الفصل الحادي عشر

تنظيم التعبير الجينـي في مميزة النواه

عندما اكتشف جاكوب ومونود Jacob and Monod نظام الأوبرون لتنظيم التعبير الجيني في بكتريا القولون عام ١٩٦٠ اتجهت الأنظـار الـى محاولـة إكتشاف نظام مقابل لتنظيم التعبير الجيني في مميزة النواه. وعلى الرغم من أن بعض سمات تنظيم التعبيرالجيني في أوبرون اللاكتوز يمكن أن تكون موجـودة في مميزة النواة الا انه من الواضح أن خلايا مميزة النواة قد كونت نظام أكثـر تعقيدا لتنظيم التعبير الجيني.

ومعروف أنه في مميزة النواه متعددة الخلايا يمثل تنظيم التعبير المتغـاير Differential Regulation لب التمايزالخلوي والوظيفي. إن السؤال الاساسى هو كيف يتمكن الكائن من تفعيل التعبير الجيني لمجموعة معينة من الجينـات فـي نوع معين من الخلايا في حين يعطي الأمر لمجموعة أخرى من الجينات لكـي تنشط في التعبير الجيني في نوع اخر من الخلايا .ففي حين نجد أن مجموعـة من الجينات تنشط في أنسجة أو خلايا معينة فمثلا نجد أن هناك مجموعة مـن الجينات التي تنشط في التعبير في الخلايا العصبية الا انها تكون مثبطة (ساكتة) في خلايا البنكرياس التي ينشط بها مجموعة مختلفة تماما من الجينـات ونفـس

لشئ يحدث في خلايا الدم وهكذا. يطلق على التخصص بين الخلايا المختلفة التنظيم المكانى Spatial Regulation أو "جين في المكان" .gene–in–site. ومن جهة أخري 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 الزماني Temporal أو "gene- in- time".

ومن ناحية أخرى تبين أن هناك جينات يتم تنظيم تعبيرها ببعض لاشارات البيولوجية مثل الهرمونات أونتيجة 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 النواة على مقادير أكبر بكثير من المعلومات الوراثية عن تلك الموجودة في مميزة النواة كما أن د ن أ يكون مرتبط بالهستونات وغيرها من البروتينات في صورة معقدات لتكوين الكروماتين، ويعتبر تركيب الكروماتين ، سواء المفتوح (غير المتحلزن) و الذى يكون معرضا للنسخ أو في الصورة المقفولة (متحلزن) و الذي يكون غير قابل للنسخ، من العوامل الهامة فى تنظيم تعبير الجين.

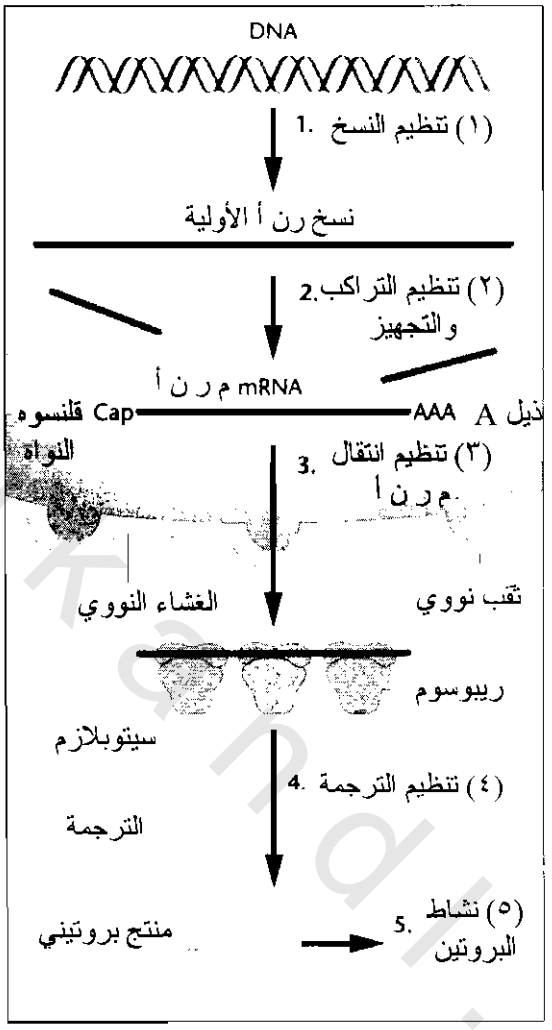
حيث أنه في مميزة النواه تكون عملية النسخ منفصلة في المكان و الزمان عن الترجمة بحيث يحدث النسخ فى النواة فى حين تتم الترجمة في مرحلة لاحقة في السيتوبلازم و بذلك فإنه يتحتم على م.ر.ن.أ. أن ينتقل من النواة الى السيتوبلازم لكي يستخدم كقالب لبناء البروتين.

يتم تجهيز نسخ رن أ وتقليل حجمها (طولها) قبل نقلها الى السيتوبلازم.

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

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

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



الشكل (١١-١): المستويات المحتملة للتنظيم أثناء مراحل التعبير الجينى

وقبل ان نتطرق الى دور كل من هذه العوامل فى تنظيم التعبير الجينى يجدر بنا أن نشرح ببعض التفصيل مفهوم كل من التنظيم المكانى Spatial

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

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

تعطى جينات التيوبيولين Tubulin فى نبات الأرابيدوبسيس Arabidopsis مثالا واضحا للتنظيم المكانى حيث تمثل بروتينات التيوبيولين الوحدات البنائية للأنابيب الدقيقة (الخيوط) Microtubules في الخلية. ويوجد نوعلن رئيسيان من هذه البروتينات α ، β وتدخل 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 الميكروتيوبيوليز (MOC) وتلعب هذة البروتينات دورا هاما فى حركة الخلايا حيث تقوم الأسواط والأهداب بالانقباض والانبساط لمساعدة الخلية على التحرك من مكان الى اخر. وفي داخل الخلايا تكون هذة الخيوط مسئولة عن حركة الكروموسومات أثناء الانقسام الميتوزي.

ويشفر لكل من α و ß تيوبيولين مجموعات محددة من الجينات تختص كل مجموعة بأحد هذين النوعين. فمثلا في نبات Arabidopsis يوجد ستة جينات α و٩ جينات βتيوبيولين وعند عزل بعض هذة 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 تيوبيولين يتم تعبيرة تفضيليا في حبوب اللقاح (الشكل ١١-٢) كما يحدث بعض التعبير أيضا في المتك ولكن لا يحدث أي تعبير بالمرة في الأوراق أوالسيقان أو الجذور. وعلى العكس من ذلك ، وجد أن TUB1 يتم تعبيرة فقط في أجزاء من

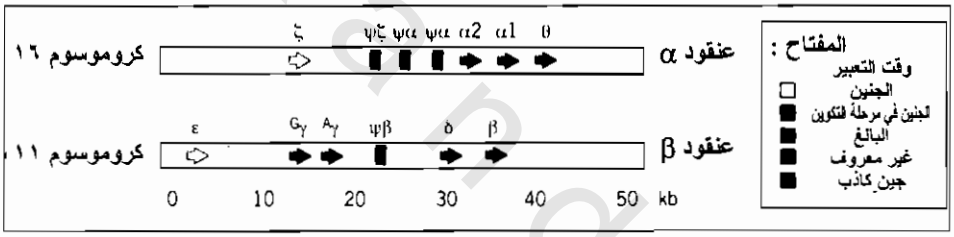
الجذور التي تلي مباشرة القمة النامية للجذر. ومن جهة أخري وجد ان جين TUB8 يتم تعبيره في الحزم الوعائية للنبات فقط. وتدل هدة الإختلافات في التعبير الجيني على تنظيم مكاني نوعي في التعبير الجيني في الأنسجة المختلفة حسب احتياج النبات.

الشكل (١١-٢): أزهار نبات الارابيدوبس تم صبغها لتحديد مكان تعبير جين Gus المرتبط ببروموتور خاص بجين TUA1 الفاتيوبيولين حيث إقتصر التعبير على المتك فقط مما يؤكد مفهوم gene-in-site

ثانيًا: التنظيم الزماني (gene-in-time) Temporal Regulation:

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

توجد جينات α جلوبين على الكروموسوم رقم ١٦ ومكونة من ٢٨ كيلو قاعدة في حين تقع جينات β جلوبين على الكروموسوم رقم١١ ومكونة من ٤٥ كيلو قاعدة (الشكل ١١-٣) ووجد أن الجينات المكونة لكل عنقود Cluster عبارة عن تكرارات لجين جلوبين أصلي Ancestral بحيث تكون عائلة صغيرة من الجينات المتعددة Multigene Family. وعلى مدار مراحل التطور انفصلت وتنوعت هذه المجموعة من الجينات عن بعضها نتيجة لحدوث طفرات عشوائية في كل منها بحيث أصبح كل منها حاليا يشفر لسلسلة مختلفة قليلا. وفي بعض من هذة الجينات المتكررة ، أدى حدوث طفرات تحريك الاطار Frame Shift أوطفرات إنهاء الترجمة Chain Termination الى انعدام قدرتها على تكوين سلاسل ببتيدية. ويطلق على مثل هذة المجموعة الأخيرة من الجينات "الجينات الكاذبة Pseudogenes" ويرمز لها فى الشكل أعلاه بالرمز(ψ).



الشكل (١١-٣): تأكيد مفهوم تنظيم التعبير الجينى المرتبط بمراحل التمايز gene-in-time فى جينات β جلوبين 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 نموالجنين Fetus أما الجينات الواقعة على الجانب الآخر (الأيمن) فإن

تعبيرها يبدأ فقط بعد الميلاد Post-Natal. ويبدو أن هذا التنشيط المتتابع للجينات من جانب الى أخر في المجموعة مرتبط بالحاجة الى انتاج أنواع مختلفة قليلاً من الهيموجلوبين أثناء أطوار النمو والتمايز حيث يحتاج الجنين Embryo والجنين النامى Fetus والطفل الوليد الى متطلبات اكسوجينية مختلفة حسب اختلاف النمو فى الاجهزة الدورية لكل منها وحسب اختلاف البيئة التي يتكون وينمو فيها كل منها. ويبدوأن اختلاف التوقيتات الزمنية لتنظيم بدء تنشيط تعبير جينات الجلوبين عبارة عن موائمة وتكيف مع الظروف المتغيرة التي تحدث في هذة المراحل المختلفة.

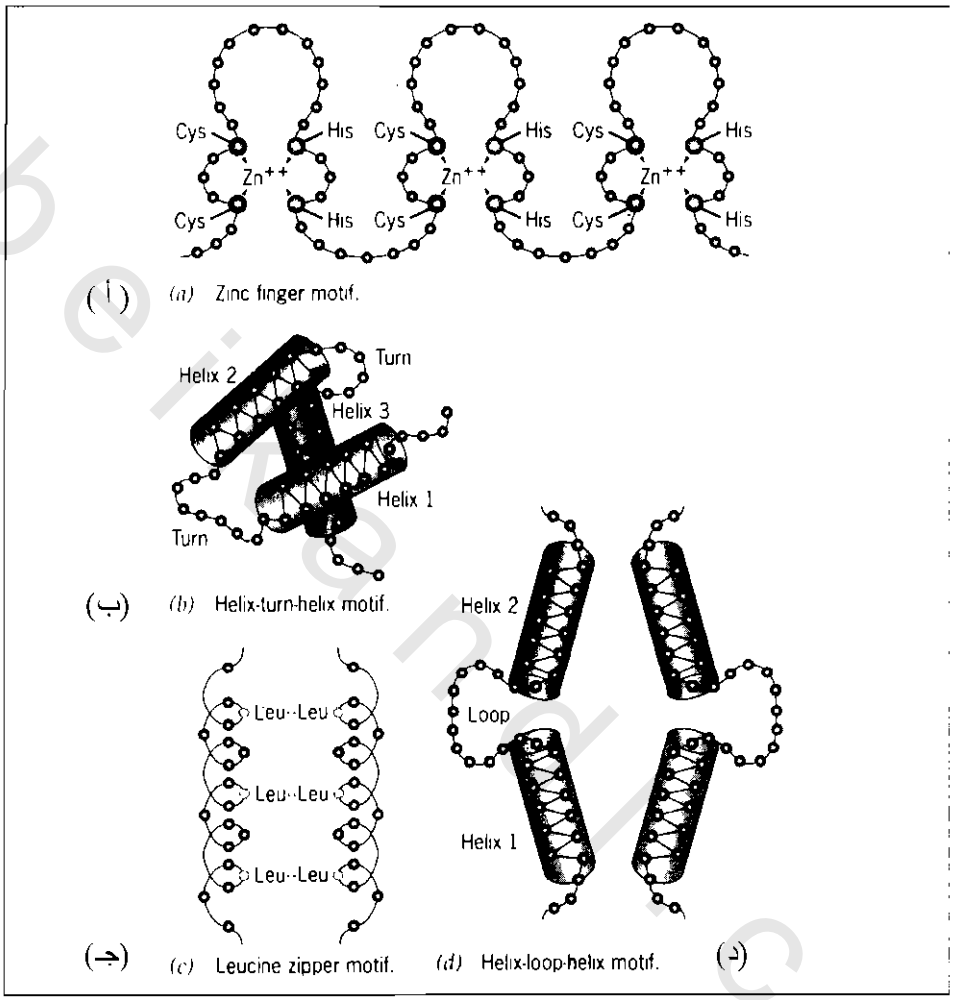
عوامل النسخ: Transcription Factors (T.F):

على العكس من البكتريا والتي يحتاج فيها البروموتور (المستبديء) الى أعداد قليلة نسبيا من البروتينات لتنظيم النسخ (سواء بروتينات مثبطة Repressors أومنشطة Activators) نجد أنه في مميزة النواه تكون هناك حاجة ماسة الى اشتراك عدد أكبر من البروتينات التنظيمية التي تؤدي دورا متناسقا في تنظيم عملية النسخ. كما أن عملية التنظيم هذه تكون أكثر تعقيدا نظرا لأن الجينات تكون موجودة داخل النواة . ولكي تشارك هذه الجينات في عملية النسخ فلا بد أن يتم ارسال اشارات بيئية (مثل الضوء او الحرارة) أو بيولوجية (الهرمونات) من خارج الخلية لتمر من الغشاء البلازمي الى السيتوبلازم ومنه الى الغلاف النووي ثم الى النواه لتصل في النهاية الى الكروموسومات أي أن خلايا مميزة النواة تحتاج الى نظم اشارية Signals داخلية للتحكم في نسخ د ن أ. كما أن هناك مشكلة اخرى وهي أن معظم مميزة 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 فإنة لابد من وجود نظم اتصالات بين الخلايا وبعضها ليتم تنظيم التعبير الجيني.

وكما يحدث قي غير مميزة النواة، فإن تنظيم النسخ في مميزة النواة يشتمل على تفاعل بين بروتينات نوعية وبين د ن أ، وترتبط بروتينات تنظيمية موجبة أوسالبة مع تتابعات نوعية من د ن أ (في البروموتور Promotor والمحفز Enhancer والمسكت Silencer) كما سيأتي ذكرها فيما بعد، مما يؤدى الى تثبيط أو تحفيز النسخ. ويطلق على هذه المجموعة من البروتينات المتخصصة اسم عوامل النسخ Transcription Factors (TF) وتتميز هذه البروتينات باحتوائها على نطاقين كيماويين هامين على الأقل وهما نطاق الارتباط مع د ن أ ونطاق تنشيط النسخ وقد تحتل هذة 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 فى TF يؤدي إلى إحداث حدوث تغيرات فى 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 مميزه والتى 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 ببتيد قصيرة والتى تتكون عندما يرتبط حامضين من السستين فى جزء وحامضين من الهستيدين فى جزء قريب مع أيون من الزنك ، مما يؤدى الى بروز جزء ببتيدى بين زوجى

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



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

أ - طراز إصبع الزنك فى عامل النسخ .SP1 فى الثدييات.

ب- حلزون ــ لفة ــ حلزون. جـ- سوستة الليبوسين.

د - حلزون ــ عروة ــ حلزون.

ويوجد تركيب آخر فى 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 الوراثية والبيوكيماوية أن القطعة الحلزونية الأقرب للنهاية الكربوكسيلية تكون مسئولة عن الارتباط بجزئ د ن أ بينما تدخل الحلزونات الاخرى فى تكوين ثنائيات بروتينية.

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

والتركيب الرابع الموجود فى بعض عوامل النسخ يسمى (حلزون – عروة – حلزون helix- loop- helix) ويتكون من منطقتين حلزونيتين من الأحماض الامينية 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 الاحماض الامينية موجبة الشحنة وعندما تتكون الثنائيات Dimmers فإن هذه الاحماض الامينية يمكنها الارتباط بجزئ د.ن.أ سالب الشحنة.

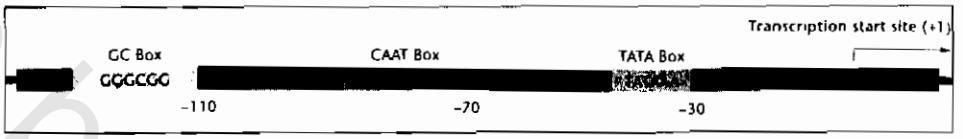
البروموتور والمحفز Promoter and Enhancer:

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

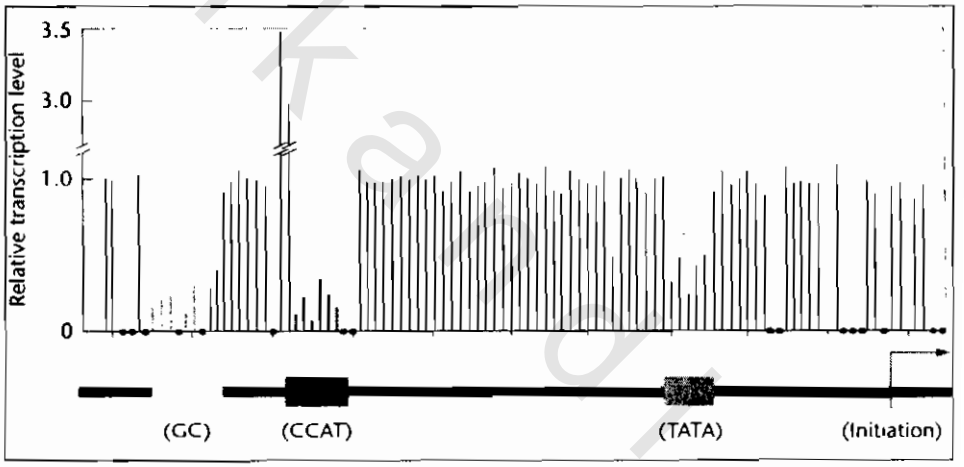
البروموتور Promotor:

يوجد البروموتور فى منطقة قريبة ومجاورة قبل الجين Upstream الذى يقوم بتنظيم نسخة. ويتكون البروموتور من تتابعات د.ن.أ تقع عادة على بعد حوالى ١٠٠ زوج من القواعد قبل الجين Upstream-5' (الشكل ١١-٥) وتحتوى المنطقة الرئيسية للبروموتور على تتابع يسمى صندوق TATA تقع على بعد ٢٥-٣٠ زوج من القواعد قبل نقطة بدء النسخ ويرمز لها (- 25 to -30) وتتكون من ٨ أزواج من القواعد المحفوظة Consensus مكونة من أزواج من A=T فقط. وتكون محاطة غالباً من الجانبين بمناطق غنية فى G≡C.وقد تأكدت أهمية صندوق TATA بتحليلات الطفرات (الشكل ١١-٦) حيث تبين أن

حدوث طفرات داخل تتابع هذا الصندوق يؤدى إلى خفض شديد فى معدل النسخ بينما لا يتأثر النسخ فى المناطق الاخرى المجاورة بالرغم من حدوث طفـرات بها.



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



الشكل (١١-٦): ملخص لتأثير طفرات القاعدة الواحدة فى منطقة البروموتور على معدل النسخ فى جين β جلوبين ، يمثل كل خط رأسى مستوى النسخ الناتج بعد طفرة فى نيوكلتيدة واحدة (منسوبة للطراز الوحشى) فى تجارب منفصلة . تمثل النقط مواقع النيوكلتيدات التى لم يحدث بها طفرات ويلاحظ أن مناطق الصناديق GC وCCAT وTATA هى أكثر المناطق التى تؤثر فيها الطفرات على مستوى النسخ

ويرجع هذا الانخفاض فى معدل النسخ نتيجة لفقد القدرة على الارتبـاط بعوامل النسخ (TF) المسئولة عن تحفيز النسخ. وعلى مسافة أبعد على يـسار

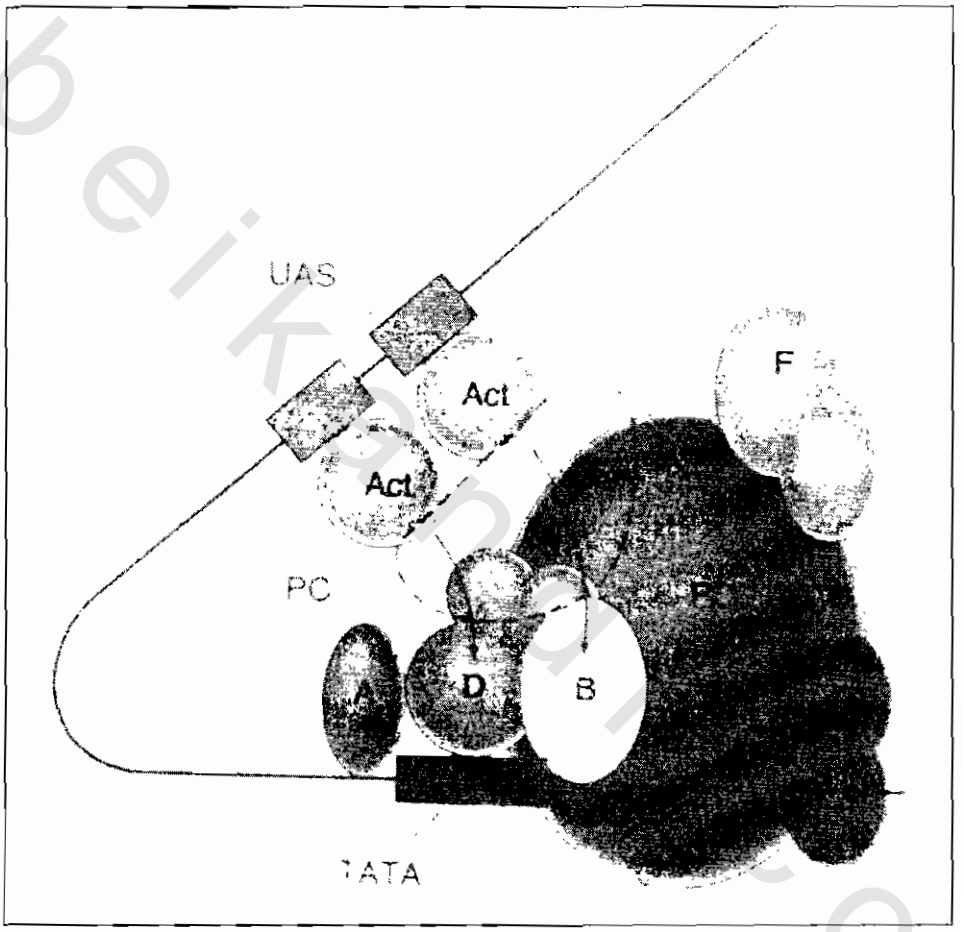
هذا الصندوق يوجد تتابعين أخرين مهمين لعملية بدء النسخ. ويسمى احدهما صندوق CAAT وتتابعة المحفوظ هو CCAAT ويمثل بالمنطقة (٧٠- إلى ٨٠-) وتؤدى الطفرات فى هذا الصندوق ايضا إلى خفض كبير فى معدل النسخ أما الصندوق الاخر والذى يقع على بعد ١١٠- قاعدة فيسمى صندوق GC. وتتابعة المحفوظ هو GGGCGG وقد تأكدت أهميته ايضا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

المحفز Enhancer:

بالاضافة إلى منطقة البروموتور نجد أن النسخ فى معظم الخلايا مميزة النواة يتأثر بمنطقة اضافية من تتابعات د.ن.أ تسمى المحفز، والذى يؤدى نشاطة إلى زيادة كبيرة فى معدل النسخ.

وهناك بعض الامثلة على الاختلاف فى موقع المحفز، ففى جينات السلسلة المناعية الثقيلة يقع المحفز داخل الجين نفسه فى انترون 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 د.ن.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 Preinitiation Complex (PIC) لكى يبدأ انزيم بلمرة ر.ن.أ فى عملية النسخ.والجدول التالى يعطى مقارنة بين البروموتور والمحفز.



الشكل (١١-٧): (PIC) حيث يسمح إنحناء جزئ د ن أ بتفاعل البروتينات المنشطة (Act) الموجودة على المحفز مع عوامل النسخ الموجودة على البروموتور مما يؤدى إلى إرتفاع معدل النسخ

الجدول (١): مقارنة بين البروموتور والمحفز

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

تنظيم النشاط النسخى بعوامل بيئية:

Regulation of Transcription by Environmental Factors (Signals):

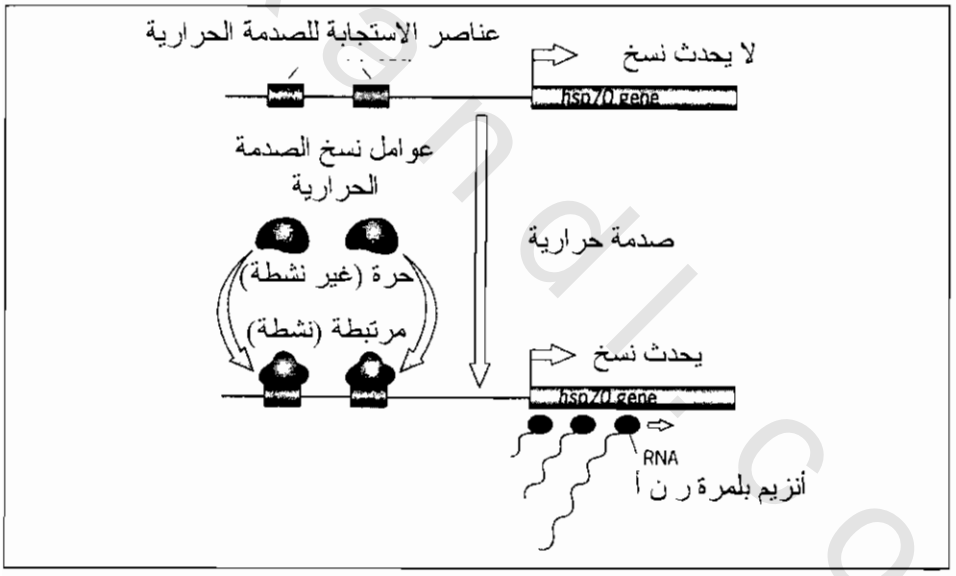
أولاً : الحرارة وجينات الصدمة الحرارية:

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 هذة 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 التشابة بين بروتينات الصدمة الحرارية فى بكتريا القولون وحشرة الدروسفلا حوالى ٤٠-٥٠% .

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



الشكل (١١-٨): إستحثاث النسخ فى جين Hsp70 فى حشرة الدروسفلا نتيجة للصدمة الحرارية. يقع HSE'5 بين ٤٠ و٩٠ زوج من القواعد قبل موقع بدء النسخ

ويتم استحثاث نسخ هذا الجين بواسطة عامل النسخ للصدمة الحرارية Heat Shock Transcription Factor (Hstf) الموجود فى نواة حشرة الدروسفلا، وعندما تتعرض الحشرة للاجهاد الحرارى فإن عامل النسخ HSTF يتغير كيماوياً بعملية فسفرة Phosphorylation مما يؤدى إلى تنشيطة بحيث يرتبط نوعياً بتتابعات نيوكلتيدية 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 التى يرتبط بها HSTF اسم عناصر الاستجابة للصدمة احرارية Heat-Shock Response Elements (HSRE) ويعتقد انها تشمل منطقة المحفز Enhancer

ثانيًا: الضوء: جينات إنزيم ريبيولوز كاربوكسيليز فى النبات:

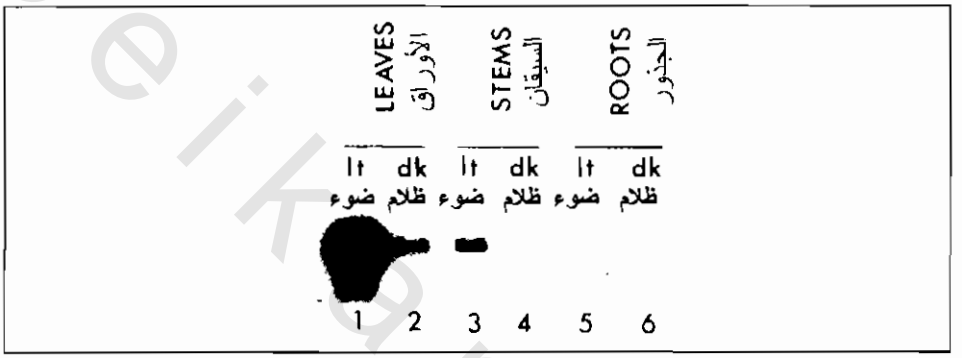
Light: The Ribulose 1.5-Bis Phosphate Carboxylase Genes In Plants (RBC):

يعد انزيم (RBC) من أكثر البروتينات شيوعا على سطح الارض. ويلعب هذا الانزيم دوراً هاماً فى عملية البناء الضوئى فى النباتات الخضراء ويؤدى نشاط هذا الانزيم إلى تثبيت ثانى اكسيد الكربون بإدخالة إلى جزيئات الجلوكوز والتى يتم بعد ذلك تمثيلها لكى 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 نوعياًعندما يتعرض النبات للضوء.

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

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



الشكل (١١-٩): إستحثاث النسخ فى الجين الخاص بتحت الوحدة الصغرى لإنزيم ريبيولوز ٥,١ ثنائى الفوسفات كربوكسيليز (RBC) عند التعرض للضوء

ويعتقد أن الضوء يتم امتصاصه بواسطة بروتين فى السيتوبلازم يسمى الفيتوكروم Phytochrome الذى يكون مرتبطاً بجزئ ممتص للضوء يسمى الكروموفور Chromophore. ويؤدى امتصاص الضوء بهذا الكروموفور إلى تغيير تركيبى فى سلسلة ببتيد الفيتوكروم مما ينتج عنه تغيرات نوعية فى بروتينات اخرى ذات صلة بهذه العملية. ويبدو أن بعض من هذه البروتينات ترتبط بمناطق قبلية Upsteam 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 يؤدى إلى توفر اعداد كبيرة من 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 يؤدى إلى استحثاث induction انتاج أحد الانزيمات الرئيسية لعملية البناء الضوئى.

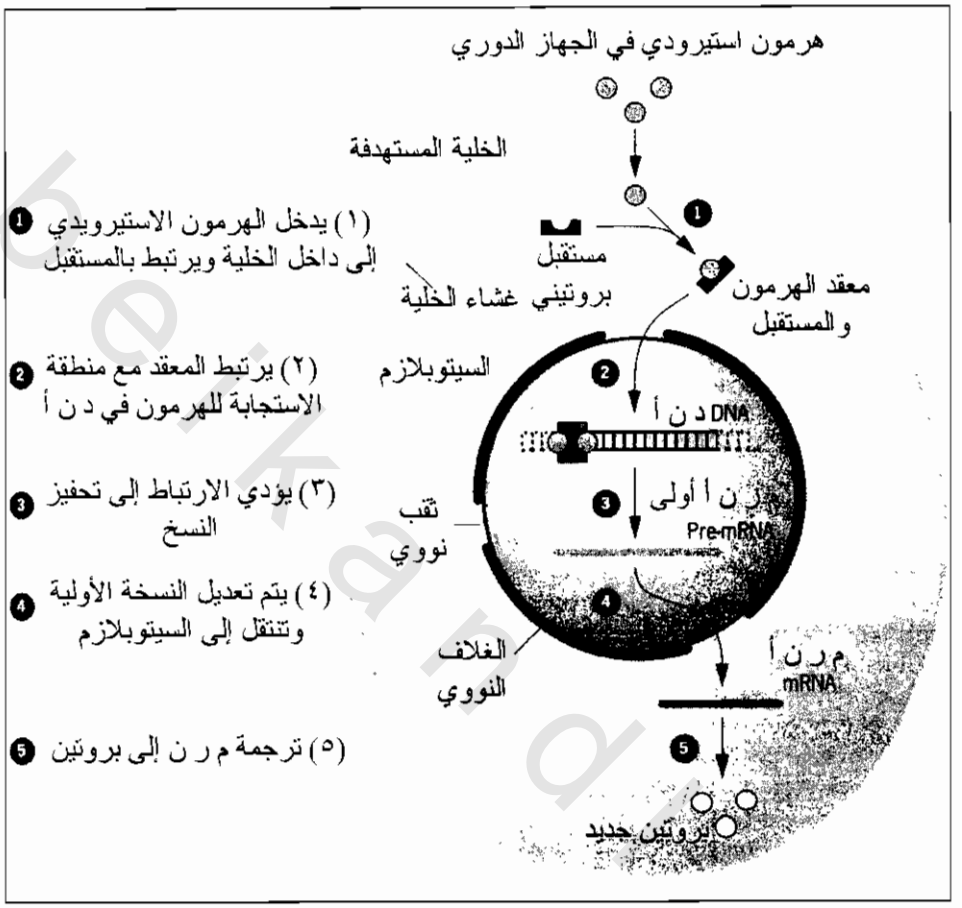
تنظيم النسخ بواسطة عوامل بيولوجية:

Regulation of Transcription by Biological Singals:

١- الهرمونات الاستيرودية Steroid Hormones:

توجد فى الثدييات مجموعتان رئيسيتان من الهرمونات وهى الهرمونات الاستيرودية Steroid Hormones والهرمونات الببتيدية Peptide Hormones وتتميز الهرمونات الاستيرودية بأنها جزيئات صغيرة الحجم وتذوب فى الليبيدات وهى مشتقة من الكوليسترول ونظرا لصغر حجمها وطبيعتها الليبيدية فإنها تمر بسهولة من خلال الغشاء البلازمى للخلية. ومن امثلة الهرمونات الاستيرودية : الاستروجين والبروجسيترون التى تقوم بأدوار هامة فى الدورات التكاثرية (التناسلية) الانثوية Female Reproductive Cycles ويقابلها فى الذكور هرمون التيستسترون Testosterone. كما يتبع هذه المجموعة هرمونات جلوكوكورتيكويد Glucocorticoid التى تدخل فى تنظيم مستويات السكر فى الدم. وعند دخول أحد هذه الهرمونات فى 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 النووى 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 فى تنظيم النسخ.



الشكل (١١-١٠): تنظيم التعبير الجينى بالهرمونات الاستيرودية. يرتبط الهرمون مع مستقبلات خاصة داخل الخلية المستهدفة (فى 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 لتركيب 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 يؤدى إلى احداث تغيرات تركيبية فى هذة المستقبلات بحيث يؤدى فى النهاية إلى احداث تغييرات فى بروتينات اخرى داخل الخلية أي أن هذا النوع من الهرمونات يقوم بدور غير مباشر في تنظيم النسخ.

الشكل (١١-١١): تنظيم التعبير الجينى بالهرمونات البيبتيدية يرتبط الهرمون (إشارة خارجية) بمستقبل على سطح الغشاء البلازمى للخلية المستهدفة

أ - يؤدى المعقد المتكون إلى تنشيط بروتين فى السيتوبلازم الذى يؤدى إلى سلسلة من التغيرات داخل الخلية .

ب- تنقل هذه التغيرات الإشارات إلى النواة حيث يقوم عامل النسخ بتحفيز نسخ جين معين ثم يلى ذلك ترجمته إلى بروتين جديد.

obeikandl.com

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

تنظيم التعبير الجينى بعد النسخ:

Post-Transcriptional Regulation of Gene Expression:

كما سبقت الاشارة 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 النواة ، إلا أن تنظيم ما بعد النسخ Post-Transcription يحدث ايضا فى كثير من الكائنات. ويتم تعديل نسخ ر.ن.أ غير المتجانس النووى (hnRNA) وتجهيزها قبل أن تخرج إلى السيتوبلازم فى صورة م.ر.ن.أ. الناضج لكى تتم الترجمة على الريبوسومات. وتشتمل عملية التجهيز لجزئ hnRNA على حذف الانترونات ويتم تراكب Spllicing (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 السيتوبلازم. 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.

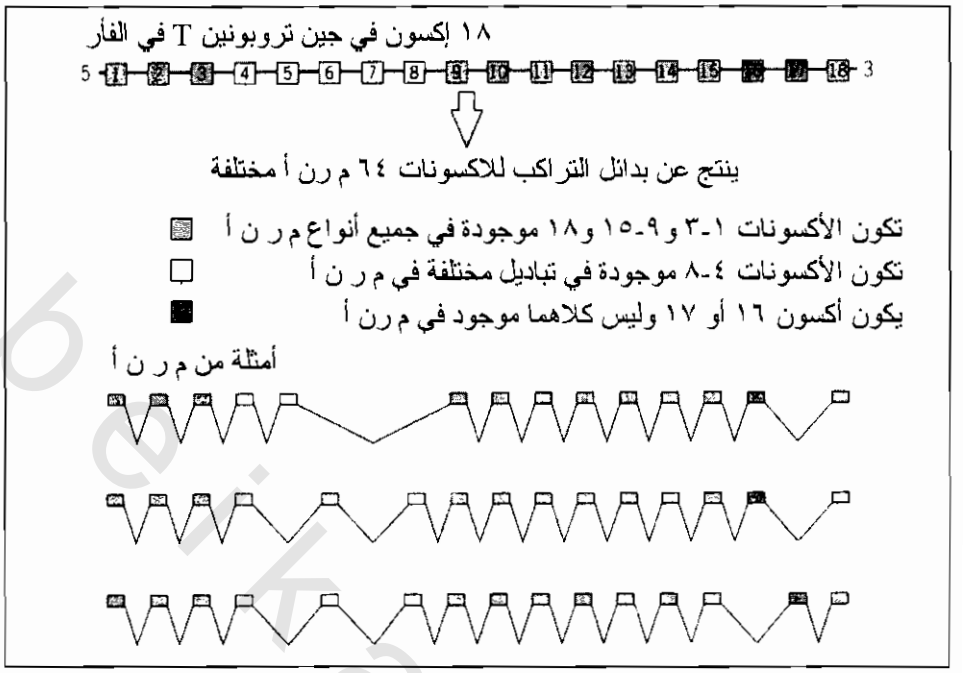
أولاً: بدائل التراكب Arternative Splicing of mRNA:

تؤدى عملية التغيير النوعى فى تراكب م.ر.ن.أ (أى حذف الانترونات ولصق الاكسونات) إلى انتاج نسخ كثيرة ومختلفة من نفس نسخة ر.ن.أ الأولية بحيث يختص كل منها فى انتاج بروتين نوعى 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 التى تتفاعل بها ماكينة التراكب مع سلسلة ر.ن.أ. وإذا حدث أن انترونين يتم حذفهما معاً، فإن الاكسون الموجود بينهما قد يتم حذفة ايضا. 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 فى استخدام المعلومات الوراثية إذ انه بدلا من اللجوء إلى التكرار الجينى gene duplication، فإن هذه العملية تعطى الفرصة لكى نحصل من نفس الجين على اعداد كبيرة من النسخ المختلفة حسب مواقع التراكب وبالتالى اعداد من البروتينات النوعية المختلفة.

وفيما يلى بعض الامثلة لبدائل التراكب:

أ- جين التروبونين Troponin-T gene:

يعتبر ما يحدث من تعدد التراكيب اثناء تعبير الجين الخاص ببروتين Troponin T ، وهو بروتين يوجد فى العضلات الهيكلية للفقاريات ، مثالا جيداً لتعدد وتداخل عملية التراكب 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 تراكب 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 للاكسونات 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 التراكب وفى أى تباديل، بالاضافة 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.



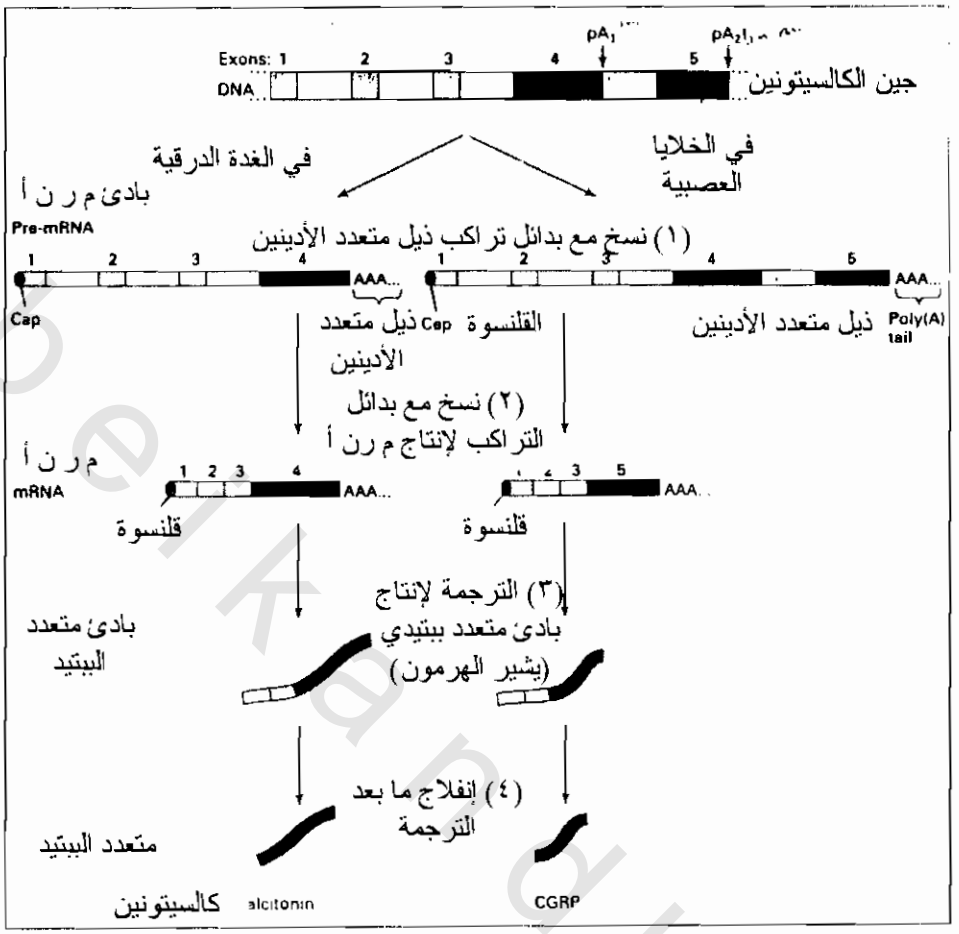
الشكل (١١-١٢): بدائل التراكب لنسخة رن أ الناتجة من جين التربونين T فى الفأر.
يبين الشكل ثلاث حالات فقط من بين ٦٤ م ر ن أ محتملة

ويبدو أن هذه الصور المختلفة من بروتين الترويونين T تقوم بوظائف متباينة قليلا فى العضلات مما ينعكس على الاختلافات التى تحدث فى نشاط الخلية العضلية.

ب- *جين كالسيتونين البشرى:*

Human Calcitonin Gene(Alternative Splicing and Alternative Poly A:

وتمثل عملية التراكب فى هذا الجين دور كل من تداخل التراكب وتغير مكان اضافة ذيل متعدد الأدينين إلى النهاية 3' فى انتاج بروتينات نوعية ذات وظائف مختلفة فى انسجة مختلفة (الشكل ١١-١٣).



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

إذ ينتج عن التراكب بروتين كالسيتونين (CALC) فى الغدة الدرقية، بينما يحدث تراكب من نوع اخر فى بعض الخلايا العصبية Neurons يؤدى إلى انتاج بروتين اخر متخصص يسمى (CGRP) Calcitonin-Gene Related Peptide ويرجع ذلك إلى أن الجين الأصلى يحتوى على خمسة اكسونات ويحدث

التراكب على مرحلتين، ففى المرحلة الأولى يتراكب موقع اضافة ذيل متعدد الادينين Poly A حيث يحدث فى الغدة الدرقية 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 الغدد الدرقية اضافة القلنسوة G عند النهاية 5' بدون أى تعديلات آخرى بحيث يكون م.ر.ن.أ الناتج محتوى على الاكسونات من ١ إلى ٤.

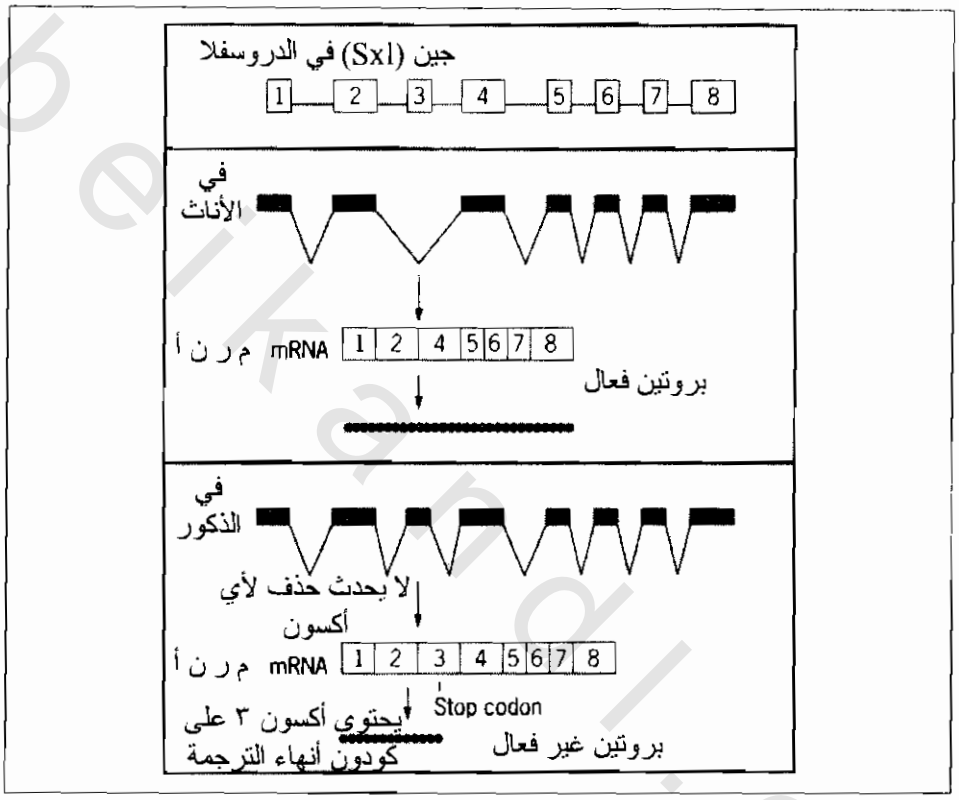
أما فى حالة الخلايا العصبية فيؤدى التراكب المغاير فيها إلى حذف الاكسون رقم ٤ بحيث يصبح م.ر.ن.أ الناضج مكون من الاكسونات ١ ، ٢ ، ٣ ، ٥ ويؤدى ذلك بالطبع إلى اختلاف تركيب ووظائف البروتين الناتج فى كل من هذين النسيجين.

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. ففى 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 ببتيد قصير يفتقر إلى نشاط تنظيمى (الشكل ١١-١٤). وفى حالة الجنين XX، حيث يوجد بروتين Sxl

بالكامل، يتم تعبير مجموعة معينة من الجينات والتى تؤدى إلى تمايز هذه الأجنة إلى اناث. وعلى العكس من ذلك، نجد أنه فى حالة الجنين XY حيث يغيب الطول الكامل لبروتين Sxl يتم تعبير مجموعة أخرى من الجينات التى تسبب تمايز هذا الجنين ليكون ذكراً.



الشكل (١١-١٤): تبادل التراكب لنسخ ر ن أ الناتجة من جين (Sxl) فى الدروسفلا

وبالطبع تخضع عملية التراكب هذه فى النهاية إلى النسبه بين الاوتوسومات وعدد كروموسومات X. وعلى ذلك فإن تباين التراكب فى Sxl RNA مسئول عن التمايز الجنسى فى الدروسفلا.

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

حيث أن م.ر.ن.أ يعمل كقالب لبناء البروتين فى السيتوبلازم كما سبق القول، فإن ترجمة هذه النسخ من م.ر.ن.أ يمكن ان تتم بواسطة العديد من الريبوسومات اثناء تحركها على طول م.ر.ن.أ فى 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 فى النظام العام التعبير الجينى.

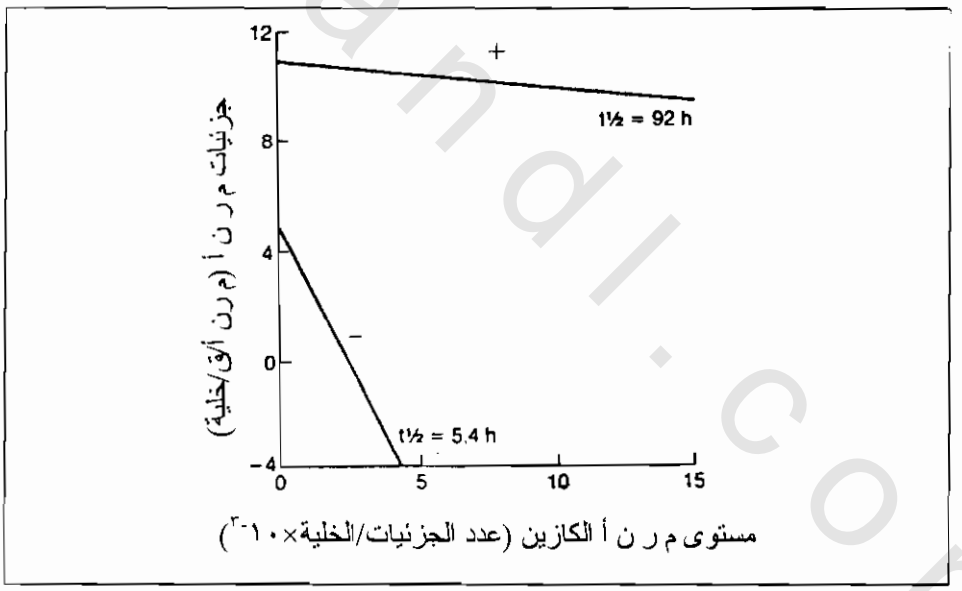
ويستطيع م.ر.ن.أ طويل العمر Long-Lived أن يدخل فى دورات كثيرة من بناء البروتين فى حين لايحدث ذلك فى حالة م.ر.ن.أ قصير العمر Short-Lived وفى حالة م.ر.ن.أ الذى يتم هدمة بسرعة فإنه لابد من تعويض ذلك بعملية نسخ اضافية حتى لايتوف بناء البروتين الذى يشفر له. وقد يكون توقف انتاج هذه البروتين جزء من برنامج نمو وتمايز الكائن. أذ عندما يؤدى البروتين وظيفته فإنه قد تنتفى الحاجة إليه بعد ذلك حتى أن استمرار بناء هذا البروتين قد يكون ضاراً بالخلية وفى هذه الحالات قد يمثل الهدم السريع لـ م.ر.ن.أ. ميكانيكيه لمنع استمرار بناء بروتين غير مرغوب فيه بعد مرحلة معينة من التمايز.

وقد تبين أن فترة نصف العمر ($t_{½}$) الخاصة بجزئ م.ن.ر.أ تتأثر بعوامل كثيرة. فمثلاً وجد أن طول ذيل متعدد الأدينين Poly A يلعب دوراً مهما فى 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 يحتوى على ذيل متعدد الادينين وقد وجد انه قصير العمر جداً.

ومن جهة أخرى، تبين ان وجود تتابعات معينة فى المنطقة 3' UTR (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 فى لمنطقة 3' UTR وعند نقل هذه التتابعات إلى منطقة 3' UTR لجـــزئ م.ر.ن.أ خر أكثر ثباتاً فقد تحول إلى جزئ أقل ثباتاً وأقصر عمرا.

بالاضافة إلى ذلك اظهرت بعض الدراسات أن ثبات م.ر.ن.أ يتأثر ببعض الهرمونات فقد وجد أن هرمون الاستيروجين يزيد ثبات ويطيل عمـــر mRNA لجين فيتولوجنين Vitellogenin فى أبوذنيبه *Xenopus leavis*

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



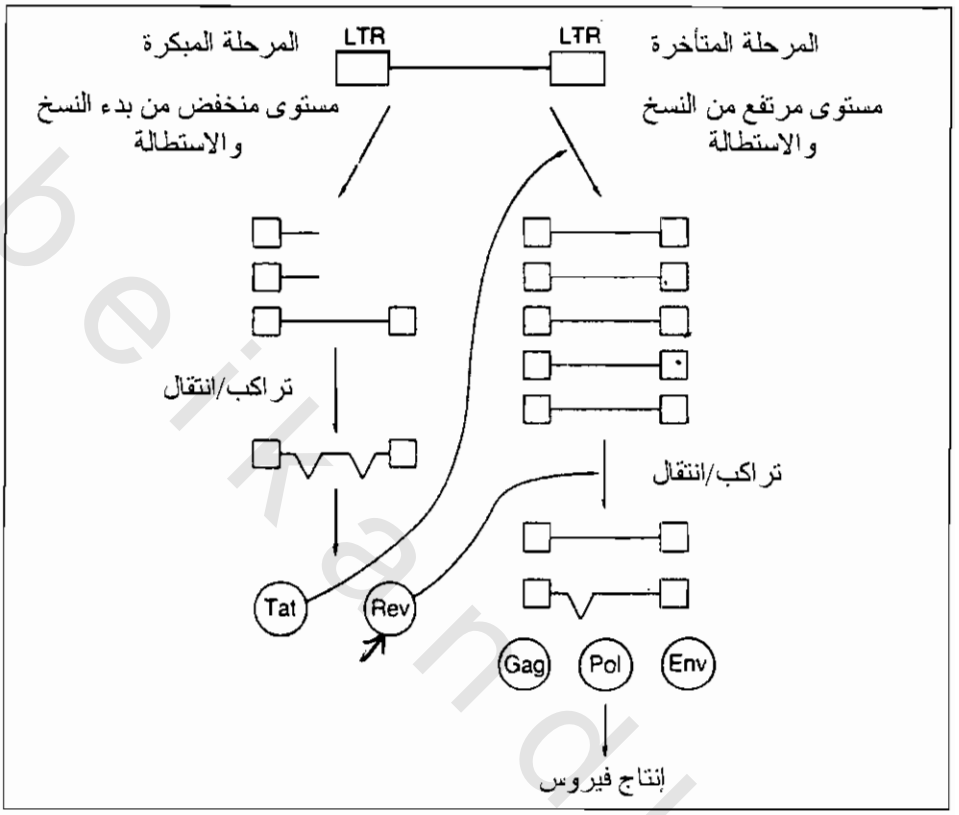
الشكل (١١-١٥): إختلاف ثبات م ر ن أ (فترة نصف العمر) لبروتين الكازين فى وجود (+) أو غياب (-) هرمون البرولاكتين

ثالثًا: انتقال mRNA Transport mRNA:

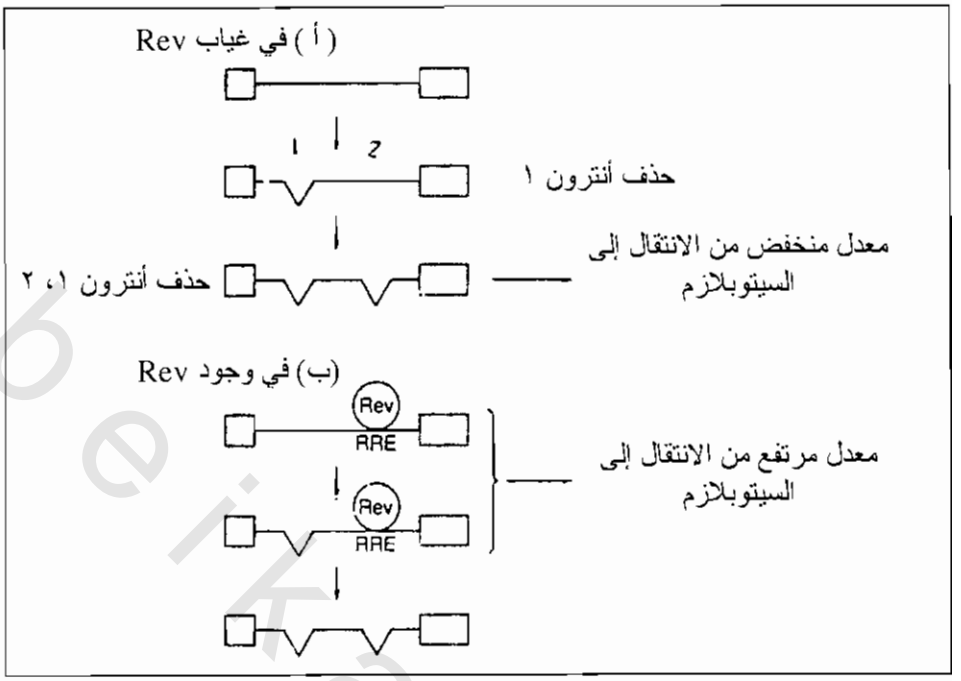
تبين انه مقدار ما يخرج من نواة خلية الثدييات من جزيئات hnRNA فى صورة mRNA يمثل ٥% فقط من مجموع الجزيئات التى تم بنائها داخل النواه. حيث أنه اثناء عملية التجهيز والتعديل والتراكب، يتم التخلص من اعداد كبيرة من جزيئات ر.ن.أ غير المرغوب فيها بالهدم بواسطة معقد بروتينى كبير يسمى Exosome الذي يتكون من عدد 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 تؤدى 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 (الشكل١١-١٦) حيث تتم عملية بناء mRNA على مرحلتين، ففى المرحلة الميكره للعدوى بالفيروس يتم بناء عدد محدود جداً من نسخ ر.ن.أ الكاملة الاستطالة واعداد قليلة من النسخ الناقصة الاستطالة وبإطوال متفاوته. ويحدث للنسخ الكاملة عملية تراكب Splicing وانتقالmRNA Transport تام التجهيز (بعد حذف انترون ١ و٢) إلى السيتوبلازم حيث تتم ترجمته إلى بروتينين أحدهما يسمى Tat والآخر يسمى Rev. وفى 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 و٢) او محذوف منها الانترون رقم ١ فقط. وفى السيتوبلازم يتم ترجمة ثلاثة بروتينات هامة لانتاج وحدات جديدة

من الفيروس وهى Gag, Pol, Env ويبين الشكل (١١-١٧) الدور الذى يقوم به البروتين Rev فى تسهيل عملية انتقال ر.ن.أ من النواة إلى السيتوبلازم.



الشكل (١١-١٦): تنظيم تعبير جين HIV و إنتقاله. فى المرحلة المبكرة من العدوى يحدث مستوى منخفض من إستحثاث النسخ و إستطالتة منتجا عدد صغير من م ر ن أ الفيروس التام التراكب الذى يشفرلبروتينىTat وRev و عند إنتاج هذين البروتينين ، يحفزTat على إستحثات و إستطالة النسخ مما يؤدى إلى زيادة فى إنتاج م ر ن أ الفيروسى. يقوم بروتين Rev بعد عملية النسخ بتحفيز عملية التراكب والإنتقال لجزيئات م ر ن أ غير المتراكبة أو المحذوف منها الانترون رقم (١) فقط والتى يتم ترجمتها إلى ثلاث بروتينات تركيبية فيروسية وهى Gag, pol,Env



الشكل (١١-١٧): يؤدى إرتباط Rev بمنطقة الإستجابة (RRE) فى ر ن أ لجين HIV إلى تحفيز إنتقال ر ن أ غير المعدل أو المتراكب (بحذف انترون ١ فقط) ولا يحدث إنتقال لجزيئات م ر ن أ التى حذفت منها الانترونين ١ و ٢ معا نظرا لغياب موقع الإرتباط ببروتين Rev والموجود على الانترون (٢)

فقد تبين وجود تتابع قصير متخلل للانترون رقم ٢ ويسمى عنصر الاستجابة لريف Rev Responsive Element (RRE) وفى حالة غياب بروتين Rev وحدوث Splicing للانترون ١ فقط أو للانترون ١ و ٢ معا فإن ذلك سيؤدى إلى انخفاض شديد فى معدل انتقال ر.ن.أ إلى السيتوبلازم. ومن جهة اخرى ، فى حالة وجود بروتين Rev وفى وجود نسخ ر.ن.أ كامل بدون تراكب أو بتراكب جزئى يشمل حذف انترون ١ فقط فإن ذلك يعطى فرصة اكبر لارتباط Rev بمنطقة RRE الموجودة فى الانترون رقم ٢ مما يساعد على حدوث معدل عالى جداً من انتقال ر.ن.أ الى السيتوبلازم.

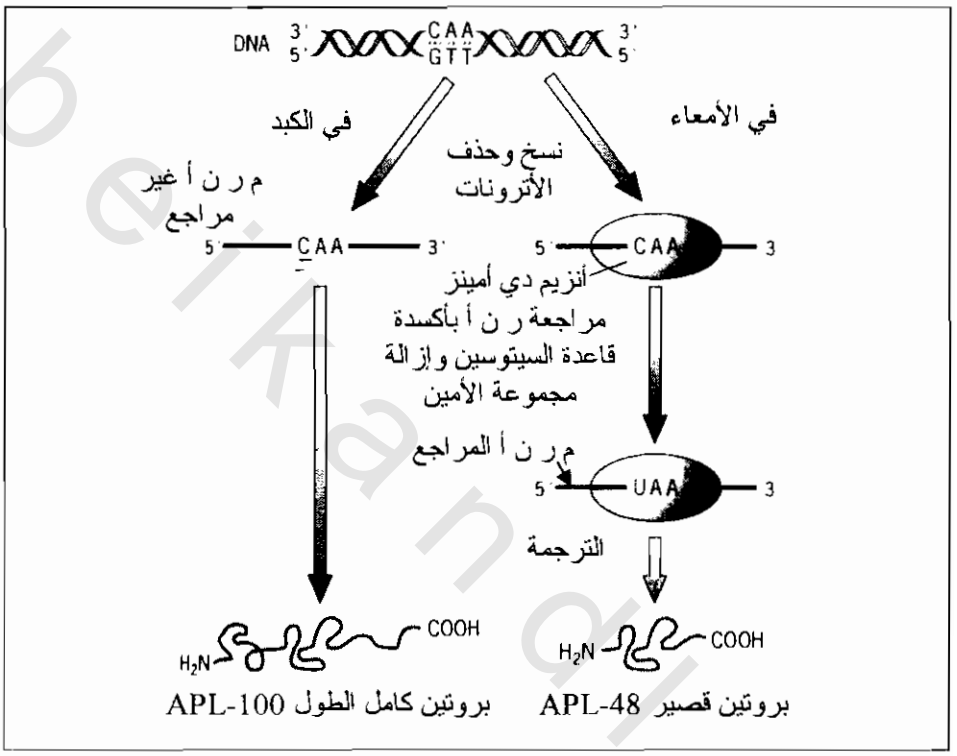
ويعد بروتين Rev أول بروتين تنظيمي لعملية انتقال ر.ن.أ إلى السيتوبلازم. وقد أفترضت ميكانيكيتان لتفسير عمل بروتين Rev ويعتمد التفسير الاول على امكان حدوث تفاعل هذا البروتين مباشرة مع نظام خلوى لنقل ر.ن.أ ويرتبط مع مستقبل نووى يسمى Exportin مما يؤدى إلى تسهيل انتقال ر.ن.أ إلى خارج النواة. ويفترض الاقتراح الثانى أن Rev يقوم بدور غير مباشر بحيث يؤدى الى إزاحة مؤقته لبروتينات تراكب ر.ن.أ والتى قد تمنع ر.ن.أ من الانتقال قبل أن يتم تراكبه Splicing

رابعًا: مراجعة م.ر.ن.أ mRNA Editing:

سبق الاشارة إلى القاعدة أو المبدأ الاساسى Central Dogma فى تدفق المعلومات الوراثية التى تبدأ من د.ن.أ الذى يتم نسخ تتابعات جين معين منه كصورة مكملة طبق الاصل من تتابعات المنطقة التى يمثلها هذا الجين فى صورة جزئ م.ر.ن.أ بلا زيادة أو نقصان والذى يعمل بدورة كقالب لترجمة الشفرات الثلاثية التى يحتويها إلى احماض امينية فى سلاسل ببتيدية مقابلة حسب قاموس الشفرة الوراثية.

إلا أنه من المدهش حقاً حدوث إستثناءات لهذه القاعدة العامة. إذ يحدث احيانا أن م.ر.ن.أ نفسه لابد ان تتم فيه عملية مراجعة Editing بإضافة (أو حذف) بعض القواعد حتى يمكن ترجمته إلى بروتين نوعى فعال ليفى باحيتاجات نسيج نوعى معين، بينما تصلح النسخة الأصليه غير المراجعة للترجمة إلى بروتين فعال آخر فى نسيج آخر أى يكون لدينا نسختين مختلفتين من م.ر.ن.أ.

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



الشكل (١١-١٨): عملية المراجعة Editing لجزىء م ر ن أ أبوليبوبروتين Apolipoprotein-B فى أمعاء الثدييات

إذ وجد أن احد الصورتين من هذا البروتين ويسمى الجزئ الكبير (APB-100) ذو وزن جزيئى مرتفع (512KD) يتم بناؤه فى الكبد، فى حين أن الصورة الاخرى ويسمى البروتين الاصغر (APB- 48) يتم بناؤه فى الامعاء.

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

تنظيم الترجمة Translational Control:

أولاً: فى غير مميزة النواة:

حيث أننا نعرف الآن أن نظام الأوبرون فى *E.coli* يحتوى على عدد من الجينات التركيبية (٣ فى حالة lac أوبرون و ٥ فى حالة Trp أوبرون) وبالتالى يتم نسخ هذه الجينات معا فى م.ر.ن.أ متعدد السسترونات Polycistronic ، إلا أن الترجمة تتم منفصلة لكل جين على حدة. كما نعرف أنه نظراً لعدم وجود نواه فى البكتريا فإنه يمكن أن تحدث عمليات النسخ والترجمة وهدم م.ر.ن.أ فى 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:
وهى ظاهرة معروف حدوثها عند كودونات AUG للجينات المختلفة.

٢- تغييرات فى سرعة (فعالية) حركة الريبوسوم:
Altered Efficiencies of Ribosome Movement:
ويحدث ذلك عندما تتكون عروة دبوس الشعر أو غيرها من التراكيب على جزئ mRNA مما يؤدى إلى اعاقة تحرك الريبوسوم على طول هذا الجزئ.

٣- اختلاف معدل الهدم فى 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 فى م.ر.ن.أ البكتيرى تتابع محفوظ من سته نيوكلتيدات يسمى Shine-Dalgarno Sequence ويقع دائماً على بعد عدد قليل من كودون بدء الترجمة AUG. ويتزاوج هذا التتابع مع القواعد المقابلة فى 16S RNA فى الوحدة الصغرى للريبوسوم بغرض وضع الكودون AUG فى المكان الصحيح على الريبوسوم.

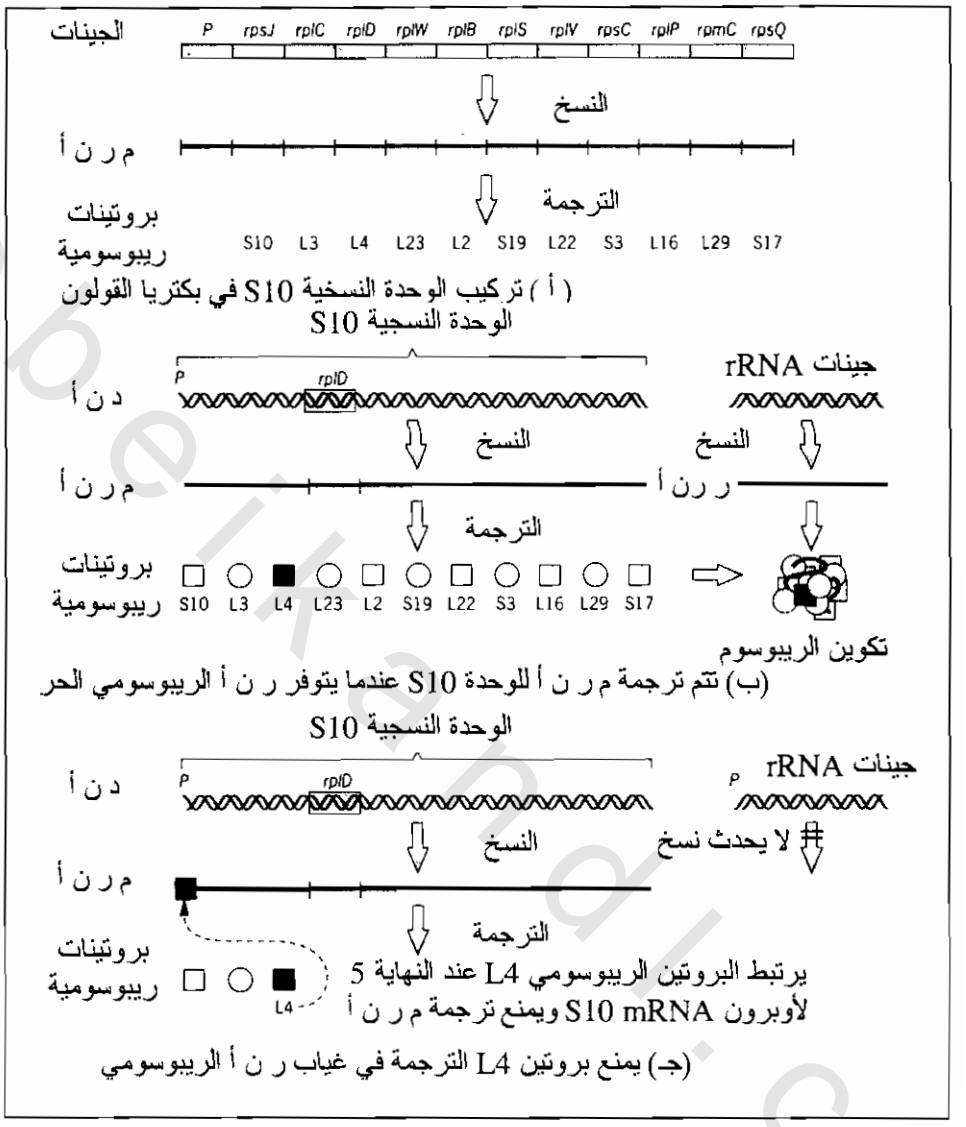
ويعطى هذا التفاعل مساهمة كبيرة لفاعلية عملية بدء الترجمة حيث تمد الخلية البكتيرية بطريقة بسيطة للتحكم فى بناء البروتين عن طريق ما يعرف بميكانيكية التحكم السلبى فى الترجمة. وتنطوى هذه الميكانيكية على حجب Blocking تتابعات Shine-Delgarno إما بتغطيتها بالارتباط ببروتين أو بمشاركتها فى التزاوج مع قواعد مقابلة فى احدى مناطق م.ر.ن.أ. ويحتوى عدد كبير من م.ر.ن.أ البكتيرى على بروتينات نوعية مثبطة للترجمة

Translational Repressor Proteins والتى يمكنها الارتباط فى منطقة مجاورة لتتابع Shine-Dalgarno مما يؤدى 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 الذاتى السلبى Negative Self-Regulation أو Negative Autogenous Regulation (الشكل ١١-١٩).

وفى هذه الميكانيكية تقوم مجموعة البروتينات الريبوسومية للجين S10 (الخاص بالوحدة الصغرى) بهذا النوع من التنظيم السلبى. تحتوى وحدة النسخ S10 على ١٠ جينات ذات تنظيم متناسق وكلها تشفر لبروتينات ريبوسومية (الشكل ١١-١٩-أ) وفى حالة وحدة النسخ S10، وجد أن أحد الجينات فى هذه الوحدة يقوم بتثبيط ترجمة جميع نسخ جينات الوحدة النسخية. أى أن الجين المشفر للبروتين المثبط يكون هونفسه أحد الجينات التى يتم تنظيمها (بالتثبيط) وبذلك يكون الجين المثبط قد تم تنظيمة ذاتياً وسلبياً. فى الوحدة النسخية S10 يكون الجين المنظم هو rPID الذى يشفر للبروتين L4.وعندما يوجد rRNA حراً فى الخلية فإن بروتين L4 يرتبط بـ rRNA هذا (الشكل١١-١٩-ب).

ويتجمع فى تركيب الريبوسوم. اما فى حالة غياب rRNA فإن بروتين L4 يرتبط بالنهاية 5' للوحدة النسخية S10 ويثبط ترجمتها (الشكل ١١-١٩-جـ) ويؤدى هذا الى منع بناء بروتينات ريبوسومية عندما لايوجد لها احتياج فى الخلية.



الشكل (١١-١٩)

أ - تركيب جين S10 فى بكتريا القولون (ب) و(ج) تنظيم النسخ لهذا الجين تكون ترجمة م ر ن أ تحت تحكم بروتين L4 الذى يرتبط بتتابع نيوكلتيدى بالقرب من النهاية '5 لنسخة S10.

ب- تفاعل البروتينات الريبوسومية مع rRNA لتكوين الريبوسوم.

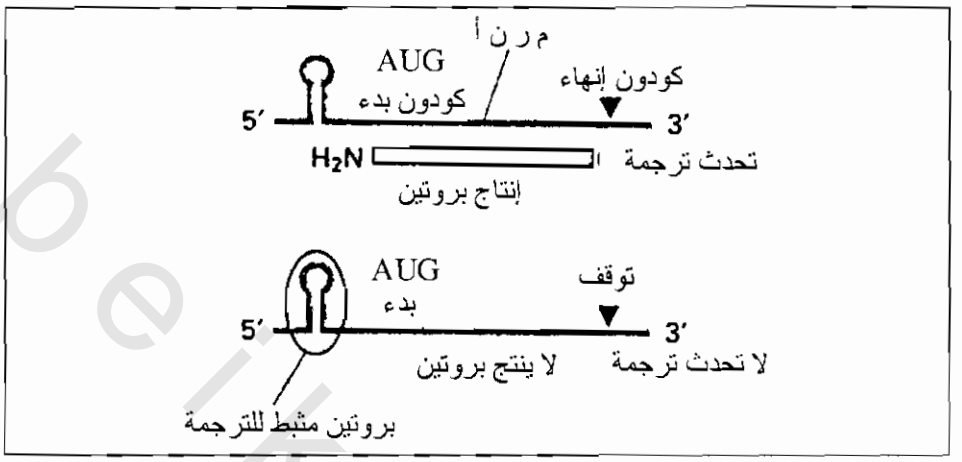
ت- فى غياب rRNA يرتبط بروتين L4 قرب النهاية '5 لنسخة S10 و يمنع عملية الترجمة.

ثانيًا: تنظيم الترجمة فى مميزة النواة:

سبقت الاشارة إلى أن م.ر.ن.أ فى مميزة النواة لايحتوى على تتابع Shine-Dalgarno ، وبدلا من ذلك يتقرر اختيار كودون بدء الترجمة AUG اعتمادا على قربة لمنطقة القلنسوة 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 ايضاً مثبطات للترجمة.

ويرتبط بعض من هذه المثبطات بالنهاية '5 لجزئ م.ر.ن.أ وبالتالى تتوقف عملية بدء الترجمة. فى حين يتعرف البعض الاخر من هذه المثبطات على تتابعات نيوكلتيدية عند المنطقة 3'UTR لانواع معينة من م.ر.ن.أ وتعمل على خفض معدل بدء الترجمة عن طريق التداخل Interference مع عملية الاتصال بين قلنسوة '5 G-cap ومنطقة 3'Poly A والتي لابد من حدوثها بطريقة صحيحة لضمان فعالية الترجمة. ومن الامثلة التى تمت دراستها للتدليل على حدوث التحكم السلبى فى الترجمة فى مميزة النواة تنظيم ترجمة م.ر.ن.أ الفيريتين Feritin حيث وجد أن هذه الميكانيكية تؤدى 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 ٣٠ نيوكليوتيده فى منطقة القيادة '5 فى جزئ م.ر.ن.أ للفيرتين. وينطبق هذا التتابع المستجيب للحديد Iron-Respone Sequence فى تركيب يعطى شكل ساق وعروة والذى يرتبط به بروتين مثبط للترجمة يسمى Aconitase والذى يمنع ترجمة أى تتابعات م.ر.ن.أ لاحقة Downstream (الشكل ١١-٢٠). ويعتبر الاكونيتيز بروتين مرتبط بالحديد Iron-Binding Protein ويؤدى تعرض الخلية لوفرة من الحديد إلى انفكاكة (أى

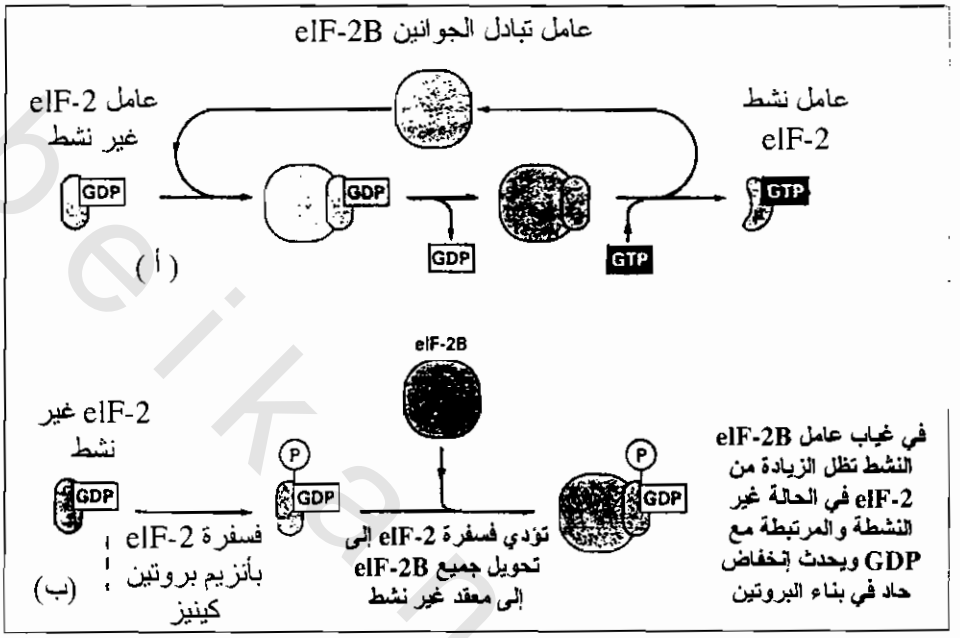
الاكونتينز) من جزئ mRNA للفيريتين بحيث يؤدى إلى إزاحة مثبط الترجمة مما يؤدى الى زيادة انتاج الفيريتين إلى أكثر من مائة ضعف.



الشكل (١١-٢٠): التحكم السلبى فى عملية النسخ فى مميزة النواة ويتم ذلك بواسطة إرتباط بروتين نوعى مع تتابع مقابل فى م ر ن أ بحيث يعمل كمثبط للترجمة .يؤدى هذا الإرتباط 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 الاصابة بالفيرس أو عند الارتفاع المفاجئ فى الحرارة. وتتم الفسفرة بنشاط انزيمات معينة للبروتين كينيزيز التى تنشط استجابة للظروف اعلاه. وقد سبق شرح دور عامل بدء الترجمة elf-2 فى عملية ترجمة البروتين فى فصل سابق. وقد وجد انه نظراً لان العامل elf-2 يرتبط بشدة بجزئ GDP فإن هناك عامل آخر يسمى elf-2B تبرز الحاجة إليه ليؤدى 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 elf-2 عند فسفرته وذلك لأن elf-2 المفسفر يرتبط بشدة بالعامل elf-2B وبصورة غير عادية مسبباً وقف نشاط العامل elf-2B.



الشكل (١١-٢١): دورة elf-2

أ - إعادة تدوير elf-2 بواسطة عامل تبادل الجوانين (elf-2B).

ب- تؤدى فسفرة elf-2 إلى التحكم فى معدلات بناء البروتين عن طريق منع نشاط elf-2B.

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

وتعد عملية تنظيم مستوى elf-2 النشط هامة بصفة خاصة فى خلايا الثدييات، حيث تمثل جزءاً من الميكانيكية التى تسمح لهذه الخلايا بالدخول فى

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

كما يمكن أن يتم تنظيم الترجمة إذا لجأت الخلية مميزة النواة إلى استخدام كودون بدء AUG بديل يقع فى 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 النيوكلتيدية المحيطة مباشرة بهذا الكودون تؤثر على كفاءة عملية بدء الترجمة. فإذا كان موقع التعرف مع الريبوسوم ضعيف، فإن الريبوسوم سيتخطى أول كودون AUG ويتجه إلى الارتباط بالكودون الثانى أو الثالث AUG وتعد هذه الظاهرة التى تعرف "بالمسح المتسرب Leaky Scanning" استراتيجية تستخدم كثيراً لانتاج بروتين أو اكثر 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 Isofoms الناتجة من "المسح المتسرب"، فمثلاً فى بعض أنواع الخلايا، تؤدى الزيادة النوعية فى وفرة عامل بدء الترجمة elf- 4f إلى تفضيل استخدام كودون AUG الاقرب للنهاية '5 فى جزئ م.ر.ن.أ .

يوجد نوع اخر من التنظيم يستخدم واحد أو اكثر من اطارات القراءة المفتوحة القصيرة (ORF) التىتقع بين النهاية '5 لجزئ م.ر.ن.أ وبين بداية الجين. وعادة ما تكون الاحماض الامينية المشفرة لهذه الاطارات Upstram (UORFs') غير مهمة وانما تستخدم هذه ('UORF s) لأداء وظيفة تنظيمية فقط، حيث أن هذه الاطارات القصيرة تعمل على خفض كبير فى ترجمة الجين اللاحق Dawnstream وذلك عندما تنجح 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 's' UORF قصيرة والتى تستخدمها الخميرة لمواجهة المجاعة أو النقص فى بعض المغذيات النوعية وذلك عن طريق ايقاف بناء كل انواع البروتينات فيما عدا تلك المطلوبة لبناء تلك المغذيات الناقصة فى البيئة. ففى 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 ذك 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

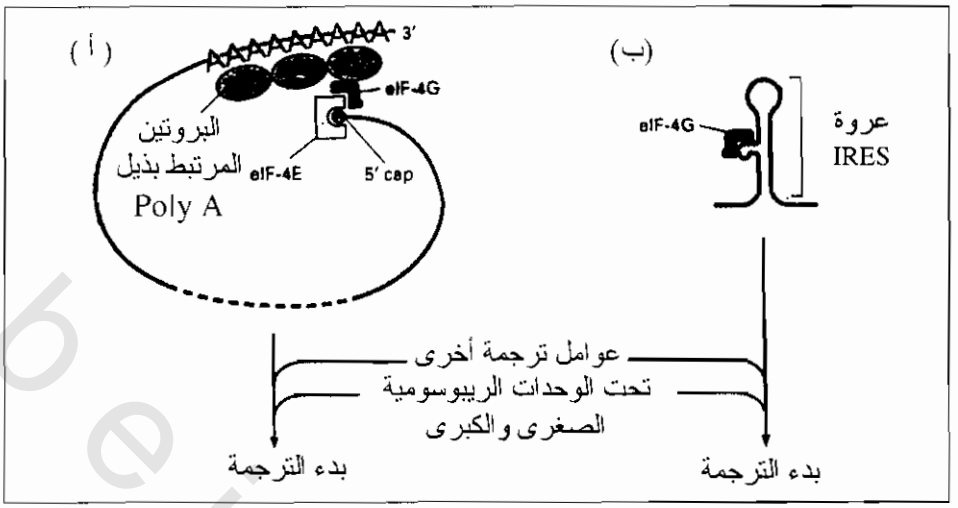
فرصة تحرك الريبوسوم الماسح ليصل إلى UORF الرابع قبل أن يكتسب القدرةعلى بدء الترجمة.

ومثل هذا الريبوسوم يمكنه بدء الترجمة بكفاءة لجزئ م.ر.ن.أ GCN4 مما يؤدى إلى انتاج بروتينات تحفز بناء الاحماض الامينية التى تحتاجها الخلية.

وتوجد ميكانيكية اخرى تؤدى إلى تنظيم الترجمة وذلك من خلال طريقة اخرى تمكن للخلية من بدء الترجمة عند مواقع بعيده عن النهاية 5' لجزئ م.ر.ن.أ وفى هذه الحالة تبدأ الترجمة مباشرة عند مواقع معينة من تتابعات ر.ن.أ يسمى كل منها موقع دخول داخلى للريبوسوم Internal Ribosome Entry site (IRES) وقد توجد IRES فى أماكن مختلفة فى م. ر. ن.أ.

وفى بعض الحالات غيرالعادية يمكن لتتابع تشفير بروتينين معينين هجينين ان تكون موجوده ترادفيا على نفس م.ر.ن.أ بحيث تتم ترجمة التتابع الأول بالطريقة العادية لميكانيكية المسح الريبوسومى فى حين تتم ترجمة التتابع الثانى بواسطة IRES. وتكون IRES بطول مئات النيوكلتيدات وتنثنى فى تركيبات نوعية يمكنها الارتباط بنفس البروتينات المستخدمة لبدء عملية الترجمة التى تعتمد على وجود القلنسوة G-Cap (الشكل ١١-٢٢). وفى الحقيقة فإن كل مجموعة من IRES تحتاج إلى مجموعة معينة من عوامل البدء إلا أن كل هذه IRES تستغنى عن الحاجة إلى قلنسوة G-5' Cap أو عوامل بدء الترجمة التى تتعرف عليها (elf-4E). وقد اكتشفت IRES'S لأول مرة فى بعض فيروسات اصابة الثدييات بحيث تعطى طريقة مبتكرة للفيرس لكى يسخر ماكينة ترجمة

العائل لحسابه. فعند الاصابة، تنتج هذه الفيروسات انزيم بروتييز (موجود فى جينوم الفيروس) الذى يؤدى نشاطه إلى انفلاج عامل الترجمة elf-4G للخلية المصابة مما يجعله غير قادر على الارتباط بالعامل elf-4E (معقد الارتباط بالقلنسوه 5' G-Cap) ويؤدى ذلك إلى وقف معظم عمليات الترجمة فى خلية العائل وتحول عملية الترجمة بكفاءة الى تتابعات IRES الموجودة فى كثير من م.ر.ن.أ الفيروسى ويصبح العامل elf-4G الناقص أحد مكونات بدء الترجمة عند هذه المواقع الداخلية. وقد يحفز ترجمة بعض م.ر.ن.أ المحتوى على IRES. وتحدث هذه الميكانيكية ايضا فى م.ر.ن.أ الخلوى، فعندما تدخل الخلية مميزة النواة مرحلة M فى دورة الخلية، ينخفض معدل الترجمة إلى حوالى ٢٥% عن معدلها فى المرحلة البينية Intrerphase للخلية. ويحدث هذا الانخفاض الحاد نتيجة عملية نزع الفسفرة Dephosphorylation من معقد الارتباط بالفلنسوة elf-4E والذى يعتمد على دوره الخلية 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 الخلية فى دور M.



الشكل (١١-٢٢): ميكانيات استحثاث الترجمة

أ - تتطلب الميكانية المعتمدة على تكوين القلنسوة وجود مجموعة من عوامل البدء التى يساعد على تجميعها على م ر ن أ وجود القلنسوة 5' و ذيل متعدد الادنين.

ب- تحتاج الميكانيكية المعتمدة على IRES فقط إلى تحت مجموعة من عوامل بدء الترجمة العادية و التى تتجمع مباشرة على عروة IRES.

ومن الأمثلة المثيرة للفضول ما تم التوصل اليه مؤخرا عن ميكانيكية اضافة مزيد من ذيل متعدد الادينين PolyA-Tail فى السيتوبلازم وأثر ذلك على تنظيم الترجمة. إذ من المعروف أن عملية الاضافة المبدئية لذيل Poly A الى النهاية 3' فى جزئ م.ر.ن.أ تحدث فى النواة بطريقة أوتوماتيكية فى 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 نيوكلتيدات هذا الذيل ويقصر تدريجياً فى الطول فى السيتوبلازم بحيث ينتهى الأمر الى هدم mRNA بالكامل. إلا أنه فى بعض الحالات يحدث العكس فى السيتوبلازم بمعنى أن ذيل poly A يزداد طولاً باضافة وحدات جديدة من

نيوكلتيدات الأدينين اليه. وتعد هذه الميكانيكية نموذج إضافى من تنظيم الترجمة. ففى امهات البويضات الناضجة Oocytes وجد أن عملية هدم mRNA الطبيعية التى تحدث فى بقية الخلايا لاتحدث فى هذه الخلايا العملاقة وذلك حتى تتمكن هذه الخلايا من بناء مخزون ضخم من م.ر.ن.أ للتحضير لعملية الاخصاب. وفى هذه الخلايا يكون معظم م.ر.ن.أ المخزون فى السيتوبلازم طول ذيل PolyA فيها لايزيد عن ١٠-٣٠ نيوكلتيدة فقط عند النهاية '3 ولا يحدث لها ترجمة فى هذه الصورة. وفى مراحل معينة اثناء نضج الاووسيت وبعد الاخصاب مباشرة Post- Fertilization وعندما تكون الخلية الزيجوتية الأولى فى حاجة إلى البروتينات التى تشفر لها هذه النسخ من م.ر.ن.أ، تحدث اضافة لمتعدد A لمجموعات مختاره من م.ر.ن.أ فى السيتوبلازم مما يحفز بقوة بدء ترجمتها.