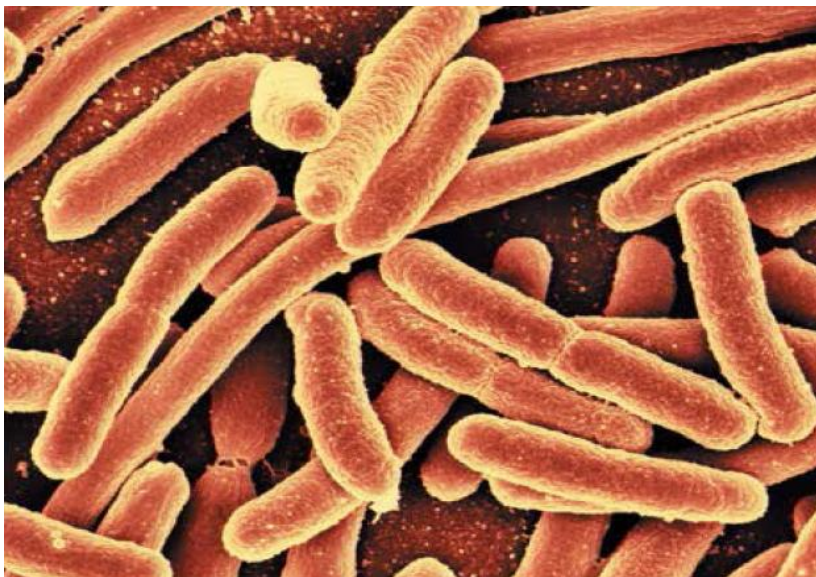


ΟΠΕΡΟΝΙΑ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΟΡΥΒΟΣ



Η γονιδιακή έκφραση στα βακτήρια, συχνά ρυθμίζεται μέσω οπερονίων, ομάδων γονιδίων τα οποία μεταγράφονται ως σύνολο (*en block*). Στην εικόνα φαίνεται το βακτήριο *Escherichia coli* που βρίσκεται στο γαστρεντερικό σύστημα των θηλαστικών.

Το έτος 2011, γενετιστές και μοριακοί βιολόγοι παγκοσμίως γιόρτασαν την 50^η επέτειο από την ανακάλυψη του οπερονίου. Το οπερόνιο είναι μία ομάδα γονιδίων με κοινό υποκινητή, τα οποία μεταγράφονται ως σύνολο (*en block*), παράγοντας ένα και μοναδικό mRNA το οποίο κωδικοποιεί αρκετές πρωτεΐνες.

Τυπικά αυτές οι πρωτεΐνες τρόπον τινά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Για παράδειγμα, το οπερόνιο της Τρυπτοφάνης (*Trp operon*) στο βακτήριο *Escherichia coli*, κωδικοποιεί συστατικά τριών ενζύμων, τα οποία συνεργάζονται για να συντεθεί το αμινοξύ Τρυπτοφάνη. Στα προκαρυωτικά κύτταρα, τα οπερόνια λειτουργούν στο επίπεδο της γονιδιακής έκφρασης, με το να υπόκεινται σε κοινή ρύθμιση της μεταγραφής τους. Στα βακτήρια, τα γονίδια συχνά οργανώνονται σε οπερόνια, πράγμα που δεν συναντάται στα ευκαρυωτικά κύτταρα.

Το οπερόνιο ανακαλύφθηκε μέσω της εξαιρετικής έρευνας των Françoise Jacob και Jacques Monod, οι οποίοι εργάζονταν σε αντιδιαμετρικά άκρα της σοφίτας του Ινστιτούτου Pasteur στο Παρίσι. Ο Jacob μελετούσε τον βακτηριοφάγο λ , έναν ιό που μολύνει το *E. coli*. Ο Monod ανέλυε τις ιδιότητες της β -γαλακτοζιτάσης (*β -galactosidase*), ενός ενζύμου που το *E. coli* χρησιμοποιεί για να μεταβολίσει το σάκχαρο λακτόζη. Ένα καλοκαιρινό απόγευμα του 1958 ο Jacob είχε μια λαμπρή έμπνευση: Είδε τη διασύνδεση της έρευνας που διεξαγόταν στα δύο άκρα της σοφίτας. Ο Jacob αναγνώρισε (διέκρινε) ότι τα γονίδια που προκαλούσαν τον πολλαπλασιασμό του βακτηριοφάγου, ελέγχονταν με τον ίδιο τρόπο όπως και τα γονίδια τα οποία ήλεγχαν την παραγωγή της β -γαλακτοζιτάσης στο *E. coli*. Αυτό οδήγησε σε μια σημαντική συνεργασία μεταξύ των Jacob και Monod. Μαζί σταδιακά ανακάλυψαν τη δομή και το ρόλο του οπερονίου της λακτόζης (*lac operon*), και το 1965 τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel Φυσιολογίας και Ιατρικής μαζί με το συνεργάτη τους Andre Lwoff.

Μετά την ανακάλυψη του οπερονίου της λακτόζης από τους Jacob και Monod, ανακαλύφθηκαν και άλλα οπερόνια σε βακτήρια, και μεγάλο μέρος της έρευνας εστιάστηκε

στο μηχανισμό λειτουργίας του οπερονίου. Ωστόσο, παρά το γεγονός της εκτεταμένης έρευνας πάνω στο *πώς* λειτουργούν τα οπερόνια, πολύ λίγα ήταν γνωστά πάνω στο γιατί υπάρχουν τα οπερόνια. Γιατί τα προκαρυωτικά κύτταρα έχουν οπερόνια, ενώ τα ευκαρυωτικά δεν έχουν. Τα ερωτήματα αυτά προβλημάτισαν τον Oleg Igoshin στο Πανεπιστήμιο Rice και τον Christian Ray στο Πανεπιστήμιο του Texas MD Cancer Center. Οι Igoshin και Ray είναι Υπολογιστικοί Βιολόγοι (computational biologists) ένας νέος κλάδος επιστημόνων που χρησιμοποιούν περίπλοκα μαθηματικά για να μελετήσουν θεμελιώδη προβλήματα βιολογίας. Οι Igoshin και Ray υιοθέτησαν μια ασυνήθη προσέγγιση πάνω στο γιατί τα οπερόνια υπάρχουν. Αντί να αναπτύσσουν βακτήρια επάγοντας μεταλλάξεις και αναλύοντας το DNA, ανέπτυξαν μια σειρά μαθηματικών μοντέλων πάνω στα γονιδιακά δίκτυα, που θα μπορούσαν να τρέξουν σε έναν υπολογιστή. Με αυτά τα μοντέλα φαινόταν *πώς* λειτουργούν τα γονίδια όταν ομαδοποιούνται σε οπερόνια, και *πώς* όταν λειτουργούν ανεξάρτητα μεταξύ τους.

Οι Igoshin και Ray γνώριζαν ότι τυχαίες διακυμάνσεις υφίστανται φυσιολογικά στα επίπεδα της μεταγραφής και της μετάφρασης. Εξ' αιτίας αυτών των διακυμάνσεων – θόρυβος του συστήματος – οι ποσότητες των διαφορετικών πρωτεϊνών μπορούν να διαφέρουν αρκετά. Η ποσότητα μιας παραγόμενης πρωτεΐνης μπορεί να είναι πάνω ή κάτω από τα βέλτιστα (optimum) επίπεδα που απαιτείται για την κυτταρική ανάπτυξη και επιβίωση. Οι Igoshin και Ray υπέθεσαν ότι, ενορχηστρώνοντας τη μεταγραφή αρκετών γονιδίων μέσω της δομής του οπερονίου, θα μπορούσαν να μειώσουν το θόρυβο του συστήματος, επιτρέποντας έναν πιο λεπτεπίλεπτο έλεγχο πάνω στη γονιδιακή έκφραση.

Για να ελέγξουν την υπόθεσή τους οι Igoshin και Ray, «έτρεξαν» υπολογιστικά μοντέλα για έξι διαφορετικούς τύπους αλληλεπιδράσεων μεταξύ των προϊόντων των γονιδίων τα οποία εν δυνάμει απαντώνται στα οπερόνια. Τα μοντέλα έδειξαν ότι για κάποιους συγκεκριμένους τύπους πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων, η ομαδοποίηση των γονιδίων μαζί σε οπερόνια μειώνει τον βιοχημικό θόρυβο. Για κάποιους άλλους τύπους πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων, η ομαδοποίηση των γονιδίων σε οπερόνια, στην πράξη αυξάνει τον θόρυβο. Έτσι η δομή του οπερονίου αποκτά τη δυναμική του να αυξάνει η να μειώνει το θόρυβο, ανάλογα με το ποιά γονίδια ομαδοποιούνται μαζί.

Οι Igoshin και Ray κατόπιν εξέτασαν γονίδια τα οποία πράγματι συναντώνται σε οπερόνια στο *E. coli*, και ανακάλυψαν ότι τα οπερόνια με γονίδια των οποίων οι αλληλεπιδράσεις μειώνουν το θόρυβο, ήταν πιο κοινά απ' ότι αναμενόταν επί τυχαίας βάσεως. Αντιστρόφως, οπερόνια των οποίων οι γονιδιακές αλληλεπιδράσεις αύξαναν τον θόρυβο, ήταν λιγότερο κοινά απ' το αναμενόμενο. Συμπέραναν ότι τα οπερόνια έχουν εξελιχθεί ως ένας τρόπος για το κύτταρο να ζευγαρώνει μαζί τη μεταγραφή των γονιδίων, ώστε να μειώνει το βιοχημικό θόρυβο του κυττάρου, επιτρέποντας να καθορίζει με ακρίβεια τις σχετικές ποσότητες των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από το οπερόνιο. Οι Igoshin και Ray υπέθεσαν ότι τα οπερόνια είναι λιγότερο κοινά στα ευκαρυωτικά, λόγω του ότι ο μεγαλύτερος κυτταρικός όγκος, μειώνει την επίδραση τυχαίων διακυμάνσεων, και ίσως επειδή τα ευκαρυωτικά διαθέτουν άλλους μηχανισμούς (όπως αλλαγές στη δομή της χρωματίνης) που ρυθμίζουν τη μεταγραφή των γονιδίων.

H. Γαβρίλης

- Interplay of Gene Expression Noise and Ultrasensitive Dynamics Affects Bacterial Operon Organization
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3431296/>

- Operons

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19662496/>

- Operon formation is driven by co-regulation and not by horizontal gene transfer

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930492/>

- Regulation of *lac* Operon Expression: Reappraisal of the Theory of Catabolite Repression

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC218529/>

- Regulation of the Lactose System

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21402/>

- RNA polymerase structure and function at lac operon

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950164/>