راه‌های کنترل متابولیسم باکتری‌ها (بخش دوم)

دکتر رضا میرنژاد (دانشیار دانشگاه)، وهاب پیرانفر (کارشناس ارشد)

همانطورکه در بخش گذشته اشاره شد، برای درک اعمال باکتری‌ها، دینامیک و درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌ها، فهمیدن نحوه کنترل متابولیسم باکتری‌ها ضروری می‌باشد. در این بخش به ادامه بحث نحوه کنترل متابولیسم در باکتری‌ها به اپرون تریپتوفان که یک اپرون آنابولیکی است، اشاره کامل می‌گردد.

قبل از اینکه وارد بحث اپرون تریپتوفان شویم بهتر است توضیحی کوتاهی درخصوص اپرون‌های آنابولیکی ارائه گردد. اپرون‌های آنابولیکی یا القاپذیر هنگامی فعال می‌شوند که سوبسترایی که باید مصرف و کاتابولیز گردد، وارد سلول شود. اپرون‌های آنابولیکی عموماً عکس اپرون کاتابولیکی (مانند اپرون لاکتوز) عمل می‌کنند؛ بدین معنی که وقتی‌که محصول نهایی بیش از حد موردنیاز در درون سلول انباشته شده، این اپرون‌ها خاموش می‌باشند و بیان ژن‌ها صورت نمی‌گیرد و تنها زمانی که میزان محصول نهایی در سلول کم یا در حد صفر باشد، روشن و ژن‌ها بیان می‌گردند.

اپرون تریپتوفان:

اپرون تریپتوفان[1] احتمالاً شناخته‌شده‌ترین اپرون آنابولیکی است، گاهی به آن اپرون trp می‌گویند که آنزیم‌های موردنیاز برای سنتز L- تریپتوفان را کد می‌کند. همانگونه که در شکل ۱ نشان داده شده است، اپرون trp شامل قسمت‌های زیر می‌باشد:

یک ناحیه ترکیبی پروموتور– اپراتور (P-O)، ناحیهٔ پیشرو[2] ۱۶۲ جفت بازی که دارای سکانس تخفیف حدت‌دهنده[3] می‌باشد (a)، پنج ژن ساختمانی (A ,B ,C ,D ,E) و یک پروموتور داخلی با تمایل کم (p_2) که امکان خوانده شدن ژن‌های ساختمانی به‌صورت تکی و به میزان کم، حتی وقتی‌که اپرون سرکوب می‌شود را فراهم می‌آورد. دو مورد غیرمعمول در اپرون تریپتوفان وجود دارد؛ یکی مرحلهٔ خوانده شدن به میزان کم است که به آن تغییرات پروموتور[4] اطلاق می‌شود و دیگری مرحلهٔ تخفیف حدت است

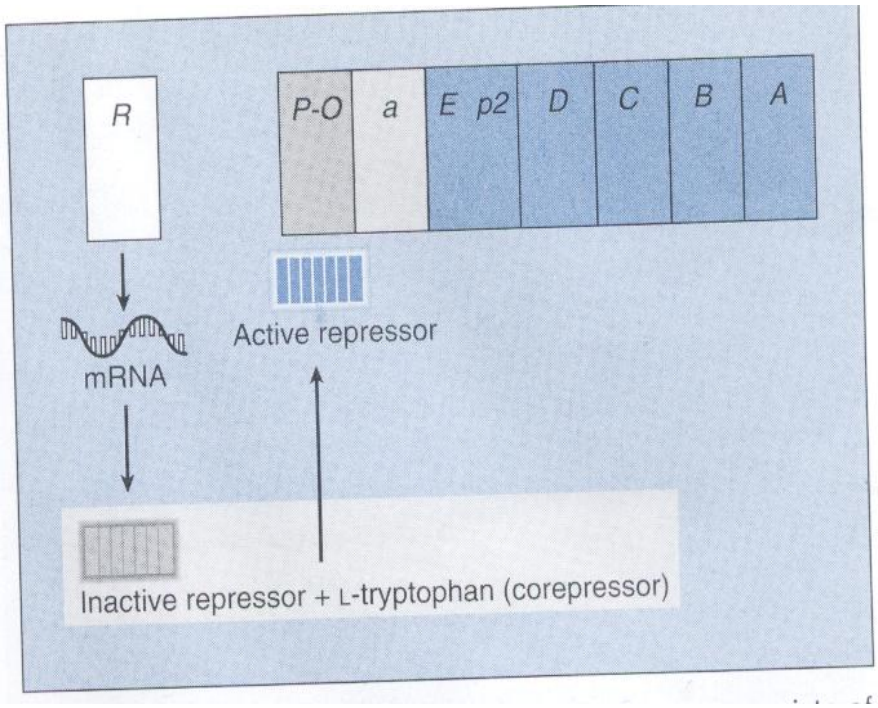
---

[1] -Tryptophan Operon
[2] -Leader
[3] -Attenuator
[4] -Promotor variation

که در ادامه توضیح داده می‌شود. همانند رپرسور lac، ژن رپرسور trp (R) در ناحیهٔ دورتری قرار گرفتـه اسـت. بـرخلاف رپرسـور lac، رپرسور trp تا زمانی که L- تریپتوفان فراوان وجود دارد، غیرفعال است. تغییـر فعالیـت رپرسـور trp و اپـرون بـه میـزان L- تریپتوفان بستگی دارد (جدول ۱).

جدول ۱: اثرات تغییرات غلظت L- تریپتوفان در فعالیت اپرون تریپتوفان

غلظت L- تریپتوفان	اثر
بالا	**مهارکننده فعال شده، لذا نسخه‌برداری و ترجمـه رخ نمی‌دهد.**
پایین	**اپرون مهار نشده، اما تعدیل گردیده است. در حـدود ۱۵درصد از پیام‌ها کامل می‌شوند.**
مقدار فوق‌العاده کم تریپتوفان	**کنترل تخفیف‌یافتـه، متوقـف شـده اسـت. حـدود ۲۵درصد پیام‌ها، کامل می‌شوند.**



شکل ۱: اپرون تریپتوفان

این اپرون حاوی یک سایت اپراتور– پروموتور ترکیبی (P-O)، ناحیهٔ پیشرو (Leader) ۱۶۲ جفت نوکلئوتیدی که دارای سـکانس تخفیـــف‌دهنده می‌باشد (a)، پنج ژن ساخـــــتمانی (A ,B ,C ,D ,E) و یک پروموتور داخلی با اثر کـم (P2) اسـت کـه بـه اپرون اجازه می‌دهد حتی وقتی اپرون مهار می‌شود مقدار کمـی از ژن‌هـای سـاختمانی را رونویسـی نمایـد. رپرسـور (R) همیشـه

غیرفعال است مگر اینکه L- تریپتوفان (کورپرسور) به آن باند شده و مانع رونویسی اپرون شود (برگرفته شده از Microbiology, T. Stuart Walker)

(۱) پاسخ به غلظت بالای L- تریپتوفان:

وقتی غلظت L- تریپتوفان در باکتری به کنتیک (Km) رپرسور trp می‌رسد، L- تریپتوفان به یک کورپرسور تبدیل می‌شود و به رپرسور باند شده و آن را فعال می‌کند. رپرسور فعال‌شده به محل ترکیبی P-O در اپرون trp متصل شده و به‌عنوان مهارکننده رقابتی با RNA پلی‌مراز وابسته به DNA عمل می‌کند، درنتیجه هیچ نسخه‌برداری یا ترجمه‌ای صورت نمی‌پذیرد.

(۲) پاسخ به غلظت پائین L- تریپتوفان:

وقتی غلظت L- تریپتوفان در باکتری کم می‌شود، کنترل تخفیف[1] آغاز می‌گردد. برخلاف سلول‌های یوکاریوتی که دارای سه RNA پلی‌مراز می‌باشند، باکتری‌ها فقط یک RNA پلی‌مراز دارند. mRNA یوکاریوت‌ها، CAPدار، پردازش شده و برای ترجمه شدن در رتیکولوم اندوپلاسمیک خشن، به سیتوپلاسم می‌روند، اما در باکتری‌ها mRNA بدون هیچ تغییر و انتقالی، همزمان با نسخه‌برداری، ترجمه می‌شود و پیام‌های mRNA، به‌صورت پیام پلی‌سیسترونی[2] (یعنی تعدادی ژن پشت سرهم قرار داشته و با هم رونویسی می‌شوند) می‌باشد. RNA پلی‌مراز باکتریایی دارای چهار زیرواحد ′¢ ~ می‌باشد که زیرواحد β به DNA متصل شده و زیرواحد δ برای شناسایی پروموتور لازم است.

RNA پلی‌مراز باکتری‌ها در دو صورت می‌تواند نسخه‌برداری را متوقف کند:

- اگر پروتئین rho به RNA تازه‌سنتزشده متصل شود یا
- یک پیام توقف، سبب تغییرشکل ساختمان لوپ و ساقه mRNA شود.

مکانیسم دوم است که سبب کنترل تخفیف حدت می‌گردد.

توجه داشته باشید که نسخه‌برداری و ترجمه به‌صورت فیزیکی به هم مربوط هستند. پپتید راهنما با ۱۴ ریشه اسیدآمینه، توسط ناحیه‌ای با ۴۲ جفت نوکلئوتید (ریشه‌های ۶۸-۲۷) کد می‌شود. در غلظت پایین L- تریپتوفان، وقتی سلول دچار کمبود L- تریپتوفان نشده است، مهارکننده فعال نخواهد شد، بنابراین RNA پلی‌مراز به محل P-O متصل شده و شروع به نسخه‌برداری می‌کند. اولین قطعه نسخه‌برداری‌شده، پپتید راهنما می‌باشد. در طول قطعه راهنما ۲ کدون متوالیtrp (سایت‌های

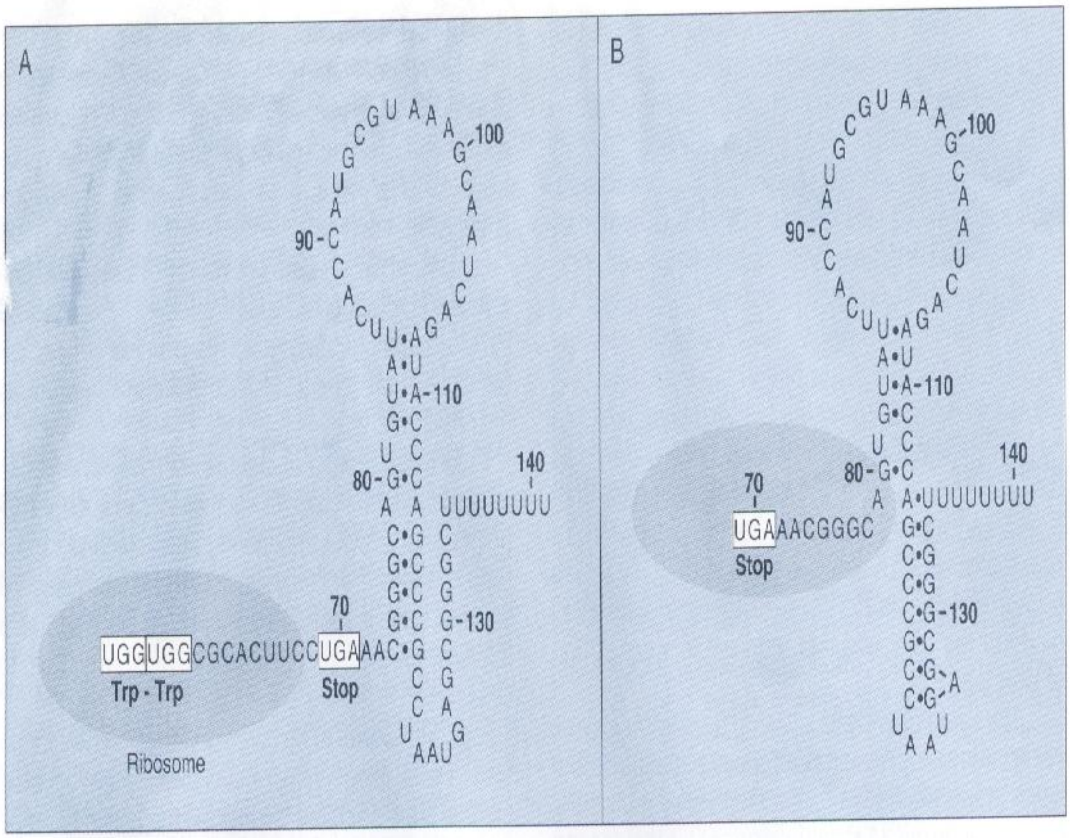
---

[1] - Attenuation
[2]-Polycistronic messages

UGG) وجود دارد. اگر L- تریپتوفان کافی برای فعال کردن tRNA تریپتوفانیل وجود داشته باشد، این ناحیه ترجمه شده و پپتید راهنما کامل می‌گردد. توقف ریبوزوم در این نقطه، این امکان را به پائین‌دست mRNA تازه‌ساخته‌شده (بین ریبوزوم و RNA پلی‌مراز) می‌دهد که یک ساختمان لوپ- ساقه تشکیل دهد که شبیه پیام خاتمهٔ rho می‌باشد. این ساختمان در شکل ۲B نشان داده شده است و تشکیل این ساختمان لوپ- ساقه سبب خاتمه نسخه‌برداری در جفت نوکلئوتید ۱۴۱ می‌گردد.

اگر باکتری دچار کمبود L- تریپتوفان شد، آن وقت تریپتوفان لازم جهت فعال کردن tRNA تریپتوفانیل برای اینکه دو کدون متوالی trp را سریع پر کند، وجود ندارد. درنتیجه، درحالی‌که هنوز نسخه‌برداری ادامه دارد، ترجمه متوقف می‌گردد. وقتی نسخه‌برداری به سری اوراسیل‌های موجود در جفت نوکلئوتید ۱۴۱ می‌رسد، علامت پایانی در بالادست وجود ندارد که پلی‌مراز را جدا کند، لذا RNA پلی‌مراز ادامه می‌دهد و ژن‌های ساختمانی را رونویسی می‌کند.

کلید کنترل تخفیف این است که نسخه‌برداری و ترجمه به هم مربوطند. هنگامی‌که ترجمه در کدون‌ها UGG متوقف می‌شود، mRNA بین ریبوزوم و RNA پلی‌مراز مشکلی ایجاد کرده و نسخه‌برداری را در جفت نوکلئوتید ۱۴۱ متوقف می‌کند. اگر غلظت L- تریپتوفان در باکتری کم باشد، به دلیل تأثیر کنترل تخفیف حدت، حدود ۱۵درصد از پیام‌هایی که شروع شده‌اند کامل و ترجمه می‌شوند، اگر باکتری فاقد L-تریپتوفان باشد، کنترل تخفیف حدت تسهیل شده و به حدود ۲۵درصد از پیام‌های شروع‌شده اجازه تکمیل و ترجمه را می‌دهد.



شکل ۲: مکانیسم فرضی کنترل تخفیف اپرون تریپتوفان

اگر L- تریپتوفان به مقدار کافی وجود داشته باشد، سریعاً دو سایت UGG پشت‌سرهم را دربرمی‌گیرد. پپتید راهنما کامل می‌شود (mRNA ساختمانی مانند شکل B را نشان می‌دهد) و نسخه‌برداری در نوکلئوتید ۱۴۱ متوقف می‌گردد. اگر میزان L- تریپتوفان کم شد، ریبوزوم در سایت UGG پشت‌سرهم متوقف شده و سبب تشکیل ساختمان ساقه- لوپ می‌گردد که در شکل A نشان داده شده است. در این حالت هیچ پیام توقفی تولید نشده و RNA پلی‌مراز تمام ناحیهٔ تضعیف‌شده را رونویسی می‌کند (برگرفته شده از Microbiology, T. Stuart Walker)