

Η ΝΕΟ-ΛΑΜΑΡΚΙΑΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Root Gorelick

Medical Hypotheses 2004; 62:299–303

Απόδοση στα ελληνικά: ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α', ΚΑΑ-ΝΝΘΑ



Η ποσοτική γενετική θεωρεί σαν γενετικά αποτελέσματα κάθε είδους μεταβολές που δεν μπορούν να εξηγηθούν από την περιβαλλοντική ποικιλία. Με τα μειωτικά επιγενετικά σήματα που μεταβάλλονται από το περιβάλλον πρέπει να προσθέσουμε μια νέα ανεξάρτητη μεταβλητή στις γενετικές αναλύσεις: το περιβάλλον των γονέων. Στη νεο-λαμαρκιανή ιατρική, το περιβάλλον μπορεί να μεταβάλλει το κληρονομούμενο επιγονιδίωμα.

Εισαγωγή

Η δαρβινική ιατρική παγίδεψε τη φαντασία των ερευνητών και των βιολόγων της εξέλιξης^{1,2}. Θα μπορούσαμε να την ορίσουμε σαν «χρήση μιας εξελικτικής προοπτικής για να κατανοήσουμε γιατί το σώμα δεν είναι καλύτερα σχεδιασμένο και γιατί υπάρχουν οι ασθένειες»³. Ο όρος «Δαρβινική» χρησιμοποιείται για να διακρίνει τις νεοδαρβινικές απόψεις περί της εξέλιξης από άλλες, συχνά παλαιότερες, απόψεις περί εξέλιξης. Ιδιαίτερα, η δαρβινική εξέλιξη συχνά αντιδιαστέλλεται με λαμαρκιανές απόψεις περί της εξέλιξης των επίκτητων χαρακτηριστικών, πράγμα που αποτελεί λάθος. Ωστόσο, υπάρχουν τμήματα κυττάρων, εκτός του DNA, τα οποία κληρονομούνται πιστά από τη μια γενιά στην άλλη και ορισμένα από αυτά μπορεί να επηρεάζονται από το περιβάλλον⁴. Αυτά τα σήματα παρέχουν ένα τρόπο με τον οποίο το περιβάλλον μιας γενιάς μπορεί να επηρεάσει τις επόμενες γενιές. Οι Jablonka και Lamb έχουν αναφερθεί σε παρόμοιες εξελικτικές εφαρμογές, αλλά όχι στον χώρο της ιατρικής⁴⁻⁶.

Το κείμενο αυτό φιλοδοξεί να καλύψει αυτό το κενό εισάγοντας παρόμοιες επι-

γενετικές επιδράσεις στον χώρο της εξελικτικής ιατρικής, τις οποίες ονομάζουμε νεολαμαρκιανή ιατρική. Η νεολαμαρκιανή ιατρική καθορίζεται από επιγενετικά σήματα, τα οποία κληρονομούνται από γενιά σε γενιά, αλλά είναι περισσότερο ρευστά από την αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του DNA. Δυστυχώς, δεν υπάρχει κατάλληλη ορολογία γι' αυτά τα σήματα, συνεπώς θα μπορούσαμε να τα αποκαλέσουμε «μειωτικά-κληρονομήσιμα επιγενετικά» σήματα, ώστε να τα διακρίνουμε από αυτά που μεταδίδονται μέσω των μιτώσεων.

Ποια είναι τα μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά σήματα;

Ο όρος επιγενετική χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να περιγράψει όλους τους παράγοντες που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση και την κυτταρική διαφοροποίηση. Ο Waddington⁷ χρησιμοποίησε τον όρο επιγενετική συνδυάζοντας την επιγένεση με τη γενετική, όπου ο όρος «επιγένεση» αναφερόταν στη σταδιακή ανάπτυξη νέων δομών⁸. Όμως ήταν χάρη στον Waddington που οι βιολόγοι συνειδητοποίησαν ότι το DNA βρισκόταν στα χρω-

ματοσώματα^{9,10}. Τα γενετικά φαινόμενα όπως και τα επιγενετικά, αρχικά θεωρήθηκαν σαν φαινόμενα άγνωστης μοριακής προέλευσης. Μόνο τα γενετικά και τα επιγενετικά αποτελέσματα ήταν γνωστά. Ο Fisher όρισε μια νεοεμφανιζόμενη γενετική ποικιλία σαν την αναλογία των επιδράσεων στον φαινότυπο που μεταδίδεται από τη μια γενιά στην άλλη¹¹. Αυτός είναι ένας ορισμός γενετικών μεταβολών που βασίζεται σε μελέτες πληθυσμών. Αντίθετα, ο Waddington χρησιμοποίησε τον όρο επιγενετικό για κάθε φαινόμενο που επιδρά στην ανάπτυξη ενός ατόμου και εμμέσως μιας γενιάς. Το νόημα του όρου γενετικός άλλαξε με την εισαγωγή του κεντρικού δόγματος και της υπόθεσης που στηρίζεται στην αλληλουχία¹². Η υπόθεση αυτή παρέχει ένα μονοπάτι μιας κατεύθυνσης από την αλληλουχία των βάσεων του DNA μέσω του αγγελιοφόρου RNA (μεταγραφή), στη σύνθεση των πρωτεϊνών (μετάφραση). Λόγω αυτού του παραδείγματος, οι μοριακοί βιολόγοι επανακαθόρισαν τον όρο γενετικός, ώστε να σημαίνει εφεξής αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA, ένας ορισμός με τον οποίο διαφωνούν πολλοί γενετιστές.

Η χρήση του όρου επιγενετική άλληλαξε επίσης στη δεκαετία του 1970, καθώς οι μοριακοί βιολόγοι άρχισαν να προτείνουν μηχανισμούς, ιδιαίτερα τη μεθυλίωση της κυτοσίνης, με τους οποίους θα μπορούσε να ρυθμίζεται τόσο η ανάπτυξη, όσο και η έκφραση των γονιδίων^{13,14}. Πολλές από αυτές τις μοριακές υπογραφές μεταβάλλονται σταδιακά κατά τρόπο μη αναστρέψιμο, καθώς τα κύτταρα και οι ιστοί διαφοροποιούνται και γερνούν. Κατ' αυτό τον τρόπο, κάθε μηχανισμός που ελέγχει την ανάπτυξη πρέπει να επανεκκινεί σε κάθε νέα γενιά κυττάρων. «Αυτό υποδηλώνει την ανάγκη για ένα συμπληρωματικό ορισμό της επιγενετικής, ώστε να περιλάβει ένα είδος μετάδοσης από τη μια γενιά στην άλλη, χωρίς μεταβολή στην αλληλουχία του DNA»¹⁵. Συνεπώς, ο Holliday μετέφερε το ενδιαφέρον της επιγενετικής από το αυστηρά ενδο-γενεαυλογοικό στο ενδο- και στο δια-γενεαυλογοικό επίπεδο¹⁶.

Χρησιμοποίησα τους όρους «μιτωτικά κληρονομήσιμα» και «μειωτικά κληρονομήσιμα» για να διακρίνω τις δύο διαφορετικές σύγχρονες έννοιες του όρου επιγενετικός. Στα μειωτικά κληρονομήσιμα σήματα περιλαμβάνονται η μεθυλίωση της κυτοσίνης, η δομή της χρωματίνης και η ακετυλίωση των ιστονών, καθώς επίσης και άλλα μοριακά σήματα, όπως αυτά που διαμεσολαμβάνουν για τη δημιουργία του RNA.

Υπάρχουν μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά σήματα που μεταβάλλονται λόγω του περιβάλλοντος;

Υπάρχουν πολλά εμπόδια για μια οριστική απάντηση ως προς το εάν υπάρχουν μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά σήματα που τροποποιούνται από το περιβάλλον. Πρώτον, οι περισσότερες εργασίες σχετικά με τα επιγενετικά σήματα εστίασαν στην πιστή μεταβίβαση των επιγενετικών σημάτων μέσω των μιτώσεων, όχι μέσω των μειώσεων. Δεύτερον, αν και είναι σαφές ότι κάποια επιγενετικά σήματα –όπως οι μεθυλιακές υπογραφές του γονιδιακού εντυπώματος (genomic imprinting) και της ετεροχρωματίνης– κληρονομούνται μέσω των μειώσεων, κανείς δεν έχει ποσοτικοποιήσει ακόμη το βαθμό της μειωτικής κληρονομικότητάς τους. Τρίτον, δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί σχετική μεθοδολογία. Για να αρθεί η τελευταία δυσκολία, πρόσφατα προτάθηκε μια μεθοδολογική προσέγγιση¹⁷. Η νεο-λαμαρκιανή ιατρική δεν υπάρχει εάν δεν υπάρχουν μειωτικά κληρονομήσιμα

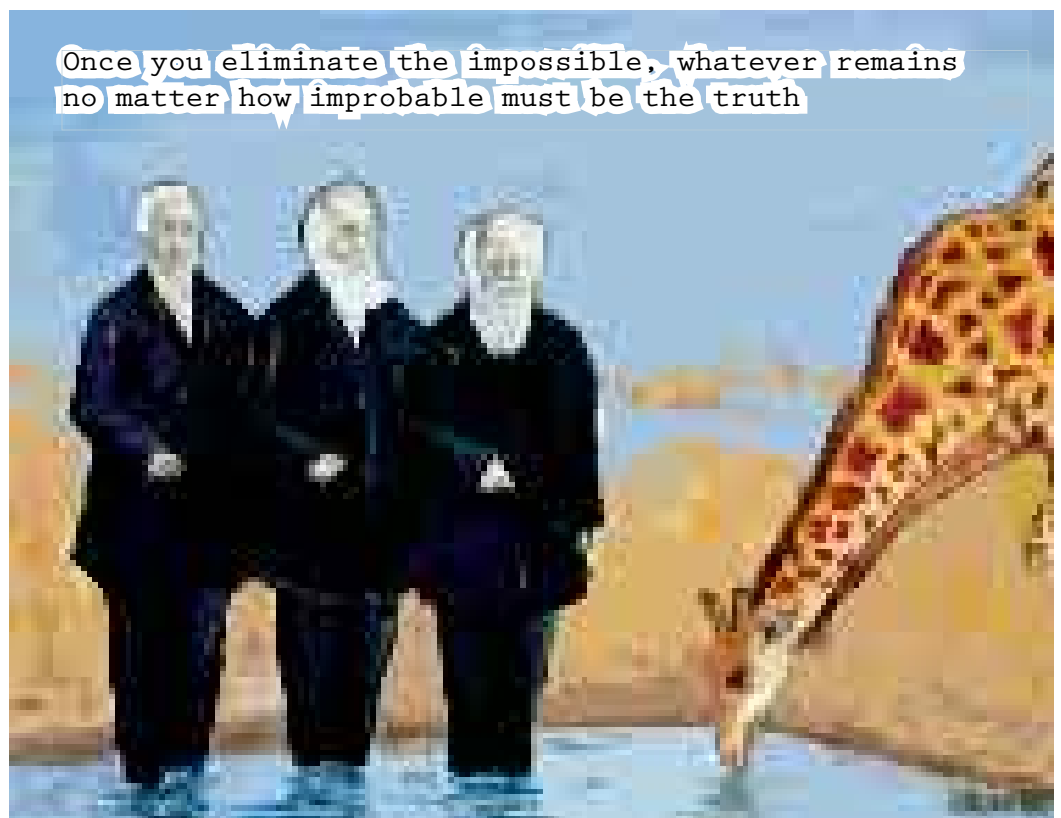
επιγενετικά σήματα που τροποποιούνται από το περιβάλλον.

Τουλάχιστον έξι εργαστήρια έχουν ανακοινώσει μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά σήματα που τροποποιούνται από το περιβάλλον. Δύο από αυτά εργάζονται επάνω στη μεθυλίωση της κυτοσίνης στα ποντίκια. Σε ορισμένους χρωματοσωματικούς τόπους, το ποσό των γονιδιακών προϊόντων είναι ανάλογο με το βαθμό της μεθυλίωσης της επάγουσας περιοχής των γονιδίων¹⁸. Σε έναν ανάλογο τόπο, τα επίπεδα της μεθυλίωσης και οι επακόλουθες μεταβολές στο φαινότυπο αποδείχθηκε ότι είναι μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά χαρακτηριστικά και ότι μπορούν να μεταβληθούν εάν η μητέρα λάβει δίαιτα πλούσια σε ενώσεις μεθυλιών¹⁹. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε έναν άλλο τόπο²⁰ του ποντικίου, αλ-

περιορίζονται στη μεθυλίωση της κυτοσίνης. Έχουν επίσης βρεθεί στους ζυμομύκητες²³ και στη *Drosophila*²⁴, που αποτελούν δύο από τα ελάχιστα παραδείγματα έμβιων οργανισμών που έχουν απωλέσει όλη ή την περισσότερη μεθυλίωση των κυτοσινών τους²⁵. Δεν είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε πόσο συχνό ή σημαντικό είναι αυτό το φαινόμενο έως ότου η έρευνα γίνει εντατικότερη σχετικά με αυτό το ζήτημα⁶.

Ποσοτική γενετική των μειωτικά κληρονομήσιμων επιγενετικών σημάτων που μεταβάλλονται λόγω του περιβάλλοντος

Είναι αξιοπερίεργο το γεγονός ότι τα μειωτικά κληρονομήσιμα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά συνήθως αποδίδονται αποκλειστικά σε γενετικούς ή περιβαλ-



Οι Lamarck Haekel και Darwin, πρωτεργάτες της θεωρίας της εξέλιξης σε σκίτσο των αρχών του 20ου αιώνα. Παράτιθεται η περίφημη φράση του Sherlock Holmes «εάν αποκλείσεις το αδύνατο, ό,τι μένει, όσο απίθανο και αν είναι, πρέπει να είναι η αλήθεια». Το σκίτσο σατίριζε την περιβόητη αναφορά των Βικτωριανών ερευνητών στην εξέλιξη της καμηλοπάρδαλης σαν αποτέλεσμα της προσαρμοστικής πίεσης του περιβάλλοντος.

λά εδώ τα επιγενετικά σήματα ήταν μειωτικά κληρονομήσιμα και μπορούσαν να μεταβληθούν μέσω της μητέρας ή του πατέρα. Η χημική αλληλοίωση της μεθυλίωσης της κυτοσίνης είναι γνωστό ότι κληρονομείται μέσω της κυτταρικής μείωσης στα φυτά^{21,22}. Τα επιγενετικά σήματα που κληρονομούνται μέσω μείωσης και που τροποποιούνται από το περιβάλλον δεν

κληρονομούνται παράγοντες και όχι επίσης και σε επιγενετικά φαινόμενα. Η ιδέα των επιγενετικών επιδράσεων διασχίζει την εξέλιξη της σύγχρονης βιολογίας μέχρι την ανακάλυψη της επίδρασης της θέσης για την εμφάνιση του φαινομένου της εμφάνισης ζωνών με διαφορετικά χρώματα στα φυτά (variegation) στη δεκαετία του 1920²⁶, των transposons του DNA

στη δεκαετία του 1940²⁷, του γονοτυπικού εντυπώματος (genomic imprinting) στη δεκαετία του 1960²⁸ και των ρυθμιστικών νόμων για τη μεθυλίωση των κυτοσινών στη δεκαετία του 1970¹⁴. Κάθε ένα από αυτά τα φαινόμενα θα έπρεπε να έχει εμβάλλει τη σκέψη κάποιου επιγενετικού στοιχείου στα ποσοτικά γενετικά παραδείγματα, αλλά στην πραγματικότητα κάτι τέτοιο δεν συνέβη.

Μέχρι σήμερα, η έρευνα περιορίστηκε αποκλειστικά στην ποσοτική γενετική για να εκτιμήσει τα επιγενετικά φαινόμενα^{29,30}. Η ποσοτική γενετική θεωρεί σαν γενετικά αποτελέσματα κάθε είδους μεταβολές που δεν μπορεί να εξηγηθούν από την περιβαλλοντική ποικιλία. Με τα μειωτικά επιγενετικά σήματα που μεταβάλλονται από το περιβάλλον πρέπει να προσθέσουμε μια νέα ανεξάρτητη μεταβλητή στις γενετικές αναλύσεις: το περιβάλλον των γονέων¹⁷.

Διακλαδώσεις της νεο-λαμαρκιανής ιατρικής

Η νεο-λαμαρκιανή εξέλιξη περιγράφει τις περιβαλλοντικές μεταβλητές που μεταβάλλουν τα κληρονομήσιμα σήματα, μια ιδέα που ασπαζόταν και ο Δαρβίνος^{31,32}. Τα μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά στοιχεία επιβεβαιώνουν την παραπάνω ιδέα, αν και κατά τρόπο περισσότερο τυχαίο και λιγότερο άμεσο απ' ό,τι είχε προτείνει ο Λαμάρκ^{33,34}. Ωστόσο, αν και τα νεο-λαμαρκιανά φαινόμενα έχουν περιγραφεί εδώ και πολλά χρόνια^{26,35}, η νεο-λαμαρκιανή εξέλιξη έχει χλευασθεί σαν μια εξελικτική θεωρία, η οποία έχει καταπέσει από τα μέσα του 19^{ου} αιώνα⁶.

Η μεγαλύτερη θεωρητική και εμπειρική κατανόηση των επιγενετικών σημάτων που κληρονομούνται μειωτικά και μεταβάλλονται από το περιβάλλον θα βοηθούσε να διευκρινισθούν ορθότερα οι παράγοντες της κληρονομικότητας. Αυτό αποτελεί σημαντικό βήμα για την ιατρική, όπου τίθεται το ερώτημα της προέλευσης (γενετικής ή περιβαλλοντικής) μιας νόσου. Πρόκειται για μια λανθασμένη διχοτομική σκέψη. Στη νεο-λαμαρκιανή ιατρική, το περιβάλλον μπορεί να μεταβάλλει το κληρονομούμενο επιγονιδίωμα. Η ιατρική αυτή θα μπορούσε να έχει τεράστιο αντίκτυπο στη δημόσια υγεία και στην περιβαλλοντική πολιτική. Εάν τα βιομηχανικά απόβλητα μπορεί να προκαλέσουν μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικές μεταβολές, τότε η κάθαρση αυτών των αποβλήτων δεν θα λύσει κατ' ανάγκη το πρόβλημα. Εφόσον η βιομηχανική μόλυνση έχει επιδράσει στον ανθρώπι-

νο οργανισμό μέσω επιγενετικών μηχανισμών, αυτή η βλάβη θα μεταδίδεται στις επόμενες γενιές ακόμη και αν οι γενιές αυτές δεν εκτίθενται στον τοξικό παράγοντα. Τέτοιες βλάβες έχουν ήδη ανιχνευθεί σχετικά με ορισμένα καρκινογόνα που μεταβάλλουν τα επιγενετικά σήματα στο γονιδίωμα^{36,37}. Το παραπάνω γεγονός θα έπρεπε να ενισχύει τις τρέχουσες προσπάθειες για μείωση της περιβαλλοντικής μόλυνσης. Η νεο-λαμαρκιανή ιατρική μεταθέτει το στόχο από τη θεραπεία στην πρόληψη³⁸.

Ο ρόλος των επιγενετικών σημάτων που κληρονομούνται μειωτικά και μεταβάλλονται από το περιβάλλον είναι σημαντικός για την καρκινογένεση. Τα επιγενετικά σήματα και ιδιαίτερα η μεθυλίωση της κυτοσίνης, είναι γνωστό ότι

Η μεγαλύτερη θεωρητική και εμπειρική κατανόηση των επιγενετικών σημάτων που κληρονομούνται μειωτικά και μεταβάλλονται από το περιβάλλον θα βοηθούσε να διευκρινισθούν ορθότερα οι παράγοντες της κληρονομικότητας.

ρυθμίζουν τη γονιδιακή δραστηριότητα¹⁴. Ιδιαίτερα, η μεθυλίωση της επάγουσας περιοχής του γονιδίου καταστέλλει πάντοτε τη μεταγραφή του λειτουργικού γονιδίου. Για πολλούς τύπους, η καταστολή (downregulation) του γονιδίου είναι ευθέως ανάλογη με το βαθμό της μεθυλίωσης της κυτοσίνης της επάγουσας περιοχής (promoter)¹⁸. Τα περιβαλλοντικά σοκ τροποποιούν τα επιγενετικά σήματα³⁹. Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις, περισσότερο αναστέλλεται η διατήρηση της μεθυλίωσης μετά από τη μίτωση, παρά αποψιλοείται η μεθυλίωση του εκτιθέμενου κυττάρου. Η έκθεση σε περιβαλλοντικά σοκ, όπως οι ελεύθερες ρίζες ή άλλα καρκινογόνα, γενικά επηρεάζουν τα πρότυπα της μεθυλίωσης πολλών ρυθμιστικών γονιδίων. Εάν απομακρυνθεί σημαντική ποσότητα μεθυλίωσης (συμπεριλαμβανομένων και των μιτωτικά παραγόμενων κυττάρων), η δραστηριότητα του γονιδίου απορυθμίζεται⁴⁰. Επειδή η κυτταρική διαφοροποίηση έγκειται στη διαφορική καταστολή πολλών γονιδιακών λειτουργιών, τα κύτταρα με σημαντι-

κή γονιδιακή επανενεργοποίηση μπορεί να αποδιαφοροποιηθούν και να αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται ταχέως. Αυτό παρέχει πρόσφορη οδό ανάπτυξης για πολλούς καρκίνους⁴¹.

Μια εναλλακτική υπόθεση είναι ότι τα κατασταλτικά των όγκων γονίδια μπορεί να αδρανοποιηθούν λόγω της έντονης μεθυλίωσης⁴¹⁻⁴³. Με άλλα λόγια, η μεθυλίωση καταστέλλει την παραγωγή ουσιών που εμποδίζουν την ανάπτυξη των όγκων, όπως πρωτεΐνες που αδρανοποιούν τις ελεύθερες ρίζες. Αυτή η εναλλακτική υπόθεση συμπορεύεται με την παρατήρηση ότι τα τελομερή στα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν έντονη μεθυλίωση⁴⁴. Η έντονη μεθυλίωση σχετίζεται επίσης με ειδικούς τύπους σε ορισμένους όγκους και αυτά τα επίπεδα μεθυλίωσης μπορούν να τροποποιηθούν από το περιβάλλον⁴⁵. Ωστόσο, είναι άγνωστο κατά πόσο αυτά τα ειδικά επιγενετικά σήματα κληρονομούνται μέσω των μειώσεων.

Πέραν των καρκίνων και άλλης παθήσεως πιστεύεται ότι οφείλονται σε επιγενετικούς μηχανισμούς, συνήθως λόγω ανώμαλης μεθυλίωσης της κυτοσίνης. Για παράδειγμα, ορισμένες μορφές διαβήτη οφείλονται σε μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά σήματα⁴⁶. Οι σύνθετες παθήσεις πιστεύεται ότι οφείλονται σε σύνθετες αλληλεπιδράσεις πολλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων⁴⁷. Πάντως, οι σύνθετες παθήσεις θα μπορούσαν θαυμάσια να οφείλονται σε ένα μοναδικό γονίδιο, στο οποίο έχουν συμβεί μια ποικιλία από πιθανά μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά φαινόμενα⁴⁸. Αυτό φαίνεται εξαιρετικά πιθανό, επειδή υπάρχουν συνήθως πολλαπλά επιγενετικά επίπεδα επάνω από κάθε μεμονωμένο γονιδιακό τύπο (π.χ. μεθυλίωση της κυτοσίνης, ετεροχρωματίνη, ακετυλίωση ιστονών).

Αν και μέχρι σήμερα δεν έχει ανακαλυφθεί πειστική σύνδεση μεταξύ μειωτικά κληρονομούμενων επιγενετικών χαρακτηριστικών και σύνθετων παθήσεων, οι ισχυρές αλληλεπιδράσεις γονότυπου-περιβάλλοντος⁴⁹ τις καθιστά υποψήφιες για μελέτη στα πλαίσια της νεο-λαμαρκιανής ιατρικής. Έχουν γίνει κάποιες προσπάθειες εφαρμογής της δαρβινικής ιατρικής σε παθήσεις που προκαλούνται από μοριακά επιγενετικά ελλείματα, όπως λάθη στη μεθυλίωση της κυτοσίνης σε ασθενείς με το σύνδρομο Prader-Willi⁵⁰. Αλλά αυτή η πάθηση οφείλεται πιθανότατα σε μειωτικά κληρονομήσιμα επιγενετικά έλλειμα, παρά σε γενετική βλάβη⁵¹. Πράγματι, δεν φαίνεται να υπάρχει βιβλιογραφία στο χώρο της εξελικτικής ιατρικής που να ασχο-

λείται με τις παθήσεις που οφείλονται σε μειωτικά κληρονομήσιμο επιγενετικό πρόβλημα. Εάν αυτές οι παθήσεις φανεί ότι πυροδοτούνται από περιβαλλοντικές διαταραχές, όπως τα καρκινογόνα, τότε πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες πρόληψης αυτών των παθήσεων πριν προσβληθούν οι επερχόμενες γενιές.

Συμπέρασμα

Το περιβάλλον σε μια γενιά μπορεί να επηρεάσει τις επόμενες γενιές τροποποιώντας τις επιγενετικές υπογραφές. Εάν αυτές οι μειωτικά κληρονομούμενες επιγενετικές μεταβολές εξαπλωθούν (γεγονός που αποτελεί μια ανοιχτή εμπειρική ερώτηση), έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν τους θεμελιώδεις κανόνες της εξελικτικής ιατρικής, καθώς επίσης και τη σύγχρονη συζήτηση περί του σχετικού ρόλου της φύσης και της διατροφής. Με βάση την επιγενετική θα μπορούσαμε ενδεχομένως να ερμηνεύσουμε τους μοριακούς μηχανισμούς της αλληλεπίδρασης μεταξύ γονότυπου και περιβάλλοντος. Η ερμηνεία αυτή θα μπορούσε, στα πλαίσια της εξελικτικής ιατρικής η οποία επανομάζεται και νεο-λαμαρκιανή ιατρική, να στρέψει το ενδιαφέρον της μελλοντικής ιατρικής από τη θεραπεία στην πρόληψη των νόσων.

Σημειώσεις του μεταφραστή

Λαμάρκ: Ο Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) θεωρείται ο ιδρυτής της βιολογίας. Θεωρούσε ότι η ενεργειακή διατήρηση της ζωής οφείλεται στο περιβάλλον, άρα προϋπάρχει του έμβριου οργανισμού. Το περιβάλλον επιτρέπει στο έμβριο να ζει εξελισσόμενο συνεχώς. Η ζωή εξελίσσεται σε συνθετότερες μορφές, αλληλεπιδρώντας με τη φύση.

Μείωση, μίτωση: Στη βιολογία, η μείωση είναι η διαδικασία μέσω της οποίας ένα ευκαρυωτικό κύτταρο διαιρείται για να παράγει τέσσερα απλοειδή κύτταρα, τους γαμέτες. Η μείωση είναι απαραίτητη για την παραγωγή των κυττάρων της σεξουαλικής αναπαραγωγής. Η μίτωση είναι η διαδικασία μέσω της οποίας ένα κύτταρο διπλασιάζει τα χρωματοσώματά του ώστε να προκύψουν δύο όμοια θυγατρικά κύτταρα.

Παράδειγμα: Από τα τέλη της δεκαετίας του 1960 ο όρος παράδειγμα αναφέρεται σε ένα συγκροτημένο σύνολο επιστημονικών θεωριών, στα πλαίσια της σύγχρονης επιστημολογικής ανάλυσης των επιστημών. Κατ' επέκταση, σύνολο πρα-

κτικών που χαρακτηρίζουν μια επιστήμη κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης εποχής (βλ. Thomas Kuhn).

Transposon: Οι αλληλουχίες του DNA που μπορούν να μετακινούνται σε διάφορες θέσεις μέσα στο γονιδίωμα του κυττάρου.

Γονοτυπικό εντύπωμα: Ένα φαινόμενο που αφορά σε μια μικρή ομάδα γονιδίων. Το αλληλότιπο του γονιδίου που εκφράζεται φαινοτυπικά είναι πάντοτε αυτό που κληρονομείται από τον ένα γονέα. Το μη εκφραζόμενο αλληλότιπο είναι μεθυσιωμένο.

Ετεροχρωματίνη: Το τμήμα της συμπυκνωμένης χρωματίνης που περιέχει τα μη εκφραζόμενα γονίδια.

Ιστόνες: Πρωτεΐνες που αποτελούν τα κύρια δομικά συστατικά της χρωματίνης. Γύρω τους περιελίσσεται το DNA.

Βιβλιογραφία

- Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. *Quart Rev Biol* 1991; 66:1-22.
- Stearns SC, Ebert D. Evolution in health and disease: work in progress. *Quart Rev Biol* 2001; 76:417-32.
- Nesse RM. Culture and medicine: How is Darwinian medicine useful? *West J Med* 2001; 174:358-60.
- Jablonka E, Lamb MJ. Epigenetic inheritance in evolution. *J Evol Biol* 1998; 11:159-83.
- Jablonka E, Lamb MJ. The inheritance of acquired epigenetic variations. *J Theor Biol* 1989; 139:69-83.
- Jablonka E, Lamb MJ. Epigenetic inheritance and evolution: the Lamarckian dimension. Oxford: Oxford University Press 1995.
- Waddington CH. Organizers and genes. Cambridge: Cambridge University Press 1940.
- Hall BK. Evolutionary developmental biology. London: Chapman & Hall 1992.
- Casperston T, Schultz J. Nucleic acid metabolism of the chromosomes in relation to gene reproduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1940; 26:507-15.
- Brachet J. La detection histochemique des acides pentosenucleiques. *Comptes Rend Soc Biol* 1940; 133:88-90.
- Fisher RA. The genetical theory of natural selection. Oxford: Clarendon Press 1930.
- Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature* 1970; 227:561-3.
- Riggs AD. X inactivation, differentiation, and DNA methylation. *Cytogenet Cell Genet* 1975; 14:9-11.
- Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 1975; 187:226-32.
- Holliday R. Epigenetics: an overview. *Dev Genet* 1994; 15:453-7, 302.
- Holliday R. The inheritance of epigenetic defects. *Science* 1987; 238:163-70.
- Gorelick R. Conditional additive genetic variance, submitted for publication.
- Boyes J, Bird A. Repression of genes by DNA methylation depends on CpG density and promoter strength: evidence for involvement of a methyl-CpG binding protein. *EMBO J* 1992; 11:327-33.
- Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in mice. *FASEB J* 1998; 12:949-57.
- Rakyan VK, Chong S, Champ ME, et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine AxinFu allele occurs after maternal and paternal transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:2538-43.
- Sano H, Kamada I, Youssefian S, Katsumi M, Wabiko H. A single treatment of rice seedlings with 5-azacytidine induces heritable dwarfism and undermethylation of genomic DNA. *Mol Gen Genet* 1990; 220:441-7.
- Flavell RB, O'Dell M. Variation and inheritance of cytosine methylation patterns in wheat at the high mo-

- lecular weight glutenin and ribosomal RNA gene loci. *Development* 1990; (1990 supplement):15-20.
- Ekwall K, Olsson T, Turner BM, Cranston G, Allshire RC. Transient inhibition of histone deacetylation alters the structural and functional imprint at fission yeast centromeres. *Cell* 1997; 91:1021-32.
- Jollos V. Inherited changes produced by heat treatment in *Drosophila*. *Genetica* 1934; 16:476-94.
- Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science* 1999; 286:481-6.
- Sturtevant AH. The effects of unequal cross-over at the Bar-locus in *Drosophila*. *Genetics* 1925; 10:117-47.
- McClintock B. The origin and behavior of mutable loci in maize. *Proc Natl Acad Sci USA* 1950; 36:344-55.
- Crouse HV. The controlling element in sex chromosome behavior in *Sciara*. *Genetics* 1960; 45:1429-43.
- Cowley DE, Atchley WR. Quantitative genetic models for development, epigenetic selection, and phenotypic evolution. *Evolution* 1992; 46:495-518.
- Wolf JB, Frankino WA, Agrawal AF, Brodie ED, Moore AJ. Developmental interactions and the constituents of quantitative variation. *Evolution* 2001; 55:232-45.
- Darwin CR. The origin of species by means of natural selection. 6th ed. London: John Murray 1872.
- Darwin CR. The variation of animals and plants under domestication. 2nd ed. London: John Murray 1875.
- Lamarck J-B. System des animaux sans vertebres, ou tableau general. Precede du discours d'ouverture du cours de zoologie, donne dans le Museum national d'Histoire Naturelle, Paris, 1801.
- Turner BM. Chromatin and gene regulation: mechanisms in epigenetics. Oxford: Blackwell Science 2001.
- Baldwin JM. A new factor in evolution. *Am Nat* 1896; 30:441-51, 536-553.
- Li SF, Washburn KA, Moore R, et al. Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Res* 1997; 57:4356-9.
- McLachlan JA, Burrow M, Chiang TC, Li SF. Gene imprinting in developmental toxicology: a possible interface between physiology and pathology. *Toxicol Lett* 2001; 120:161-4.
- Pollack R. Gene maps lead medicine down the wrong road. *Perspect Biol Med* 2002; 45:43-5.
- Gorelick R, Osborne R. Inducing sex change and organogenesis from tissue culture in the endangered African cycad *Encephalartos woodii* (Cycadales, Zamiaceae). *S Afr J Sci* 2002; 98:114-7.
- Jackson-Grusby L, Beard C, Possemato R, et al. Loss of genomic methylation causes p53-dependent apoptosis and epigenetic deregulation. *Nature Genet* 2001; 27:31-9.
- Paulsen M, Ferguson-Smith AC. DNA methylation in genomic imprinting, development, and disease. *J Pathol* 2001; 195:97-110.
- Herman JG, Latif F, Weng YK, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:9700-4.
- Agathangelou A, Honorio S, Macartney DP, et al. Methylation associated inactivation of RASSF1A from region 3p21.3 in lung, breast and ovarian tumours. *Oncogene* 2001; 20:1509-18.
- Tollefsbol TO, Andrews LG. Mechanisms for telomerase gene control in aging cells and tumorigenesis. *Med Hypotheses* 2001; 56:630-7.
- Esteller M, Guo MZ, Moreno V, et al. Hypermethylation associated inactivation of the cellular retinol-binding-protein 1 gene in human cancer. *Cancer Res* 2002; 62:5902-5.
- Bennett ST, Wilson AJ, Esposito L, et al. Insulin VNTR allele-specific effect in type 1 diabetes depends on identity of untransmitted paternal allele. *Nature Genet* 1997; 17:350-2.
- Cardon LR, Abecasis GR. Using haplotype blocks to map human complex trait loci. *Trends Genet* 2003; 19:135-40.
- Metheny LJ, Cappione AJ, Skuse GR. Genetic and epigenetic mechanisms in the pathogenesis of neurofibromatosis type I. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54:753-60.
- Strohman RC. Ancient genomes, wise bodies, unhealthy people: limits of a genetic paradigm in biology and medicine. *Perspectives in Biology and Medicine* 1993; 37: 112-45.
- Haig D, Wharton R. Prader-Willi syndrome and the evolution of human childhood. *Am J Hum Biol* 2003; 15:320-9.
- Buiting K, Gross S, Lich C, Gillissen-Kaesbach G, El-Maari O, Horsthemke B. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003; 72:571-7.