασίας της ακεραιότητας των γονιδίων, η διάσπαση επιτρέπεται σε συγκεκριμένο σημείο, με μη εκφραζόμενες ακολουθίες (spacers). Η λογαριθμική σειρά, η οποία συνεπάγεται υπό τους όρους της σύνδεσης μεταξύ διαφοροποίησης και ανάπτυξης, πειθαρχεί φυσικά στην τοπολογία των ακολουθιών συμμετρίας, TATA και UAG. Αμφότερες οι δεσμεύσεις της προστασίας και της τοπολογίας συνηγορούν στο ότι οι μεταβολές στο DNA όπως η πρόσθεση γονιδίων ή ρυθμιστικών ακολουθιών πραγματοποιείται σε τελικό άκρο το DNA. Η αποδοχή της πρόσθεσης στα

άκρα αποτελεί αμοιβαίο στήριγμα ως προς την λογική της λογαριθμικής απόστασης των γονιδίων.

Η θέση έτσι και ο ρόλος των ακολουθιών αναδεικνύουν τον τρόπο και την λογική της αρχαϊκής ανάπτυξης του γενετικού κώδικα. Γενικώς η ανάπτυξη του γενετικού κώδικα καθοριζόταν από συγκεκριμένους κανόνες που έθετε η «συνεργασία» των ενζύμων μεταφοράς με την ακολουθία των βάσεων.

Η παρεμβολή του νέου γονιδίου μεταξύ των TATA UAG δεν εξαρτάται από την μορφή του DNA αν δηλαδή είναι κυκλικό η γραμμικό εφόσον απαιτείται πάντα η διάσπαση. Ο προσανατολισμός, τελικά, του νέου γονιδίου (3-5,5-3) ως προς την βασική αλυσίδα επιτυγχάνεται από την ίδια την πολυμεράση. Η DNA πολυμεράση προχωρεί συνεχώς και αφήνει πάντα πίσω της το νέο γονίδιο.

Στην λογική της λογαριθμικής απόστασης, είναι υποχρεωτικό η ενεργοποίηση των γονιδίων να γίνεται με μοριακή μεταβίβαση .στην οποία θα διακρίνουμε δύο τρόπους .Στον πρώτο τρόπο η ενεργοποίηση γίνεται ενδοκυτταρικά με προαγωγούς. οι οποίοι καλύπτουν την απόσταση των εν συνδέσει γονιδιακών τομέων. Στον δεύτερο τρόπο η ενεργοποίηση γίνεται δια μέσου κυτταρικών υποδοχέων και οι προαγωγοί παράγονται στο μητρικό κύτταρο .Στο δεύτερο τρόπο ανήκει το σύστημα των ορμονών. Η αποκλειστική θέση ,που είπαμε προηγουμένως, εξασφαλίζεται από τον υποδοχέα ,ο οποίος αίρει την καταστολή των λογαριθμικά αφισταμένων γονιδίων .Η προαγωγή της έκφρασης κατά τον ορμονικό μηχανισμό, όπως με τον υποδοχέα της ινσουλίνης ,εντάσσεται σε γενικότερες διαδικασίες ομοιοστασίας και ενεργειακών μεταβιβάσεων. Η προαγωγή με πυρηνικούς υποδοχείς, όπως εκείνη των στεροειδών ορμονών, μπορεί να αποδοθεί σε σχέσεις αλλοστερικής επαγωγής

Το γενικό σκεπτικό της λογαριθμικής σειράς και απόστασης των γονιδίων μπορεί να αναζητήσει την επαλήθευση στο αρχαϊκό μοναδιαίο κυκλικό DNA .Όταν ωστόσο υπάρχουν πολλά χρωμοσώματα ,εγείρονται νέα ερωτήματα ,διότι προφανώς η σειρά διασπάται στα ισάριθμα τμήματα. Εγείρεται δηλαδή ,αποδεχόμενοι τα χρωμοσώματα ως τμήματα ενός αρχαϊκού κυκλικού DNA ,ένα σύνθετο ερωτηματολόγιο ως προς την αφετηρία του κώδικα .Δεχόμενοι επίσης ότι οι εξελικτικές τροποποιήσεις επέρχονται και μετά την διάσπαση του κυκλικού DNA σε πολλά χρωμοσώματα, αναδεικνύεται το ερώτημα αν υπάρχουν δεσμεύσεις και ως προς τον τρόπο επιλογής του χρωμοσώματος για την διαμόρφωση του νέου γονιδιακού καθεστώτος .Το ερωτηματολόγιο ως προς την σειρά των μεταβολών αντανακλάται και στην σειρά της έκφρασης. Η σταθερότητα στα στάδια οντογένεσης αποτελεί απόδειξη της αυστηρότητας της χρονικής σειράς. Κατά το σκεπτικό της συνεχούς εξέλιξης, η επανάληψη του κύκλου θα άρχιζε από ένα μόνο χρωμόσωμα και η έκφραση θα επεκτεινόταν με την λογαριθμική σειρά ,όπως προβλέπεται σχετικά στα υπόλοιπα χρωμοσώματα.

Γενική στήριξη των, συνολικά, προτεινόμενων μηχανισμών προσφέρεται από το γεγονός ότι και σήμερα στα μικρόβια υπάρχουν διαδικασίες μεταφοράς DNA (Coniugation). Ανάλογες διαδικασίες με αυτόνομο μοριακό κύκλο εξελίσσονται στο περιβάλλον των ιών. Συνολικά η σχετική φαινομενολογία ,ως αρχαϊκοί μηχανισμοί στα μικρόβια και τους ιούς ,διεκδικεί την απόδειξη ότι οι μηχανισμοί αυτοί λειτούργησαν σαν μηχανισμοί βιολογικής εξέλιξης.

**Υβριδοποίηση.** Διαφορετικός εξελικτικός μηχανισμός στην διαμόρφωση του γονιδιώματος θα ήταν η υβριδοποίηση. Η υβριδοποίηση κατά πάσα πιθανότητα καθόρισε για μεγάλες χρονικές περιόδους την σύνθεση του γονιδιώματος και λειτούργησε σε όλες τις κλίμακες, είτε με συγχώνευση κυττάρων είτε ανταλλαγή χρωμοσωμικού υλικού κατά των μηχανισμό της σύζευξης των μικροβίων (coniugation) Το υγρό περιβάλλον διευκόλυσε σε όλες τις βιολογικές κλίμακες την συνάντηση των γεννητικών κυττάρων και την επιτυχία της χρωμοσωμικής σύζευξης.

Πολλοί ανώτεροι οργανισμοί προφανώς προέρχονται από γεγονότα υβριδισμού.

## Χαρτογράφηση του γενετικού κώδικα

Η Χαρτογράφηση του DNA αξίζει ιδιαίτερη αναφορά και ειδικά την παραδοχή ότι μας παρέχει πλέον την μεγάλη βάση για λεπτομερή μελέτη των γονιδιακών τομέων. Τα ερωτήματα δεν αφορούν πλέον την δομή αλλά την ερμηνεία. Η αξιοποίηση, ωστόσο, χρειάζεται να σχεδιασθούν προσεκτικά τα ερωτήματα ώστε να λάβουμε τις απαντήσεις ως προς την εξέλιξη ,την γονιδιακή θεραπεία και τη έκφραση των ογκογονιδίων. Ηδη το σκεπτικό της λογαριθμικής απόστασης των γονιδίων ,το οποίο αναπτύσσεται στο άρθρο, περιέχει αποφασιστικά κριτήρια ερμηνείας της κατανομής των γονιδίων. Η χαρτογράφηση μας παρέχει την δυνατότητα επαλήθευσης του σκεπτικού με το οποίο διεκδικείται η δυνατότητα κατανόησης του κώδικα εκ μέρους μας. Διότι ,ομολογουμένως, ο κώδικας θα ήταν ιδιαίτερα προκλητικός στην κατανόησή του όταν ,για παράδειγμα, γονίδια τα οποία ανήκουν στον ίδιο μεταβολικό τομέα και αποτελούν στοιχεία διάκρισης της διαφοροποίησης του κυττάρου ,συναντώνται σε διαφορετικά χρωμοσώματα..Για παράδειγμα η ροδοψίνη, στην οπτική λειτουργία, συναντάται στα χρωμοσώματα 7και X (OPN1SW BCP opsin 1 (cone pigments), short-wave-sensitive (color blindness, tritan) blue cone pigment blue-sensitive opsin Hs.102119GDB:119032 7q31.3-7q32\* OPN1LW RCP opsin 1 (cone pigments), long-wave-sensitive (color blindness, protan) CBP red cone pigment (color blindness, protan):120724 Xq28-Xq28\* OPN1MW GCP opsin 1 (cone pigments), medium-wave-sensitive (color blindness, deutan) CBD green cone



pigment (color blindness, deutan)GDB:120622 Xq28-Xq28\*.

Επίσης το γονίδιο της αφυδρογονάσης της ρετινικής συναντάται στο χρωμόσωμα 12 (RDH5 -RDH1-retinol dehydrogenase 5 (11-cis and 9-cis) Hs.33730 GDB:1391794 12q13-12q14)14.

Η διασπορά αυτή θα συνηγορούσε υπέρ της τυχαιότητας της ακολουθίας των βάσεων και απλής σύμπτωσης των ενζύμων ,τα οποία εκτελούν την λειτουργία της αντίληψης του φωτός . Ηδη όμως η διασπορά έρχεται να συμφωνήσει με το σκεπτικό της λογαριθμικής απόστασης το οποίο προτάθηκε και αναπτύχθηκε προηγουμένως.

Εκτός της δημιουργίας και της εξέλιξης, η πλήρης κατανόηση της λογικής της σειράς των γονιδίων συνιστά ,όπως είπαμε, απαραίτητη προϋπόθεση για την κατανόηση της έκφρασης των ογκογονιδίων καθώς και για την γονιδιακή θεραπεία. Απλούστερα ως προς την γονιδιακή θεραπεία, θα ήταν αρκετή η διατύπωση ότι το εισαγόμενο γονίδιο πρέπει να καταλαμβάνει την θέση του ελαττωματικού ,διότι εάν ,κατά πρώτον, εισαχθεί σε αποσιωπημένες περιοχές ,δεν θα εκφρασθεί. Αν το γονίδιο εισαχθεί σε μη αποσιωπημένη ,αλλά διαφορετική περιοχή, δεν θα υπακούει στην ρύθμιση της έκφρασης του ,όπως αυτή είναι αναγκαία στον ρόλο του κυτταρικού φαινοτύπου. Για παράδειγμα η γονιδιακή θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον ,αν αυτή δεν αποτελεί επιφανόμενο ισχαιμία, θα πρέπει να αφορά αποκλειστικά τον ερυθρό πυρήνα και την μελανή ουσία ,ώστε να επανέλθει το σύστημα ντοπαμίνης-ακετυλχολίνης. Οπωσδήποτε δεν είναι επιθυμητή η παραγωγή και ελευθέρωση της ντοπαμίνης στις συνάψεις του συστήματος της σεροτονίνης.

Σε κάθε περίπτωση ,τα γνωστικά δεδομένα ,όπως αποδίδονται σήμερα ,καθιστούν τα περισσότερα ιατρικά οράματα πιθανά .Αιωρούμενος παραμένει ο χρόνος επιτεύξεως τους ,ο οποίος είναι συνάρτηση των χρονικών ορίων που απαιτούνται και διαθέτουμε για την κατανόηση , αλλά και της τόλμης επαναφοράς της επινόησης και προσαρμογής της στον ερευνητικό προγραμματισμό.

Το άρθρο αποτελεί κεφάλαιο του βιβλίου Προοπτικές της Ιατροβιολογικής Ερευνας

## Summary

### Position of genes in genetic code. Insertion of new genes

With the discovery of genes and from the beginning of systematic studies, had become the question as to what is the position of genes in the genetic code. It is understood that the logic of distribution coincides with the logic of evolution. Because of the process of cell differentiation requires the expression of at least one gene, pos-

ing a function of the number of genes, the total length of DNA and the proliferation rate, implies that the genes are distributed random logarithmically in chromosomes. The diagonal, often, control of the expression in tissue differentiation seems to weaken this view, but obviously it is a trapping and removal of tissue during ontogenesis and not a random inductive relationship. The mathematical approach to allocation, grant to us even the criteria for the development of the genetic code, ie the introduction of new genes into (being) differentiated archaic cell. Teleologically, any change in differentiated cells had to be transmitted to the reproductive, so that it appears in the offspring .The queue, there, for introducing, because of ,by convention, the cells doubled in each differentiation stage, increased logarithmically .This rate will set the distances that are approximated mathematically, seeking (searching) the location of genes. The procedure was identical to the mechanism of recombination and in it had a key role preexisting symmetrical sequences and the TATA, UAG sequences.

Mapping, of course, today of the genetic code allows verification of any relevant approach and further interpretation of the his general creation.

## Βιβλιογραφία

1. ΓΕΩΡΓΑΤΣΟΣ Ι.Γ Γένεση και πρώιμη βιοχημική εξέλιξη της ζωής
2. Kyrpides N.C. @ Ouzounis C.A. 1999 Trascription in archaea
3. Koonin E.V.@ W.Martin 2005 ..origin of genomes..
4. Larsen, W J (2001). Human Embryology
5. W.Martin and Co 2006 Introns..
6. Orgel L.E 2004 Origin of the RNA world
7. Oparin A.I. 1924 The origin of the life
8. LUBERT STRYER BIOCHEMISTRY
9. J.Watson F Crick 1953 Structure of DNA
10. Woese C.R. 2004 A new biology for a new century
11. Wong J.T-F.1975 A co-evolution theory of the genetic code
12. Yarus M.J.G and Col.2005 Origin of the genetic Code
13. Curnow et al 1996 induction of genetic code
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/unigene/>