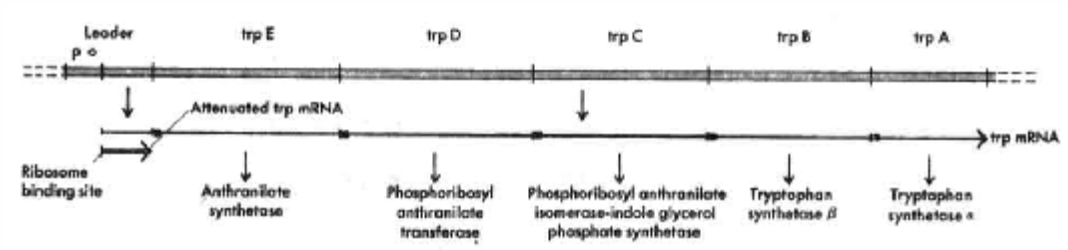
تنظیم اپرونهای بیوسنتز اسیدهای آمینه از طریق ختم سنتز $mRNA$ در ناحیه‌ای قبل از ژنهای ساختمانی صورت می‌گیرد

ابتدا تصور می‌شد که سنتز پنج آنزیم اپرون تریپتوفان (trp) بوسیله یک سدکننده تنظیم می‌شود ولی نکته مهم این است که رونویسی پنج ژن فوق تنها زمانی لازم است که مقدار تریپتوفان کم باشد (شکل **1**).

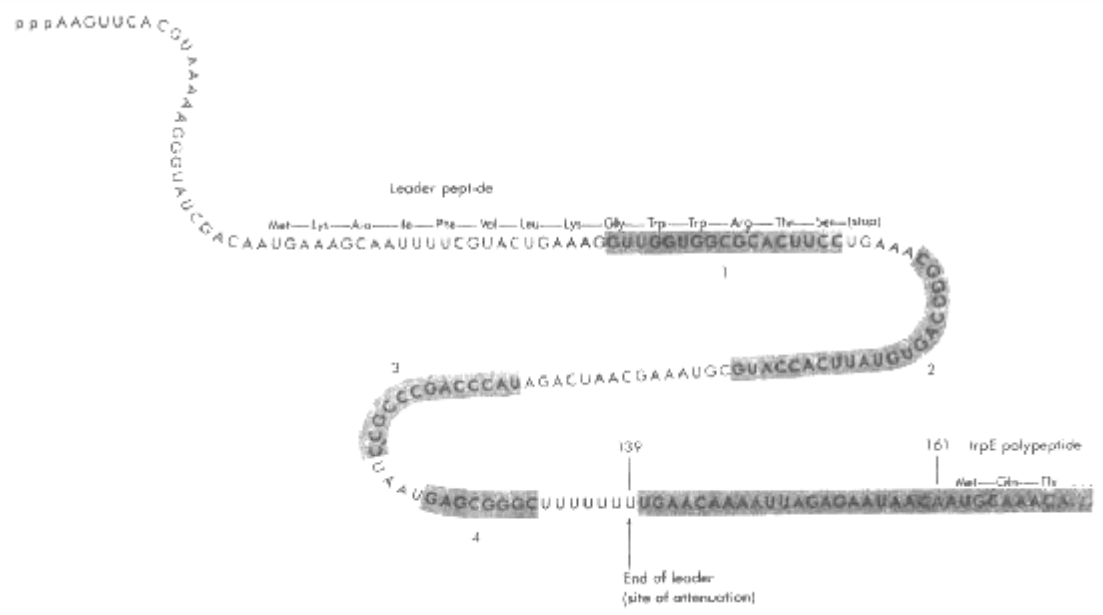


شکل**1**: اپرون تریپتوفان. در این شکل رابطه ژنهای رهبر و ساختمانی نشان داده شده است.

بنابراین تریپتوفان نه تنها بعنوان یک القا کننده، بلکه بعنوان یک مولکول کمک سدکننده عمل می‌کند. در این صورت تریپتوفان با اتصال به سدکننده مخصوص خود فعال می‌شود و در نتیجه می‌تواند به اپراتور اپرون خود متصل شده، مانع رونویسی از آن گردد. وقتی غلظت تریپتوفان کم باشد، اپراتور trp آزاد است و در نتیجه سنتز $mRNA$ از پروموتر شروع می‌شود ولی به محض آنکه سنتز یک مولکول $mRNA$ تریپتوفان شروع شد، لزوماً سنتز تا آخر اپرون پیش نمی‌رود بلکه سنتز اکثر مولکولهای $mRNA$ فوق حتی پیش از آنکه رونویسی اولین ژن trp $(trpE)$ شروع شود، متوقف می‌شود و تنها در صورتی که علامتی وجود داشته باشد که نشان دهد مقدار تریپتوفان در سلول کم است رونویسی تا اخر ادامه می‌یابد.

شبکه رشد – شبکه ملی مدارس ایران
Olympiad.roshd.ir

با بررسی توالی انتهای 5 مولکول *mRNA* اپرون تریپتوفان نشان داده شد که قبل از آنکه *RNA* پلی‌مراز به اولین کدون ژن *trpE* برخورد کند، *RNA* ای بطور 161 نوکلئوتید از پروموتر تریپتوفان ساخته می‌شود (شکل2).

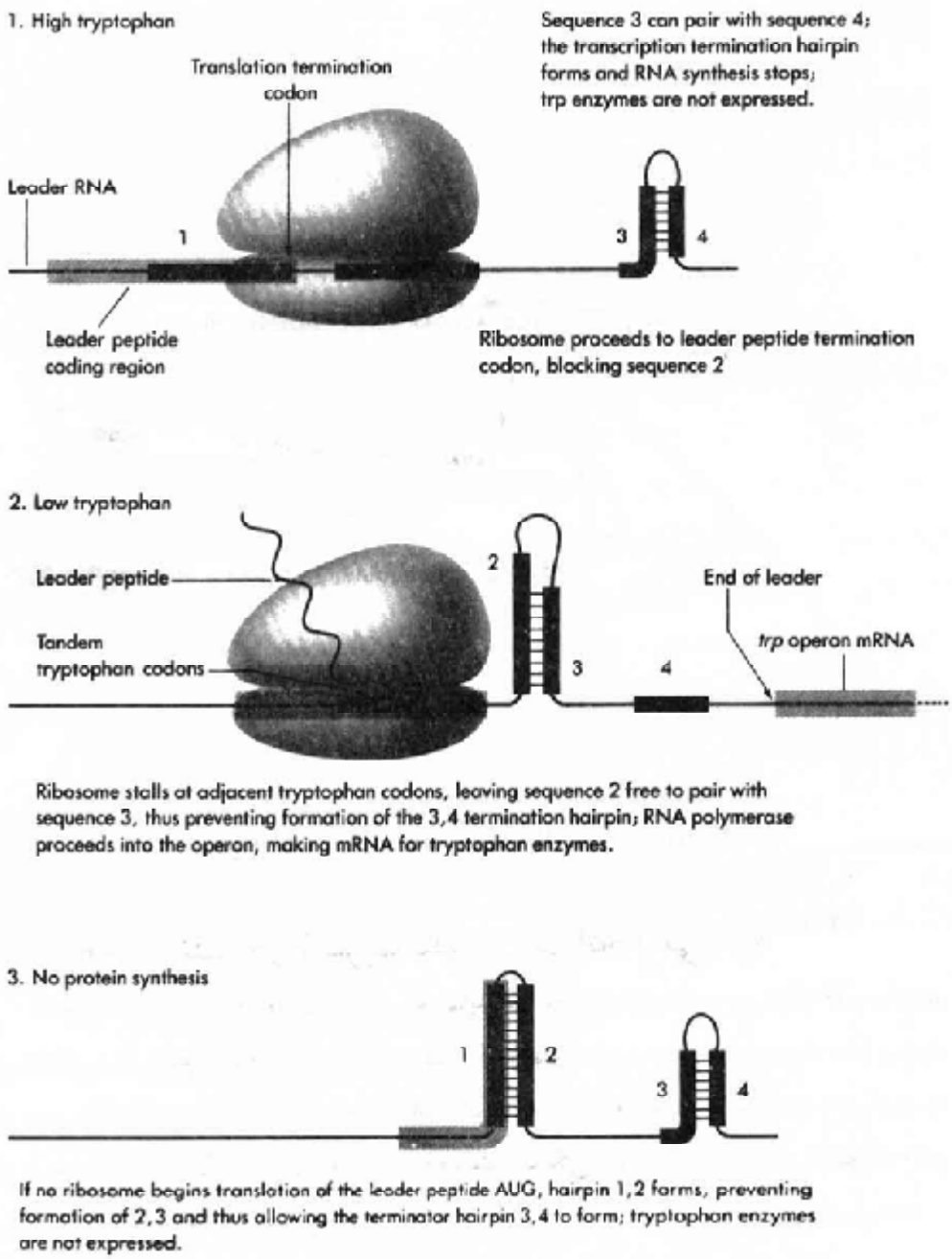


شکل2: توالی نوکلئوتیدی *RNA* رهبر اپرون *trp*

نزدیک انتهای توالی فوق و قبل از شروع ژن *trpE* علامتی برای ختم رونویسی وجود دارد که قسمتی بشکل حلقه سنجاق سری تشکیل شده است و پس از آن 8 یوریدین قرار می‌گیرد (حلقه فوق در اثر جفت شدن نواحی 3 و 4 شکل2 بوجود آمده است). در این ناحیه که بنام تضعیف کننده خوانده می‌شود، سنتز *RNA* معمولاً (و شاید همیشه) متوقف شده، *RNA* رهبری بطول 139 نوکلئوتید ساخته می‌شود. هنگامیکه غلظت سلولی تریپتوفان کم باشد توالی رهبر به سه طریق می‌تواند باعث عبور *RNA* پلیمراز از توالی تضعیف کننده شود. اول اینکه علاوه بر ساختمان سنجاق سری ختم کننده، نواحی 1 و 2 توالی رهبر نیز می‌توانند شکل سنجاق سری

شبکه رشد – شبکه ملی مدارس ایران
Olympiad.roshd.ir

دیگری بوجود آورند (شکل3).



شکل3: چگونگی ختم رونویسی در ناحیه تضعیف کننده اپرون *trp*. تنظیم این اپرون از طریق میزان در دسترس بودن تریپتوفان انجام می‌شود.

شبکه رشد – شبکه ملی مدارس ایران
Olympiad.roshd.ir

ثانیاً ناحیه 2 و 3 که مکمل هم هستند نیز می‌توانند حلقه دیگری بوجود آورند که مانع ایجاد حلقه خـتم کننده 3 و 4 شود. ثالثاً *RNA* رهبر، پپتید رهبر کوتاهی بطول 14 اسـید امینـه ایجـاد مـی‌کنـد کـه دارای دو تریپتوفان متوالی است. با بررسی پپتیدهای رهبر اپرونهای دیگر، اهمیـت ایـن دو تریپتوفـان مـشخص گردیـد (جدول).

جدول: پپتیدهای رهبر اپرونهایی که بوسیله تضعیف کننده کنترل می‌شوند و حاوی ژنهای مربوط به بیوسنتز اسیدهای آمینه هستند.

Operon	Amino Acid Sequence of Leader Peptides
Tryptophan	Met Lys Ala Ile Phe Val Leu Lys Gly Trp Trp Arg Thr Ser
Threonine	Met Lys Arg Ile Ser Thr Thr Ile Thr Thr Thr Ile Thr Ile Thr Thr Gly Asn Gly Ala Gly
Histidine	Met Thr Arg Val Gln Phe Lys His His His His His His His Pro Asp
Isoleucine-valine GEDA	Met Thr Ala Leu Leu Arg Val Ile Ser Leu Val Val Ile Ser Val Val Val Ile Ile Ile . . . . . . Pro Pro Cys Gly Ala Ala Leu Gly Arg Gly Lys Ala
Leucine	Met Ser His Ile Val Arg Phe Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asn Ala Phe Ile Val Arg Gly Arg Pro . . . . . . Val Gly Gly Ile Gln His
Phenylalanine	Met Lys His Ile Pro Phe Phe Phe Ala Phe Phe Phe Thr Phe Pro
Isoleucine-valine B	Met Thr Thr Ser Met Leu Asn Ala Lys Leu Leu Pro Thr Ala Pro Ser Ala Ala Val Val Val . . . . . . Val Arg Val Val Val Val Val Gly Asn Ala Pro

*The biosynthesis of isoleucine and valine is complex: The genes are encoded in several operons, and the pathway to leucine synthesis is a branch of the valine pathway. Thus, isoleucine, valine, and leucine are all involved in attenuation of the isoleucine-valine operons. (After C. Bauer, J. Carey, L. Kasper, S. Lynn, D. Waechter, and J. Gardner in *Gene Function in Prokaryotes*, Cold Spring Harbor, 1983, p. 68, with permission.)

* بیوسنتز ایزولوسین و والین پیچیده است. ژنهایی که بوسیله اپرونهای مختلف کد می‌شوند. مسیر سنتز لوسین شاخه‌ای از مسیر والین است بنابراین ایزولوسین، والین و لوسین هر سه تحت کنترل اثر تضعیف کننده ایزولوسین – والین قرار دارند.

بعنوان مثال پپتید رهبر اپرون‌لوسین دارای چهار لوسین و پپتید رهبـر اپـرون هیـستیدین واجـد هفـت هیستیدین متوالی می‌باشند.

عمل کدونهای اسیدهای آمینه فوق، توقف ریبوزوم در حال ترجمه پپتید رهبر است. بنـابراین هنگامیکـه تریپتوفان در محیط بسیار ناچیز باشد، *tRNA*های تریپتوفان دار کمی در دسترس است و در نتیجه ریبـوزوم در

Olympiad.roshd.ir

شبکه رشد – شبکه ملی مدارس ایران

ناحیه کدونهای تریپتوفان متوقف می‌شود. در ایـن صـورت *RNA* اطـراف کـدونهای *tRNA* نمـی‌توانـد شـکل سنجاق‌سری فوق را بوجود آورد.شکل3 عواقب عدم تشکیل شکل سـنجاق سـری مزبـور را نـشان مـی دهـد. ریبوزومی که در کدون تریپتوفان متوقف شده است، بنحوی قرار می‌گیرد که ناحیه 2 و 3 بتوانند جفت شوند و در نتیجه حلقه ختم 3 و 4 تشکیل نخواهد شد و *RNA* پلیمراز از توالی تضعیف کننده به سمت انتهای اپرون پـیش خواهد رفت و بدین وسیله آنزیمهای اپرون سنتز خواهند شد. حال چنانچه تریپتوفان وجـود داشـته باشـد (در نتیجه *tRNA*های شارژ شده تریپتوفان به اندازه کافی وجود داشته باشند)، هنگام عبـور ریبـوزوم از کـدونهای تریپتوفان، ناحیه 2 پوشـانده مـی‌شـود، بنـابراین حلقـه خـتم‌کننـده 3 و 4 بوجـود مـی‌آیـد و رونویـسی در انتهای *RNA* رهبر متوقف می‌گردد. احتمال دیگر اینست که ترجمه قبل از کدونهای تریپتوفان ختم شود (بـدلیل کمبود بعضی از اسیدهای آمینه دیگر) و یا نتواند شروع شود، در این صورت توالی‌های 1 و 2 مـی‌تواننـد جفـت شوند و باز هم ساختمان حلقوی ختم کننده، مجدداً تشکیل و اپرون خاموش می‌شود. تصور براینست کـه پپتیـد رهبر تنها طی سنتز و برای قراردادن ریبوزوم لازم است و بلافاصله بوسیله پروتئازهای سلولی تخریب می‌گردد.

بنظر می‌رسد وجود همزمان دو سیستم تنظیم یعنی سدکنندگی و تضعیف (با توجه به مقـدار تریپتوفـان درون سلولی) باعث تنظیم دقیق و ایجاد پاسخ دومرحله‌ای نسبت به فقر تدریجی تریپتوفان مـی‌شـود. پاسـخ اولیه ممانعت از اتصال سدکننده است و در صورت فقر بیشتر و بکارگیری روش تضعیف، اپرون روشن مـی‌شـود. در مورد اپرونهای اسیدهای آمینه دیگر مانند *his* و *Leu* سدکننده وجود ندارد و تنها کنترل از طریـق تـضعیف صورت می‌گیرد.

شبکه رشد – شبکه ملی مدارس ایران
Olympiad.roshd.ir