అణుజీవశాస్త్ర పునాదులు

*

ఆరి సీతారామయ్య

జాక్ మోనో (Jacques Monod, 1910-1976) ఫ్రాన్స్ దేశస్థుడు. మోనోని జీవరసాయన శాస్త్రజ్ఞుడనో (biochemist), సూక్ష్మక్రిముల పరిశోధకుడనో (microbiologist), అణు జీవశాస్త్రజ్ఞుడనో (molecular biologist) అనవచ్చు. నిజానికి అణుజీవశాస్త్రానికి ఆయనే పితామహుడు. కోవిడ్ వచ్చిన సమయంలో (2019-2022) మెస్సెంజర్ ఆరెన్నే అన్న మాట చాలా ప్రచారంలోకి వచ్చింది. జన్యు ఖండాలలో ఉన్న సమాచారం నుండి ప్రొటీన్ల తయారీ ఎలా జరుగుతుందని పరిశోధనలు చేస్తున్న క్రమంలో మెస్సెంజర్ ఆరెన్నేని కనిపెట్టింది మోనోనే (1958-61). ప్రొటీన్ల తయారీని నియంత్రించే విధానాలు కూడా ఉన్నాయని కనుక్కొని, వాటిలో ఒకదానికి ఎలోస్టెరిక్ నియంత్రణ (allosteric regulation) అని పేరుపెట్టాడు మోనో. మనశరీరంలో ఉన్న అత్యంత ముఖ్యమైన ఎంజైములు అన్నీ ఎలోస్టెరిక్ నియంత్రణలో ఉంటాయి. ఈ రెండు మహత్తరమైన కనుగొన్లకు నాంది సూక్ష్మ క్రిముల అభివృద్ధికి అవి పెరిగే మాధ్యమంలో ఏ షుగరు ఉంటే మంచిదో తెలుసుకుందామని మోనో మొదలుపెట్టిన పరిశోధనలు. ఆశ్చర్యంగా ఉంది కదూ? ఆయన చేసిన పరిశోధనల గురించి మాట్లాడుకుందాం.

అది రెండవ ప్రపంచ యుద్ధ కాలం. పారిస్ హిట్లర్ సైన్యం అధీనంలో ఉంది (1940-1944). ఆ రోజుల్లో మోనో సోర్బోన్ లో (పారిస్ విశ్వవిద్యాలయం) పి.ఎచ్.డి. చేస్తున్న విద్యార్థి (1937-41). పగలు పరిశోధనలు జరుపుతూ, రాత్రుళ్లు జర్మనీకి వ్యతిరేకంగా తిరుగుబాటుదారులతో పనిచేసేవాడు. పి.ఎచ్.డి. కోసం మొదలు పెట్టిన పరిశోధన ఈ.కొలై (E.coli) అనే సూక్ష్మక్రిముల పెరుగుదల మీద. ఒక సీసాలో అవసరమైన పోషక పదార్థాలన్నీ కలిపి, అందులో కొద్దిగా ఈ.కోలై తోడు వేసి, ఉష్ణోగ్రతను స్థిరంగా ఏర్పరచి, ఆ క్రిములు ఎంత తొందరగా అభివృద్ధి చెందుతాయో నిక్షేపించాడు. మామూలుగా ఎవరైనా ఇలాంటి పరిశోధనలు జరిపేటప్పుడు పెరుగుదలకు అత్యవసరమైన పిండి పదార్థంగా (ఇక మీదట షుగరు అంటాను. పేజీ కింద వివరణ చూడండి.) గ్లూకోజును వాడతారు. తన పరిశోధనల్లో మోనో కూడా గ్లూకోజును వాడాడు. కానీ గ్లూకోజుతోబాటు మరొక షుగరుని కూడా కలిపితే ఏమౌతుందో పరీక్షించాడు. సీసాలో మొదటినుండీ గ్లూకోజూ, లాక్టోజూ (పాలల్లో ఉండే షుగరు) రెండూ ఉన్న సందర్భంలో క్రిముల పెరుగుదల మోనోని ఆశ్చర్యపరిచింది. మొదట త్వరగా పెరిగిన క్రిముల పెరుగుదల రెండు మూడు గంటల తర్వాత పూర్తిగా ఆగిపోయింది. అయితే మరో గంట తర్వాత మళ్ళా మొదలైంది. కొంత సేపటికి తిరిగి ఆగిపోయింది. ఇలా రెండు దశల్లో జరిగిన పెరుగుదలకు మోనో 'డయాక్సీ ' (**Diauxie**) అని పేరు పెట్టాడు. (లాక్టోజు స్థానంలో మరో షుగరు ఉన్నాకూడా డయాక్సీనే జరిగేది)

అయితే ఈ డయాక్సీకి కారణం ఏంటో కనుక్కుందామని ఆయన క్రిములు పెరుగుతున్న ద్రవ్యంలో ఉన్న రెండు షుగర్ల పరిమాణాన్ని క్రమమైన వ్యవధిలో (అంటే ప్రతి పదినిమిషాలకు ఒకసారి లాగా) కొలిచాడు. మొదటి పెరుగుదల పూర్తయ్యేసరికి ద్రవంలో ఉన్న గ్లూకోజు పూర్తిగా అయిపోయింది. లాక్టోజు మొత్తం అలాగే ఉండి పోయింది. రెండు దశల మధ్య విరామసమయంలో లాక్టోజు అలాగే ఉండిపోయింది. రెండవ దశ మొదలు కావడంతో దాని వాడకం మొదలయింది. ఆ దశ పూర్తయ్యేసరికి అది కూడా పూర్తిగా అయిపోయింది. ఈ పలితాలకూ, క్రిముల పెరుగుదలకూ ఉన్న సంబంధానికి మోనో చెప్పిన భాష్యం ఏంటంటే - క్రిములకు గ్లూకోజులో పెరగడం స్వతహాగా అబ్బిన విధానం. మరో షుగరు ద్రవ్యంలో ఉన్నా దాన్ని వాడవు. గ్లూకోజు పూర్తిగా అయిపోతే అప్పుడు రెండవ షుగర్ని వాడతాయి. బాగానే ఉంది. మరి రెండు దశల మధ్య పెరుగుదల లేకపోవడానికి కారణం ఏంటి? ఆయన అభిప్రాయం ఏంటంటే ద్రవ్యంలో గ్లూకోజు ఉన్నంతవరకు అది క్రిములకు రెండవ షుగర్ని వాడుకోవడానికి అవసరమైన ఎంజైములను తయారు కానివ్వదు. గ్లూకోజు లేనప్పుడు, అంటే అయిపోయిన తర్వాత, రెండవ షుగర్ని వాడుకోవడానికి

కావలసిన ఎంజైములను తయారు చేసుకోవడానికి అడ్డంకులు ఉండవు. ఆ తయారీకి దాదాపు ఒక గంట పడుతుంది. అలా కాకుండా లాక్టోజును వాడుకోవడానికి అవసరమైన ఎంజైములు క్రిముల్లో ఉండి ఉండవచ్చు, కానీ గ్లూకోజు వాటిని ఏదోవిధంగా పనికిరాకుండా చేసి ఉండవచ్చు. ఇలా అయితే గ్లూకోజ్ అయిపోయిన తర్వాత అవి వెంటనే పనిచెయ్యాలి కదా? అలా జరగలేదు, కాబట్టి విరామ దశకు కారణం అది కాదు.

ఇంకో అవకాశం ఏంటంటే క్రిములను మామూలుగా గ్లూకోజులో పెంచుతారు. వాటిలోంచి తోడు తీసి రెండు షుగర్లు ఉన్న ద్రవ్యంలో ప్రయోగాలు చెయ్యడం వల్ల గ్లూకోజుకి అలవాటుపడిన (adapted) క్రిములు లాక్టోజుని వెంటనే వాడలేకపోయి ఉండవచ్చు. అందుకని మోనో మరొక ప్రయోగం చేశాడు. క్రిములను లాక్టోజు మాత్రమే ఉన్న ద్రవ్యంలో పెంచాడు. అందులోంచి తోడు తీసి రెండు షుగర్లు ఉన్న మాధ్యమంలో పెంచాడు. అయితే ఇవికూడా మొదట గ్లూకోజునే వాడాయి, అది అయిపోయిన తర్వాతే లాక్టోజుని ఉపయోగించాయి. ఇక్కడ కూడా రెండు దశల మధ్య విరామ సమయం ఉండింది. అంటే అలవాటుపడటం (adaptation) డయాక్సీ కి కారణం కాదు.

ఇక్కడ మరో విషయం గురించి చెప్పుకోవాలి. లాక్టోజు వాడటానికి అవసరమైన ఎంజైములు క్రిముల్లో ఉండికూడా గ్లూకోజు ఉన్నంతసేపూ ఏదో కారణంగా పనికిరాకపోవచ్చు అనుకోవడానికి వీలుంది. దీన్ని పరీక్షించడానికి మోనో మరొక ప్రయోగం చేశాడు. ఇంతకు ముందే ఉన్న ఎంజైములు వాడుకోవడానికి కొత్తగా వాటిని తయారుచేయడానికి అవసరమయ్యేటంత శక్తి (ఎనర్జీ) అవసరం ఉండదు (పంక్చరు అయిన టైరుని రిపేరు చెయ్యడానికి కొత్త కారుని తయారు చెయ్యడానికీ అవసరమయ్యేటంత ఖర్చు కాదు). శక్తిని ఉపయోగించడానికి వీలులేకుండా చేసిన క్రిముల్లో లాక్టోజు వాడుక జరగలేదు. అంటే దాని వాడుకకు అవసరమైన ఎంజైములు డయాక్సీ రెండు దశల మధ్య ఉన్న విరామకాలంలో తయారుకావడం తప్పదు.

ఈ ప్రయోగాలన్నీ మోనో తన పి.ఎచ్.డి. సిద్ధాంత వ్యాసంలో ప్రకటించాడు. ఆ తర్వాత పారిస్ లోనే పాస్టో(యి)ర్ ఇన్స్టిట్యూటులో చేరి అదే విషయం మీద పరిశోధనలు కొనసాగించాడు. ఇక మీదట ఆయనా, ఆయన దగ్గర పనిచేసిన శాస్త్రజ్ఞులూ, ఆయనతో సహకరించిన శాస్త్రజ్ఞులూ చేసిన పరిశోధనలను సౌలభ్యం కోసం మోడ్ చేశాడు అని రాస్తాను.

***

గ్లూకోజ్ ఉన్నంతవరకు లాక్టోజును ఉపయోగించడానికి అవసరమైన ఎంజైములు తయారుకావు. అంటే వాటి తయారీని గ్లూకోజు ఏదో విధంగా అడ్డుకుంటుంది. కానీ గ్లూకోజు అయిపోగానే లాక్టోజు ఏదో విధంగా దాని వాడుకకు అవసరమైన ఎంజైముల తయారీని ప్రేరేపిస్తుంది. గ్లూకోజు ఎలా అడ్డుకుంటుందో, లాక్టోజు ఎలా ప్రేరేపిస్తుందో తెలియదు. అది 1940 వ దశకం. డియన్నే (DNA) రూపం ఇంకా తెలియదు. ప్రొటీన్ల రూపం ఇంకా తెలియదు, అవి ఎలా తయారవుతాయో అసలే తెలియదు.

1950 లో పొలాక్ (Pollock) అనే శాస్త్రజ్ఞుడు పెనిసిలిను మీద పరిశోధనలు జరిపాడు. స్టాఫ్ ఆరియస్ అనే క్రిముల మీద పరిశోధనలు జరిపి, అవి పెరుగుతున్న మాధ్యమంలో తగినంత పెనిసిలిను వేస్తే అవి చచ్చిపోతాయనీ, చాలా తక్కువ వేస్తే, దాని ప్రభావం వల్ల, క్రిములు పెనిసిలిన్ని నాశనం చెయ్యగల ఎంజైమును ఒకదానిని తయారు చేస్తాయనీ, ఆ తర్వాత మాధ్యమంలో పెనిసిలిను ఎక్కువగా వేసినా క్రిములు చావవనీ కనుక్కున్నాడు. ఆ ఎంజైమును పెనిసిలినేజు అన్నాడు. జీవరసాయనశాస్త్ర పరిభాషలో ఎంజైములను ఉత్తేజకాలు (catalysts) అంటారు. ఒక్కో ఉత్తేజకం ఒకేఒక నిర్దిష్టమైన అణువులో (లేక దాని రూపానికి చాలా దగ్గరగా ఉన్న రూపం కలిగిన వాటిలో) రసాయనిక మార్పు తీసుకురాగలదు. అలాంటి అణువును ఆ ఎంజైము వాడే సబ్స్ట్రేటు (substrate) అంటారు. పెనిసిలినేజుకి పెనిసిలిను సబ్స్ట్రేటు. అది దానిని మాత్రమే పనికిరాకుండా చెయ్యగలదు.

ఈ పరిశోధన గురించి తెలుసుకున్న మోనో క్రిములు పెరుగుతున్న మాధ్యమంలో ఉన్న లాక్టోజు కూడా క్రిముల్లో తనను మార్చగల ఎంజైము యొక్క తయారీని ప్రేరేపించవచ్చు అనుకున్నాడు. లాక్టోజులో రెండు షుగర్లున్నాయి: గ్లూకోజు, గాలక్టోజు. వీటి రెంటినీ కలిపే బంధాన్ని గాలక్టోసైడు బంధం (galactoside bond) అంటారు. దాన్ని గాలక్టోసైడేజు అనే ఎంజైము తెగ్గొడుతుంది. అప్పుడు విడివడిన ఆ రెండు షుగర్లను క్రిములు వాడుకోగలవు.

క్రిముల్లో ఎంత గాలక్టోసైడేజు ఉందో తెలుసుకునేందుకు మోనో ఆ ఎంజైము శక్తిని (క్రిములనుండి బయటకు తీసి) కొలవటం మొదలెట్టాడు. లాక్టోజూ, చిన్న చిన్న మార్పులున్నా లాక్టోజు లాంటి రూపం ఉన్న మరికొన్ని రసాయనాలూ, గాలక్టోసైడేజుకి సబ్స్ట్రేటుగా ఎంతబాగా పనికొస్తాయి? అలాగే అవి మాధ్యమంలో ఉన్నప్పుడు క్రిముల్లో గాలక్టోసైడేజు తయారీని ఎంతబాగా ప్రేరేపిస్తాయి? ఈ విషయాలు పరిశోధించాడు మోనో. ఆశ్చర్యకరమైన ఫలితం ఏంటంటే ఈ రెండిటికీ

పొంతన లేదని తెలిసింది. లాక్టోజు మంచి సబ్స్ట్రేటే అయినా, గాలక్టోసైడేజు తయారీని అన్ని సందర్భాల్లో ప్రేరేపించలేదు. కణ విభజన జరుగుతున్నప్పుడు ప్రేరేపణ జరుగుతుందిగాని, అలా జరగని కణాల్లో (resting bacteria) ప్రేరేపణ చాలా తక్కువగా జరిగింది. కానీ మెథిల్ థయో గాలక్టోసైడు (methyl thiogalactoside) అనే పదార్థం సబ్స్ట్రేటుగా పనిచెయ్యలేదుగాని, గాలక్టోసైడేజు తయారీని అద్భుతంగా ప్రేరేపించింది. ఇదొక్కటే కాదు, ఆయన పరీక్షించిన ఇతర థయో గాలక్టోసైడులు కూడా గాలక్టోసైడేజు తయారీని బాగా ప్రేరేపించాయి. థయో గాలక్టోసైడుల్లో రెండు షుగర్లను కలిపేచోట ఆక్సిజెను స్థానంలో సల్ఫరు ఉంటుంది. అందువల్ల గాలక్టోసైడేజు వాటిమీద పనిచెయ్యదు. సబ్స్ట్రేటుగా పనిచెయ్యని అణువులు ప్రేరేపకాలుగా పనిచేస్తున్నాయంటే అవి ఎంజైము మీద కాక మరెక్కడో పనిచెయ్యాలన్నమాట! ఎక్కడ? ఇది ఒక ముఖ్యమైన ప్రశ్న.

ఆ రోజుల్లో గాలక్టోజు ఉన్న షుగర్లను (గాలక్టోసైడులు) వాడలేని ఈ.కోలై క్రిములను యాదృశ్చికంగా కనిపెట్టాడు మోనో. వాటికి క్రిప్టో అని పేరుపెట్టాడు. ఇవి పై ప్రశ్నలకు సమాధానం వెదకడంలో బాగా ఉపయోగపడ్డాయి. ఆశ్చర్యంగా, ఇవి లాక్టోజును వాడలేకపోయినా వీటిలో గాలక్టోసైడేజు చాలా ఉంటుంది. కారణం తెలియదు.

రేడియో ఏక్టివ్ అణువులను వాడి, గాలక్టోసైడేజు తయారీని ప్రేరేపించగల థయోగాలక్టోసైడు (మెథిల్ థయో గాలక్టోసైడు) మామూలు క్రిముల్లో (wildtype) ఎంత త్వరగా చేరుతుందో కొలిచాడు. అది చాలా వేగంగా (20-25 నిముషాల్లో) చేరింది. క్రిప్టిక్ క్రిములలో ఈ మెథిల్ థయో గాలక్టోసైడు అస్సలు చెరలేదు. మరో ముఖ్యమైన విషయం, ఇంతకు ముందెప్పుడూ లాక్టోజులో పెరగని మామూలు క్రిములు కూడా మెథిల్ థయో గాలక్టోసైడుని లోపలికి చేరనివ్వలేదు.

పై ఫలితాల ఆధారంగా ఒక ప్రతిపాదన చేశాడు మోనో. లాక్టోజుని గానీ, అలాంటి రూపం ఉన్న ఇతర గాలక్టోసైడులను గానీ క్రిములు వాడాలంటే అవి ముందు మాధ్యమం నుండి క్రిముల్లోకి రావాలి. అలా లోపలికి రావాలంటే వాటిని లోపలికి తీసుకు వచ్చే ప్రోటీను ఒకటి ఉండాలి. ఈ ఊహాజనిత ప్రోటీనుకి గాలక్టోసైడు పర్మియేజు అని పేరుపెట్టాడు మోనో. చాలామంది మోనో మీద జోకులేశారు. లేని ప్రోటీనుకి పేరుపెట్టాడని. అయితే తొమ్మిది సంవత్సరాల తర్వాత కెనెడీ అనే మరో శాస్త్రవేత్త గాలక్టోసైడులను క్రిముల్లోకి తీసుకురాగల ప్రోటీన్ని క్రిములనుండి పరిశుద్ధం చేశాడు. మోనో చేసిన ప్రతిపాదన నిజమయింది.

క్రిప్టిక్ క్రిముల్లో ఈ పర్మియేజు ఉండదు. అందువల్లే అవి గాలక్టోసైడ్లను లోపలికి రానివ్వవు. లోపలికి రాని షుగర్ని వాడుకోలేవు కదా. మరి ఇంతకు ముందు లాక్టోజుని వాడని క్రిములు లాక్టోసైడ్లను ఎందుకని లోపలికి రానివ్వవు? మోనో చెప్పిన వివరణ ఏంటంటే వాటిలో పర్మియేజు స్వతహాగా చాలా తక్కువగా ఉంటుంది. ఒకసారి ఏదో ఒక గాలకక్టోసైడు ద్వారా ప్రేరేపణ జరిగితే అప్పుడు పర్మియేజు ప్రొటీను ఎక్కువగా తయారవుతుంది. ఆతర్వాత గాలక్టోసైడ్లు సులభంగా లోపలికి వస్తాయి.

అంటే లాక్టోజు వాడటానికి క్రిములకు కనీసం రెండు ప్రొటీన్లు అవసరం అన్నమాట. ఒకటి లాక్టోజును లోపలికి తీసుకొచ్చేది, మరొకటి దాన్ని రెండు షుగర్లుగా విడగొట్టేది. అయితే ఈ రెండూ ప్రేరేపణ ద్వారా తయారవుతాయి గానీ, ప్రేరేపణ విధానానికీ వీటి పనికీ సంబంధం లేదు (సబ్స్ట్రేటుగా పనికిరాని గాలక్టోసైడ్లు వీటి తయారీని ప్రేరేపణ చెయ్యగలవు కాబట్టి).

సబ్స్ట్రేటుగా పనికిరాని థయో గాలక్టోసైడ్లు పర్మియేజ్, గాలక్టోసైడేజుల తయారీని ప్రేరేపించడంతో, ఇవి రెండే కాక వీటితోబాటు మరేవైనా ఎంజైముల తయారీ కూడా జరుగుతుందేమోనని పరీక్షలు చేశాడు మోనో. మరో ఆశ్చర్యకరమైన ఫలితం ఏంటంటే, గ్యాలక్టోసైడ్ ట్రాన్స్ ఎసిటలేజు అనే ఎంజైము కూడా తయారయింది. అంతే కాదు, ఈ మూడు ఎంజైముల నిష్పత్తి ఎప్పుడూ ఒకే విధంగా ఉంటుంది.

ఇంతవరకు కనుక్కున్న విషయాల ఆధారంగా మోనో ఒక ప్రతిపాదన చేశాడు. ఈ మూడు ఎంజైముల తయారీ వాటి ప్రత్యేక జన్యు ఖండాల (genes) నుంచి జరుగుతుంది. అయితే ఆ మూడు జన్యు ఖండాలూ దగ్గరదగ్గరగా ఉంటాయి. వాటి తయారీ ఒకే సారి ఒకే విధంగా జరుగుతుంది కాబట్టి వాటి మధ్య ఏదో కొలికి ఉండాలి. అందువల్లే వాటి తయారీకి ప్రేరేపణ జరిగినా, అణచివేత జరిగినా, ఫలితం మూడు ఎంజైముల మీదా ఒకే విధంగా ఉంటుంది. ఒకే విధంగా నియంత్రణకు గురయ్యే ఈ మూడు జన్యు ఖండాల కూటమికి "లాక్ ఓపెరాన్" **(Lac Operon)** అని పేరుపెట్టాడు మోనో.

ఇక రెండు ముఖ్యమైన ప్రశ్నలు మిగిలాయి. (1) గ్లూకోజు ఈ ఎంజైముల తయారీని ఎలా అడ్డుకుంటుంది? మెథిల్ థయో గాలక్టోసైడు వీటి తయారీని ఎలా ప్రోత్సహిస్తుంది? (2) జన్యు ఖండాల్లో ఉన్న సమాచారం ఆధారంగా ఎంజైములు ఎలా

తయారవుతాయి? రెండో ప్రశ్న గురించి మొదట మాట్లాడుకుందాం.

జంతు జీవకణాల్లో జన్యు పదార్థం కేంద్రకం (nucleus) లో ఉంటుంది. కానీ ప్రొటీన్ల తయారీ కేంద్రకానికి బయట ఉన్న ద్రవ్యంలో రైబోజోము (ribosome) అనే కణికల మీద జరుగుతుంది. ఈ రైబోజోములలో ఆరెన్నే (RNA) ఉంటుంది. కానీ అది స్థిరంగా ఉంటుంది. తయారవుతున్న ప్రొటీన్ని బట్టి మారదు. అంటే ఒక ప్రొటీను తయారుచేయడానికి అవసరమైన ప్రత్యేక సమాచారం ఆ కణికల్లో లేదు. మరి కేంద్రకంలో ఉన్న జన్యు ఖండంలో ఉన్న సమాచారం ఈ కణికలకు ఏలాచేరుతుంది? వీటి మధ్య ఒక దూత **(messenger)** ఉండాలి అని ప్రతిపాదించాడు మోనో. అప్పటికి తెలియని మరో పదార్థానికి పేరు పెట్టాడు!

క్రిముల్లో కేంద్రకం ఉండదు. కానీ వాటిలో కూడా జన్యు పదార్థానికీ రైబోజోములకు మధ్య ఒక దూత ఉండాలి. లాక్టోజుతో ప్రేరేపితం అయిన క్రిముల్లో రేడియో ఏక్టివ్ గా ఉన్న యూరెసిల్ (radioactive uracil) అనే ఒక పదార్థాన్ని ఉపయోగించి ప్రయోగాలు చేశాడు మోనో. ప్రేరేపణ జరిగిన కొన్ని నిముషాల్లో ఒక రేడియో ఏక్టివ్ పదార్థం రైబోజోములకు చేరింది. యూరెసిల్ క్రిమిలో ఆరెన్నే తయారీకి మాత్రమే ఉపయోగపడుతుంది, అది డియన్నేలో ఉండదు. అంటే తయారయిన పదార్థం ఆరెన్నే అయ్యుండాలి. పైగా ఈ కొత్త పదార్థం కొన్ని నిముషాలపాటు మాత్రమే రైబోజోములకు అతుక్కుని ఉంది. తర్వాత క్షీణించింది. ఇదివరకు తెలియని ఈ కొత్త పదార్థం జన్యు ఖండం నుంచి ప్రొటీన్ల తయారీకి అవసరమైన సమాచారాన్ని రైబోజోములకు తీసుకువచ్చుండాలి. దీనికి మెస్సెంజర్ ఆరెన్నే **(messenger RNA)** అని పేరుపెట్టాడు మోనో. దీన్నే ఇప్పుడు మనం ఎమ్మారెన్నే (mRNA) అంటున్నాం.
అంతటితో ఆగక ఈ మెస్సెంజర్ ఆరెన్నే ఉనికిని నిర్ధారించడానికి మోనో మరొక ఆసక్తికరమైన ప్రయోగం చేశాడు. ఈ.కోలై లాంటి సూక్ష్మక్రిములకు కూడా జబ్బులొస్తాయి. ఒక కారణం బాక్టీరియోఫేజు అనే వైరసు ద్వారా సంక్రమితం (infected) అవడం. అలా జరిగినప్పుడు, పదార్థంలో కొన్ని చోట్ల ప్రొటీన్ల తయారీని నియంత్రించే ఖండాలు కూడా ఉంటాయంటున్నాడు మోనో! ఇలాంటి ఖండాలకు ఆపరేటరు **(operator)** అని పేరుపట్టాడు. లాక్ ఆపరేటరు లాక్ ఓపెరాన్ని నియంత్రిస్తుంది.
(ఇప్పుడు మనకు తెలిసిన విషయం ఏంటంటే జంతు కణాల్లో కూడా ప్రతి ప్రొటీను కి సంబంధించిన జన్యు ఖండం ముందు

ఈ.కోలై తన ప్రొటీన్లను తయారుచేసుకోలేదు. వైరసు ఆ ప్రక్రియను అడ్డుకుంటుంది. అప్పుడు ఈ.కోలై లో వైరసుకి సంబంధించిన ప్రొటీన్లు మాత్రమే తయారవుతాయి. అలాగా సంక్రమితమైన ఈ.కోలై ని తీసుకుని, రేడియో ఏక్టివ్ యూరెసిలుని వాడి, ఏ విధమైన పదార్థాలు తయారవుతాయో పరిశీలించాడు మోనో. ఇక్కడ కూడా ఒక కొత్త ఆరెన్నే తయారయింది. అది రైబోజోములకు అతుక్కుంది. కానీ కొన్ని నిముషాలపాటే ఉండి పతనమై పోయింది. దానిలో ఉన్న బేస్ నిర్మాణం వైరసు డియన్నే నిర్మాణం లాగా ఉంది, ఈ.కోలై డియన్నే లా కాదు. ఈ ఫలితాలతో మెస్సెంజర్ ఆరెన్నే ఉనికికి బలమైన ఆధారం దొరికింది.

ఇక మిగిలిన ప్రశ్న ప్రొటీన్ల తయారీ ప్రేరేపణా, దాన్ని అడ్డుకోవడం ఎలా జరుగుతాయి అని. బ్యాక్టీరియా పెరిగి, వాటిలో విభజన జరిగి, వాటి సంఖ్య పెరుగుతున్న క్రమంలో అప్పుడప్పుడూ జన్యుపదార్థం తయారీలో తప్పులు జరుగుతూ ఉంటాయి. అలాంటి తప్పు(లు) ఉన్న క్రిమిని మనం మ్యుటెంటు (mutant) అంటాము. పరిశోధనలు చేస్తున్న క్రమంలో చాలా మ్యుటెంట్లను కనిపెట్టాడు మోనో. వాటిలో ఒక దానిలో ఎప్పుడూ లాక్టోజులో పెరగకపోయినా లాక్టోజు వాడుకకు అవసరమైన ఎంజైములు అన్నీ ఉన్నాయి. దానికి "కాన్స్టిట్యూటివ్" అని పేరుపెట్టాడు మోనో. ఈ ఎంజైముల తయారీని జరగకుండా ఆపాలంటే ఆ ఆపగలిగే పదార్థము **(represser)** ఎంజైముకి సంబంధించిన జన్యుఖండం మీద కాకుండా జన్యు పదార్థం మీద మరొకచోట ఎక్కడో అతుక్కోవాలి (దీనికి కారణం మనం ఇంతకు ముందే చెప్పుకున్నాం). గ్లూకోజు ఉన్నా లేకపోయినా ఎంజైముల తయారీ జరుగుతుందంటే ఆ మరొకచోట ఉన్న జన్యుపదార్థంలో మ్యూటేషను జరిగివుండాలి. ఇప్పుడు రిప్రెస్సరు ఆ చోట అతుక్కోలేదు. ఎంజైముల తయారీ జరుగుతుంది, ఇది ఒక విప్లవాత్మక ప్రతిపాదన. ఎందుకంటే ఆ రోజుల్లో బీడిల్, టేటం అనే పరిశోధకులు "ఒక జన్యు ఖండం-ఒక ప్రొటీన్" అనే ప్రతిపాదన చేశారు. జన్యు పదార్థంలో ఖండాలుంటాయనీ , ఒక్కో ఖండంలో ఒక్క ప్రొటీనుని తయారుచేయడానికి అవసరమైన సమాచారం ఉంటుందనీ ఆ ప్రతిపాదన. అయితే ఇప్పుడు జన్యు దాని తయారీని నియంత్రించే మరొక ఖండం ఉంటుంది. దాన్నిప్పుడు ప్రమోటరు అంటున్నాం.)

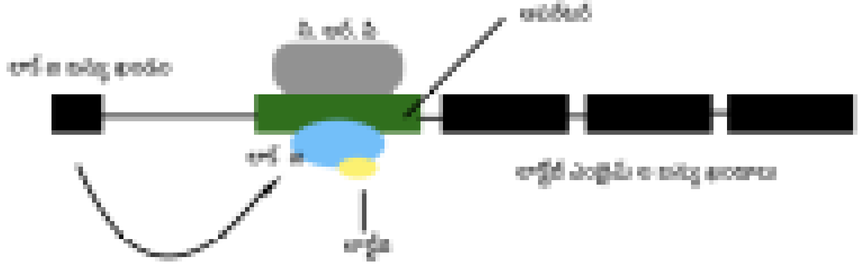
[ఆ రోజుల్లో గ్లూకోజు ఆపరేటరు ఖండం మీద అతుక్కుని, లాక్టోజు వాడుకకు అవసరమైన ఎంజైముల తయారీని ఎలా అడ్డుకుంటుందో మోనో కి కూడా తెలియదు. ఆయన దాన్ని గ్లూకోజు ప్రభావం అనీ, కెటబొలైట్ ద్వారా అణచివేత

(catabolite repression) అనీ అన్నాడు. మామూలుగా గ్లూకోజు లాంటి చిన్న అణువుకు డియన్నే తో నిర్దిష్టమైన బంధం ఏర్పరచుకునే అవకాశం లేదు. అలాంటి సంబంధం ప్రోటీను తోనే సాధ్యం. ఇప్పుడు గ్లూకోజు ప్రభావానికి కారణం CRP (cAMP Receptor Protein) అనే ప్రోటీను అని మనకు తెలుసు.]

అయితే ఆపరేటరు అని పేరు పెట్టి (1961) అంతటితో ఆగలేదు మోనో. కాన్స్టిట్యూటివు మ్యూటెంట్లో ఆపరేటర్లో మార్పు (మ్యుటేషను) ఉందని నిరూపించడం ఎలా? ఆరోజుల్లో డియన్నే బేస్ క్రమాన్ని పరిశీలించే మార్గాల్లేవు. కానీ మరొక మార్గాన్ని వాడాడు మోనో. ఒక క్రిమి నుండి మరొక క్రిమికి ప్లాస్మిడు డియన్నే (Plasmid DNA) బదిలీ అవుతుందని లెడర్బర్గ్, టేటం అనే శాస్త్రజ్ఞులు కనుక్కున్నారు. ఒక క్రిమిలో ఉన్న జన్యుపదార్థంలో కొంత భాగం సహజంగా ప్లాస్మిడు లోకి వెళ్తుంది (ఇప్పుడు ఇలాంటి ప్లాస్మిడులను కృత్రిమంగా తయారు చెయ్యగలరు శాస్త్రజ్ఞులు). ప్లాస్మిడు మరోక్రిమిలోకి సంపర్కం ద్వారా బదిలీ అయి దాని జన్యుపదార్థంలోకి చేరగలదు. అలా చేరిన కొత్త జన్యుపదార్థంలో లాక్టోజు వాడుకకు సంబంధించిన జన్యుఖండాలున్నాయో లేదో తెలుసుకోవడానికి ఇప్పుడున్న మార్గాలు అప్పుడులేవు కాబట్టి చాలా కష్టంతో కూడిన (labor intensive) పరిశోధనలు చెయ్యవలసివచ్చింది. ఫలితాల ఆధారంగా ప్లాస్మిడుతో వచ్చిన జన్యుపదార్థం ఏంటో తెలుసుకోవలసి వచ్చింది. ఉదాహరణకు లాక్టోజును వాడలేని క్రిములు సంపర్కం తర్వాత దానిని వాడగలిగాయి అంటే ప్లాస్మిడు ద్వారా వచ్చిన డియన్నేనే దానికి కారణం అయ్యుండాలి.

ఒక కాన్స్టిట్యూటివు క్రిమిలో ఆపరేటర్లో తప్పు ఉందనుకుందాం. తప్పులేని ఆపరేటరు జీను (gene) ఉన్న డియన్నే ఆ క్రిమిలోకి వస్తే, కొత్తగా వచ్చిన జీను మామూలుగా పనిచెయ్యాలి. అంటే గ్లూకోజు ఉన్నప్పుడు లాక్టోజుకి సంబంధించిన ఎంజైములు తయారు కాకూడదు. కానీ ఇంతకు ముందే ఉన్న మార్పిడి జరిగిన (మ్యుటేషను ఉన్న) ఆపరేటరు పని మాత్రం మారకూడదు.

కాన్స్టిట్యూటివు మ్యుటెంటులో ఉన్న లోపానికి ఇతర కారణాలు ఊహించాడు మోనో. ఎంజైముల తయారీ మీద జరిగే నియంత్రణలో మరో ప్రొటీను యొక్క ప్రమేయం ఉందనుకుందాం. అది ఆపరేటరుకు అతుక్కుని దాన్ని మామూలుగా పనిచెయ్యనివ్వదు. అంటే ఇంతకుముందు మనం చెప్పుకున్న రిప్రెసరు లాంటిది. అది ఆపరేటరుకి అతుక్కున్నప్పుడు లాక్టోజుకి సంబంధించిన ఎంజైములు తయారు కావు. కానీ ఆ ప్రొటీనుకి (రిప్రెసరుకి) సంబంధించిన జన్యుఖండంలో మ్యుటేషను వచ్చి అది ఆపరేటరుకి సరిగ్గా అతుక్కోలేదనుకుందాం. అప్పుడు మనము గుర్తించేది కాన్స్టిట్యూటివు మ్యుటెంటేకదా! అంటే ఎంజైములు తయారవుతాయి! అలాంటి కాన్స్టిట్యూటివ్ మ్యూటెంట్లో ఒక మామూలు ప్లాస్మిడు డియన్నే చేరిందనుకుందాం. దాంట్లో రిప్రెసరుకి సంబంధించిన మామూలు జన్యుఖండం ఉంటుంది. అప్పుడు కాన్స్టిట్యూటివ్ మ్యూటెంట్లో కూడా లాక్టోజుకి సంబంధించిన ఎంజైముల తయారీ జరకూడదు. ఎందుకంటే మామూలుగా పనిచేసే రిప్రెసర్ రెండు చోట్లా (ప్లాస్మిడుతో వచ్చిన ఆపరేటరు మీదా, మ్యుటెంట్లో ఉన్న ఆపరేటరు మీదా) అతుక్కోగలదు కాబట్టి. తన పరిశోధనల్లో అలాంటి పలితాన్ని గమనించాడు మోనో.



బొమ్మ: అరి సీతారామయ్య

అంటే అసలు ఈ కాన్స్టిట్యూటివ్ మ్యుటెంటులో ఉన్న తప్పు ఆపరేటర్లో కాదు, అణచివేత ప్రోటీన్లో ఉంది. ఒక డియన్నే నుంచి తయారై (కొత్తగా చేరిన ప్లాస్మిడు) మరొక డియన్నే (క్రిమిలో ముందే ఉన్నది) పనిని నిర్దేశించాలంటే ఆ పదార్థం ద్రవ్యంలో ప్రయాణం చెయ్యాలి. అలా చెయ్యగలది, డియన్నేకి నిర్దిష్టమైన బంధంతో అతుక్కోగలిగినది ప్రోటీను మాత్రమే. అందువల్ల మోనో ఆ ఊహాజనిత ప్రోటీనుకి లాక్ ఐ **(LacI)** అని పేరుపెట్టాడు. ఆ పదం లో ఉన్న I అంటే నిరోధించే పదార్థం అని (ఇన్హిబిటరు, **I**nhibitor). లాక్ ఐ ఆపరేటరుకి అతుక్కుని లాక్టోజుని వాడకానికి అవసరమైన ఎంజైములను తయారు కాకుండా చేస్తుంది. మాధ్యమంలో ఉన్నప్పుడు లాక్టోజు లాక్ ఐ కి అతుక్కుని దాన్ని ఆపరేటరుకి అతుక్కోవడం వీలుకాకుండా చేస్తుంది. అప్పుడు ఎంజైములు తయారవుతాయి.

ఇదీ మోనో చేసిన విప్లవాత్మక ప్రతిపాదన. ఒక్క సారి జాగ్రత్తగా గమనించండి. లాక్ ఐ ఒక నిరోధక ప్రోటీను. దాన్ని నిరోధించేది లాక్టోజు. అంటే ఎంజైముల తయారీ జరగడానికి ఒక నిరోధక శక్తిని మరో నిరోధక శక్తి అడ్డుకుంటుంది అన్నమాట. ఇంగ్లీషులో inhibition of an inhibition causes activation. ఈ సూత్రం ఎందుకు మహత్తరమైనదంటే, లాక్ ఐ డియన్నేకి అతుక్కుని ఉంటే, దానికి మరోచోట అతుక్కుని, డియన్నేతో దానికున్న అతుకుని విడగొట్టింది లాక్టోజు. ఒక చోట అతుక్కుని మరోచోట ఉన్న అతుకుని ప్రభావితం చెయ్యగలగటానికి ఎల్లోస్టీరిక్ రెగ్యులేషన్ అని పేరుపెట్టాడు మోనో. మన శరీరంలో ముఖ్యమైన ఎంజైముల నియంత్రణ ఈ సూత్రప్రకారమే జరుగుతుందని ఇప్పుడు అందరికీ తెలుసు. ఈ నియంత్రణ ఎలా జరుగుతుందో మరోసారి వివరంగా మాట్లాడుకుందాం.

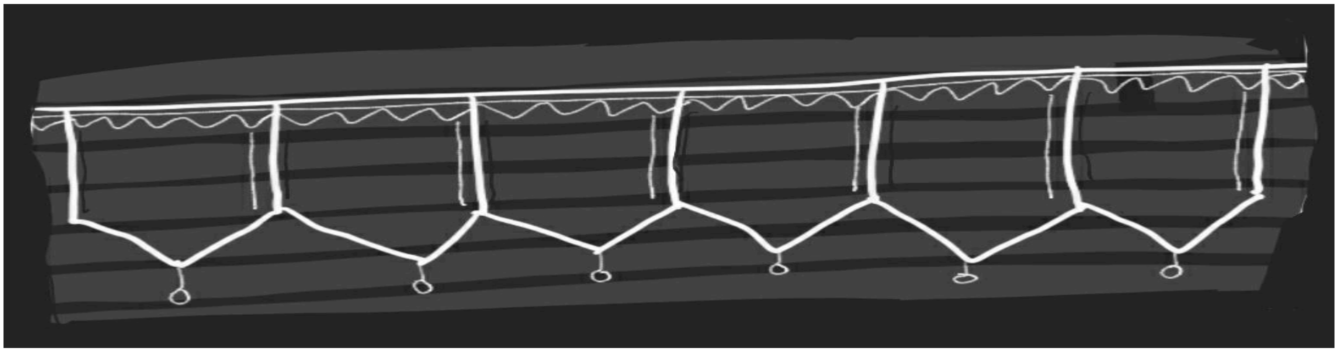
ఈరోజుల్లో జన్యు పదార్థం నుండి ప్రోటీను తయారీకి అవసరమైన మెస్సెంజర్ ఆరెన్నే తయారీని పెంపొందించే ప్రోటీన్లను Transcriptional activators అనీ, తక్కువ చేసే లేక పూర్తిగా నివారించే వాటిని Transcriptional inhibitors అనీ అంటారు. రెండిటినీ కలిపి Transcription factors అని కూడా అంటారు. దీనంతటికీ నాంది మోనో చేసిన పరిశోధనలే.

ఆయన చేసిన పరిశోధనలకు గుర్తింపుగా మోనోకి, ఆయనతో కలిసి పనిచేసిన ఫ్రాన్స్వా జాకోబ్, ఆంద్రే లోఫ్ లకు, 1965 లో నోబెల్ బహుమతి లభించింది.

ఇంతవరకూ మనం చెప్పుకున్న మోనో పరిశోధనలన్నీ ఈ.కోలై మీదనే చేసినా, ఆయన కనుక్కున్న సూత్రాలన్నీ (జన్యు ఖండాల నియంత్రణ, మెస్సెంజరు ఆరెన్నే ఉనికి, ఎల్లోస్టీరిక్ రెగ్యులేషన్) సూక్ష్మ క్రిములనుండి జంతుకణాల దాకా అన్నిటికీ వర్తిస్తాయి. ఈ విషయాన్ని ప్రస్తావిస్తూ ఆయన 1965 లో ఇలా అన్నాడు: ఈ.కోలై కి వర్తించేది ఏనుగుకి కూడా వర్తిస్తుంది ("What is true for E.coli is also true for the elephant"). జీవ పరిణామ క్రమానికి ఇదొక బలమైన ఆధారం.

ఈ వ్యాసం రాస్తున్నప్పుడు పాత పరిశోధనా పత్రాల వెతుకులాటలో, సరైన తెలుగు పదాల వాడుకలో చాట్ జీపీటీ చాలా ఉపయోగపడింది. Discoveries అన్న మాటకు 'కనుక్కోన్నవి' అన్న పదాన్ని సూచించింది చాట్ జీపీటీ నే.

[మోనో ఫ్రెంచులో చేసిన రచనల పేర్లకు పరిభాషకు పాఠకుల సౌకర్యార్థం ఇంగ్లీషు అనువాదాలు ఇవ్వబడినాయి – సం.]

---

* * *