

ΕΚΤΑΚΤΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 15<sup>ΗΣ</sup> ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 1992

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΜΙΧΑΗΛ ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ

---

ΝΕΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑΣ  
ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΟΠΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ  
(Μαθηματικά — Βιολογία, «D.N.A.»)

ΟΜΙΛΙΑ ΤΟΥ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΥ Κ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ Κ. ΑΡΤΕΜΙΑΔΟΥ

*Κύριε Πρόεδρε,  
Κύριοι Συνάδελφοι,  
Κυρίες και Κύριοι.*

Έξετάζοντας, από ιστορικής πλευράς, τὸ θέμα τῆς ἐφαρμογῆς τῶν Μαθηματικῶν στὶς ὑπόλοιπες θετικὲς ἐπιστῆμες, παρατηρεῖ κανεὶς ὅτι ἐνῶ τὰ Μαθηματικὰ ἔπαιξαν σπουδαῖο καὶ καθοριστικὸ ρόλο στὴν ἀνάπτυξη τῆς Φυσικῆς, τῆς Μηχανικῆς, καὶ πολλῶν ἄλλων ἐπιστημῶν, ἡ χρῆση τους στὶς Βιολογικὲς Ἐπιστῆμες ὑπῆρξε πολὺ περιορισμένη. Ἄν ἐξαίρεσομε τὴν χρῆση ὀρισμένων «τεχνικῶν» ἀπὸ τὸν τομέα τῆς Στατιστικῆς, ἡ Βιολογία παρέμεινε ἀνεπηρέαστη ἀπὸ τὶς πολυάριθμες, ἰσχυρές, ἀναλυτικὲς μαθηματικὲς μεθόδους ποὺ ἀναπτύχθηκαν τὰ τελευταῖα 200 χρόνια. Ἀκόμα καὶ στὸν τομέα τῆς Μαθηματικῆς Βιολογίας ἡ χρῆση τῶν Μαθηματικῶν ὑπῆρξε, καὶ ἐδῶ, περιορισμένη. Ἡ δυσκολία ἐν μέρει ὀφείλετο στὸ ὅτι οἱ πειραματικὲς τεχνικὲς καθὼς καὶ ὁ σχετικὸς ἐξοπλισμὸς δὲν ἀποτελοῦσαν μέσα ἀρκετὰ ἐκλεπτυσμένα ὥστε νὰ παρέχουν δεδομένα (data), ἡ ἐπεξεργασία τῶν ὁποίων νὰ μπορούσε νὰ ὑπαχθεῖ στὴν μαθηματικὴ ἀνάλυση.

Σήμερα τὰ πράγματα ἔχουν ἀλλάξει. Χάρis στὶς ἀλματώδεις προόδους τῆς τεχνολογίας, τὸ πλῆθος καθὼς καὶ ἡ ποιότητα τῶν βιολογικῶν δεδομένων ἀυξήθηκε καὶ βελτιώθηκε ἀντιστοίχως, σὲ πολὺ σημαντικὸ βαθμὸ, ἔτσι ὥστε ἡ παρατήρηση καὶ ἡ μέτρηση βιολογικῶν φαινομένων νὰ καθίστανται ὁλοένα καὶ περισσότερο ἐφικτὲς ὅταν αὐτὲς διεξάγονται ὑπὸ μικρότερη καὶ ἀκριβέστερη κλίμακα. Μὲ τὶς βελ-

τιώσεις αὐτὲς κατέστη δυνατόν πολλὰ βιολογικὰ προβλήματα νὰ διατυπωθοῦν κατὰ τέτοιο τρόπο ὥστε ἡ ἐπεξεργασία τους νὰ εἶναι ἐφικτὴ μὲ μαθηματικὲς μεθόδους.

Ὅρισμένα σπουδαῖα ἐπιτεύγματα τῆς τελευταίας δεκαπενταετίας προαναγγέλλουν μιὰ νέα ἐποχὴ συνεργασίας τῶν Μαθηματικῶν καὶ τῆς Βιολογίας. Εἶναι γνωστὸ ὅτι ἡ δυναμικὴ τῶν ρευστῶν χρησιμοποιήθηκε στὴν ἀπομίμηση τῆς λειτουργίας τῆς ἀνθρώπινης καρδιάς, ἐνῶ μέθοδοι τῶν δυναμικῶν συστημάτων συνέβαλαν στὴν μελέτη οἰκολογικῶν προβλημάτων καθὼς καὶ προβλημάτων ποὺ ἀφοροῦν τὸν μεταβολισμό τοῦ κυττάρου.

Ἐξάλλου κατὰ τὴν μελέτη διαφορῶν βιολογικῶν προβλημάτων ἀνέκυψαν θέματα τῆς Ἀλγεβρικῆς Τοπολογίας καθὼς καὶ ἄλλων κλάδων τῆς μαθηματικῆς ἐπιστήμης.

Ὅμως ἓνα ἀπὸ τὰ περιφημότερα καὶ ἐκπλήσσοντα παραδείγματα συνεργασίας μεταξὺ Μαθηματικῶν καὶ Βιολογίας ἀποτελεῖ τὸ πολὺ πρόσφατο μεγάλο ἐνδιαφέρον γιὰ τὴν ἐφαρμογὴ τῆς Γεωμετρίας καὶ τῆς Τοπολογίας στὴν μελέτη τῆς δομῆς τοῦ DNA, ἐνδιαφέρον ποὺ ἀπετέλεσε τὸν κύριο λόγο γιὰ τὴν ἐπιλογὴν τοῦ θέματος τῆς σημερινῆς μου ὁμιλίας. Ἕνας δεύτερος λόγος γιὰ τὴν ἐπιλογὴ τοῦ ἐν λόγω θέματος εἶναι ἡ ἀκράδαντη πεποίθησή μου ὅτι τὰ διάφορα ἀξιόλογα ἐπιστημονικὰ ἐπιτεύγματα πρέπει ἀπαραιτήτως νὰ διοχετεύονται ὑπὸ μορφή κατάλληλη καὶ μὲ τὸν κατάλληλο τρόπο στὸ εὐρὺ κοινό. Ἄς μοῦ ἐπιτραπῇ νὰ ἐπαναλάβω αὐτὸ ποὺ ἐτόνισα στὶς ὁμιλίες μου ἀπὸ τοῦ βήματος αὐτοῦ, τὶς ἀναφερόμενες στὴν Ἱστορία τῶν Μαθηματικῶν παλαιότερων ἐποχῶν (21 Ἰαν. καὶ 11 Φεβ., 1992), ὅτι ἡ «καλὴ ὑγεία» τῶν θετικῶν ἐπιστημῶν ἐξαρτᾶται, σὲ πολὺ μεγάλο βαθμὸ, ἀπὸ τὸν βαθμὸ ἐπιτυχίας μὲ τὸν ὁποῖο μεταφέρονται τὰ κατὰ καιροὺς μεγάλα ἐπιστημονικὰ ἐπιτεύγματα στὸ εὐρὺ κοινό.

Ἐπὶ τοῦ θέματος αὐτοῦ ἡ ἄποψη τοῦ μεγάλου Albert Einstein ἦταν ἡ ἀκόλουθη:

«Εἶναι πολὺ σημαντικό νὰ δώσουμε, εὐσυνείδητα κι ἐξυπνα, τὴν εὐκαιρίαν στὸ πλατὺ κοινὸ ν' ἀποκτήσει τὶς ἐμπειρίες ἀπὸ τὶς προσπάθειες καὶ τ' ἀποτελέσματα τῆς ἐπιστημονικῆς ἔρευνας. Δὲν ἀρκεῖ ὁ καθένας μας ν' ἀπευθύνεται στοὺς ὀλίγους «εἰδικούς» τοῦ κάθε τομέα τῆς ἐπιστήμης. Περιορίζοντας τὴν γνώση σὲ μιὰ μικρὴ ὁμάδα, ὀδηγοῦμε σὲ νέκρωσιν τὸ φιλοσοφικὸ πνεῦμα τοῦ λαοῦ μας, κι αὐτὸ ὀδηγεῖ σὲ πνευματικὴν πενίαν».

Τὸ μέγεθος τοῦ ἐνδιαφέροντος γιὰ τὶς ἐφαρμογὲς τῶν Μαθηματικῶν στὴν Βιολογία καὶ γιὰ τὰ προκύψαντα πρόσφατα σχετικὰ ἀποτελέσματα, καταφαίνεται καὶ ἀπὸ τὴν δημιουργία, κατὰ τὴν τελευταία πενταετία, σχετικοῦ ἐρευνητικοῦ προγράμματος στὸ Πανεπιστήμιο τῆς Καλιφόρνια στὸ Berkeley. Τὸ πενταετὲς αὐτὸ πρόγραμμα ἐπιδοτήθηκε ἀπὸ τὴν National Science Foundation (NSF) τῶν USA μὲ δύο

εκατομμύρια δολλάρια. 'Επίσης, η Μαθηματική 'Εταιρεία τῶν USA διοργάνωσε σειρά διαλέξεων-μαθημάτων ἐπὶ τοῦ ἐν λόγω θέματος στὰ πλαίσια τοῦ 98ου ἐτήσιου συνεδρίου της τὸν 'Ιανουάριο τοῦ 1992.

Στὴν παρούσα ὁμιλία θὰ προσπαθήσω νὰ σκιαγραφήσω τὸ ὅλο θέμα συνθέτοντας τὸ περίγραμμά του μὲ πολὺ ἄδρès γραμμές, εἰσάγοντας τὶς ἀπαραίτητες βασικὲς μαθηματικὲς καὶ βιολογικὲς ἔννοιες, μὲ τρόπο ἁπλό, καὶ μὲ τὴν ἐλπίδα ὅτι αὐτοὶ ποὺ θὰ ἐνδιαφερθοῦν περισσότερο γὰρ τὸ θέμα καὶ μὲ τὴν βοήθεια τῆς παρεχόμενης βιβλιογραφίας θὰ κατορθώσουν νὰ διαμορφώσουν μιὰ σαφέστερη καὶ πληρέστερη εἰκόνα αὐτοῦ.

#### Η ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ Η ΤΟΠΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ DNA

Ἡ Γεωμετρία καὶ ἡ Τοπολογία ἀποτελοῦν κλάδους τῶν λεγομένων καθαρῶν μαθηματικῶν. Οἱ λέξεις «καθαρά μαθηματικά» ἀναφέρονται στὸ γεγονός ὅτι τὰ Μαθηματικά, ἂν καὶ συχνὰ ξεκινοῦν ἀπὸ προσπάθειες νὰ συμβάλουν στὴν σαφέστερη ἐρμηνεία φυσικῶν φαινομένων, στὴν συνέχεια ἀποκτοῦν ἀφηρημένο χαρακτήρα καὶ διαγρῶν μιὰ κατ' ἰδίαν ζωὴ ποὺ χαρακτηρίζεται ἀπὸ τεράστιας σπουδαιότητος νοητικὰ ἐπιτεύγματα. Παράδειγμα ἀποτελεῖ ἡ Θεωρία τῶν Κόμβων (Knot Theory), ἓνας ὑποκλάδος τῆς Τοπολογίας ὁ ὁποῖος ἔχει τὶς ρίζες του στὸν 19ο αἰῶνα, στὶς ἐργασίες τῶν Gauss, Listing, Helmholtz, Kelvin, Maxwell καὶ Tait. Κατὰ τὸν αἰῶνα ποὺ μεσολάβησε ἀπὸ τότε, ἐπιτεύχθηκε μεγάλη πρόοδος στὴν Θεωρία τῶν Κόμβων ἀπὸ θεωρητικῆς πλευρᾶς, ἀπὸ πλευρᾶς δηλαδὴ καθαρῶν μαθηματικῶν.

Στὸ σημεῖο αὐτὸ θὰ ἤθελα νὰ ἀναφέρω, ἐν εἵδει μνημοσύνου, τὸν διαπρεπεῖ Ἑλληνα μαθηματικὸ Χρῆστο Παπακυριακόπουλο τοῦ Δημητρίου (1914-1976) γιὰ τὴν πολὺ σπουδαία συμβολὴ του στὴν πρόοδο τῆς Θεωρίας τῶν κόμβων.

Τώρα ἡ Θεωρία τῶν Κόμβων ἐπιστρέφει στὶς μαθηματικὲς τῆς «ρίζες», καθόσον ἡ χρῆση τῶν μαθηματικῶν ἀποτελεσμάτων τῶν τελευταίων περίπου ἑκατὸ ἐτῶν ἀποδεικνύεται ὅτι εἶναι καθοριστικὴ στὴν ἀνάλυση ἐργαστηριακῶν πειραμάτων στὶς φυσικὲς καὶ στὶς φυσιογνωστικὲς ἐπιστῆμες καὶ εἰδικότερα στὴν ἐφαρμογὴ τῆς ἐν λόγω θεωρίας στὴν μελέτη τῆς δομῆς τοῦ DNA, διότι ἡ θεωρία αὐτὴ μελετᾷ τὰ διάφορα, ἐξαιρετικὰ πολύπλοκα, σχήματα ποὺ μπορεῖ νὰ προκύψουν κατὰ τὴν συνεχὴ παραμόρφωση ἑνὸς κύκλου ἢ ἑνὸς τόξου καμπύλης. Οἱ κύκλοι ὅταν ἐμπλέκονται μεταξύ τους δημιουργοῦν «κρίκους» (links), ἐνῶ ἓνας κύκλος αὐτοεμπλεκόμενος δημιουργεῖ κόμβους. Θὰ δοῦμε ὅτι τέτοιες περιπτώσεις παρουσιάζει ἡ δομὴ τοῦ DNA. Ἐξάλλου, ἓνας ἐκ τῶν κυρίων ἀντικειμενικῶν στόχων τοῦ ὧς ἄνω προγράμ-

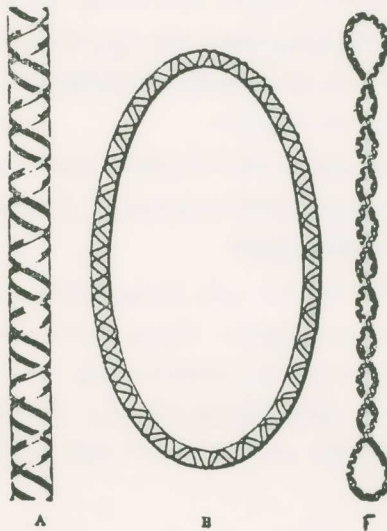


ματος είναι ή περαιτέρω διερεύνηση τῶν σχέσεων μεταξύ τῶν τοπολογικῶν ιδιοτήτων τῶν κόμβων καὶ τῆς δομῆς τοῦ DNA.

Τί ὅμως εἶναι τὸ DNA (*Deoxyribonucleic Acid*); Οἱ ἀσχολούμενοι μὲ τὴν μοριακὴν βιολογία μᾶς πληροφοροῦν ὅτι τὸ DNA εὐρίσκεται μέσα στὸν πυρήνα τοῦ κυττάρου καὶ ἀποτελεῖ τὸ πρωταρχικὸ γενετικὸ ὕλικὸ τῶν περισσοτέρων ὀργανισμῶν καὶ ὅτι στὸ ὕλικὸ αὐτὸ εὐρίσκονται «καταγεγραμμένες» οἱ γενετικὲς πληροφορίες πὺν ἀφοροῦν τοὺς ἐν λόγῳ ὀργανισμούς.

Οἱ γενετικὲς αὐτὲς πληροφορίες δὲν εἶναι ἐναποθηκευμένες ὑπὸ συμπαγὴ μορφή, ὅπως συμβαίνει νὰ εἶναι στοὺς ἠλεκτρονικὸς ὑπολογιστὲς (*computer Chip*), ἀλλὰ εὐρίσκονται ὑπὸ γραμμικὴ μορφή, ὑπὸ μορφή δηλαδὴ λεπτοῦ νήματος.

Ἐπειδὴ τὸ DNA εἶναι ἓνα λεπτὸ καὶ ἐπίμηκες μόριο, ὃ τρόπος μὲ τὸν ὁποῖο εὐρίσκεται αὐτὸ συσσωρευμένο μέσα στὸν πυρήνα τοῦ κυττάρου εἶναι ἐξαιρετικὰ πολὺπλοκος, κᾶτι πὺν ἐρμηνεύεται εὐκόλῃ ἂν κανεῖς λάβει ὑπόψη ὅτι τὸ μῆκος ἐνὸς μορίου DNA ἰσοῦται, περίπου, μὲ 10000 φορές τὸ μῆκος τῆς ἀκτίνας τοῦ κυττάρου στὸ ὁποῖο αὐτὸ περιέχεται.



Σχῆμα 1.

Τὸ DNA ἀποτελεῖται, ὡς ἐπὶ τὸ πλεῖστον, ἀπὸ ἓνα ζεῦγος κυλινδρικῶν ἐλίκων οἱ ὁποῖες περιελίσσονται γύρω ἀπὸ ἓνα εὐθύγραμμο ἄξονα (Σχ. 1Α), ὅπως πρῶτοι ἀνεκάλυψαν αὐτό, πρὶν ἀπὸ σαράντα περίπου χρόνια, οἱ James Watson καὶ Francis

Crick. "Ὡς τόσο, σήμερα, εἶναι γνωστὸ ὅτι πολλὰ DNA εἶναι κλειστὰ μόρια, πὸν σημαίνει ὅτι οἱ ἄξονές τους, καθὼς καὶ οἱ καμπύλες πὸν ἀποτελοῦν τὶς ἑλικες, εἶναι κλειστὲς καμπύλες (Σχ. 1B). Ἐπιπλέον οἱ ἄξονες τῶν κλειστῶν DNA μποροῦν νὰ πάρουν σχεδὸν ὅποιοδῆποτε σχῆμα στὸ χῶρο. Ἐχει ἀποδειχθεῖ πειραματικὰ ὅτι τὰ περισσότερα ἀπὸ τὰ κλειστὰ DNA ἔχουν περίπου τὴν μορφή πὸν παρουσιάζει τὸ Σχῆμα 1Γ. Τέτοια DNA καλοῦνται «ὑπερελισσόμενα» (supercoiled), διότι ὁ ἄξονάς τους συστρέφεται περὶ τὸν ἑαυτὸ του, κάτι πὸν ἀναγκάζει καὶ τὶς ἑλικες νὰ εἶναι ὑπερελισσόμενες.

Τὸ RNA (Ribonucleic Acid) εἶναι ἓνα μόνιο σχετικὸ μὲ τὸ DNA, ὅπου τὸ ribose ἀντικαθιστᾷ τὸ deoxyribose τοῦ DNA. Ἐν γένει τὸ RNA ἀποτελεῖται ἀπὸ μία μόνον ἑλικά. Στὴν ὁμιλία αὐτὴ δὲν θὰ ἀσχοληθοῦμε καθόλου μὲ τὸ RNA, ἀπλῶς τὸ ἀναφέραμε διότι σχετίζεται μὲ τὸ DNA.

Πρὶν ὅμως προχωρήσω στὴν ἀνάπτυξη τοῦ θέματος, θὰ ἤθελα νὰ προτάξω μερικὰ διευκρινιστικὰ σχόλια σχετικὰ μὲ τὴν ἔννοια «Τοπολογία» τὴν ὁποία ἤδη ἀναφέραμε ἀρκετὲς φορές.

Ὑπεραπλουστεύοντας, κατ' ἀνάγκην, τὰ πράγματα θὰ μπορούσαμε νὰ ποῦμε ὅτι ἡ Τοπολογία εἶναι ὁ κλάδος ἐκεῖνος τῶν Μαθηματικῶν πὸν ἀσχολεῖται μὲ τὸν συνεχῆ μετασχηματισμὸ (παραμόρφωση) τῶν σχημάτων. Ἄν καὶ ὁ ὅρισμός αὐτὸς τῆς Τοπολογίας εἶναι ἐλλιπής, οἱ ἀκόλουθες παρατηρήσεις ἐλπίζεται ὅτι θὰ εἶναι ἀρκετὲς γιὰ τὴν κατανόηση τοῦ κειμένου.

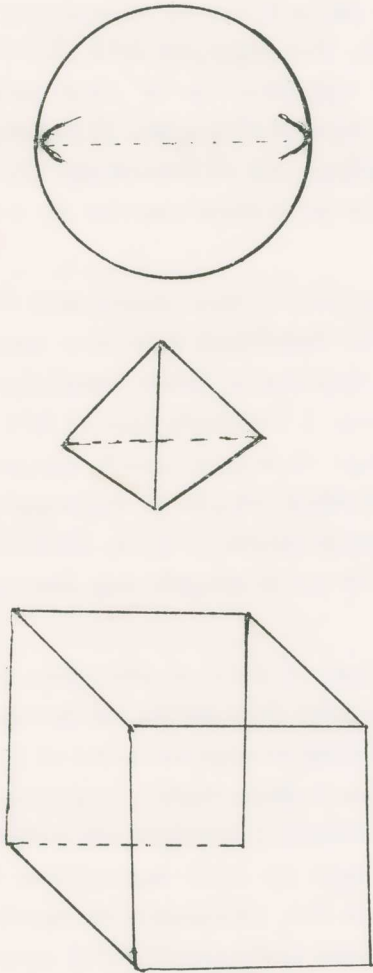
(α) Δύο σχήματα καλοῦνται «τοπολογικῶς ἰσοδύναμα», ἂν ὅποιοδῆποτε ἀπὸ αὐτὰ εἶναι δυνατὸν διὰ συνεχοῦς μετασχηματισμοῦ (ἀποφεύγοντας τὴν δημιουργία ὀπῶν ἢ τομῶν) νὰ δώσει τὸ ἄλλο σχῆμα.

Π α ρ α δ ε ἱ γ μ α τ α. Οἱ ἐπιφάνειες μιᾶς σφαίρας, ἑνὸς κύβου, καὶ ἑνὸς τετραέδρου εἶναι τοπολογικῶς ἰσοδύναμα σχήματα. Ὅμως κανένα ἀπὸ τὰ σχήματα αὐτὰ δὲν εἶναι τοπολογικῶς ἰσοδύναμο μὲ τὴν ἐπιφάνεια τῆς σφαίρας (ἐπιφάνεια παρόμοια μὲ ἐκείνην μιᾶς σαμπρέλλας αὐτοκινήτου) (Σχ. 2). Ἐπίσης μιὰ κυλινδρική ἐπιφάνεια καὶ ἡ λωρίδα τοῦ Möbius πὸν προκύπτει ἀπὸ αὐτήν, δὲν εἶναι τοπολογικῶς ἰσοδύναμα σχήματα (Σχ. 3).

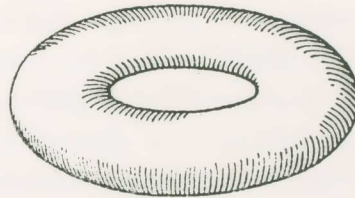
(β) Μία ιδιότητα ἑνὸς σχήματος θὰ λέγεται «τοπολογικὴ» ἂν αὐτὴ παραμένει ἀναλλοίωτος ὅταν τὸ σχῆμα ὑφίσταται ἓνα ὅποιοδῆποτε συνεχῆ μετασχηματισμὸ.

Ἀπὸ τὰ παραπάνω προκύπτει ὅτι δύο διαφορετικὰ γεωμετρικὰ σχήματα μπορεῖ νὰ εἶναι τοπολογικῶς ἰσοδύναμα. Ἡ παρατήρηση αὐτὴ ἐπιτρέπει νὰ κάνουμε διάκριση μεταξὺ γεωμετρικῶν καὶ τοπολογικῶν ιδιοτήτων ἑνὸς σχήματος ἢ ὅπως συνηθίζεται νὰ λέγεται, μεταξὺ τῆς γεωμετρίας καὶ τῆς τοπολογίας ἑνὸς σχήματος.

Τοπολογικῶς ἰσοδύναμες ἐπιφάνειες

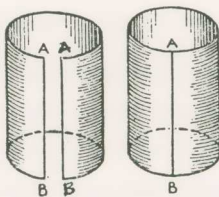


Ἡ σφαῖρα

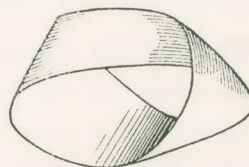


Σχῆμα 2.

Κυλινδρική ἐπιφάνεια



Ἡ Λωρίδα τοῦ Möbius



Σχῆμα 3.



Ἡ παραπάνω ὀρισθεῖσα ἔννοια τῆς τοπολογικῆς ἰσοδυναμίας μεταξὺ σχημάτων προσφέρεται γιὰ τὴν ἐφαρμογὴ τῆς Τοπολογίας στὶς φυσικὲς ἐπιστῆμες. Ὡς παράδειγμα ὥς θεωρήσουμε τὴν περίπτωσι κατὰ τὴν ὁποίαν θέλομε νὰ περιγράψωμε τὸ σχῆμα καὶ τὶς τοπολογικὲς ιδιότητες τοῦ DNA. Ἐνα μόριο τοῦ DNA εἶναι ἐπιδεκτικὸ νὰ λαμβάνει, διαδοχικὰ, μὲ ποικιλία σχημάτων ὅταν ἐπ' αὐτοῦ ἐπιδράσουμε πειραματικὰ ἢ μὲ κάποια θερμικὴ πηγὴ ἢ καὶ κατὰ ἄλλο τρόπο. Ἡ Τοπολογία στὶς περιπτώσεις αὐτὲς μᾶς βοηθεῖ νὰ περιγράψωμε καὶ νὰ ὑπολογίσωμε ὅλα τὰ δυνατὰ σχήματα ποὺ μπορεῖ νὰ πάρει τὸ ἐν λόγω μόριο ξεκινώντας ἀπὸ ἓνα δοθὲν σχῆμα.

Ἀναγνωρίζεται εὐκόλα ὅτι πολλὰ ἀπὸ τὰ σχήματα τὰ ὁποῖα τοπολογικῶς εἶναι δυνατὸν νὰ προκύβουν, στὴν πραγματικότητά δὲν προκύπτουν διότι εἶναι ἀπεριόριστο τὸ πλῆθος τῶν τρόπων διαχωρισμοῦ τῶν σχημάτων σὲ ὁμάδες ἀποτελούμενες ἀπὸ τοπολογικῶς ἰσοδύναμα σχήματα. Ἐν τούτοις ἡ Τοπολογία εἶναι σὲ θέση νὰ ἐντοπίσει ἐμπόδια μαθηματικῆς φύσεως ποὺ μπορεῖ νὰ ὑπάρξουν μεταξὺ ὀρισμένων ἐκ τῶν διαμορφωμένων σχημάτων, ἐμπόδια τὰ ὁποῖα μποροῦν νὰ παρακαμφθοῦν μὲ τὴν διαδικασίαν τοῦ «ἐπανασυνδυασμοῦ» (*recombination*) ἢ ὁποία, διαδικασία, συνίσταται στὴν προσωρινή διάσπασι τῶν μορίων καὶ ἐν συνεχείᾳ στὴν ἐπανασύνδεσίν τους.

Ἄς γίνωμε ὅμως σαφέστεροι. Στὴν περίπτωσι τοῦ DNA, τὸ ὁποῖο ὅπως ἀναφέραμε προηγουμένως εὐρίσκεται συσσωρευμένο μέσα στὸν πυρήνα τοῦ κυττάρου, πρέπει νὰ εὐρεθεῖ τρόπος ὥστε τὸ γενετικὸ αὐτὸ ὕλικὸ νὰ διοχετεύεται καὶ νὰ ὀργανώνεται ἐκ νέου μέσα στὰ νέα θυγατρικὰ κύτταρα τὰ ὁποῖα παράγει ὁ ὀργανισμός. Οἱ τρόποι ποὺ ἐπενόησε ἡ φύσις γιὰ νὰ πραγματοποιηθεῖ ἡ προώθησι τοῦ γενετικοῦ αὐτοῦ ὕλικου εἶναι ἡ λεγόμενη «replication» (κατὰ τὴν ὁποία δημιουργεῖται ἓνα ἀνάτυπο, μία ρέπλικα, τοῦ DNA, ἔτσι ὥστε ἀνὰ ἓνα «ἀντίγραφο» νὰ προωθεῖται σὲ κάθε θυγατρικὸ κύτταρο), ἡ «transcription» (μετεργγραφὴ) καὶ ἡ «recombination» τὴν ὁποία ἤδη ἀναφέραμε. Ὅμως ἡ ἐλικοειδὴς δομὴ τοῦ DNA, τὴν ὁποία περιγράψαμε παραπάνω, ἐπιβάλλει τοπολογικὰ ἐμπόδια στὴν πραγματοποίησι τῶν ὡς ἄνω βιολογικῶν λειτουργιῶν, ποὺ σημαίνει ὅτι οἱ λειτουργίαι αὐτὲς δὲν μποροῦν νὰ λάβουν χώραν διὰ συνεχῶν μετασχηματισμῶν τοῦ DNA. Ὅμως παρὰ τὰ ἐμπόδια αὐτὰ οἱ βιολογικὲς αὐτὲς λειτουργίαι λαμβάνουν χώραν. Τί λοιπὸν συμβαίνει;

Ἀκριβῶς ἡ ὑπαρξι τῶν τοπολογικῶν αὐτῶν ἐμποδίων ἀπετέλεσε τὴν ἀρχικὴ αἰτία γιὰ τὴν ἀναζήτησι τοῦ μηχανισμοῦ ἐκείνου διὰ τοῦ ὁποίου παρακάμπτονται τὰ ἐν λόγω ἐμπόδια ἔτσι ὥστε οἱ βιολογικὲς λειτουργίαι νὰ διεξάγονται κανονικά. Οἱ ἀναζητήσεις αὐτὲς ὁδήγησαν τοὺς μοριακοὺς βιολόγους στὸ συμπέρασμα, ὅτι τὴν

λύση τοῦ βιολογικοῦ αὐτοῦ προβλήματος ἀποτελεῖ μιὰ κατηγορία οὐσιῶν ποὺ καλοῦνται *ENZYMATA*. Γενικῶς ὁ ρόλος τῶν ἐνζύμων, ἐδῶ, εἶναι νὰ διακινοῦν τὸ *DNA* κατὰ τοπολογικῶς ἐνδιαφέροντας τρόπους. Ὅρισμένα εἶδη ἐνζύμων, καλούμενα *topoisomerases*, ἀλλοιώνουν τοπολογικὰ τὸ *DNA* προκαλώντας ἢ ἀναιρώντας ἐλίγματα, ὑπερέλιγματα καθὼς καὶ σπασίματα, ἐν συνεχείᾳ δὲ τὸ ἐπανασυνδέουν. Ἄλλα εἶδη ἐνζύμων, καλούμενα *recombinases*, ἀφοῦ πρῶτα διασπᾶσιν προσωρινὰ τὶς δύο καμπύλες ποὺ ἀποτελοῦν τὴν ἑλικά τοῦ *DNA*, τὶς συνδυάζουν ἐκ νέου ἐπανασυνδέοντας τὰ ἄκρα αὐτῶν κατὰ τρόπο διαφορετικὸ ἀπὸ τὸν προηγούμενο. Πιὸ συγκεκριμένα ἡ δράση τῶν ἐνζύμων ἐνζύμων συνίσταται:

(α) Στὸ νὰ προωθεῖται τὸ ὑπάρχον στὸ μόριο τοῦ *DNA* ἐλίγμα καὶ ὑπερέλιγμα (*coiling* καὶ *supercoiling*) στὰ θυματρικὰ κύτταρα. Τὸ ἐλίγμα καὶ τὸ ὑπερέλιγμα τοῦ κλειστοῦ *DNA* ἀποτελοῦν ἐξαιρετικὰ ἐνδιαφέρουσες ιδιότητες αὐτοῦ. Π.χ. ἡ ἐλεύθερη ἐνέργεια ποὺ ἐνυπάρχει στὸ ὑπερέλιγμα βοηθάει τὶς διαδικασίες ποὺ ἀπαιτοῦνται γιὰ τὴν πραγματοποίηση τῶν λειτουργιῶν τῆς *replication*, τῆς *transcription* καὶ τῆς *recombination*, ποὺ ἀναφέραμε προηγουμένως.

(β) Στὸ νὰ καθίσταται ἐφικτὴ ἡ διέλευση μιᾶς ἢ περισσοτέρων ἐλίκων τοῦ *DNA* διὰ μέσου τῶν ἐνζύμων.

(γ) Στὸ νὰ καθίσταται δυνατὴ ἡ διαδικασία διαχωρισμοῦ (διασπάσεως) ζεύγους ἐλίκων *DNA* καὶ ἡ ἐπανασύνδεση τῶν ἄκρων αὐτῶν κατὰ τρόπον διάφορον τοῦ προηγούμενου.

Γιὰ τὸν πλήρη προσδιορισμὸ τῶν δράσεων τῶν ἐνζύμων, οἱ βιολόγοι διεξάγουν πειράματα ἐπὶ τοῦ κλειστοῦ *DNA*. Μιὰ νέα πειραματικὴ τεχνικὴ ἐπιτρέπει νὰ περιβληθεῖ τὸ *DNA* μὲ μιὰ οὐσία ποὺ διογκώνει καὶ σκληραίνει τὸ μόριο αὐτό, ἔτσι ὥστε ἡ πολύπλοκη δομὴ του νὰ φαίνεται καλύτερα μὲ τὴν χρῆση ἡλεκτρονικοῦ μικροσκοπίου. Ὁ ἀριθμὸς τῶν κόμβων καὶ τῶν ἀλυσίδων ποὺ παρουσιάζει τὸ *DNA* εἶναι ἀστρονομικὰ μεγάλος.

Ἐν συνεχείᾳ ἡ θεωρία τῶν Κόμβων ἐπιτρέπει τὴν ταξινόμηση τῶν διαφόρων εἰδῶν κόμβων, καὶ παρέχει ἐνδιαφέρουσες ἐνδείξεις γιὰ τὸν σαφὲ καθορισμὸ τοῦ μηχανισμοῦ τῶν ἐνζύμων.

Ὅταν οἱ μοριακοὶ βιολόγοι ἄρχισαν νὰ ἐργάζονται μὲ τὰ ἐνζυμα, προσπαθώντας νὰ κατασκευάσουν ἀπομιμήσεις τοῦ *DNA* μὲ τὴν χρῆση νημάτων γιὰ νὰ διακρίνουν τὶς ὑπάρχουσες διαφορὰς μεταξὺ τῶν διαφόρων εἰδῶν κόμβων ποὺ προέκυπταν, ἀντιλήφθηκαν ὅτι ἡ βοήθεια τῶν Μαθηματικῶν τοὺς ἦταν πλέον ἀπαραίτητη. Συνειδητοποίησαν λ.χ. ὅτι ἡ ἀδυναμία τοῦ βιολόγου νὰ μετασχηματίζει μιὰ ἀλυσίδα κόμβων σὲ κάποια ἄλλη ἀλυσίδα κόμβων δὲν ἀπέκλειε τὴν ὕπαρξιν ἐνὸς τέτοιου μετασχημα-



τισμού. Τò καταλυτικό στοιχείο πού συνετέλεσε στην επίλυση του προβλήματος υπήρξε ή ανακάλυψη πού έγινε τò 1984 υπό του Vaughan Jones ενός πολυνώμου, γνωστού σήμερα υπό την ονομασία «πολυνώμο του Jones». Με τò πολυνώμο αυτό ταξινομούνται εύρειες κατηγορίες κόμβων, πολὺ εὐρύτερες ἀπὸ ἐκείνες πού μπορούσαν νὰ ταξινομηθοῦν με τò προϋπάρχον «πολυνώμο του Alexander» (1920), ἀποδείχθηκε δὲ ὅτι τò πολυνώμο του Jones ἦταν ἰδιαίτερα κατάλληλο γιὰ τὰ εἰδικὰ εἶδη κόμβων πού ἀνέκλυπταν στὰ πειράματα με τò DNA. Τò πολυνώμο του Jones εἶναι ἱκανὸ νὰ ξεχωρίσει ἓνα κόμβο ἀπὸ τὴν κατοπτρική εἰκόνα του, εἶναι δὲ ἡ ἱκανότητα αὐτὴ ὑψίστης σημασίας γιὰ τὶς ἐφαρμογές πού ἀφοροῦν τò DNA. Οἱ βιολόγοι ἔχουν καταλήξει στὸ συμπέρασμα ὅτι τò πολυνώμο του Jones ἐπιλύει μιὰ πολὺ μεγάλη πλειονότητα ἐκ τῶν προβλημάτων πού ἀφοροῦν τὴν ταξινόμηση κόμβων πού ἀναφέρονται στὴν λειτουργία τῆς recombination τοῦ DNA.

Τò πολυνώμο του Jones συνετέλεσε ἐπίσης στὴν ἀνανέωση τοῦ ἐνδιαφέροντος τῶν μαθηματικῶν γιὰ τὴν θεωρία τῶν Κόμβων, με ἀποτέλεσμα νὰ ἀνακαλυφθοῦν νέα πολυνώμα-ἀναλλοιώτα, με ἐπακόλουθο τὴν δημιουργία νέου κύματος ἐνδιαφέροντος ὡς πρὸς τὴν κατὰ τρόπο μαθηματικὸ ἀνάλυση τῆς δομῆς τοῦ DNA.

Στὸ σημεῖο αὐτό, ἐπιγραμματικά, θὰ τονίσουμε ὅτι:

Τὰ σχήματα τῶν ἐνζύμων, ἡ δομὴ πού παρουσιάζουν τὰ σύμπλοκα ἐνζύμα - DNA, τὰ ὁποῖα σχηματίζονται ὅταν τὰ ἐνζύμα περιβάλλουν καὶ δροῦν ἐπὶ τοῦ DNA καθὼς ἐπίσης καὶ οἱ ἀλλαγές πού προκαλοῦν οἱ ἐπιδράσεις τῶν ἐνζύμων στὶς γεωμετρικὲς καὶ στὶς τοπολογικὲς ιδιότητες τοῦ DNA, παρουσιάζουν τεράστιο βιολογικὸ ἐνδιαφέρον. Ἡ τοπολογία τῶν ποικίλων μορφῶν τοῦ DNA παρέχει ἓνα εἶδος «ἀρχείου» ὅπου καταγράφεται ἡ δομὴ τῶν προδρόμων μορφῶν τῶν ὡς ἄνω μορφῶν, καθὼς καὶ ὁ μηχανισμὸς τῶν ἐνζύμων τὰ ὁποῖα συνετέλεσαν στὸν σχηματισμὸ τους.

Ἐπειδὴ ὁ ἄμεσος πειραματικὸς προσδιορισμὸς τῶν ὡς ἄνω στοιχείων παρουσιάζει πολλὰς δυσκολίες, χρησιμοποιοῦνται γιὰ τὸ λόγο αὐτό, συχνά, ἔμμεσοι μέθοδοι ὅπως εἶναι ἡ λεγόμενη «Τοπολογικὴ προσέγγιση στὴν Ἐνζυμολογία».

Ἄς σημειωθεῖ ὅτι τὴν πιὸ ἄμεση ἀπόδειξη τοῦ ζωτικοῦ ρόλου τὸν ὁποῖο παίζει ἡ τοπολογία τοῦ DNA στὶς βιολογικὲς λειτουργίες τοῦ κυττάρου, ἀποτελοῦν τὰ ἀποτελέσματα τῶν προσπαθειῶν πού ἔχουν γίνεи γιὰ νὰ μεταβληθεῖ ἡ τοπολογία αὐτὴ μέσα στὰ κύτταρα. Ἐχει παρατηρηθεῖ ὅτι ὁρισμένα κλινικῶς σπουδαῖα φάρμακα ἀναχαιτίζουν τὴν δράση ὁρισμένων ἐξ αὐτῶν τῶν ἐνζύμων, μεταβάλλουν σὲ μικρὸ βαθμὸ τὴν τοπολογία τοῦ DNA, προκαλώντας κατ' αὐτὸν τὸν τρόπο τὸν θάνατο τοῦ κυττάρου μέσα σὲ κλάσματα τοῦ δευτερολέπτου, καὶ τοῦτο διότι ἀνακόπτουν τὴν λειτουργία τῆς replication (σχηματισμοῦ ἀνατύπου) τοῦ DNA. Ἐπίσης ὁρισμένα

ἀπὸ τὰ ἐνζυμα αὐτὰ ἀποτελοῦν τρωτὸ στόχο γιὰ πολλές χημικὲς ἀντικαρκινικὲς οὐσίες καὶ ἀντιβιοτικά.

Ἡ ἀγανώριση τοῦ τόσο οὐσιαστικοῦ ρόλου τὸν ὁποῖον παίζει ἡ τοπολογία τοῦ DNA, δίνει λαβὴ στὸ κάτωθι διπλὸ ἐρώτημα:

«Πῶς ἐξελίχθηκε ἡ πολύπλοκη αὐτὴ τοπολογία τοῦ DNA καὶ γιὰ ποιὸ λόγον θεωρεῖται αὐτὴ τόσο σπουδαία γιὰ τὸ κύτταρο;

Ἄς σημειωθεῖ ὅτι τὸ DNA εἶναι τὸ μόνον, ἀπὸ τὰ μόρια ποὺ εὐρίσκονται μέσα στὰ κύτταρα, τοῦ ὁποῖου ἡ τοπολογία εἶναι τόσο πολὺ πολύπλοκη.

Πιστεύεται ὅτι ἡ «τελεολογικὴ» ἀπάντηση στὸ διπλὸ αὐτὸ ἐρώτημα εὐρίσκεται στὴν θεμελιώδη ἐπιλογὴ ποὺ ἔκανε ἡ ἴδια ἡ Φύση κατὰ τὴν μακροχρόνη ἐξέλιξη τῶν ὁργανισμῶν, ἥτοι ὅτι: «Ὁ γενετικὸς κώδικας πρέπει νὰ εἶναι μονοδιάστατος (γραμμικός)».

Ὅταν ὁ μονοδιάστατος κώδικας ἄρχισε κατὰ προῶτον νὰ ἀναπτύσσεται, οἱ ὁργανισμοὶ πρέπει νὰ ἦταν σχετικῶς ἀπλοῖ. Ὅταν μὲ τὴν πάροδο τοῦ χρόνου οἱ ὁργανισμοὶ γίνονταν πολὺ πλεονέκτεροι, τὸ μῆκος τοῦ DNA, τοῦ γενετικοῦ αὐτοῦ φορέα, ἔπρεπε ὁλοένα νὰ γίνεται μεγαλύτερο. Ἐπειδὴ ὅμως ὁ γενετικὸς κώδικας εἶναι μονοδιάστατος, τὸ DNA πρέπει νὰ ἔχει μεγάλον μῆκος, μὲ ἀποτέλεσμα νὰ ἀναγκασθεῖ νὰ ἀποτελέσει διπλὴ ἑλικά. Ἐπειδὴ ὅμως ἡ διπλὴ ἑλικά ἔχει καὶ αὐτὴ μεγάλον μῆκος, ὑποδιαιρεῖται σὲ «τοπολογικὰ χωρία» μὲ ἄμεσον ἀποτέλεσμα νὰ δημιουργηθοῦν ἐλίγματα (coilings), ὑπερελίγματα (supercoilings), ἄλυσίδες καὶ κόμβοι. Ἐξαίρεση ἀποτελοῦν μερικοὶ ἀπλοὶ ἰοὶ ὅπου τὸ γενετικὸ ὕλικον ἀποτελεῖται ἀπὸ μία μόνον ἑλικά. Ἡ δομὴ τῆς διπλῆς ἑλικας ἦταν ἀναγκαία γιὰ τὴν καταγραφή καὶ προώθηση μιᾶς μακρᾶς γενετικῆς πληροφορίας.

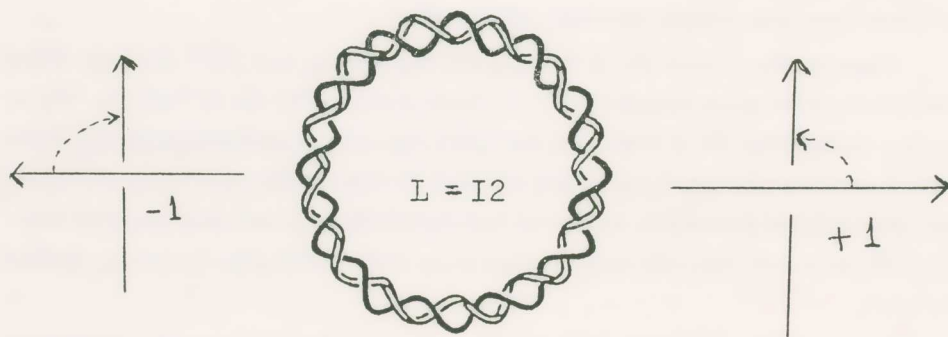
Παρατηροῦμε λοιπὸν ὅτι ἡ ἐπιλογὴ τῆς τοπολογίας τοῦ DNA ἀπὸ τὴν Φύση ἀπετέλεσε καὶ τὸ πλεονέκτημα ἐκεῖνο στὸ ὁποῖο ὀφείλει αὐτὸ τὴν ἐξέλιξή του. Ὅμως πρέπει νὰ δεχθοῦμε ὅτι ἡ τοπολογία τοῦ DNA ἔχει καὶ τὰ μειονεκτήματά της, διότι γιὰ νὰ καταστεῖ δυνατὴ ἡ προώθησή του στὰ θυγατρικὰ κύτταρα, κατὰ τὸν τρόπο ποὺ περιγράψαμε παραπάνω, πρέπει τὰ τοπολογικὰ ἐμπόδια ποὺ ἀναφέραμε νὰ ὑπερβληθοῦν, κάτι ποὺ ὅπως τονίσαμε γίνεται χάρις στὴν δράση μιᾶς ὀρισμένης ομάδας ἐνζύμων.

Στὴν συνέχεια θὰ ἤθελα νὰ ἀναφερθῶ, κάπως ἀναλυτικότερα, στὴν γεωμετρικὴ καὶ τοπολογικὴ δομὴ τῶν κλειστῶν ὑπερελισσομένων (supercoiled) DNA, ὅπου ὁ ρόλος τὸν ὁποῖον διαδραματίζουν τὰ Μαθηματικά εἶναι καὶ πάλι ἐμφανής.

Κατ' ἀρχὰς θὰ ὀρίσουμε τρεῖς ἀριθμοὺς οἱ ὁποῖοι ἀντιστοιχοῦν σὲ τρεῖς ὁμῶνυμες μὲ αὐτοὺς μαθηματικὲς ποσότητες. Οἱ ποσότητες αὐτὲς μποροῦν νὰ χρησιμο-

ποιηθούν για την περιγραφή του φυσικού (γεωμετρικού) σχήματος του υπερελικομένου DNA, καθώς και μερικών εκ των πειραματικώς λαμβανομένων αποτελεσμάτων. Οι αριθμοί αυτοί είναι οι εξής:

(α) Ο συνδεσμικός αριθμός  $L$  (The linking number  $L$ ). Ο αριθμός  $L$  παριστάνει μια μαθηματική ποσότητα ή οποία αναφέρεται σε δύο καμπύλες επί των οποίων έχει οριστεί μια φορά διαγραφής αυτών, υπολογίζεται δε αυτός ως εξής: Προβάλλουμε τις δύο καμπύλες επάνω σε ένα επίπεδο κάθετο στην οπτική μας ακτίνα παρατηρήσεως. Οι προβολές των καμπύλων αυτών τέμνονται σε διάφορα σημεία. Σε κάθε σημείο τομής αντιστοιχούμε τον αριθμό  $+1$  ή  $-1$  ακολουθώντας τον εξής κανόνα: παρατηρούμε ότι σε κάθε σημείο τομής έχουμε ή την εικόνα 4A ή την εικόνα 4B όπου τα βέλη δείχνουν την φορά διαγραφής των καμπύλων. Για να προσδιορίσουμε τον αριθμό ( $+1$  ή  $-1$ ) που αντιστοιχεί στο εν λόγω σημείο τομής, περιστρέφουμε το βέλος που αντιστοιχεί στην καμπύλη ή οποία (πριν να προβληθεί) εύρισκονταν υπεράνω της άλλης καμπύλης, κατά γωνία μικρότερη των  $180^\circ$  έτσι ώστε να συμπίψει με το δεύτερο βέλος (στά σχήματα 4A και 4B το πλήρες βέλος αντιστοιχεί στην υπερκείμενη καμπύλη). Αν η περιστροφή αυτή απαιτείται να γίνει κατά την φορά των δεικτών του ωρολογίου (σχ. 4A), τότε αντιστοιχούμε στο εν λόγω σημείο τον αριθμό  $-1$ , ενώ αν η περιστροφή γίνει κατά την αντίθετη φορά των δεικτών του ωρολογίου (σχ. 4B), τότε αντιστοιχούμε τον αριθμό  $+1$ . Προσθέτοντας τους αριθμούς που αντιστοιχήσαμε στα διάφορα σημεία τομής και διαιρώντας το άθροισμα δια του 2 λαμβάνουμε τον αριθμό  $L$ . Στο Σχήμα 4 το  $L$  ισούται με 12.



Σχήμα 4A.

Σχήμα 4.

Σχήμα 4B.

Ας σημειωθεί ότι το Σχήμα 4 δεν παριστάνει DNA που συναντάται στην Φύση. Στα πραγματικά DNA το  $L$  είναι πολύ μεγαλύτερο του 12.



(β) Ὁ στροφικός ἀριθμὸς  $T$  (*The twist*  $T$ ). Ὁ ἀριθμὸς  $T$  παριστάνει τὸ πόσες φορές οἱ καμπύλες πού ἀποτελοῦν τὴν κυλινδρική ἑλικά συστρέφονται περὶ τὸν ἄξονα τοῦ DNA.

(γ) Ὁ ἄξονικός ἀριθμὸς  $W$  (*The writhe*  $W$ ). Ὁ  $W$  λαμβάνεται κατὰ τρόπον ἀνάλογον μὲ ἐκεῖνον πού λαμβάνεται ὁ ἀριθμὸς  $L$ : Προβάλλομε τὸν ἄξονα τοῦ DNA ἐπὶ ἐπιπέδου καθέτου στὴν ὀπτική μας ἀκτῖνα παρατηρήσεως. Ἡ προβολὴ αὐτὴ εἶναι μιὰ ἐπίπεδη καμπύλη ἢ ὁποία τέμνει ἑαυτὴν σὲ διάφορα σημεία. Στὰ σημεία αὐτὰ ἀντιστοιχοῦμε τοὺς ἀριθμοὺς  $+1$  ἢ  $-1$ , ὅπως καὶ στὴν περίπτωσι τοῦ συνδεσμικοῦ ἀριθμοῦ  $L$ , καὶ στὴν συνέχεια προσθέτομε ὅλους αὐτοὺς τοὺς ἀριθμούς. Τὸ ἄθροισμα πού προκύπτει εἶναι ὁ ἄξονικός ἀριθμὸς  $W$ . Ὡς σημειωθεῖ ὅτι ὁ  $W$ , ἐν γένει, μεταβάλλεται ἂν τὸ ἐπίπεδο ἐπὶ τοῦ ὁποίου προβάλλομε τὸν ἄξονα μεταβληθεῖ, ἥτοι ὅταν ἢ ὀπτική μας ἀκτῖνα παρατηρήσεως μεταβληθεῖ.

Ὁ ἀριθμὸς  $L$  ἔχει πολλὰ σπουδαῖες ιδιότητες μεταξὺ τῶν ὁποίων διακρίνομε τὶς ἀκόλουθες δύο:

(i) Ὁ  $L$  παραμένει ἀναλλοίωτος ὅταν τὸ ζεύγος τῶν καμπύλων ὑφίσταται συνεχή παραμόρφωση, ὑπὸ τὴν προϋπόθεσι πάντοτε ὅτι καμμιά ἀπὸ τὶς δύο καμπύλες δὲν διασπᾶται. Μὲ ἄλλα λόγια ὁ  $L$  ἀντιπροσωπεύει μιὰ τοπολογικὴ ιδιότητα τοῦ DNA.

(ii) Ὁ  $L$  παραμένει πάντοτε ἀμετάβλητος ἀνεξαρτήτως ἀπὸ ποιά ὀπτικὴ γωνία ὑπολογίζεται.

Ὡς σημειωθεῖ ὅτι, ἐνῶ ὁ  $L$  παριστάνει μιὰ τοπολογικὴ ιδιότητα, οἱ ἀριθμοὶ  $T$  καὶ  $W$  παριστάνουν γεωμετρικὰ μόνο ιδιότητες τοῦ DNA καὶ ὄχι τοπολογικὰς. Μεταξὺ τῶν  $L$ ,  $T$ ,  $W$  ἰσχύει ἡ σχέση:  $L = T + W$ . Τὸ ἀξιοσημείωτο γεγονός πού ἐκφράζει ἡ σχέση αὐτὴ εἶναι ὅτι οἱ γεωμετρικὰ ποσότητες  $T, W$ , οἱ ὁποῖες ὡς μὴ τοπολογικὰς μποροῦν νὰ μεταβάλλονται ὅταν λαμβάνουν χώραν συνεχεῖς παραμορφώσεις τῶν καμπύλων, ἀθροιζόμενες δίνουν τὴν ποσότητα  $L$  ἢ ὁποία ὡς τοπολογικὴ παραμένει ἀμετάβλητη κατὰ τὴν διάρκεια τῶν ἐν λόγω παραμορφώσεων.

Ὑπενθυμίζομε ὅτι ὁ  $W$  μπορεῖ νὰ μεταβληθεῖ ὅταν τὸ ἐπίπεδο ἐπὶ τοῦ ὁποίου προβάλλεται ὁ ἄξονας μεταβληθεῖ, ὅταν δηλαδὴ ἢ ὀπτικὴ μας ἀκτῖνα παρατηρήσεως ἀλλάξει. Ἀπὸ τὰ παραπάνω συνάγεται ὅτι σὲ ἓνα κλειστὸ DNA μὲ σταθερὸ συνδεσμικὸ ἀριθμὸ  $L$ , ὁποιαδήποτε μεταβολὴ τοῦ  $W$ , κατὰ τὴν διάρκεια μιᾶς συνεχοῦς παραμορφώσεως, συνεπάγεται μιὰ ἴση σὲ μέγεθος ἀλλὰ ἀντιθέτου σημείου μεταβολὴ τοῦ  $T$  ἀφοῦ τὸ  $L$  πρέπει νὰ παραμένει ἀμετάβλητο.

Ἡ ὡς ἂν ἀμοιβαία μεταβολὴ τῶν μεγεθῶν  $T$  καὶ  $W$ , τοῦ  $L$  παραμένοντος σταθεροῦ, γίνεται εὐκόλως ἀντιληπτὴ ἂν θεωρήσομε μιὰ ἐλαστικὴ ταινία μὲ παράλληλες

ἀκμές καὶ ὑποχρεώσομε τὴν μία ἀκμή τῆς ταινίας, κρατώντας τὴν μὲ τὸ ἓνα χέρι, νὰ παραμένει σταθερή, ἀρχίσομε δὲ μὲ τὸ ἄλλο χέρι νὰ στρέφομε τὴν ἄλλη ἀκμή. Ὑστερα ἀπὸ λίγο θὰ δοῦμε τὴν ταινία νὰ συστρέφεται περὶ τὸν ἑαυτὸν της, κάτι ποὺ σημαίνει ὅτι ἐπῆλθε μεταβολὴ στὴν ποσότητα  $W$ , ἐνῶ ὁ  $L$  παρέμεινε ἀμετάβλητος, ἀφοῦ κατὰ τὴν συνεχῆ αὐτὴ παραμόρφωση δὲν ἐπῆλθε καμμιά διάσπαση τῶν ἀκμῶν κατὰ τὴν στροφή τῆς ἄλλης ἀκμῆς. Αὐτὸ σημαίνει ὅτι ἡ συστρόφη τῆς μιᾶς ἀκμῆς, δηλαδὴ ἡ μεταβολὴ τοῦ  $T$ , εἶχε ὡς συνέπεια τὴν μεταβολὴ τοῦ  $W$ .

Ἀνάλογο εἶναι τὸ φαινόμενο στὸ ὁποῖο ὀφείλεται τὸ «ὑπερέλιγμα» ποὺ παρατηρεῖται σὲ καλώδια ἀκουστικῶν τηλεφῶνων τῶν ὁποίων γίνεται μακρὰ καὶ συνεχῆς χρῆσις. Ἡ διαρκὴς συστρόφη τοῦ καλωδίου τοῦ ἀκουστικοῦ, ἡ μεταβολὴ δηλαδὴ τοῦ  $T$ , συνεπάγεται, κάποια στιγμή, τὸ ὑπερέλιγμα τοῦ καλωδίου, ἥτοι τὴν μεταβολὴ τοῦ  $W$ . Ἄν σηκώσομε τὸ ἀκουστικὸ καὶ τὸ ἀφήσομε νὰ κρέμεται ἐλεύθερα, τότε παρατηροῦμε ὅτι ἡ μεταβολὴ τοῦ ὑπερελείμματος, δηλαδὴ ἡ μεταβολὴ τοῦ  $W$ , ἀκολουθεῖται μὲ τὸ ξετύλιγμα τοῦ καλωδίου, δηλαδὴ μὲ τὴν ἀντίστοιχη μεταβολὴ τοῦ  $T$ .

Τὸ Σχῆμα 1B παριστάνει ἓνα κλειστὸ DNA τοῦ ὁποῖου ὁ ἄξονας κεῖται ὁλόκληρος ἐπὶ ἐνὸς ἐπιπέδου, συμπίπτει δηλαδὴ μὲ τὴν προβολὴ του ἐπὶ τοῦ ἐπιπέδου αὐτοῦ, ὁπότε ἀπὸ τὸν ὀρισμὸ τοῦ ἄξονικοῦ ἀριθμοῦ προκύπτει ὅτι  $W = 0$ , ἀπὸ δὲ τὴν σχέσις  $L = T + W$  ἔχομε τότε  $L = T$ . Ἄρα οἱ ἀριθμοὶ  $L$  καὶ  $T$  εἶναι ἀμφοτέρω ἴσοι μὲ τὸν ἀριθμὸ τῶν φορῶν ποὺ ὅποιαδήποτε ἀπὸ τὶς δύο ἑλικεῖς ἐλίσσεται περὶ τὴν ἄλλη, ἡ (ὅπως εὐκόλα ἀναγνωρίζεται) περὶ τὸν ἄξονα. Στὴν περίπτωσι τοῦ Σχ. 1B ὑπολογίζεται ὅτι  $L = T = 10,5$ .

Οἱ βιολόγοι μᾶς βεβαιώνουν ὅτι τὰ παραπάνω ἀποτελέσματα, τὰ σχετικὰ μὲ τοὺς ἀριθμοὺς  $L$ ,  $T$ ,  $W$ , ἐφαρμόζονται καὶ σὲ διάφορα πειράματα ὅπως αὐτὰ ποὺ ἔχουν σχέσις μὲ τὴν περίθλασι ἀκτίνων  $X$ , καθὼς καὶ μὲ ἄλλα φαινόμενα ἔχοντα σχέσις μὲ τὸ DNA.

Ὅπως ἀνέφερα καὶ στὴν ἀρχὴ τῆς ὁμιλίας, τὰ ἀνωτέρω ἐκτεθέντα ἀποτελοῦν (ὡς τὸ ἐλπίζομε) μιὰ ἀπλουστευμένη, σύντομη καὶ πολὺ γενικὴ εἰκόνα προσφάτων ἐφαρμογῶν τῆς Γεωμετρίας καὶ τῆς Τοπολογίας στὴν Μοριακὴ Βιολογία. Τὰ ὅσα ἐξέθεσα δὲν εἶναι παρὰ ἡ κορυφὴ τοῦ παρόντος! Ἡ πλήρης εἰκόνα τῶν ἐν λόγω ἐφαρμογῶν μπορεῖ νὰ ἀποκτηθεῖ μὲ τὴν μελέτη τῆς σειρᾶς τῶν διαλέξεων-μαθημάτων ποὺ ἔλαβαν χώραν στὸ ἐτήσιο συνέδριον τῆς American Mathematical Society τὸν Ἰανουάριον τοῦ 1992 (βλ. βιβλιογραφία στὸ τέλος) καθὼς ἐπίσης καὶ ἄλλων προγε-  
νεστέρων ἐργασιῶν ἐπὶ τοῦ ἰδίου θέματος.

Τελειώνοντας θὰ ἤθελα, συνοπτικὰ καὶ πάλι, νὰ ἀναφερθῶ καὶ σὲ μιὰ ἄλλη ἐφαρμογὴ τῶν Μαθηματικῶν στὴν Βιολογία.



Ἐνῶ τὸ μεγαλύτερο μέρος τοῦ προαναφερθέντος πενταετοῦς ἐρευνητικοῦ προγράμματος ἐπικεντρώνεται στὴν γεωμετρία καὶ στὴν τοπολογία τοῦ DNA, μιὰ δεύτερη συνιστώσα τοῦ προγράμματος ἀσχολεῖται μὲ τὸν «γενετικὸ χάρτη συνδέσεως» καὶ μὲ τὴν «ἀνάλυση τῶν ἀλυσίδων (ἀκολουθιῶν) πρωτεϊνῶν». Ἐλλείπει διαθεσίμου χρόνου θὰ ἀναφερθῶ μόνο στὸν γενετικὸ χάρτη συνδέσεως.

Ὁ γενετικὸς χάρτης συνδέσεως ἀσχολεῖται μὲ τὴν χρῆση μιᾶς νέας τεχνικῆς ἢ ὁποία προσδιορίζει τὴν ταυτότητα γενετικῶν στιγμάτων γνωστῶν ὑπὸ τὴν συντομογραφία RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*).

Τὰ στίγματα RFLP κληρονομοῦνται κατὰ τὸν ἴδιο τρόπο πὺν κληρονομοῦνται καὶ τὰ γονίδια (*genes*) καὶ ἐλέγχουν σπουδαῖα κληρονομικὰ χαρακτηριστικά ὅπως εἶναι τὸ χρῶμα τῶν ματιῶν. Ὡστόσο, ἀντίθετα μὲ αὐτὸ πὺν συμβαίνει στὴν περίπτωση τῶν γενετικῶν γνωρισμάτων, εἶναι συχνὰ δυνατόν νὰ ἐξετάσουμε λεπτομερῶς, ταχέως καὶ χωρὶς πολλὰ ἐξοδα ἓνα ἄτομο γιὰ τὴν ὕπαρξη ἑκατοντάδων RFLP στιγμάτων.

Μὲ τὴν νέα αὐτὴ τεχνικὴ οἱ ἐρευνητὲς κατόρθωσαν νὰ παρακολουθοῦν μὲ ποιοδ τρόπο καθίσταται δυνατόν νὰ κληρονομεῖται ἓνας πολὺν μεγάλος ἀριθμὸς στιγμάτων RFLP, κάτι πὺν στὸ παρελθὸν ἦταν ἀνέφικτο.

Ἄν καὶ τὰ στίγματα RFLP ἀποτελοῦν μέρος τῶν γενετικῶν πληροφοριῶν οἱ ὁποῖες μεταβιβάζονται ἀπὸ τοὺς γονεῖς στὰ παιδιὰ, τὰ στίγματα αὐτὰ εἶναι κατὰ κάποια ἔννοια «ἀνώνυμα», δὲν συνδέονται δηλαδὴ μὲ κάποιο συγκεκριμένο κληρονομικὸ γνῶρισμα.

Ἐδῶ ὅμως γεννᾶται τὸ ἐρώτημα: «Ἀφοῦ τὰ στίγματα RFLP δὲν μᾶς βοηθοῦν στὸν ἐντοπισμὸ σποndaίων καὶ ἐνδιαφερόντων γενετικῶν γνωρισμάτων, γιατί τὰ στίγματα αὐτὰ θεωροῦνται ὅτι εἶναι τόσο χρήσιμα; Ἀκριβῶς στὸ σημείο αὐτὸ παρουσιάζονται ἐπὶ σκηνῆς τὰ Μαθηματικά μὲ τὸ ἔνδυμα τῆς θεωρίας τῶν Πιθανοτήτων γιὰ νὰ ἀπαντήσουν στὸ τελευταῖο αὐτὸ ἐρώτημα.

Δύο στίγματα (εἴτε αὐτὰ εἶναι γονίδια ἢ RFLP), τὰ ὁποῖα εὗρίσκονται μέσα σὲ ἓνα χρωμόσωμα καὶ σὲ μικρὴ ἀπόσταση μεταξύ τους, τείνουν νὰ κληρονομηθοῦν καὶ τὰ δύο μαζί, ἢ δὲ πιθανότητα τέτοιας σύνδεσης μεταξύ τους μεγαλώνει ὅταν ἢ μεταξύ αὐτῶν ἀπόσταση μικραίνει. Τὰ στίγματα RFLP μποροῦν νὰ χρησιμοποιηθοῦν γιὰ τὴν κατασκευὴ τοῦ λεγόμενου «γενετικοῦ χάρτου συνδέσεως» στὸν ὁποῖον ἀναγράφεται ὁ βαθμὸς γειτνιάσεως μεταξύ δύο διαφορετικῶν στιγμάτων RFLP. Μὲ ἄλλα λόγια στὸν χάρτη αὐτὸ σημειώνεται ἢ πιθανότητα πὺν ἀντιστοιχεῖ στὸ γεγονός: «ἓνα οἰοδῆποτε ζεῦγος στιγμάτων νὰ κληρονομηθοῦν καὶ τὰ δύο μαζί». Ἐτσι ἂν λόγον χάριν τὸ γονίδιο πὺν προκαλεῖ κάποια γενετικὴ ἀσθένεια, ὅπως εἶναι



ή κυστική ίνωση (*cystic fibrosis*) εύρίσκεται μεταξύ δύο στιγμάτων *RFLP*, τότε ο γενετικός χάρτης συνδέσεως παρέχει μια ένδειξη αναφορικά με την πιθανότητα το γονίδιο αυτό να κληρονομηθεί μαζί με τα στίγματα μεταξύ των οποίων εύρίσκεται.

Οι βιολόγοι αναγνωρίζουν ότι είναι πολύ πιο εύκολο να μελετηθεί μια ασθένεια με το πρότυπο κληρονομικότητας που παρέχει ένας γενετικός χάρτης στιγμάτων *RFLP* παρά να μελετώνται κάθε φορά τα σχετικά στίγματα ένα-ένα χωριστά όπως ακριβώς απαιτούσε ή μέχρι τώρα ακολουθούμενη παραδοσιακή μέθοδος. 'Επιπλέον ή εύκολία και το χαμηλό κόστος παραγωγής δεδομένων (*data*) που αφορούν στίγματα *RFLP* καθιστά την εν λόγω μέθοδο ιδιαίτερα χρήσιμη.

Στις δραστηριότητες του πενταετούς προγράμματος που αναφέραμε περιλαμβάνεται επίσης ή αναζήτηση και άλλων μαθηματικών μεθόδων χρήσεως του γενετικού χάρτη, στην έρευνα του μηχανισμού με τον οποίο κληρονομούνται τα διάφορα γνωρίσματα, και μάλιστα στις περιπτώσεις εκείνες που ο μηχανισμός αυτός είναι άσπης, τα δέ πειραματικά δεδομένα (*data*) δέν είναι επαρκή.

Τα στίγματα *RFLP* μπορεί λ.χ. να χρησιμοποιηθούν στην διερεύνηση του τρόπου με τον όποιον κληρονομούνται οι σπάνιες ασθένειες, και τουτο διότι στις περιπτώσεις των ασθενειών αυτών πολύ λίγα είναι τα διαθέσιμα μέλη μιας οικόγένειας για την παροχή των απαιτουμένων *data*. 'Επίσης οι μέθοδοι αυτές αποδείχθηκαν χρήσιμες στις περιπτώσεις εκείνες που τα διάφορα κληρονομούμενα γνωρίσματα οφείλονται σε περισσότερα από ένα γονίδια.

Η ίδια τεχνική είναι επίσης αποτελεσματική στην μελέτη θεμάτων που αφορούν τα κληρονομούμενα γεωργικά χαρακτηριστικά όπως είναι το βάρος των καρπών μιας ντοματιάς ή οι ασθένειες του καλαμποκιού που οφείλονται σε πολλαπλά γενετικά αίτια.

Τέλος ο διαφωτιστικός αυτός ρόλος των Μαθηματικών στην κατανόηση των προτύπων κληρονομικότητας βοήθησε και το πειραματικό σκέλος του έρευνητικού προγράμματος. Πράγματι, έχουν έπινοηθεί, προς τον σκοπό αυτό, αλγόριθμοι βάσει των οποίων προγραμματίζόμενοι οι ήλεκτρονικοί ύπολογιστές βοηθούν τα μέγιστα στην διεξαγωγή πολλών ύπολογισμών που απαιτούνται για τις εν λόγω μελέτες.

Τα όσα εξέθεσα παραπάνω αποτελούν σε πολύ γενικές γραμμές αυτά που είχα ύπόψη μου να αναπτύξω σχετικά με τις νέες εφαρμογές των Μαθηματικών στην μοριακή Βιολογία.

Οι εκπλήσσοι αυτές εφαρμογές φαίνεται να ανοίγουν τον δρόμο προς νέες δυνατότητες και νέες περιοχές στις όποιες τα Μαθηματικά δέν είχαν ποτέ διεισδύσει μέχρι σήμερα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ Μαθηματικών και Βιολογικών 'Επιστημών

σταθερὰ αὐξάνει. Ὅλα δείχνουν ὅτι στὸ μέλλον τὰ Μαθηματικά, ὅπως αὐτὰ συνετέλεσαν στὴν πρόοδο τῆς Φυσικῆς, θὰ συντελέσουν ἐξίσου καὶ στὴν πρόοδο τῆς Βιολογίας, ἐνῶ ἐκ παραλλήλου, ὅπως συνέβη καὶ στὴν περίπτωση τῆς Φυσικῆς, προβλήματα ποὺ ἀνακύπτουν στὴν Βιολογία θὰ συντελέσουν στὴν ἀνακάλυψη νέων μαθηματικῶν μεθόδων καὶ ἰδεῶν.

Οἱ παραπάνω θεωρήσεις ἐπιβεβαιώνουν γιὰ πολλοστὴ φορὰ τὸν διαχρονικὸ καὶ οἰκουμενικὸ χαρακτήρα τῆς Μαθηματικῆς Ἐπιστήμης.

#### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ἡ παρούσα ὁμιλία βασίζεται στὶς Διαλέξεις-Μαθήματα ποὺ ἔλαβαν χώραν στὸ Συνέδριο τῆς *American Mathematical Society*, January 6-7, 1992, Baltimore, Maryland, U.S.A.