

الفصل الحادي عشر

تنظيم التعبير الجيني في مميزة النواه

عندما اكتشف جاكوب ومونود Jacob and Monod نظام الأوبرون لتنظيم التعبير الجيني في بكتريا القولون عام ١٩٦٠ اتجهت الأنظار الى محاولة إكتشاف نظام مقابل لتنظيم التعبير الجيني في مميزة النواه. وعلى الرغم من أن بعض سمات تنظيم التعبير الجيني في أوبرون اللاكتوز يمكن أن تكون موجودة في مميزة النواه الا انه من الواضح أن خلايا مميزة النواه قد كونت نظام أكثر تعقيدا لتنظيم التعبير الجيني.

ومعروف أنه في مميزة النواه متعددة الخلايا يمثل تنظيم التعبير المتغاير Differential Regulation لب التمايز الخلوي والوظيفي. إن السؤال الاساسى هو كيف يتمكن الكائن من تفعيل التعبير الجيني لمجموعة معينة من الجينات في نوع معين من الخلايا في حين يعطي الأمر لمجموعة أخرى من الجينات لكي تنشط في التعبير الجيني في نوع اخر من الخلايا. ففي حين نجد أن مجموعة من الجينات تنشط في أنسجة أو خلايا معينة فمثلا نجد أن هناك مجموعة من الجينات التي تنشط في التعبير في الخلايا العصبية الا انها تكون مثبطة (ساكنة) في خلايا البنكرياس التي ينشط بها مجموعة مختلفة تماما من الجينات ونفس

لشيء يحدث في خلايا الدم وهكذا. يطلق على التخصص بين الخلايا المختلفة لتنظيم المكانية Spatial Regulation أو "جين في المكان". gene-in-site. ومن جهة أخرى نجد أن هناك مجموعة من الجينات يتم تنظيمها حسب مراحل نمو وتمايز الكائن من مرحلة الخلية الزيجوتية الى مرحلة النضج ويطلق على هذا النوع من التنظيم اسم التنظيم الزمني Temporal أو "gene- in- time".

ومن ناحية أخرى تبين أن هناك جينات يتم تنظيم تعبيرها ببعض لإشارات البيولوجية مثل الهرمونات أو نتيجة لمحفزات بيئية مثل الحرارة والضوء وسوف نتعرض ذلك بالتفصيل فيما بعد.

وهناك عوامل كثيرة تساعد على فهم الطبيعة المعقدة لتنظيم التعبير لجيني في مميزة النواه عنها في غير مميزة النواه: تحتوي خلايا مميزة النواه على مقادير أكبر بكثير من المعلومات الوراثية عن تلك الموجودة في مميزة النواه كما أن د ن أ يكون مرتبط بالهستونات وغيرها من البروتينات في صورة معقدات لتكوين الكروماتين، ويعتبر تركيب الكروماتين ، سواء المفتوح (غير المتحلزن) و الذي يكون معرضا للنسخ أو في الصورة المقفولة (متحلزن) و الذي يكون غير قابل للنسخ، من العوامل الهامة في تنظيم تعبير الجين.

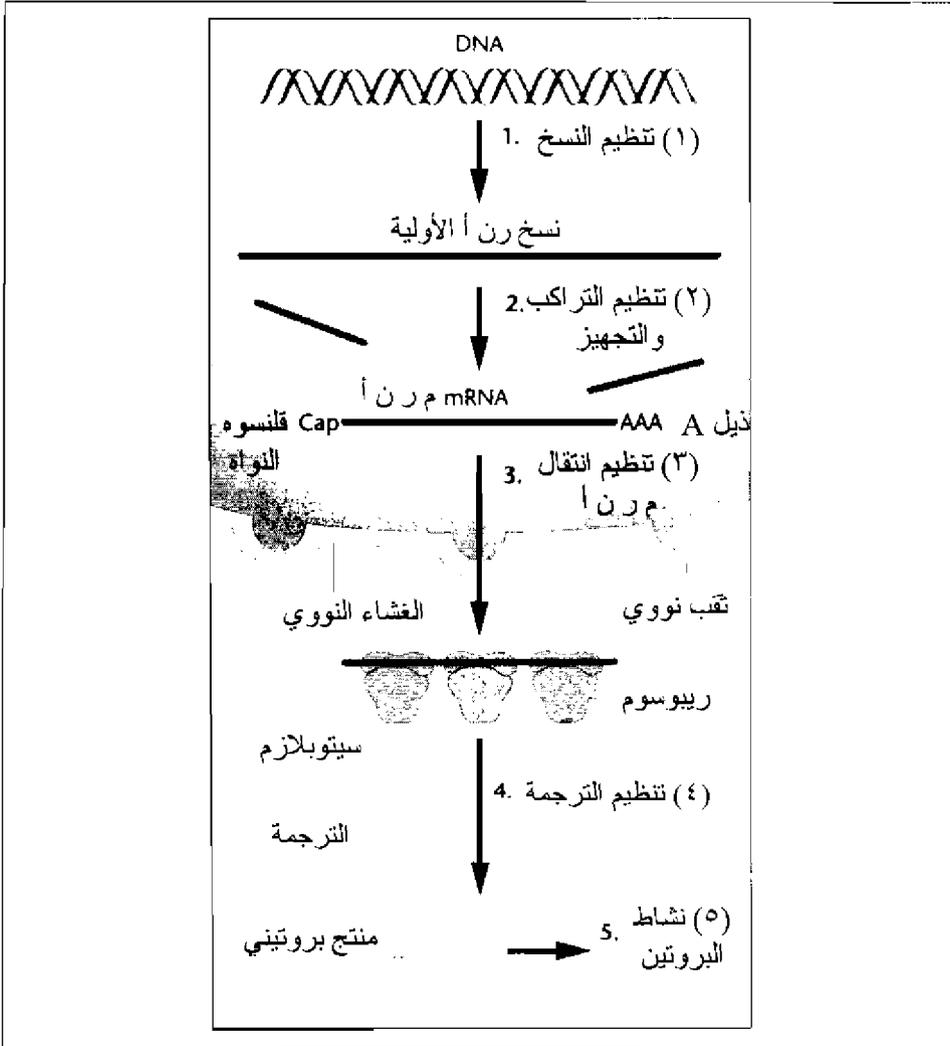
حيث أنه في مميزة النواه تكون عملية النسخ منفصلة في المكان و الزمان عن الترجمة بحيث يحدث النسخ في النواه في حين تتم الترجمة في مرحلة لاحقة في السيتوبلازم و بذلك فإنه يتحتم على م.ر.ن.أ. أن ينتقل من النواه الى السيتوبلازم لكي يستخدم كقالب لبناء البروتين.

يتم تجهيز نسخ رن أو تقايل حجمها (طولها) قبل نقلها الى السيتوبلازم.

يتميز م.ر.ن.أ. في مميزة النواه بأنه أطول بكثير في فترة منتصف العمر ($t_{1/2}$) عن نظيرة في غير مميزة النواه. بحيث اذا حدث قفل لعملية النسخ في غير مميزة النواه فإن م.ر.ن.أ. يتحلل في دقائق قليلة وتتوقف الترجمة بينما لا يحدث ذلك عادة في مميزة النواه.

تتميز معظم الكائنات مميزة النواه الراقية بنوعيات خلايا متميزة. والتي تستخدم مجموعات مختلفة من الجينات المتداخلة Overlapping لتكوين بروتينات مختلفة بالرغم من أن كل خلية تحتوى على المجموعة الكاملة من الجينات.

وكنتيجة لهذه العوامل، فإن التعبير الجيني في مميزة النواه يمكن أن يتم التحكم فيه وتنظمة بطرق عديدة وفي مراحل مختلفة (الشكل ١١-١) والتي تشمل التنظيم أثناء: (١) النسخ (مثل مل يحدث في غير مميزة النواه)، (٢) تجهيز وتراكب Splicing لنسخة م.ر.ن.أ. الأولية والذي يشار الية بتنظيم ما بعد النسخ Post Transcriptional لكي يصبح في الصورة الفعالة، (٣) انتقال م ر ن أ من النواه الى السيتوبلازم ، (٤) الترجمة (أى اختيار أى من م ر ن أ ستم ترجمته) ، (٥) تعديل البروتين المترجم لكي يصبح في الصورة الفعالة وظيفيا.



الشكل (1-11): المستويات المحتملة للتنظيم أثناء مراحل التعبير الجيني

وقبل ان نتطرق الى دور كل من هذه العوامل في تنظيم التعبير الجيني يجدر بنا أن نشرح ببعض التفصيل مفهوم كل من التنظيم المكاني Spatial

والزمني Temporal لتعبير الجين نظرا للدور الهام لذى يلعبه كل منهما فى تمايز ونمو خلايا الكائنات ميرة النواة.

أولاً: التنظيم المكاني (Gene-in-Site): Spatial Regulation:

تعطى جينات التيوبولين Tubulin فى نبات الأرابيدوبسيس Arabidopsis مثالا واضحا للتنظيم المكاني حيث تمثل بروتينات التيوبولين الوحدات البنائية للأنايب الدقيقة (الخيوط) Microtubules فى الخلية. ويوجد نوعان رئيسيان من هذه البروتينات α ، β وتتدخل هذه البروتينات فى تكوين الشعيرات Cilia والأسواط Flagella كما أنها توجد فى كثير من الأماكن داخل الخلايا فى السيتوبلازم وحول الغلاف النووى وفى أماكن متخصصة تسمى مراكز تنظيم الميكروتيوبوليز (MOC) وتلعب هذه البروتينات دورا هاما فى حركة الخلايا حيث تقوم الأسواط والأهداب بالانقباض والانبساط لمساعدة الخلية على التحرك من مكان الى اخر. وفى داخل الخلايا تكون هذه الخيوط مسئولة عن حركة الكروموسومات أثناء الانقسام الميتوزي.

ويشفر لكل من α و β تيوبولين مجموعات محددة من الجينات تختص كل مجموعة بأحد هذين النوعين. فمثلا فى نبات Arabidopsis يوجد ستة جينات α و ٩ جينات β تيوبولين وعند عزل بعض هذه الجينات ومتابعة تعبيرها وجد ان كل جين يتم تعبيره بطراز مكاني Spatial نوعي.

فقد وجد مثلا أن الجين TUA1 والذي يشفر لنوع مختلف من α تيوبولين يتم تعبيرة تفضيلا فى حبوب اللقاح (الشكل ١١-٢) كما يحدث بعض التعبير أيضا فى المتك ولكن لا يحدث أي تعبير بالمرة فى الأوراق أوالسيقان أو الجذور. وعلى العكس من ذلك ، وجد أن TUB1 يتم تعبيرة فقط فى أجزاء من

الجدور التي تلي مباشرة القمة النامية للجزر. ومن جهة أخرى وجد ان جين TUB8 يتم تعبيره في الحزم الوعائية للنبات فقط. وتدل هذه الاختلافات في التعبير الجيني على تنظيم مكاني نوعي في التعبير الجيني في الأنسجة المختلفة حسب احتياج النبات.

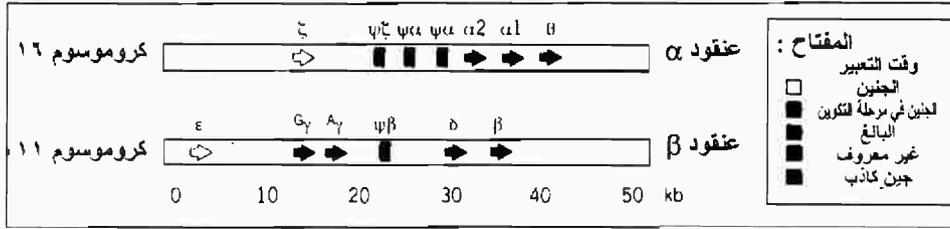


الشكل (١١-٢): أزهار نبات الارابيدوس تم صبغها لتحديد مكان تعبير جين Gus المرتبط ببروموتور خاص بجين TUAI الفاتيوبيولين حيث إقتصرت التعبير على المتك فقط مما يؤكد مفهوم gene-in-site

ثانياً: التنظيم الزمني (gene-in-time) Temporal Regulation:

تعتبر مجموعة جينات الهيموجلوبين أفضل مثال للتنظيم الزمني للتعبير الجيني. ويتكون بروتين الجلوبيين من أربعة سلاسل بيتيدية، اثنتان منها من نوع سلاسل α واثنتان منها من النوع β . وفي الجينوم البشري يوجد مجموعة من الجينات المتعددة لكل من β و α جلوبيين موزعة على النحو التالي:

توجد جينات α جلوبيين على الكروموسوم رقم ١٦ ومكونة من ٢٨ كيلو قاعدة في حين تقع جينات β جلوبيين على الكروموسوم رقم ١١ ومكونة من ٤٥ كيلو قاعدة (الشكل ١١-٣) ووجد أن الجينات المكونة لكل عنقود Cluster عبارة عن تكرارات لجين جلوبيين أصلي Ancestral بحيث تكون عائلة صغيرة من الجينات المتعددة Multigene Family. وعلى مدار مراحل التطور انفصلت وتباعدت هذه المجموعة من الجينات عن بعضها نتيجة لحدوث طفرات عشوائية في كل منها بحيث أصبح كل منها حالياً يشفر لسلسلة مختلفة قليلاً. وفي بعض من هذه الجينات المتكررة، أدى حدوث طفرات تحريك الاطار Frame Shift أو طفرات إنهاء الترجمة Chain Termination الى انعدام قدرتها على تكوين سلاسل ببتيدية. ويطلق على مثل هذه المجموعة الأخيرة من الجينات "الجينات الكاذبة Pseudogenes" ويرمز لها في الشكل أعلاه بالرمز (ψ).



الشكل (١١-٣): تأكيد مفهوم تنظيم التعبير الجيني المرتبط بمراحل التمايز gene-in-time في جينات β جلوبيين البشرية.

ومن الخصائص الهامة لكل من مجموعتي جينات α و β أن تعبيرها يتم على مراحل زمنية مختلفة حسب تكوين ونمو الفرد بحيث يقتصر تنشيط التعبير الجيني لمجموعة الجينات في أحد الجوانب (الأيسر) على مرحلة الجنين Embryo في حين يتم تعبير الجينات التي تقع في المنطقة الوسطى للترتيب في مرحلة نمو الجنين Fetus أما الجينات الواقعة على الجانب الآخر (الأيمن) فإن

تعبيرها يبدأ فقط بعد الميلاد Post-Natal. ويبدو أن هذا التنشيط المتتابع للجينات من جانب إلى آخر في المجموعة مرتبط بالحاجة إلى إنتاج أنواع مختلفة قليلاً عن الهيموجلوبين أثناء أطوار النمو والتمايز حيث يحتاج الجنين Embryo والجنين النامي Fetus والطفل الوليد إلى متطلبات اكسوجينية مختلفة حسب اختلاف النمو في الأجهزة الدورية لكل منها وحسب اختلاف البيئة التي يتكون وينمو فيها كل منها. ويبدو أن اختلاف التوقيات الزمنية لتنظيم بدء تنشيط تعبير جينات الجلوبيين عبارة عن موازنة وتكيف مع الظروف المتغيرة التي تحدث في هذه المراحل المختلفة.

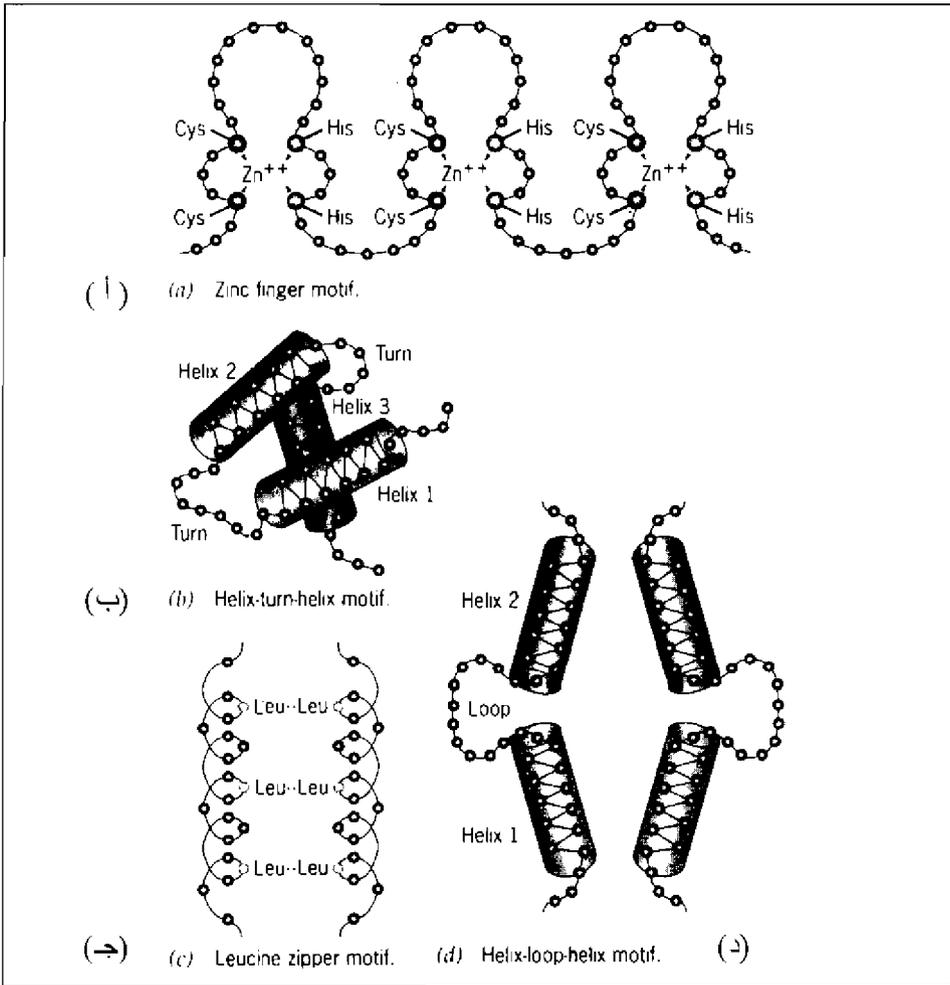
عوامل النسخ: Transcription Factors (T.F):

على العكس من البكتريا والتي يحتاج فيها البروموتور (المستبديء) إلى أعداد قليلة نسبياً من البروتينات لتنظيم النسخ (سواء بروتينات مثبطة Repressors أو منشطة Activators) نجد أنه في مميزات النواه تكون هناك حاجة ماسة إلى اشتراك عدد أكبر من البروتينات التنظيمية التي تؤدي دوراً متناسقاً في تنظيم عملية النسخ. كما أن عملية التنظيم هذه تكون أكثر تعقيداً نظراً لأن الجينات تكون موجودة داخل النواة. ولكي تشارك هذه الجينات في عملية النسخ فلا بد أن يتم إرسال إشارات بيئية (مثل الضوء أو الحرارة) أو بيولوجية (الهرمونات) من خارج الخلية لتمر من الغشاء البلازمي إلى السيتوبلازم ومنه إلى الغلاف النووي ثم إلى النواه لتصل في النهاية إلى الكروموسومات أي أن خلايا مميزة النواة تحتاج إلى نظم إشارية Signals داخلية للتحكم في نسخ د ن أ. كما أن هناك مشكلة أخرى وهي أن معظم مميزات النواة متعددة الخلايا مما يحتم على الإشارات البيئية أن تمر من خلال طبقات من الخلايا حتى يكون

لها تأثير على عملية نسخ الجينات في نسيج معين . وعلى ذلك فإنه لا بد من وجود نظم اتصالات بين الخلايا وبعضها ليتم تنظيم التعبير الجيني.

وكما يحدث في غير مميزة النواة، فإن تنظيم النسخ في مميزة النواة يشتمل على تفاعل بين بروتينات نوعية وبين د ن أ، وترتبط بروتينات تنظيمية موجبة أو سالبة مع نتابعات نوعية من د ن أ (في البروموتور Promotor والمحفز Enhancer والمسكت Silencer) كما سيأتي ذكرها فيما بعد، مما يؤدي الى تثبيط أو تحفيز النسخ. ويطلق على هذه المجموعة من البروتينات المتخصصة اسم عوامل النسخ Transcription Factors (TF) وتتميز هذه البروتينات باحتوائها على نطاقين كيمائيين هامين على الأفل وهما نطاق الارتباط مع د ن أ ونطاق تنشيط النسخ وقد تحتل هذه النطاقات اجزاء مختلفه من جزئ البروتين أو قد تكون متداخلة المواقع. ويبدو أن هناك تفاعلا فيزيائيا يحدث بين عوامل النسخ. فقد يتلامس أحد عوامل النسخ المرتبط بالمحفز أو مع تلك المرتبطة بالبروموتور ومن خلال هذه الاتصالات والتفاعل بينها فإن نطاق تنشيط النسخ في TF يؤدي إلى إحداث حدوث تغيرات في الأشكال التركيبية للبروتينات المتجمعة ممهدة الطريق لإنزيم بلمرة ر ن أ RNA Polymerase لبدء النسخ. وتحتوى كثير من عوامل النسخ على خصائص تركيبية Structural Motifs مميزة والتي تنتج من الارتباط بين الاحماض الأمينية المكونة لسلاسل متعددة الببتيد. وأحد هذه التركيبات هو أصابع الزنك Zink Fingers وهو عبارة عن عروة مكونة من سلسلة ببتييد قصيرة والتي تتكون عندما يرتبط حامضين من السستين في جزء وحامضين من الهستيدين في جزء قريب مع أيون من الزنك ، مما يؤدي الى بروز جزء ببتيدي بين زوجي

الأحماض الامينية مما يعطى شكل الأصبع (الشكل ١١-٤-أ) وقد تبين من تحليلات الطفرات أن هذه الأصابع تلعب دورا هاما في الارتباط مع د ن أ.



الشكل (١١-٤): طرز التركيبات المختلفة في الأنواع المختلفة من عوامل النسخ

- أ - طراز إصبع الزنك في عامل النسخ SPI في الثدييات.
- ب- حلزون - لفة - حلزون.
- ج- سوستة الليوسين.
- د - حلزون - عروة - حلزون.

ويوجد تركيب آخر في كثير من عوامل النسخ ويطلق عليه (حلزون - لفه - حلزون) helix-turn-helix ، والمكون من ثلاث حلزونات قصيرة من الأحماض الأمينية مفصولة عن بعضها بلفات (الشكل ١١-٤-ب). وقد بينت التحليلات الوراثة والبيوكيماوية أن القطعة الحلزونية الأقرب للنهاية الكربوكسيلية تكون مسئولة عن الارتباط بجزئ د ن أ بينما تدخل الحلزونات الأخرى في تكوين ثنائيات بروتينية.

كما يوجد تركيب ثالث يسمى "سوسته الليوسين" Leucine Zipper ويتكون من سلسلة من الأحماض الأمينية بحيث يكون كل حامض سابع في السلسلة هو الليوسين (الشكل ١١-٤-ج) ويسمح هذه التركيب بتكوين ثنائيات Dimmers من خلال التفاعل بين جزيئات الليوسين في كل من مناطق السوسته. وتكون تتابعات السوسته في العادة مجاوره لمجموعة من الأحماض الأمينية الموجبة الشحنة. وعندما تتفاعل سوستتان ، فإن هذه المناطق المشحونة تبرز للخارج في اتجاهين متضادتين مكونه سطحاً يمكنه الارتباط بجزئ د.ن.أ سالب الشحنة.

والتركيب الرابع الموجود في بعض عوامل النسخ يسمى (حلزون - عروة - حلزون helix- loop- helix) ويتكون من منطقتين حلزونيتين من الأحماض الأمينية يفصلها عروة غير حلزونية (الشكل ١١-٤-د) وتسمح مناطقه الحلزونية بتكوين الثنائيات بين سلسلتى متعدد الببتيد وقد يتواجد هذا التركيب بالقرب من سلسلة من الأحماض الأمينية موجبة الشحنة وعندما تتكون الثنائيات Dimmers فإن هذه الأحماض الأمينية يمكنها الارتباط بجزئ د.ن.أ سالب الشحنة.

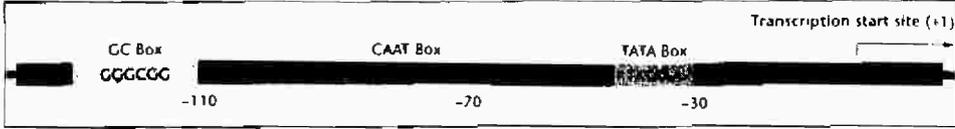
البروموتور والمحفز Promoter and Enhancer:

وهما عبارة عن مناطق تتابعات من د.ن.أ. Cis-Acting وليس لها منتج إلا أننا نعرف أن بدء النسخ يتم على البروموتور الخاص بجين معين والذي يتم التعرف عليه بإنزيم بلمرة ر.ن.أ. RNA Polymerase II. إلا أنه لكي يتم البدء بدقة لعملية النسخ من منطقة البروموتور فإن الأمر يحتاج إلى عدد من البروتينات (عوامل النسخ) كما سبق القول. ويوجد نوعان من عوامل النسخ. فتلك التي ترتبط بتتابعات البروموتور تسمى عوامل النسخ الأساسية Basal Transcription Factors في حين تلك التي ترتبط بالمحفز يطلق عليها عوامل النسخ الخاصة Special Transcription Factors. وبينما نجد أن نشاط البروموتور يؤدي إلى البدء الصحيح لعملية النسخ Initiation of Transcription نجد أن نشاط المحفز يؤدي إلى زيادة معدلات النسخ Maximization of Rate of Transcription.

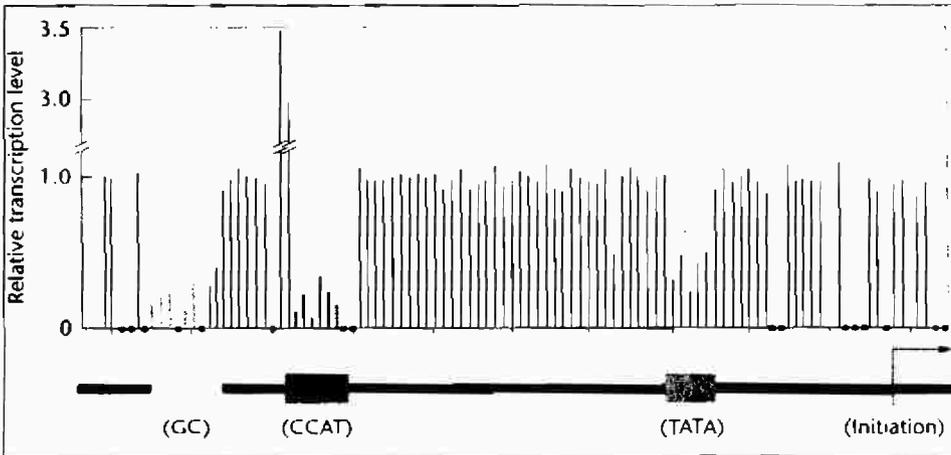
البروموتور Promotor:

يوجد البروموتور في منطقة قريبة ومجاورة قبل الجين Upstream الذي يقوم بتنظيم نسخة. ويتكون البروموتور من تتابعات د.ن.أ. تقع عادة على بعد حوالي ١٠٠ زوج من القواعد قبل الجين 5'-Upstream (الشكل ١١-٥) وتحتوي المنطقة الرئيسية للبروموتور على تتابع يسمى صندوق TATA تقع على بعد ٢٥-٣٠ زوج من القواعد قبل نقطة بدء النسخ ويرمز لها (- to -25) وتتكون من ٨ أزواج من القواعد المحفوظة Consensus مكونة من أزواج من A=T فقط. وتكون محاطة غالباً من الجانبين بمناطق غنية في G=C. وقد تأكدت أهمية صندوق TATA بتحليلات الطفرات (الشكل ١١-٦) حيث تبين أن

حدوث طفرات داخل تتابع هذا الصندوق يؤدي إلى خفض شديد في معدل النسخ بينما لا يتأثر النسخ في المناطق الأخرى المجاورة بالرغم من حدوث طفرات بها.



الشكل (١١-٥): يشتمل البروموتور عند النهاية 5' لجينات مميزة النواة على تتابعات متخصصة في عملية النسخ: صندوق TATA (-30) وصندوق CAAT (-70) وصندوق GC (-110)



الشكل (١١-٦): ملخص لتأثير طفرات القاعدة الواحدة في منطقة البروموتور على معدل النسخ في جين β جلوبيين ، يمثل كل خط رأسى مستوى النسخ الناتج بعد طفرة في نيوكلييدة واحدة (منسوبة للطراز الوحشى) في تجارب منفصلة . تمثل النقط مواقع النيوكلييدات التى لم يحدث بها طفرات ويلاحظ أن مناطق الصناديق GC و CCAT و TATA هي أكثر المناطق التى تؤثر فيها الطفرات على مستوى النسخ

ويرجع هذا الانخفاض في معدل النسخ نتيجة لفقد القدرة على الارتباط بعوامل النسخ (TF) المسؤولة عن تحفيز النسخ. وعلى مسافة أبعد على يسار

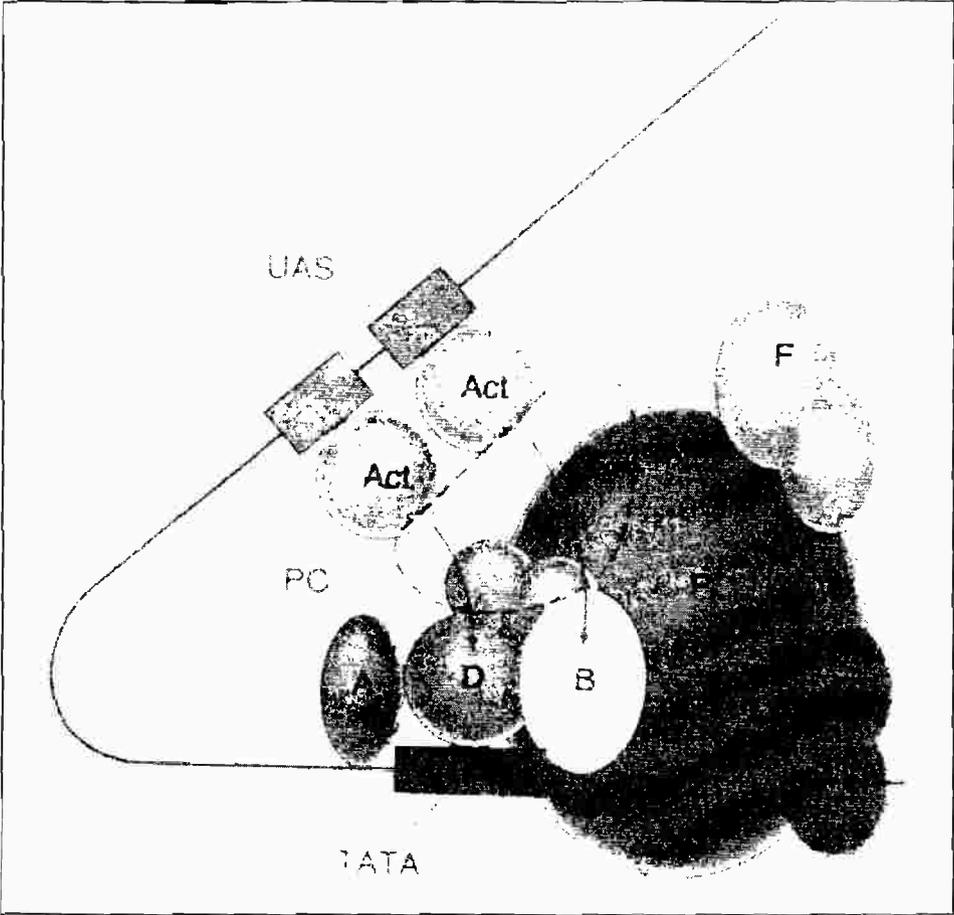
هذا الصندوق يوجد تتابعين آخرين مهمين لعملية بدء النسخ. ويسمى احدهما صندوق CAAT وتتابعة المحفوظ هو CCAAT ويمثل بالمنطقة (٧٠-) إلى (٨٠-) وتؤدى الطفرات فى هذا الصندوق ايضا إلى خفض كبير فى معدل النسخ أما الصندوق الاخر والذى يقع على بعد -١١٠ قاعدة فيسمى صندوق GC. وتتابعة المحفوظ هو GGGCGG وقد تأكدت أهميته ايضا بتحليل الطفرات التى يؤدى حدوثها داخله إلى خفض شديد فى معدل النسخ كما فى الشكل أعلاه.

المحفز Enhancer:

بالاضافة إلى منطقة البروموتور نجد أن النسخ فى معظم الخلايا مميزة انثوية يتأثر بمنطقة اضافية من تتابعات دن.أ تسمى المحفز، والذى يؤدى نشاطه إلى زيادة كبيرة فى معدل النسخ.

وهناك بعض الامثلة على الاختلاف فى موقع المحفز، ففي جينات السلسلة المناعية الثقيلة يقع المحفز داخل الجين نفسه فى انثرون يقع بين اكسونين. ومن جهة اخرى، وجد أن المحفزات الخاصة بجينات β -Globin فى الانسان تقع بعد نقطة بدء النسخ Downstream. ولكن كيف يتسنى للمحفز أن يلعب دور فى عملية النسخ فى حين أنه قد يقع على بعد الاف القواعد من البروموتور ومن نقطة بدء النسخ. تبين أن ذلك يتم عندما ترتبط مجموعة عوامل النسخ الخاصة مع تتابعات المحفز حيث يؤدى ذلك إلى تغيير فى شكل الكروماتين Configuration بحيث يحدث ثنى لجزئ دن.أ ويتكون قوس Loop بحيث تصبح منطقة البروموتور والمحفز فى موقعين متواجهين مما يسهل معه التفاعل بين عوامل النسخ الموجودة عليهما لتنشيط عملية النسخ كما فى الشكل (١١-٧) الذى يبين التفاعل المتناسق بين عوامل النسخ وارتباطها بكل

من البروموتور والمحفز لتكوين معقد بدء النسخ (PIC) Preinitiation Complex (PIC) لكي يبدأ انزيم بلمرة ر.ن.أ في عملية النسخ، والجدول التالي يعطى مقارنة بين البروموتور والمحفز.



الشكل (٧-١١): (PIC) حيث يسمح إنحاء جزئى دن أ بتفاعل البروتينات المنشطة (Act) الموجودة على المحفز مع عوامل النسخ الموجودة على البروموتور مما يؤدي إلى ارتفاع معدل النسخ

الجدول (١): مقارنة بين البرومونور والمحفز

المحفز	البرومونور
قد يقع على بعد آلاف أزواج القواعد من نقطة بدء النسخ.	١- يقع في منطقة قريبة مجاورة لنقطة بدء النسخ
يمكن أن يعمل في الاتجاه الامامي Forward أو الاتجاه المنقلب Inverted	٢- يعمل فقط في الاتجاه الامامي Forward direction
قد يقع في منطقة قبل upstream أو بعد downstream من نقطة بدء النسخ.	٣- يقع في منطقة قبل نقطة بدء النسخ فقط upstream
مسئول عن زيادة معدل النسخ maximization of rate of transcription	٤- مسئول عن بدء عملية النسخ Initiation of transcription
ترتبط به مجموعة عوامل النسخ الخاصة Special TF	٥- ترتبط به مجموعة عوامل النسخ الاساسية basal TF

تنظيم النشاط النسخي بعوامل بيئية:

Regulation of Transcription by Environmental Factors (Signals):

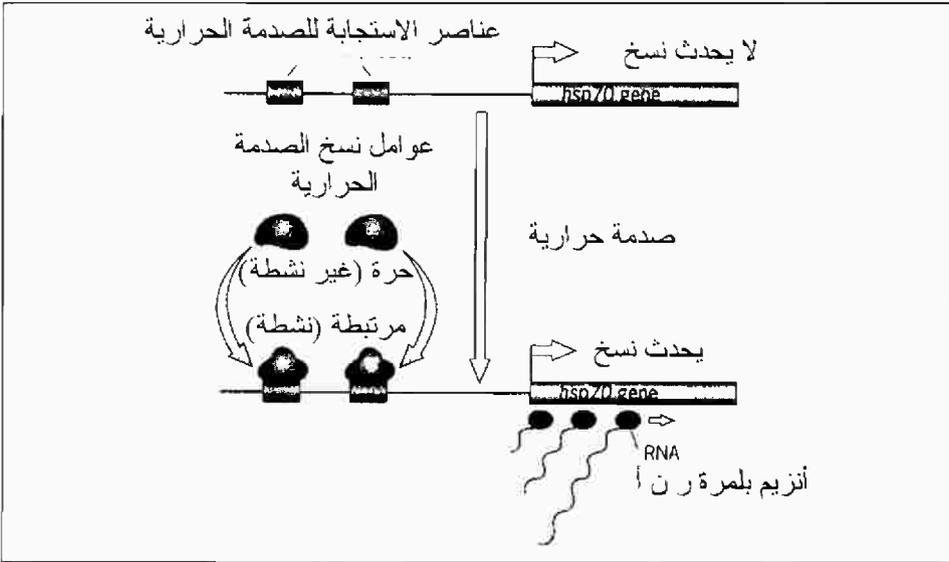
أولاً : الحرارة وجينات الصدمة الحرارية:

Temperature: The Heat Shock Genes:

وجد أنه عندما يتعرض الكائن لاجهاد حرارى فإنه يستجيب ببناء مجموعة من البروتينات التى تساعد على استقرار وثبات البيئة الداخلية للخلية. ويطلق على هذه البروتينات بروتينات الصدمة الحرارية Heat-Shock Proteins. وتوجد هذه البروتينات فى كل من الكائنات غير مميزة النواة ومميزة النواة وتعد من أكثر البروتينات المحفوظة شيوعاً. وبمقارنة تتابعات الاحماض الامينية لهذه البروتينات فى كائنات متباعدة فى الأحقاب التطورية، وجد أن نسبة التطابق

بينها مازالت كبيرة فمثلاً وجد أن درجة التشابه بين بروتينات الصدمة الحرارية في بكتريا القولون وحشرة الدروسفلا حوالي ٤٠-٥٠% .

ويتم تنظيم التعبير لبروتينات الصدمة الحرارية (HSP) على مستوى النسخ. بمعنى أن الإجهاد الحراري يستحث نوعياً نسخ الجينات المشفرة لهذه البروتينات (الشكل ١١-٨) ففي الدروسفلا مثلاً يوجد أحد هذه البروتينات ويسمى HSP 70 (أشارة إلى أن وزنه الجزيئي 70KD) يتم تشفيره بمجموعة من الجينات على احد الكروموسومات الجسدية (الأوتوسومات) وقد تبين أنه عندما ترتفع درجة الحرارة عن ٣٣م، كما يحدث في أيام الصيف الحارة، فإن كل من هذه الجينات يتم نسخة إلى م.ر.ن.أ والتي يتم ترجمتها بالتالى إلى سلاسل ببتيدية HSP70.



الشكل (١١-٨): إستحثاث النسخ في جين Hsp70 في حشرة الدروسفلا نتيجة للصدمة الحرارية. يقع HSE'5 بين ٤٠ و ٩٠ زوج من القواعد قبل موقع بدء النسخ

ويتم استحثاث نسخ هذا الجين بواسطة عامل النسخ للصدمة الحرارية Heat Shock Transcription Factor (Hstf) الموجود في نواة حشرة الدروسفلا، وعندما تتعرض الحشرة للاجهاد الحرارى فإن عامل النسخ HSTF يتغير كيمائياً بعملية فسفرة Phosphorylation مما يؤدي إلى تنشيطه بحيث يرتبط نوعياً بتتابعات نيوكليوتيدية سابقة Upstream لجين HSP70 وينتج عن ذلك أن يصبح الجين معرضاً أكثر للنسخ بواسطة أنزيم بلمرة ر.ن.أ RNA Pol II . ويلى ذلك عملية ترجمة لبروتينات الصدمة. ويطلق على التتابعات التي يرتبط بها HSTF اسم عناصر الاستجابة للصدمة احارارية Heat-Shock Response Elements (HSRE) ويعتقد انها تشمل منطقة المحفز Enhancer

ثانياً: الضوء: جينات إنزيم ريبولوز كاربوكسيليز فى النبات:

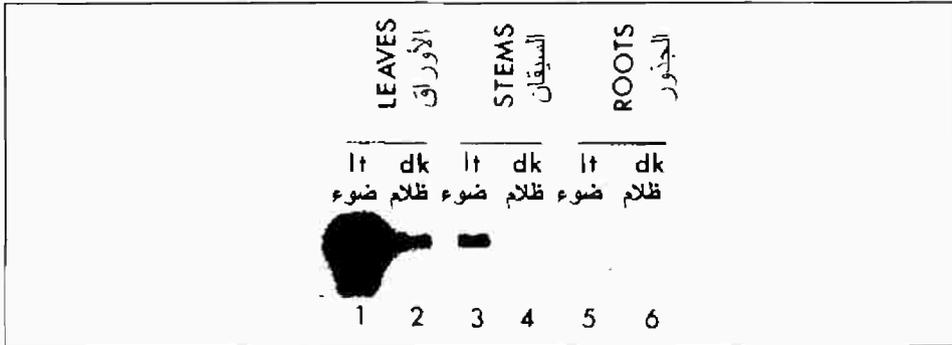
Light: The Ribulose 1.5-Bis Phosphate Carboxylase Genes In Plants (RBC):

يعد انزيم (RBC) من أكثر البروتينات شيوعاً على سطح الأرض. ويلعب هذا الانزيم دوراً هاماً فى عملية البناء الضوئى فى النباتات الخضراء ويؤدى نشاط هذا الانزيم إلى تثبيت ثانى اكسيد الكربون بإدخاله إلى جزيئات الجلوكوز والتي يتم بعد ذلك تمثيلها لى تمد الخلايا بالطاقة. وتعتمد هذه العملية على قدرة النبات على امتصاص الطاقة الضوئية.

وفى غياب الضوء تتوقف العملية تماماً وتنتفى الحاجة إلى إنزيم RBC، مما يؤكد أن انتاج هذا الانزيم يتم استحثاثة نوعياً عندما يتعرض النبات للضوء.

يتكون انزيم RBC من معقد مكون من وحدة كبيرة وأخرى صغيرة ويقع الجين المشفر للوحدة الكبرى في الكلوروبلاست بينما يقع جين الوحدة الصغيرة في النواة.

وقد تم تحليل تعبير جين الوحدة الصغرى (rbcS) في عدد من الانواع النباتية وقد بينت هذه التحليلات أن جين (rbcS) يتم نسخه بقوة عند تعريض النبات للضوء (الشكل ١١-٩).



الشكل (١١-٩): إستحداث النسخ في الجين الخاص بتحت الوحدة الصغرى لإنزيم ريببولوز ٥,١ ثنائي الفوسفات كربوكسيليز (RBC) عند التعرض للضوء

ويعتقد أن الضوء يتم امتصاصه بواسطة بروتين في السيتوبلازم يسمى الفيتوكروم Phytochrome الذي يكون مرتبطاً بجزئ ممتص للضوء يسمى الكروموفور Chromophore. ويؤدي امتصاص الضوء بهذا الكروموفور إلى تغيير تركيبى في سلسلة ببتيد الفيتوكروم مما ينتج عنه تغيرات نوعية فى بروتينات اخرى ذات صلة بهذه العملية. ويبدو أن بعض من هذه البروتينات ترتبط بمناطق قبلية Upstream تسبق جين rbcS وتقوم بتنشيط النسخ، وتكون هذه الاستجابة سريعة وقوية مما ينتج عنها انتاج كميات كبيرة من نسخ ر.ن.أ.

rbcS بعد التعرض للضوء، مما يؤدي إلى توفر اعداد كبيرة مسن نسخ ر.ن.أ. اللازمة لإنتاج بروتينات الوحدة الصغيرة من RBC.

وتوجد عملية اخرى يتم من خلالها انتاج الوحدة الكبرى وعلى ذلك فإن التعرض للضوء يؤدي إلى استحثاث induction انتاج أحد الانزيمات الرئيسية لعملية البناء الضوئي.

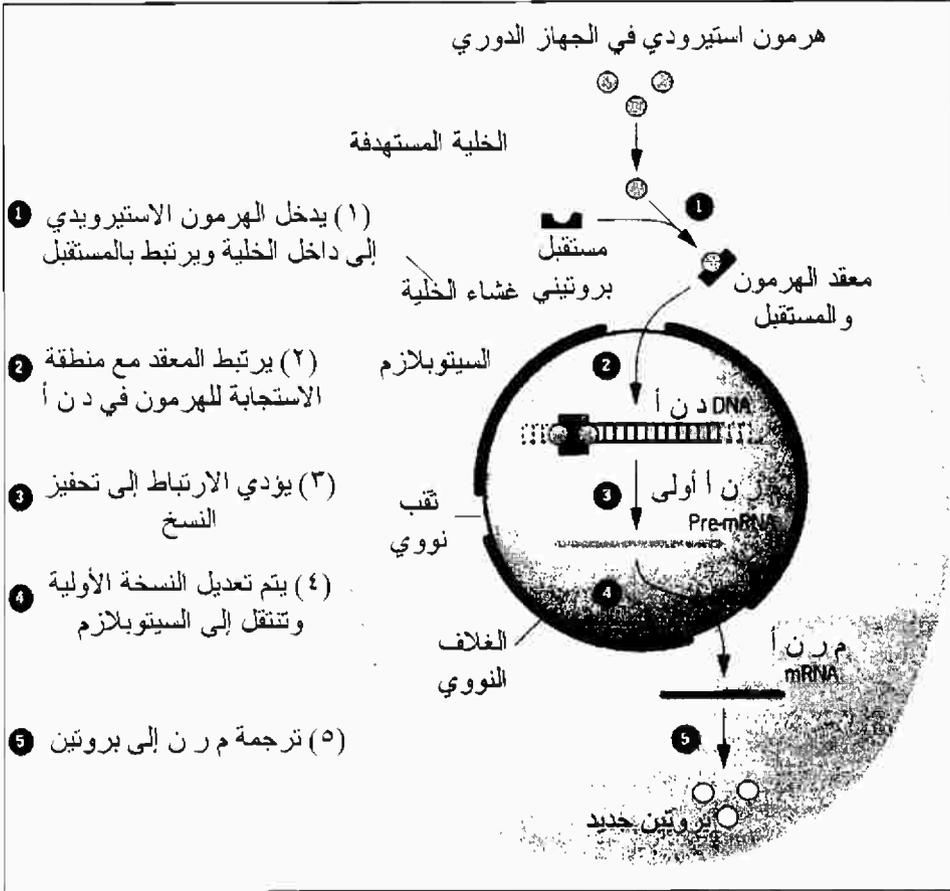
تنظيم النسخ بواسطة عوامل بيولوجية:

Regulation of Transcription by Biological Singals:

١- الهرمونات الستيرويدية Steroid Hormones:

توجد في الثدييات مجموعتان رئيسيتان من الهرمونات وهي الهرمونات الستيرويدية Steroid Hormones والهرمونات الببتيدية Peptide Hormones وتتميز الهرمونات الستيرويدية بأنها جزيئات صغيرة الحجم وتذوب في الليبيدات وهي مشتقة من الكوليسترول ونظرا لصغر حجمها وطبيعتها الليبيدية فإنها تمر بسهولة من خلال الغشاء البلازمي للخلية. ومن امثلة الهرمونات الستيرويدية : الاستروجين والبروجستيرون التي تقوم بأدوار هامة في الدورات التكاثرية (التناسلية) الانثوية Female Reproductive Cycles ويقابلها في الذكور هرمون التستسترون Testosterone. كما يتبع هذه المجموعة هرمونات جلوكوكورتيكويد Glucocorticoid التي تدخل في تنظيم مستويات السكر في الدم. وعند دخول أحد هذه الهرمونات في الخلية فإنها ترتبط مع بروتينات سيتوبلازمية نوعية تسمى مستقبلات الهرمونات Hormone Receptors. ويوجد لكل نوع من هذه الهرمونات مستقبلات متخصصة نوعية. ويرتبط الهرمون بالمستقبلات الخاصة به مكونا معقد يمر من خلال الغلاف النووي إلى النواه

حيث يقوم بدوره كعامل نسخ لتنظيم تعبير جينات معينة (الشكل ١١-١٠). ومن ذلك يتبين أن هذا النوع من الهرمونات يقوم بدور مباشر في تنظيم النسخ.



الشكل (١٠-١١): تنظيم التعبير الجيني بالهرمونات الاستيرودية. يرتبط الهرمون مع مستقبلات خاصة داخل الخلية المستهدفة (في السيتوبلازم) ويمر المعقد الناتج إلى النواة حيث يبدأ نسخ جين معين

٢- الهرمونات الببتيدية Peptide Hormones:

تتكون هذه الهرمونات من سلاسل خطية Linear Chains من الاحماض الامينية ويتم تشفيرها بعدد من الجينات النووية. ومن امثلة هذه الهرمونات هرمون الانسولين Insulin الذى ينظم مستويات السكر فى الدم، وهرمون Somatotropin الذى يعد هرمون نمو وهرمون البرولاكتين Prolactin الذى يساعد على افراز اللبن فى اناث الثدييات. ونظراً لأن هذه المجموعة من الهرمونات تكون عادة كبيرة الحجم وذات طبيعة غير دهنية مما يجعلها غير متوافقة مع الطبيعة الدهنية لتكوين الغشاء البلازمى، لذلك فإنها لا يمكنها المرور مباشرة من الغشاء البلازمى وحيث أنه يتعذر مرورها مادياً Physically من غشاء الخلية فإنها لابد أن ترسل اشاراتها إلى داخل الخلية بواسطة مستقبلات بروتينية موجودة على سطح الغشاء البلازمى Membrane-Bound Receptor Proteins (الشكل ١١-١١) وعندما يتفاعل هرمون ببتيدى مع مستقبلاته الخارجية فإن ذلك يؤدي إلى احداث تغيرات تركيبية فى هذه المستقبلات بحيث يؤدي فى النهاية إلى احداث تغييرات فى بروتينات اخرى داخل الخلية أي أن هذا النوع من الهرمونات يقوم بدور غير مباشر فى تنظيم النسخ.



الشكل (١١-١١): تنظيم التعبير الجيني بالهرمونات البيبتيدية يرتبط الهرمون

(إشارة خارجية) بمستقبل على سطح الغشاء البلازمي للخلية المستهدفة

- أ - يؤدي المعقد المتكون إلى تنشيط بروتين في السيتوبلازم الذي يؤدي إلى سلسلة من التغيرات داخل الخلية .
- ب - تنقل هذه التغيرات الإشارات إلى النواة حيث يقوم عامل النسخ بتحفيز نسخ جين معين ثم يلي ذلك ترجمته إلى بروتين جديد.

إذ نتيجة لحدوث سلسلة من هذه التغيرات، يتم ارسال الإشارة الهرمونية من خلال السيٲوبلازم فى الخلية ومنه إلى النواه حيث تعطى التأثير الخاص المؤدى إلى تنظيم تعبير جينات معينة. وتسمى هذه العملية استتقال الإشارة Signal Transduction ويتم ذلك بواسطة نتابعات نوعية فى جزئ د.ن.أ وتسمى Hormone Response Elements (HREs) ويعتقد أنها تقع فى منطقة المحفز. وترتبط بهذه المنطقة عوامل النسخ لى تبدأ عملية النسخ بواسطة انزيم بلمرة ر.ن.أ وبالنسبة للهرمونات الببتيدية فإن المستقبلات تظل مرتبطة بالغشاء البلازمى حتى بعد تكوينها لمعقد مع الهرمون. أى أن الإشارة الهرمونية يتم نقلها إلى النواه بواسطة بروتينات أخرى (عوامل النسخ).

تنظيم التعبير الجينى بعد النسخ:

Post-Transcriptional Regulation of Gene Expression:

كما سبقت الإشارة إلى حدوث تنظيم التعبير الجينى فى نقاط كثيرة على طول المسار من د.ن.أ إلى البروتين. وعلى الرغم من أن تنظيم النسخ يعد من أوضح العمليات وأكثرها استخداماً فى تنظيم التعبير الجينى فى مميزة النواه ، إلا أن تنظيم ما بعد النسخ Post-Transcription يحدث أيضاً فى كثير من الكائنات. ويتم تعديل نسخ ر.ن.أ غير المتجانس النووى (hnRNA) وتجهيزها قبل أن تخرج إلى السيٲوبلازم فى صورة م.ر.ن.أ. الناضج لى تتم الترجمة على الريبوسومات. وتشتمل عملية التجهيز لجزئ hnRNA على حذف الانترونات ويتم تراكب Splicing (لصق) الاكسونات (مناطق التشفير) جنباً إلى جنب وتضاف للنهاية 5' فلنسوة G ويتم بناء ذيل متعدد الأدينين للنهاية 3' ثم تخرج جزيئات mRNA م.ر.ن.أ إلى السيٲوبلازم. وهناك عدد من نظم التنظيم فى م.ر.ن.أ وستدرس هنا أهم أربعة منها وهى:

- ١- بدائل التراكب Alternative Splicing of mRNA.
- ٢- ثبات م.ر.ن.أ. Stability of mRNA.
- ٣- انتقال mRNA Transport mRNA.
- ٤- مراجعة mRNA Editing mRNA.

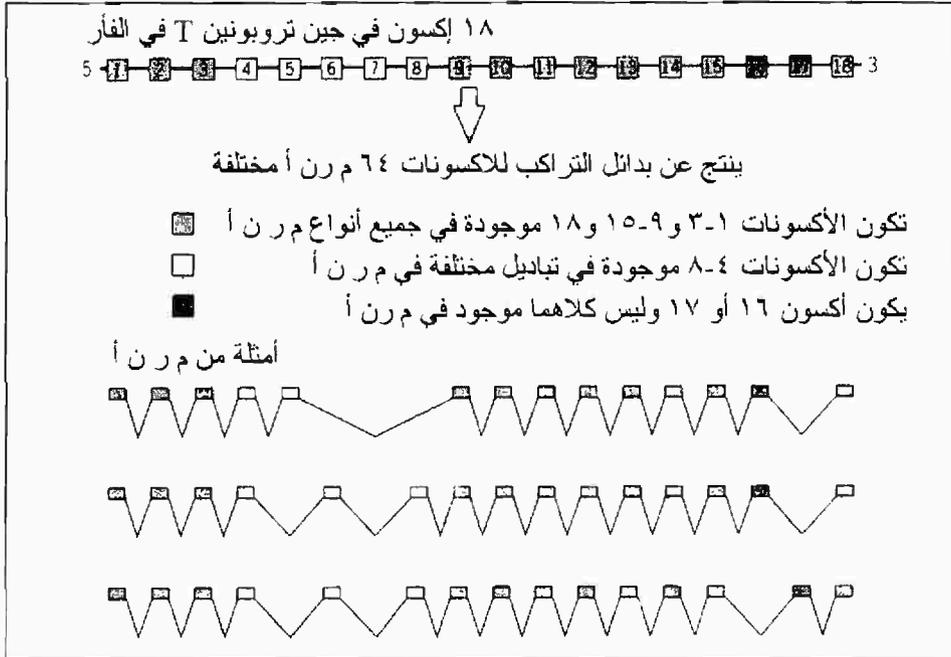
أولاً: بدائل التراكب Arternative Splicing of mRNA:

تؤدي عملية التغيير النوعي في تراكب م.ر.ن.أ. (أي حذف الانترونات ولصق الاكسونات) إلى انتاج نسخ كثيرة ومختلفة من نفس نسخة ر.ن.أ. الأولية بحيث يختص كل منها في انتاج بروتين نوعي مختلف. ويتم ذلك بصفة خاصة عندما يحتوى الجين على عدد كبير من الانترونات متخللة الاكسونات حيث أنه قد يتم حذف الانترونات بشكل منفصل لكل انترون على حدة أو تحذف كمجموعة مع بعضها وذلك حسب الكيفية التي تتفاعل بها ماكينة التراكب مع سلسلة ر.ن.أ. وإذا حدث أن انترونين يتم حذفهما معاً، فإن الاكسون الموجود بينهما قد يتم حذفه ايضاً. وبذلك يكون لدى ماكينة التراكب فرصة لتعديل التتابعات الشفرية لجزئ ر.ن.أ. بحذف بعض الاكسونات. وتعد ظاهرة اختلاف بدائل تراكب نسخ ر.ن.أ. هامة للاقتصاد في استخدام المعلومات الوراثية إذ انه بدلاً من اللجوء إلى التكرار الجيني gene duplication، فإن هذه العملية تعطى الفرصة لكي نحصل من نفس الجين على اعداد كبيرة من النسخ المختلفة حسب مواقع التراكب وبالتالي اعداد من البروتينات النوعية المختلفة.

وفيما يلي بعض الامثلة لبدايل التراكب:

أ- جين التروبونين Troponin-T gene

يعتبر ما يحدث من تعدد التراكمات أثناء تعبير الجين الخاص ببروتين Troponin T ، وهو بروتين يوجد في العضلات الهيكلية للفقاريات ، مثالا جيدا تتعدد وتداخل عملية التراكم Alternative Splicing. ويتراوح حجم هذا البروتين بين ١٥٠ إلى ٢٥٠ حامض امينى. يبلغ طول جين Troponin T فى الفأر أكثر من ١٦ كيلو قاعدة ويحتوى على ١٨ اكسون مختلف (الشكل ١١-١٢) ، ويتم تراكم نسخ ر.ن.أ لهذا الجين بطرق مختلفة لانتاج اعداد كبيرة من م.ر.ن.أ النوعية المختلفة وعند ترجمتها فإنها تعطى انواع كثيرة من متعددات ببتيدية T النوعية. وقد وجد أن جميع هذه الببتيدات المتعدده تشترك فى وجود الاحماض الامينية لللاكسونات ١ إلى ٣ و ٩ إلى ١٥ واكسون ١٨. إلا أن المناطق المشفرة بالاكسونات من ٤ إلى ٨ قد تكون نواتجها أما موجودة أو غائبة حسب طراز التراكم وفى أى تبادل، بالإضافة إلى حدوث اختلاف آخر ناتج عن وجود أو غياب المناطق المشفرة باكسون ١٦ و ١٧ بحيث أنه إذا وجد اكسون ١٦ غاب ١٧ والعكس صحيح ويتوقع عند حدوث جميع هذه التباديل الحصول على ٦٤ نوع مختلف من م.ر.ن.أ.

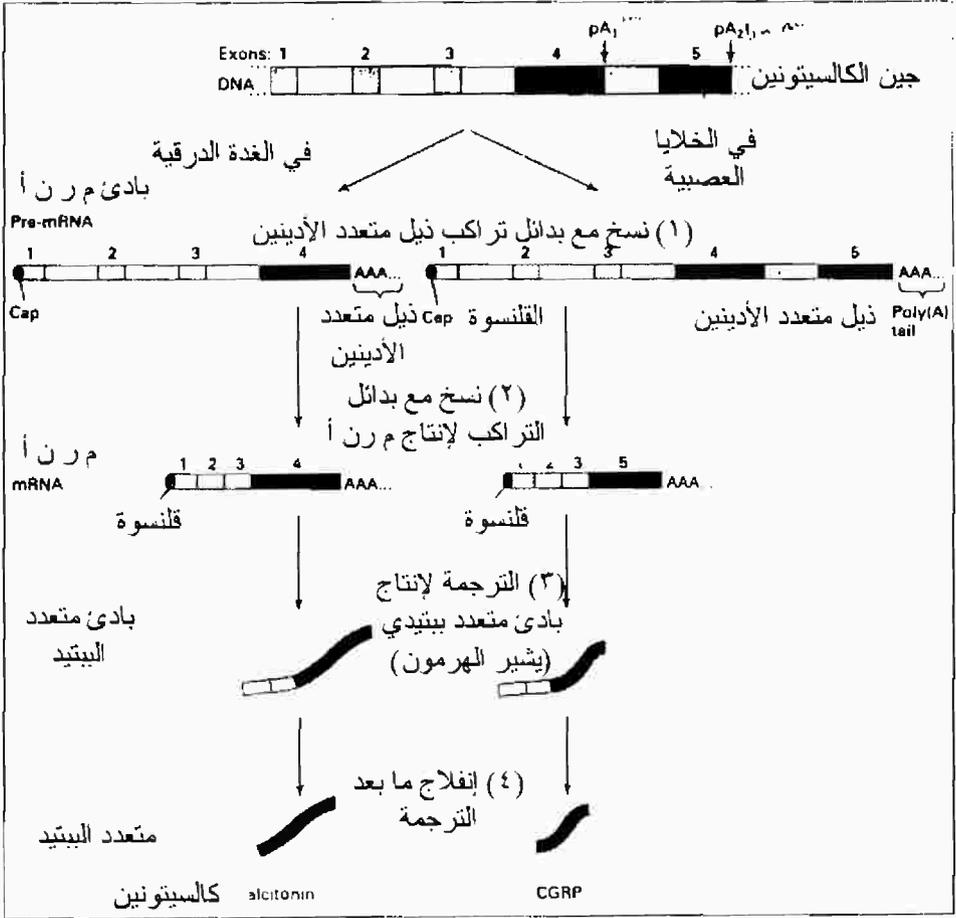


الشكل (١١-١٢): بدائل التراكم لنسخة رن أ الناتجة من جين التروبونين T في الفأر.
يبين الشكل ثلاث حالات فقط من بين ٦٤ م رن أ محتملة

ويبدو أن هذه الصور المختلفة من بروتين التروبونين T تقوم بوظائف متباينة قليلاً في العضلات مما ينعكس على الاختلافات التي تحدث في نشاط الخلية العضلية.

ب- جين كالسيتونين البشري:

Human Calcitonin Gene (Alternative Splicing and Alternative Poly A):
وتتمثل عملية التراكم في هذا الجين دور كل من تداخل التراكم وتغيير مكان اضافة ذيل متعدد الأدينين إلى النهاية 3' في انتاج بروتينات نوعية ذات وظائف مختلفة في انسجة مختلفة (الشكل ١١-١٣).



الشكل (١١-١٣): تؤدي عملية بدائل تراكب ذيل الأدينين و إكسونات هرمون الكالسيتونين البشري (CALC) إلى نواتج نوعية في الأنسجة حيث ينتج CALC في الغدة الدرقية في حين ينتج CGRP في بعض الخلايا العصبية المتخصصة

إذ ينتج عن التراكب بروتين كالسيتونين (CALC) في الغدة الدرقية، بينما يحدث تراكب من نوع آخر في بعض الخلايا العصبية Neurons يؤدي إلى إنتاج بروتين آخر متخصص يسمى Calcitonin-Related Peptide (CGRP) ويرجع ذلك إلى أن الجين الأصلي يحتوي على خمسة إكسونات ويحدث

التراكب على مرحلتين، ففي المرحلة الأولى يتراكم موقع اضافة ذيل متعدد الادينين Poly A حيث يحدث فى الغدة الدرقيّة اضافة هذا الذيل عند نهاية الاكسون رقم ٤ مع حذف الاكسون رقم ٥ فى حين تحدث هذه الاضافة فى الخلايا العصبية عند نهاية الاكسون الخامس بدون حذف. وفى المرحلة الثانية من التراكب يحدث فى حالة الغدة الدرقيّة اضافة القلنسة G عند النهاية 5' بدون أى تعديلات أخرى بحيث يكون م.ر.ن.أ الناتج محتوى على الاكسونات من ١ إلى ٤.

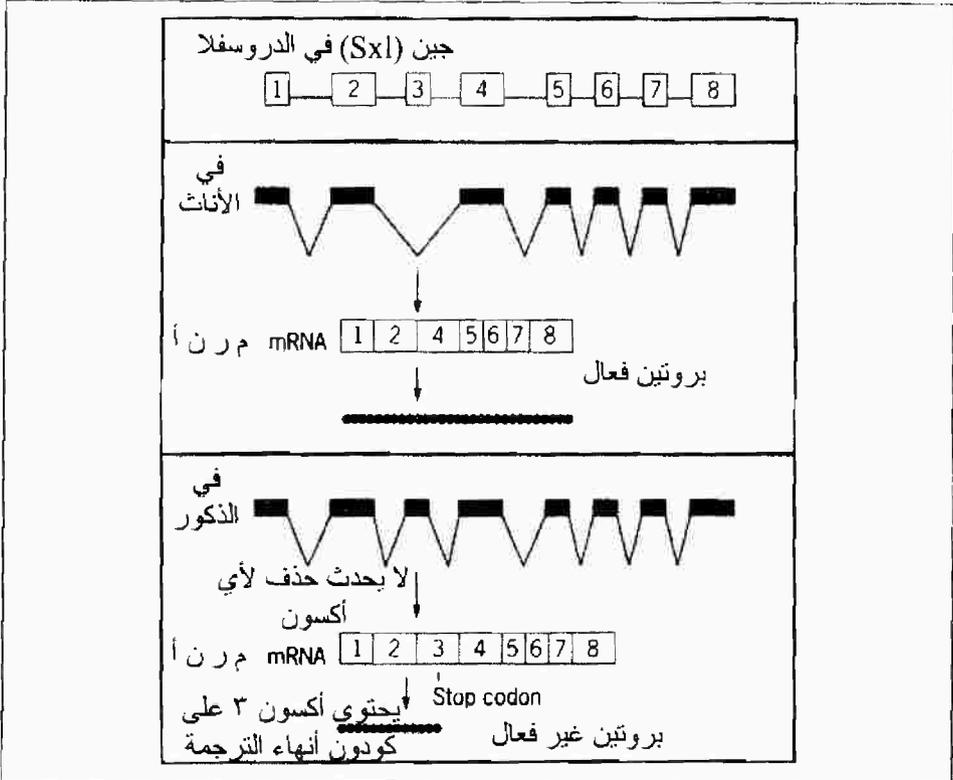
أما فى حالة الخلايا العصبية فيؤدى التراكب المغاير فيها إلى حذف الاكسون رقم ٤ بحيث يصبح م.ر.ن.أ الناضج مكون من الاكسونات ١ ، ٢ ، ٣ ، ٥ ويؤدى ذلك بالطبع إلى اختلاف تركيب ووظائف البروتين الناتج فى كل من هذين النسيجين.

ج- جين (Sxl) المرتبط بالجنس:

X- Linked Sex – Lethal gene (Sxl):

وهو جين موجود على كروموسوم X فى حشرة الدروسفلا ومسئول عن تعيين الجنس فيها ويشتمل على ثمانى اكسونات. ويعد هذا الجين المنظم الرئيسى لعملية تعيين الجنس فى هذه الحشرة Master Regulator. فى كروموسومات الانثى يتم تراكب نسخ هذا الجين بحيث يتم حذف الاكسون رقم ٣ مما يؤدى إلى انتاج م.ر.ن.أ يشفر لبروتين منظم، بينما فى كروموسومات الذكر فإن نسخ هذا الجين يتم تراكبها بطريقة مختلفة Alternatively Spliced بحيث تشتمل على الاكسون رقم ٣ المحتوى على كودون انهاء الترجمة. وينتج عن ذلك أنه عندما يترجم م.ر.ن.أ فى الذكور فإنه يعطى ببنيدي قصير يفتقر إلى نشاط تنظيمي (الشكل ١١-١٤). وفى حالة الجنين XX، حيث يوجد بروتين Sxl

بالكامل، يتم تعبير مجموعة معينة من الجينات والتي تؤدي إلى تمايز هذه الأجنة إلى إناث. وعلى العكس من ذلك، نجد أنه في حالة الجنين XY حيث يغيب الطول الكامل لبروتين Sxl يتم تعبير مجموعة أخرى من الجينات التي تسبب تمايز هذا الجنين ليكون ذكراً.



الشكل (١١-١٤): تبادل التراكيب لتسخير ن أ الناتجة من جين (Sxl) في الدوسفلا

وبالطبع تخضع عملية التراكيب هذه في النهاية إلى النسب بين الأوتوسومات وعدد كروموسومات X. وعلى ذلك فإن تباين التراكيب في Sxl RNA مسئول عن التمايز الجنسي في الدوسفلا.

ثباتاً: معدل ثبات م.ر.ن.أ. Stability of mRNA:

حيث أن م.ر.ن.أ. يعمل كقالب لبناء البروتين في السيتوبلازم كما سبق القول، فإن ترجمة هذه النسخ من م.ر.ن.أ. يمكن أن تتم بواسطة العديد من الريبوسومات أثناء تحركها على طول م.ر.ن.أ. في نظام متتابع. وتستمر عملية الترجمة هذه إلى أن يحدث هدم لجزئ م.ر.ن.أ. وعلى ذلك فإن هدم م.ر.ن.أ. يعتبر نقطة تنظيم للتحكم في النظام العام التعبير الجيني.

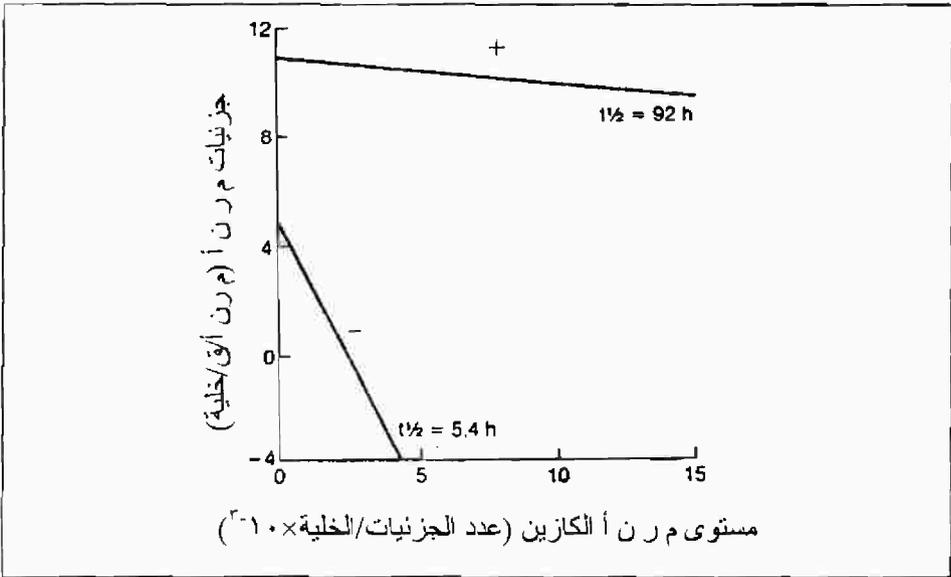
ويستطيع م.ر.ن.أ. طويل العمر Long-Lived أن يدخل في دورات كثيرة من بناء البروتين في حين لا يحدث ذلك في حالة م.ر.ن.أ. قصير العمر Short-Lived وفي حالة م.ر.ن.أ. الذي يتم هدمه بسرعة فإنه لابد من تعويض ذلك بعملية نسخ إضافية حتى لا يتوقف بناء البروتين الذي يشفر له. وقد يكون توقف إنتاج هذه البروتين جزء من برنامج نمو وتمايز الكائن. إذ عندما يؤدي البروتين وظيفته فإنه قد تنتفي الحاجة إليه بعد ذلك حتى أن استمرار بناء هذا البروتين قد يكون ضاراً بالخلية وفي هذه الحالات قد يمثل الهدم السريع — م.ر.ن.أ. ميكانيكيه لمنع استمرار بناء بروتين غير مرغوب فيه بعد مرحلة معينة من التمايز.

وقد تبين أن فترة نصف العمر ($t_{1/2}$) الخاصة بجزئ م.ر.ن.أ. تتأثر بعوامل كثيرة. فمثلاً وجد أن طول ذيل متعدد الأدينين Poly A يلعب دوراً مهماً في ثبات م.ر.ن.أ. إذ كلما زاد طول هذا الذيل كلما طالت فترة نصف العمر لهذا الجزئ والعكس صحيح. ومن المعروف أن م.ر.ن.أ. الهستون لا يحتوي على ذيل متعدد الأدينين وقد وجد أنه قصير العمر جداً.

ومن جهة أخرى، تبين ان وجود تتابعات معينة في المنطقة UTR 3' (أى المنطقة 3' غير المترجمة) يؤثر بشدة على ثبات م.ر.ن.أ. فقد ثبت أن عددا من أنواع م.ر.ن.أ قصيرة العمر تتميز بوجود التتابع AUUUA بتكرار مترادف في لمنطقة UTR 3' وعند نقل هذه التتابعات إلى منطقة UTR 3' لجزئ م.ر.ن.أ آخر أكثر ثباتاً فقد تحول إلى جزئ أقل ثباتاً وأقصر عمراً.

بالإضافة إلى ذلك اظهرت بعض الدراسات أن ثبات م.ر.ن.أ يتأثر ببعض الهرمونات فقد وجد أن هرمون الاستيروجين يزيد ثبات ويطيل عمر mRNA لجين فيتولوجنين Vitellogenin في أبوذئبيه *Xenopus leavis*

كما وجد أن هرمون البرولاكتين Prolactin يطيل فترة نصف العمر لنسخ م.ر.ن.أ لجين الكازين Casein gene (الشكل ١١-١٥).



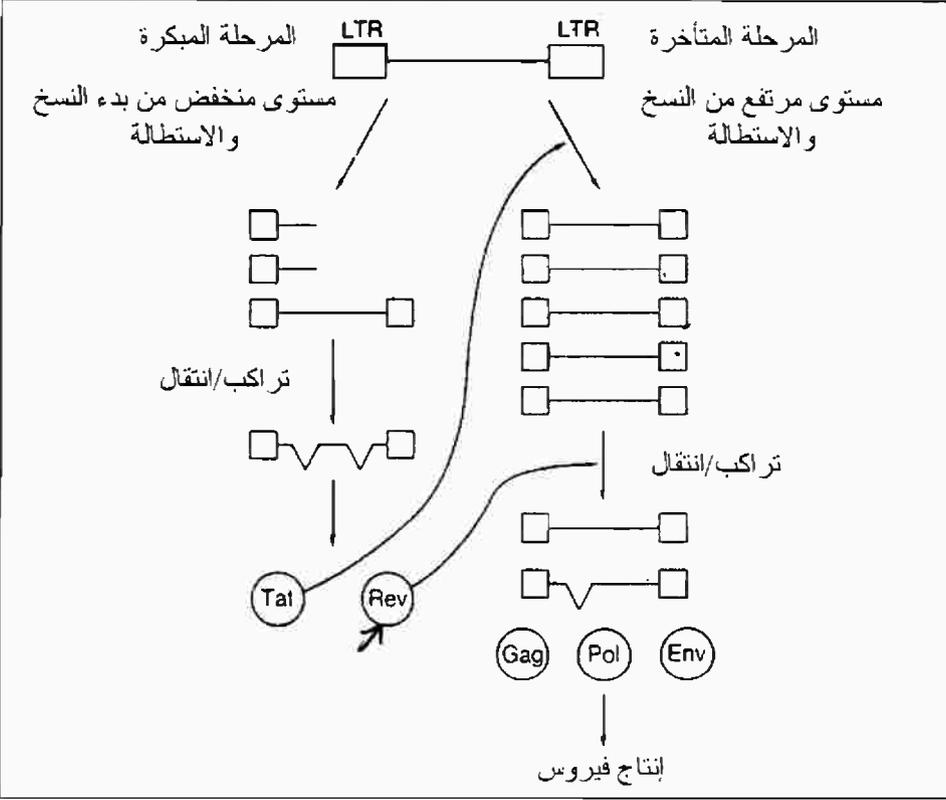
الشكل (١٥-١١): إختلاف ثبات م ر ن أ (فترة نصف العمر) لبروتين الكازين في وجود (+) أو غياب (-) هرمون البرولاكتين

ثالثاً: انتقال mRNA Transport mRNA

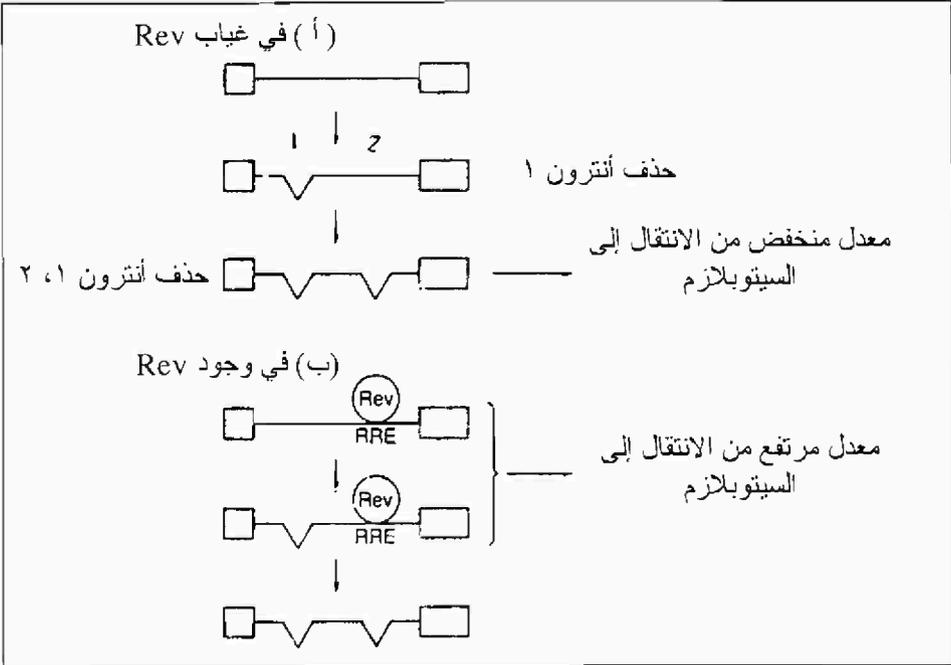
تبين انه مقدار ما يخرج من نواة خلية الثدييات من جزيئات hnRNA في صورة mRNA يمثل ٥% فقط من مجموع الجزيئات التي تم بنائها داخل النواة. حيث أنه أثناء عملية التجهيز والتعديل والتراكب، يتم التخلص من اعداد كبيرة من جزيئات ر.ن.أ غير المرغوب فيها بالهدم بواسطة معقد بروتيني كبير يسمى Exosome الذي يتكون من عدد من تحت الوحدات ذات نشاط انزيمى للهدم الطرفى لجزيئات ر.ن.أ RNA Exonucleases. وكما سبق القول فإن عملية خروج ر.ن.أ من النواة يتم تأخيرها حتى تنتهى عملية التجهيز Processing. وعلى ذلك، فإن أى ميكانيكية تؤدي إلى منع استكمال عملية التراكب Splicing فى جزئ معين من ر.ن.أ يمكن أن توقف عملية خروج ر.ن.أ من النواة.

وتعد عملية تنظيم خروج RNA لفيروس HIV النموذج المفضل لهذه الظاهرة والمسماه Regulated Nuclear Transport of mRNA (الشكل ١١-١٦) حيث تتم عملية بناء mRNA على مرحلتين، ففي المرحلة الميكره للعدوى بالفيروس يتم بناء عدد محدود جداً من نسخ ر.ن.أ الكاملة الاستطالة واعداد قليلة من النسخ الناقصة الاستطالة وبإطوال متفاوتة. ويحدث للنسخ الكاملة عملية تراكب Splicing وانتقال mRNA Transport تام التجهيز (بعد حذف انترون ١ و ٢) إلى السيتوبلازم حيث تتم ترجمته إلى بروتينين أحدهما يسمى Tat والآخر يسمى Rev. وفي المرحلة المتأخرة للعدوى يساعد بروتين Tat على تنشيط عملية بدء النسخ والاستطالة الكاملة لعدد كبير من جزيئات ر.ن.أ وبعدها يساعد بروتين Rev على تراكب وانتقال جزيئات ر.ن.أ إلى السيتوبلازم بحيث تكون أما كاملة الاستطالة (محتوية على انترون ١ و ٢) او محذوف منها الانترون رقم ١ فقط. وفي السيتوبلازم يتم ترجمة ثلاثة بروتينات هامة لانتاج وحدات جديدة

من الفيروس وهي Gag, Pol, Env ويبين الشكل (١١-١٧) الدور الذي يقوم به البروتين Rev في تسهيل عملية انتقال رن.أ من النواة إلى السيتوبلازم.



الشكل (١١-١٦): تنظيم تعبير جين HIV و إنتقاله. في المرحلة المبكرة من العدوى يحدث مستوى منخفض من إستحداث النسخ و إستطالته منتجاً عدد صغير من م ر ن أ الفيروس التام التراكب الذي يشفر لبروتيني Tat و Rev و عند إنتاج هذين البروتينين ، يحفز Tat على إستحداث و إستطالته النسخ مما يؤدي إلى زيادة في إنتاج م ر ن أ الفيروسي. يقوم بروتين Rev بعد عملية النسخ بتحفيز عملية التراكب و الإنتقال لجزيئات م ر ن أ غير المترابطة أو المحذوف منها الايترون رقم (١) فقط والتي يتم ترجمتها إلى ثلاث بروتينات تركيبية فيروسية وهي Gag, pol, Env



الشكل (١١-١٧): يؤدي ارتباط Rev بمنطقة الإستجابة (RRE) في رن أ لجين HIV إلى تحفيز إنتقال رن أ غير المعدل أو المترابك (يحذف أنترون ١ فقط) ولا يحدث إنتقال لجزيئات م رن أ التي حذفت منها الأنترونين ١ و ٢ معاً نظراً لغياب موقع الإرتباط ببروتين Rev والموجود على الأنترون (٢)

فقد تبين وجود تتابع قصير متخلل للأنترون رقم ٢ ويسمى عنصر الاستجابة لريف Rev Responsive Element (RRE) وفي حالة غياب بروتين Rev وحدث Splicing للأنترون ١ فقط أو للأنترون ١ و ٢ معاً فإن ذلك سيؤدي إلى انخفاض شديد في معدل انتقال رن.أ إلى السيتوبلازم. ومن جهة أخرى ، في حالة وجود بروتين Rev وفي وجود نسخ رن.أ كامل بدون تراكب أو بتراكب جزئي يشمل حذف أنترون ١ فقط فإن ذلك يعطى فرصة أكبر لارتباط Rev بمنطقة RRE الموجودة في الأنترون رقم ٢ مما يساعد على حدوث معدل عالي جداً من انتقال رن.أ إلى السيتوبلازم.

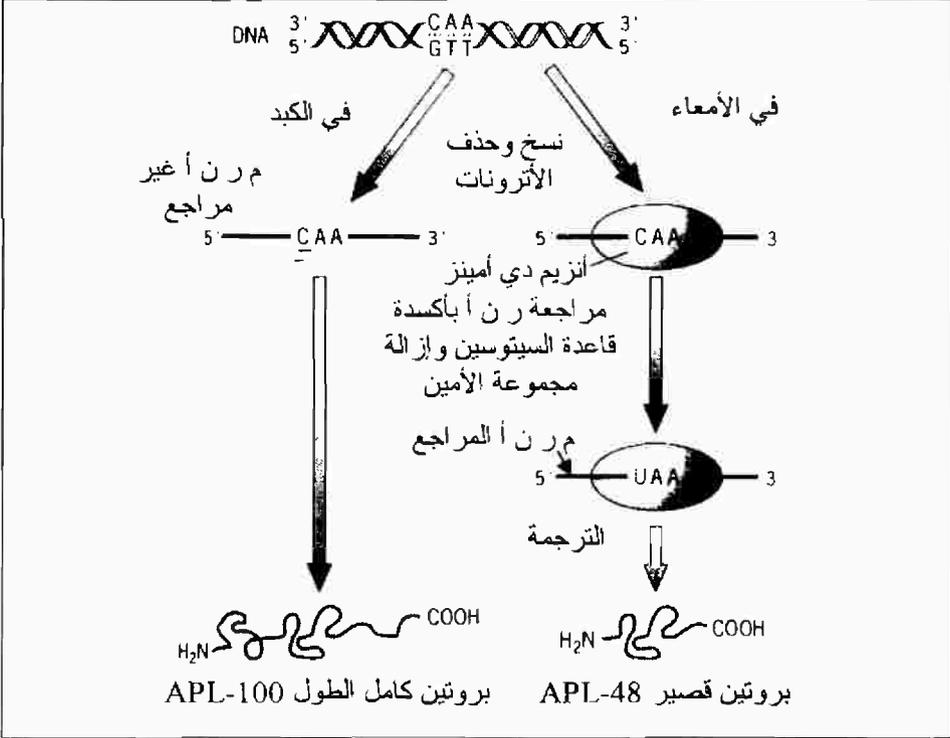
وبعد بروتين Rev أول بروتين تنظيماً لعملية انتقال ر.ن.أ إلى السيتوبلازم. وقد افترضت ميكانيكيتان لتفسير عمل بروتين Rev ويعتمد التفسير الأول على إمكان حدوث تفاعل هذا البروتين مباشرة مع نظام خلوي لنقل ر.ن.أ ويرتبط مع مستقبل نووي يسمى Exportin مما يؤدي إلى تسهيل انتقال ر.ن.أ إلى خارج النواة. ويفترض الاقتراح الثاني أن Rev يقوم بدور غير مباشر بحيث يؤدي إلى إزاحة مؤقتة لبروتينات تراكب ر.ن.أ والتي قد تمنع ر.ن.أ من الانتقال قبل أن يتم تراكبه Splicing

رابعاً: مراجعة م.ر.ن.أ mRNA Editing:

سبق الإشارة إلى القاعدة أو المبدأ الأساسي Central Dogma في تدفق المعلومات الوراثية التي تبدأ من د.ن.أ الذي يتم نسخ نتابعات جين معين منه كصورة مكملة طبق الأصل من نتابعات المنطقة التي يمثلها هذا الجين في صورة جزئ م.ر.ن.أ بلا زيادة أو نقصان والذي يعمل بدوره كقالب لترجمة الشفرات الثلاثية التي يحتويها إلى أحماض أمينية في سلاسل ببتيدية مقابلة حسب قاموس الشفرة الوراثية.

إلا أنه من المدهش حقاً حدوث إستثناءات لهذه القاعدة العامة. إذ يحدث أحيانا أن م.ر.ن.أ نفسه لا بد ان تتم فيه عملية مراجعة Editing بإضافة (أو حذف) بعض القواعد حتى يمكن ترجمته إلى بروتين نوعي فعال ليفي باحتياجات نسيج معين، بينما تصلح النسخة الأصلية غير المراجعة للترجمة إلى بروتين فعال آخر في نسيج آخر أي يكون لدينا نسختين مختلفتين من م.ر.ن.أ.

والمثال على ذلك ما وجد في نسخ م. ر. ن. أ الخاصة بجين Apolipoprotein B في الثدييات والذي يلعب البروتين الناتج منه دوراً مهماً في انتقال جزيئات الليبيدات، وتبين أن هذا البروتين له صورتين متقاربتين جداً (الشكل ١١-١٨).



الشكل (١١-١٨): عملية المراجعة Editing لجزيء م ر ن أ أبوليپوبروتين
Apolipoprotein-B في أمعاء الثدييات

إذ وجد أن احد الصورتين من هذا البروتين ويسمى الجزئ الكبير (APB-100) ذو وزن جزيئي مرتفع (512KD) يتم بناؤه في الكبد، في حين أن الصورة الأخرى ويسمى البروتين الأصغر (APB-48) يتم بناؤه في الأمعاء.

وقد تبين أن تتابع البنوكنتيدات في هذا الجين كان بالطبع متطابقاً في كل من الكبد والامعاء، بل والأكثر من ذلك كانت نسختي م.ر.ن.أ متساويتين في الحجم (14.5 Kb) إلا أنه بينما كان هذا التتابع طبيعي في APB-100 بحيث كانت الشفرة الثلاثية عند الموقع ٦٦٦٦ هي CAA وتشفر للجلوتامين وتستمر بعدها ترجمة هذا الجزئ الكبير إلى نهايته بدون توقف لنحصل على بروتين APB-100 في الكبد بحيث يكون طول السلسلة ٤٥٦٣ حامض أميني. إلا أن ذلك لم يحدث بالضبط في الامعاء ولكن حدث استبدال للقاعدة C في نسخة م.ر.ن.أ بالقاعدة U في هذا الموقع (6666) بحيث اصبحت الشفرة الثلاثية UAA وهي تمثل كما نعرف شفرة ايقاف الترجمة عند هذه النقطة وعدم استمرارها فينتج البروتين الصغير في الامعاء APB-48 المكون من ٢١٥٣ حامض أميني. وقد تبين ان هذا الاستبدال من C إلى U قد تم بواسطة نشاط انزيم RNA-Binding Deaminase.

تنظيم الترجمة Translational Control:

أولاً: في غير مميزة النواة:

حيث أننا نعرف الآن أن نظام الأوبرون في *E.coli* يحتوي على عدد من الجينات التركيبية (٣ في حالة lac أوبرون و ٥ في حالة Trp أوبرون) وبالتالي يتم نسخ هذه الجينات معا في م.ر.ن.أ متعدد السسترونات Polycistronic ، إلا أن الترجمة تتم منفصلة لكل جين على حدة. كما نعرف أنه نظراً لعدم وجود نواه في البكتريا فإنه يمكن أن تحدث عمليات النسخ والترجمة وهدم م.ر.ن.أ في نفس الوقت تقريباً ولذلك فإننا يمكن أن نتوقع أن يتم انتاج البروتينات بمقادير مختلفة من نفس نسخ mRNA وذلك عن طريق ميكانيكيات مختلفة منها:

١- اختلاف فعالية بدء الترجمة:

Unequal Efficiencies of Translational Initiation:

وهي ظاهرة معروف حدوثها عند كودونات AUG للجينات المختلفة.

٢- تغييرات في سرعة (فعالية) حركة الريبوسوم:

Altered Efficiencies of Ribosome Movement:

ويحدث ذلك عندما تتكون عروة دبوس الشعر أو غيرها من التراكيب

على جزئ mRNA مما يؤدي إلى اعاقه تحرك الريبوسوم على طول هذا

الجزئ.

٣- اختلاف معدل الهدم في مناطق م.ر.ن.أ:

Differential Rates of Degradation:

حيث تكون بعض مناطق م.ر.ن.أ أكثر عرضة للهدم السريع عن غيرها

من المناطق.

يوجد في م.ر.ن.أ البكتيري تتابع محفوظ من ستة نيوكليوتيدات يسمى

Shine-Dalgarno Sequence ويقع دائماً على بعد عدد قليل من كودون بدء

الترجمة AUG. ويتزاوج هذا التتابع مع القواعد المقابلة في 16S RNA في

الوحدة الصغرى للريبوسوم بغرض وضع الكودون AUG في المكان الصحيح

على الريبوسوم.

ويعطى هذا التفاعل مساهمة كبيرة لفاعلية عملية بدء الترجمة حيث تمد

الخلية البكتيرية بطريقة بسيطة للتحكم في بناء البروتين عن طريق ما يعرف

بميكانيكية التحكم السلبي في الترجمة. وتنطوي هذه الميكانيكية على حجب

Blocking تتابعات Shine-Dalgarno إما بتغطيتها بالارتباط ببروتين أو

بمشاركتها في التزاوج مع قواعد مقابلة في احدى مناطق م.ر.ن.أ. ويحتوى

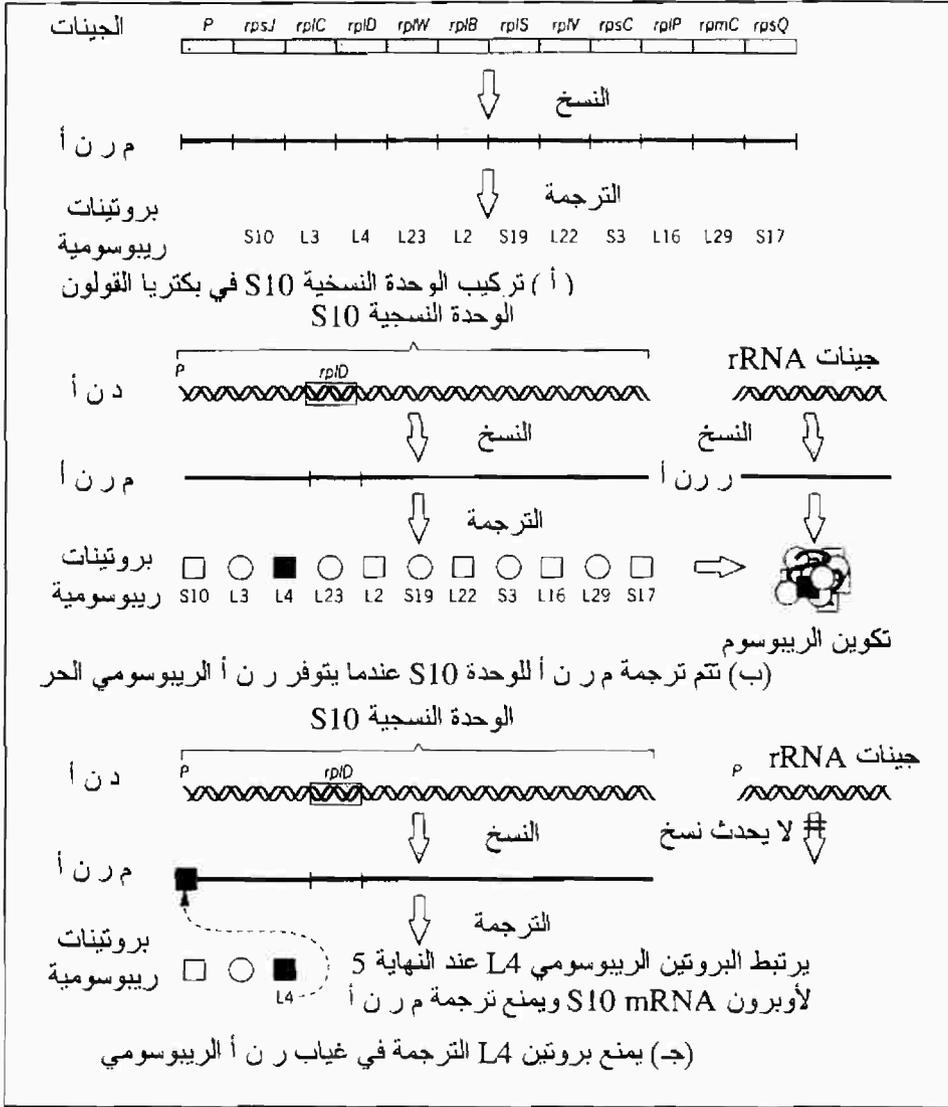
عدد كبير من م.ر.ن.أ البكتيري على بروتينات نوعية مثبطة للترجمة

Translational Repressor Proteins والتي يمكنها الارتباط في منطقة مجاورة لتتابع Shine-Dalgarno مما يؤدي إلى تثبيط ترجمة هذا الجزء من م.ر.ن.أ فقط.

وعلى سبيل المثال فإن بعض البروتينات الريبوسومية يمكنها تثبيط ترجمة م.ر.ن.أ الخاص بها نفسها عن طريق الارتباط بالمنطقة 5'UTR. ويطلق على هذه الميكانيكية اسم التنظيم الذاتي السلبي Negative Self-Regulation أو Negative Autogenous Regulation (الشكل ١١-١٩).

وفي هذه الميكانيكية تقوم مجموعة البروتينات الريبوسومية للجين S10 (الخاص بالوحدة الصغرى) بهذا النوع من التنظيم السلبي. تحتوى وحدة النسخ S10 على ١٠ جينات ذات تنظيم متناسق وكلها تشفر لبروتينات ريبوسومية (الشكل ١١-١٩-أ) وفي حالة وحدة النسخ S10، وجد أن أحد الجينات في هذه الوحدة يقوم بتثبيط ترجمة جميع نسخ جينات الوحدة النسخية. أى أن الجين المشفر للبروتين المثبط يكون هو نفسه أحد الجينات التي يتم تنظيمها (بالتثبيط) وبذلك يكون الجين المثبط قد تم تنظيمه ذاتياً وسلبياً. في الوحدة النسخية S10 يكون الجين المنظم هو rPID الذي يشفر للبروتين L4. وعندما يوجد rRNA حراً في الخلية فإن بروتين L4 يرتبط بـ rRNA هذا (الشكل ١١-١٩-ب).

ويتجمع في تركيب الريبوسوم. أما في حالة غياب rRNA فإن بروتين L4 يرتبط بالنهاية 5' للوحدة النسخية S10 ويثبط ترجمتها (الشكل ١١-١٩-ج) ويؤدي هذا إلى منع بناء بروتينات ريبوسومية عندما لا يوجد لها احتياج في الخلية.



الشكل (١١-١٩)

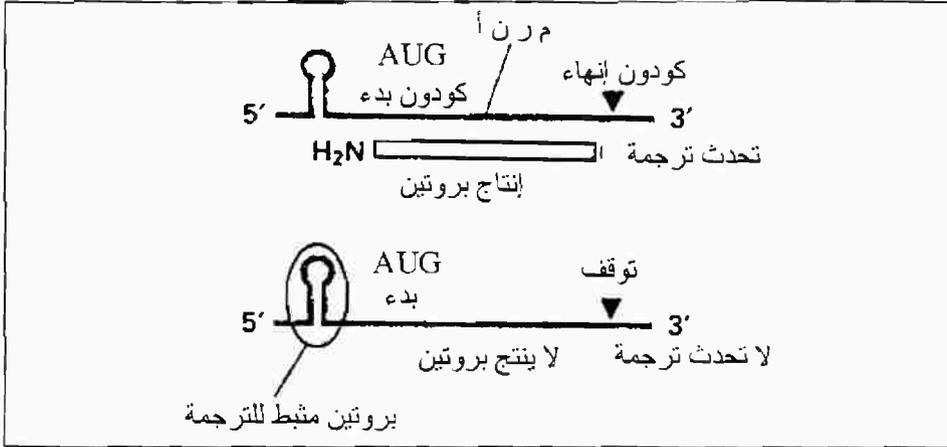
- أ - تركيب جين S10 في بكتريا القولون (ب) و(ج) تنظيم النسخ لهذا الجين تكون ترجمة مرن أ تحت تحكم بروتين L4 الذي يرتبط بتتابع نيوكليدي بالقرب من النهاية 5' لنسخة S10.
- ب- تفاعل البروتينات الريبوسومية مع rRNA لتكوين الريبوسوم.
- ت- في غياب rRNA يرتبط بروتين L4 قرب النهاية 5' لنسخة S10 و يمنع عملية الترجمة.

ثانياً: تنظيم الترجمة في مميزة النواة:

سبقت الإشارة إلى أن م.ر.ن.أ في مميزة النواة لا يحتوى على تتابع Shine-Dalgarno ، وبدلاً من ذلك يتقرر اختيار كودون بدء الترجمة AUG اعتماداً على قرابة لمنطقة القلنسة G-cap عند النهاية 5' لجزئ م.ر.ن.أ وهو الموقع الذى ترتبط عنده الوحدة الصغرى للريبوسوم مع mRNA لبدء الترجمة. وقد وجد أن مميزة النواة تستخدم أيضاً مثبتات للترجمة.

ويرتبط بعض من هذه المثبتات بالنهاية 5' لجزئ م.ر.ن.أ وبالتالي تتوقف عملية بدء الترجمة. فى حين يتعرف البعض الآخر من هذه المثبتات على تتابعات نيوكليدية عند المنطقة 3' UTR لأنواع معينة من م.ر.ن.أ وتعمل على خفض معدل بدء الترجمة عن طريق التداخل Interference مع عملية الاتصال بين قلنسة 5' G-cap ومنطقة 3' Poly A والتي لا بد من حدوثها بطريقة صحيحة لضمان فعالية الترجمة. ومن الأمثلة التى تمت دراستها للتدليل على حدوث التحكم السلبي فى الترجمة فى مميزة النواة تنظيم ترجمة م.ر.ن.أ الفيريتين Feritin حيث وجد أن هذه الميكانيكية تؤدي إلى السماح بزيادة سريعة فى بناء بروتين الفيريتين الذى يقوم بتخزين الحديد وبذلك ترتفع مستويات أيونات الحديد الذائبة فى سيتوبلازم الخلية. ويقوم الحديد هنا بدور تنظيمى اعتماداً على وجود تتابع من حوالى 30 نيوكليوتيد فى منطقة القيادة 5' فى جزئ م.ر.ن.أ للفيريتين. وينطبق هذا التتابع المستجيب للحديد Iron-Response Sequence فى تركيب يعطى شكل ساق وعروة والذى يرتبط به بروتين مثبت للترجمة يسمى Aconitase والذى يمنع ترجمة أى تتابعات م.ر.ن.أ لاحقة Downstream (الشكل 11-20). ويعتبر الاكويئيز بروتين مرتبط بالحديد Iron-Binding Protein ويؤدى تعرض الخلية لوفرة من الحديد إلى انفكاكه (أى

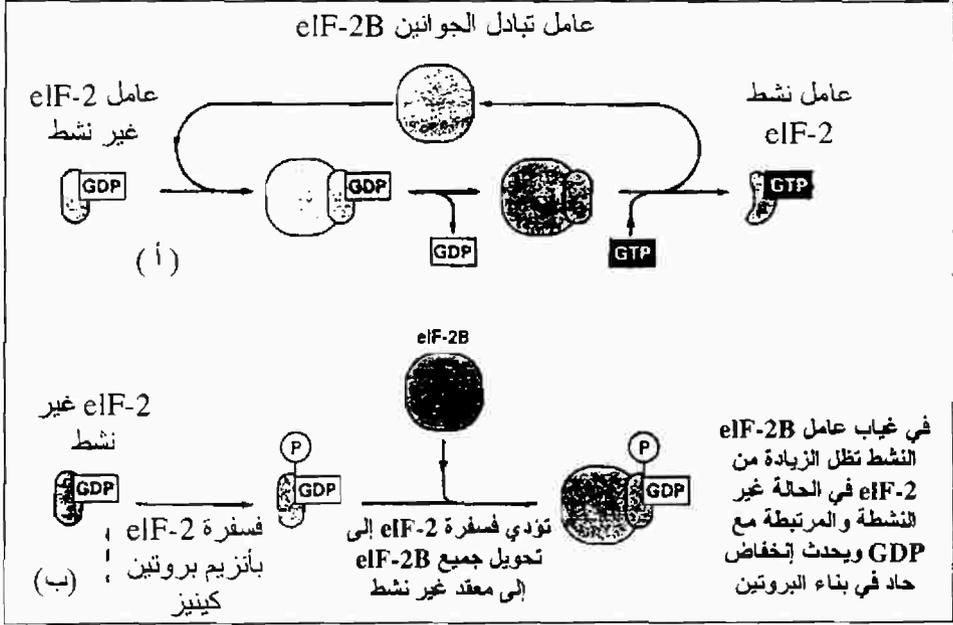
الأكوتينيز) من جزئ mRNA للفيريتين بحيث يؤدي إلى إزاحة المثبط الترجمة مما يؤدي إلى زيادة انتاج الفيريتين إلى أكثر من مائة ضعف.



الشكل (١١-٢٠): التحكم السلسلي في عملية النسخ في مميزة النواة ويتم ذلك بواسطة ارتباط بروتين نوعي مع تتابع مقابل في م ر ن أ بحيث يعمل كمثبط للترجمة. يؤدي هذا الارتباط إلى خفض مستوى الترجمة لجزئ م ر ن أ

من جهة اخرى وجد ان خلايا مميزة النواة تستخدم ميكانيكية الفسفرة لعامل بدء الترجمة elf-2 لتقليل معدل بناء البروتين استجابة لبعض العوامل البيئية مثل عدم توفر عوامل النمو أو نقص بعض المغذيات Nutrients أو عند الإصابة بالفيرس أو عند الارتفاع المفاجئ في الحرارة. وتتم الفسفرة بنشاط انزيمات معينة للبروتين كينيز التي تنشط استجابة للظروف اعلاه. وقد سبق شرح دور عامل بدء الترجمة elf-2 في عملية ترجمة البروتين في فصل سابق. وقد وجد انه نظراً لان العامل elf-2 يرتبط بشدة بجزئ GDP فإن هناك عامل آخر يسمى elf-2B تبرز الحاجة إليه ليؤدي إلى تحرير GDP حتى يمكن ارتباط جزئ جديد من GTP بالعامل elf-2 حتى يمكن اعادة استخدام هذا الأخير

(الشكل ١١-٢١-أ) ويحدث تثبيط لاعادة استخدام العامل eIF-2 عند فسفرته بذلك لأن eIF-2 المفسفر يرتبط بشدة بالعامل eIF-2B وبصورة غير عادية مسبباً وقف نشاط العامل eIF-2B.



الشكل (١١-٢١): دورة eIF-2

- أ - إعادة تدوير eIF-2 بواسطة عامل تبادل الجوانين (eIF-2B).
- ب- تؤدي فسفرة eIF-2 إلى التحكم في معدلات بناء البروتين عن طريق منع نشاط eIF-2B.

وحيث أنه يوجد مقادير من eIF-2 أكثر من eIF-2B في الخلية فإن eIF-2 المفسفر يمكنه الارتباط بشدة eIF-2B ومنعة من اعادة الاستخدام مما يؤدي إلى بطء شديد في بناء البروتين (الشكل ١١-٢١-ب).

وتعد عملية تنظيم مستوى eIF-2 النشط هامة بصفة خاصة في خلايا الثدييات، حيث تمثل جزءاً من الميكانيكية التي تسمح لهذه الخلايا بالدخول في

مرحلة من الراحة وعدم الانقسام (تسمى Go) - بحيث ينخفض معدل بناء البروتين فيها إلى خمس ($\frac{1}{5}$) معدله في الخلايا النشطة في الانقسام.

كما يمكن أن يتم تنظيم الترجمة إذا لجأت الخلية مميزة النواة إلى استخدام كودون بدء AUG بدليل يقع في منطقة لاحقة Downstream من نقطة بدء الترجمة الصحيحة. إذ أن الترجمة الطبيعية عادة تبدأ من كودون AUG الذى يقع Downstream من النهاية 5' مباشرة لجزئ م.ر.ن.أ حيث أنه أول كودون يصادف الوحدة الصغرى للريبوسوم.

إلا أن التتابعات النيوكليوتيدية المحيطة مباشرة بهذا الكودون تؤثر على كفاءة عملية بدء الترجمة. فإذا كان موقع التعرف مع الريبوسوم ضعيف، فإن الريبوسوم سيخطئ أول كودون AUG ويتجه إلى الارتباط بالكودون الثانى أو الثالث AUG وتعد هذه الظاهرة التى تعرف "بالمسح المتسرب Leaky Scanning" استراتيجية تستخدم كثيراً لإنتاج بروتين أو أكثر متقاربين فى التركيب من نفس جزئ mRNA ويختلفان فقط فى النهاية الامينية لكل منهما. فهى تسمح مثلا لبعض الجينات بإنتاج نفس البروتين بحيث يحتوى على تتابعات اشارية مرتبطة بالنهاية الامينية له أو العكس مما يتيح امكانية توجيه هذه البروتينات إلى مواقع مختلفة فى الخلية.

وفى بعض الحالات، يمكن للخلية تنظيم الوفرة النسبية من صور البروتين Isoforms الناتجة من "المسح المتسرب"، فمثلاً فى بعض أنواع الخلايا، تؤدي الزيادة النوعية فى وفرة عامل بدء الترجمة 4f-elf إلى تفضيل استخدام كودون AUG الاقرب للنهاية 5' فى جزئ م.ر.ن.أ .

يوجد نوع اخر من التنظيم يستخدم واحد أو أكثر من اطارات القراءة المفتوحة القصيرة (ORF) التى تقع بين النهاية 5' لجزئ م.ر.ن.أ وبين بداية الجين. وعادة ما تكون الاحماض الامينية المشفرة لهذه الاطارات Upstream (UORFs') غير مهمة وانما تستخدم هذه (UORFs') لأداء وظيفة تنظيمية فقط، حيث أن هذه الاطارات القصيرة تعمل على خفض كبير فى ترجمة الجين اللاحق Dawnstream وذلك عندما تتجح فى تقييد حركة معقد ريبوسوم بدء الترجمة بحيث يتجة الريبوسوم الى ترجمة UORF وينفك عن م.ر.ن.أ قبل أن يصل إلى تتابعات تشفير البروتين.

وقد وجد أن خميرة الخباز تحتوى على أربعة UORF s' قصيرة والتي تستخدمها الخميرة لمواجهة المجاعة أو النقص فى بعض المغذيات النوعية وذلك عن طريق إيقاف بناء كل انواع البروتينات فيما عدا تلك المطلوبة لبناء تلك المغذيات الناقصة فى البيئة. ففي الخميرة يوجد م.ر.ن.أ يشفر لبروتين يسمى GCN4 وهو جين يشفر لبروتين تنظيمى ضرورى لتنشيط عدد من الجينات التى تشفر لبروتينات هامة لبناء احماض امينية. وتكون مناطق UORF's الاربعة مسئولة عن احداث زيادة انتقائية Selective فى ترجمة GCN4 استجابة لفسفرة العامل elf-2 مدفوعا بالنقص الحاد فى الاحماض الامينية. ويتم ذلك بميكانيكية تتلخص فى أن تحت وحدات الريبوسوم تتحرك على طول م.ر.ن.أ حيث تصادف كل من UORF's إلا انها تقوم بترجمة تحت مجموعة واحدة منها فقط. فمثلاً إذا تمت ترجمة UORF رقم ٤، كما هو الحال فى الخلايا غير المجهدة غذائياً Unstarved، فإن الريبوسوم يتفكك عند نهاية هذه UORF وتكون عملية ترجمة GCN4 ضعيفة أو معدومة. ويؤدى الانخفاض فى نشاط elf-2 إلى زيادة

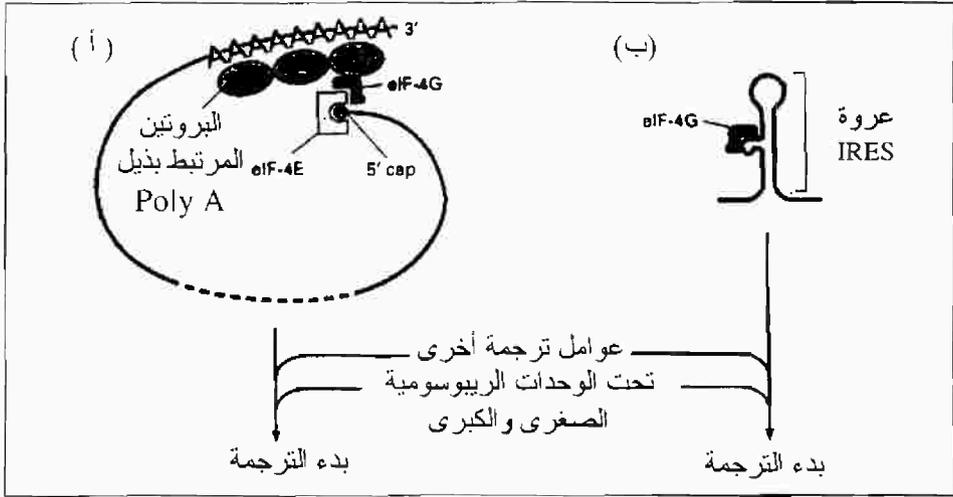
فرصة تحرك الريبوسوم الماسح ليصل إلى UORF الرابع قبل أن يكتسب القدرة على بدء الترجمة.

ومثل هذا الريبوسوم يمكنه بدء الترجمة بكفاءة لجزئ م.ر.ن.أ GCN4 مما يؤدي إلى إنتاج بروتينات تحفز بناء الأحماض الأمينية التي تحتاجها الخلية.

وتوجد ميكانيكية أخرى تؤدي إلى تنظيم الترجمة وذلك من خلال طريقة أخرى تمكن للخلية من بدء الترجمة عند مواقع بعيدة عن النهاية 5' لجزئ م.ر.ن.أ وفي هذه الحالة تبدأ الترجمة مباشرة عند مواقع معينة من تتابعات ر.ن.أ يسمى كل منها موقع دخول داخلي للريبوسوم (IRES) Internal Ribosome Entry site وقد توجد IRES في أماكن مختلفة في م.ر.ن.أ.

وفي بعض الحالات غير العادية يمكن لتتابع تشفير بروتينين معينين هجينين أن تكون موجوده ترادفيا على نفس م.ر.ن.أ بحيث تتم ترجمة التتابع الأول بالطريقة العادية لميكانيكية المسح الريبوسومي في حين تتم ترجمة التتابع الثاني بواسطة IRES. وتكون IRES بطول مئات النيوكليوتيدات وتنتهي في تركيبات نوعية يمكنها الارتباط بنفس البروتينات المستخدمة لبدء عملية الترجمة التي تعتمد على وجود الفلنسوة G-Cap (الشكل ١١-٢٢). وفي الحقيقة فإن كل مجموعة من IRES تحتاج إلى مجموعة معينة من عوامل البدء إلا أن كل هذه IRES تستغنى عن الحاجة إلى فلنسوة Cap 5' أو عوامل بدء الترجمة التي تتعرف عليها (eIF-4E). وقد اكتشفت IRES'S لأول مرة في بعض فيروسات إصابة الثدييات بحيث تعطي طريقة مبتكرة للفيروس لكي يسخر ماكينة ترجمة

العائل لحسابه. فعند الإصابة، تنتج هذه الفيروسات انزيم بروتينيز (موجود فى جينوم الفيروس) الذى يؤدى نشاطه إلى انفلاج عامل الترجمة eIF-4G للخلاية المصابة مما يجعله غير قادر على الارتباط بالعامل eIF-4E (معقد الارتباط بالقلنسوة 5' G-Cap) ويؤدى ذلك إلى وقف معظم عمليات الترجمة فى خلاية العائل وتحول عملية الترجمة بكفاءة إلى تتابعات IRES الموجودة فى كثير من م.ر.ن.أ الفيروسى ويصبح العامل eIF-4G الناقص أحد مكونات بدء الترجمة عند هذه المواقع الداخلية. وقد يحفز ترجمة بعض م.ر.ن.أ المحتسوى على IRES. وتحدث هذه الميكانيكية أيضا فى م.ر.ن.أ الخلوى، فعندما تدخل الخلاية مميزة النواة مرحلة M فى دورة الخلاية، ينخفض معدل الترجمة إلى حوالى 25% عن معدلها فى المرحلة البينية Interphase للخلاية. ويحدث هذا الانخفاض الحاد نتيجة عملية نزع الفسفرة Dephosphorylation من معقد الارتباط بالقلنسوة eIF-4E والذى يعتمد على دوره الخلاية بحيث تنخفض قدرته على الارتباط بالقلنسوة 5'-Cap. إلا أن جزيئات م.ر.ن.أ المحتوية على IRES تكون منيعة ضد هذا التأثير ويزداد المعدل النسبى لترجمتها عندما تدخل الخلاية فى دور M.



الشكل (١١-٢٢): ميكانيكيات استحداث الترجمة

- أ - تتطلب الميكانيكية المعتمدة على تكوين الفنتسوة وجود مجموعة من عوامل البدء التي يساعد على تجميعها على م ر ن أ وجود الفنتسوة 5' و ذيل متعدد الادينين.
- ب - تحتاج الميكانيكية المعتمدة على IRES فقط إلى مجموعة من عوامل بدء الترجمة العادية و التي تتجمع مباشرة على عروة IRES.

ومن الأمثلة المثيرة للفضول ما تم التوصل إليه مؤخراً عن ميكانيكية إضافة مزيد من ذيل متعدد الادينين PolyA-Tail في السيتوبلازم وأثر ذلك على تنظيم الترجمة. إذ من المعروف أن عملية الإضافة المبدئية لذيل Poly A التي النهاية 3' في جزئ م.ر.ن.أ تحدث في النواة بطريقة أوتوماتيكية في معظم أن لم يكن جميع نسخ م.ر.ن.أ في خلايا مميزة النواة. ومعروف أن ثبات mRNA يعتمد على طول هذا الذيل بحيث انه مع كل دورة ترجمة يحدث هدم جزئى لبعض نيوكليوتيدات هذا الذيل ويقصر تدريجياً في الطول في السيتوبلازم بحيث ينتهي الأمر الى هدم mRNA بالكامل. إلا أنه في بعض الحالات يحدث العكس في السيتوبلازم بمعنى أن ذيل poly A يزداد طولاً بإضافة وحدات جديدة من

نيوكلتيدات الأدينين اليه. وتعد هذه الميكانيكية نموذج إضافي من تنظيم الترجمة. ففي امهات البويضات الناضجة Oocytes وجد أن عملية هدم mRNA الطبيعية التي تحدث في بقية الخلايا لا تحدث في هذه الخلايا العملاقة وذلك حتى تتمكن هذه الخلايا من بناء مخزون ضخم من م.ر.ن.أ للتحضير لعملية الاخصاب. وفي هذه الخلايا يكون معظم م.ر.ن.أ المخزون في السيتوبلازم طول ذيل PolyA فيها لايزيد عن 10-30 نيوكلييدة فقط عند النهاية 3' ولا يحدث لها ترجمة في هذه الصورة. وفي مراحل معينة اثناء نضج الاوسيت وبعد الاخصاب مباشرة Post-Fertilization وعندما تكون الخلية الزيجوتية الأولى في حاجة إلى البروتينات التي تشفر لها هذه النسخ من م.ر.ن.أ، تحدث اضافة لمتعدد A لمجموعات مختاره من م.ر.ن.أ في السيتوبلازم مما يحفز بقوة بدء ترجمتها.