● کی می‌توانیم نخستین مصنوع خودآگاه آزمایشگاه شما را مشاهده کنیم؟

○ *یوجین ایژیکویچ*[۲۳] [ریاضی‌دان در انستیتوی علوم اعصاب] و من مدلی با یک میلیون نورون شبیه‌سازی شده و تقریباً نیم میلیارد سیناپس طراحی کرده‌ایم، که همه براساس آناتومی عصبی مغز یک گربه به هم متصل شده‌اند. آنچه که یافته‌ایم این است که مدل ما فعالیتی ذاتی دارد. تا پیش از این، BBDهای ما فقط در مواجه با جهان، وقتی سیگنال‌های ورودی را می‌دیدند، فعال می‌شدند. در بین سیگنال‌ها، آن‌ها به خاموشی می‌رفتند. اما اکنون آن‌ها درست مانند یک مغز واقعی امواج بتا و گاما دارند، چیزی که در الکتروآنسفالوگرافی مغز دیده می‌شود. سومین چیز این است که آن‌ها حالت استراحت دارند. یعنی، وقتی آن‌ها را تحریک نمی‌کنید، کل جمعیت نورونی سرگردان‌اند، مانند همان که دانشمندان برای انسانی که به هیچ چیز فکر نمی‌کند، توصیف کرده‌اند.

به بیان دیگر، وسیلهٔ ما ویژگی‌های مطلوبی دارد که برای ایدهٔ یک مصنوع خودآگاه لازم است. ویژگی فعالیت دائمی را دارد. بنابراین به‌زودی با خودش صحبت می‌کند، که این برای خودآگاهی امری بسیار مهم است.

پی‌نوشت‌ها

1. Gerald Maurice Edelman
2. Rondey Robert Porter
3. The Neuroscience Institute
4.Second Nature: Brain ,Science and Human Knowledge
5. Sherwin Nuland
6.How we die?
7. Susan Kruglinski
8. consciousness
9. William James
10. awareness
11. qualia
12. REM
13.Remembered present
14. Therapsid reptiles
15. hydranencephaly
16. Edoardo Bisiach
17.anosognosia
18.Heminglect
19. Brain-Based Devices
20. Defense Advanced Research Projects Agency
21. Segway transporter
22.Carnegi Mellon University
23. Eugene Izhikevitch

مرجع

Discover, Feb 2009, Publisher on-line Jonuary 16, 2009.

کندوکاو

شناسایی کدون آغاز به‌وسیلهٔ ریبوزوم

بهارک بلالایی
دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه تربیت مدرس
دبیر زیست‌شناسی ناحیهٔ ۱ رشت

کلیدواژه‌ها: mRNA، توا لی رهبر، AUG آغازین، اسکنینگ ریبوزومی، شانتینگ ریبوزومی.

اشاره

این مقاله در ارتباط با شروع سنتز پروتئین در یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها و مکانیسم شناسایی کدون آغاز در میان AUG های احتمالی متعدد قبل از کدون آغاز، و مکمل بحث ترجمهٔ mRNA است که در فصل اول کتاب درسی زیست‌شناسی سال چهارم به آن پرداخته شده است.

شروع ترجمه در باکتری ها

mRNA باکتری‌ها به دو صورت تک‌ژنی [۱] و چندژنی [۲] است. در mRNA تک‌ژنی که فقط توسط یک ژن بیان می‌شود، یک ناحیهٔ رمزگردان [۳] وجود دارد که کدون‌های این ناحیه ردیف آمینواسیدها را در پروتئین مشخص می‌کنند. این ناحیه با کدون آغاز [۴] شروع می‌شود و با کدون پایان [۵] خاتمه می‌یابد. کد ون آغاز معمولاً AUG است، اما در باکتری‌ها کدون‌های GUG و UUG هم ممکن است به‌عنوان کدون آغاز درنظر گرفته شوند. کدون‌های پایان شامل UAG،UAA و UGA هستند که با رسیدن ریبوزوم به هر یک از این کدون‌ها عمل ترجمه متوقف می‌شود. بنابراین، کدون‌های ناحیهٔ رمزگردان به پروتئین ترجمه می‌شوند.

در دو طرف ناحیه رمزگردان دو توا لی دیگر دیده می‌شود:

۱- ناحیهٔ اضافی در انتهای ′۵ mRNA که توا لی رهبر [۶] (ناحیه غیر ترجمه‌ای یا 5′UTR) نام دارد.

۲- ناحیهٔ اضافی در انتهای ′۳ mRNA که توا لی دنباله [۷] (3'UTR) نام دارد.

توا لی رهبر (آغازین) که به وسیلهٔ ریبوزوم باکتری پوشیده می‌شود، حدود ۳۰ نوکلئوتید طول دارد و بر اثر رونویسی از روی راه‌انداز به‌وجود می‌آید. رونویسی از روی اپراتور درصورتی انجام می‌شود که اپراتور پس از راه‌انداز قرار داشته باشد یا اپراتور و راه‌انداز هم‌پوشانی داشته باشند. معمولاًAUG کدون آغاز است، اما این کدون در جاهای دیگر mRNA هم وجود دارد و بنابراین وجود

آن به‌تنهایی نمی‌تواند نشـان دهندهٔ مکان شروع ترجمه باشد. قبل از کدون آغـاز، ردیفی از نوکلئوتیدها وجود دارد که نقش آن ارتباط بین mRNA و ریبوزوم اسـت و «جایگاه اتصا ل ریبوزوم»[8] تعریف می‌شود. این توالی در پروکاریوت‌ها، توالی شاین - دالگارنو[9] نام دارد و ۱۰-۵ نوکلئوتید قبل از AUG آغاز قرار گرفته است.

5′- - - - - AGGAGG - - - - - 3′

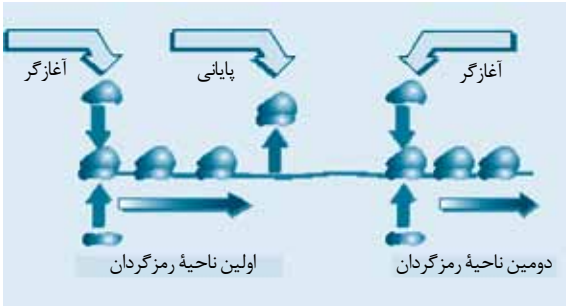
این بخش پلی‌پورینی مکمل قسمت بسیار حفاظت شده‌ای در انتهای r RNA 16S 3′ با توالی زیر است:

5′- - - - - UCCUCC - - - - - 3′

این دو توالی مکمل، توسط پیوندهای هیدروژنی به یکدیگر متصل می‌شـوند. بنابراین کدون AUG که بعد از توا لی شاین-دالگارنو قرار دارد، کدون آغاز اسـت. جهش‌های نقطه‌ای در توالی شاین – دالگارنو می‌توانند از ترجمهٔ mRNA جلوگیری کنند. همچنین القای جهش‌ها در توالی مکمل شاین- دالگارنو در rRNAبرای سلول زیان‌آور است و الگوی سنتز پروتئین را تغییر می‌دهد.

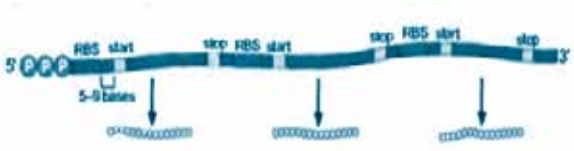
در mRNA چندژنی، مناطقی تحت عنوان نواحی بین ژنی[10] بین نواحی رمزگردان قرار دارند. این نواحی از لحاظ اندازه بسیار متنوع‌اند و ممکن اسـت طولی از ۱ تا ۴۰ نوکلئوتید داشته باشند. این نواحی باعث جدا شدن انتهای یک ناحیهٔ رمزگردان از ابتدای ناحیهٔ رمزگردان بعدی می‌شوند. ترجمهٔ mRNA چندژنی به دو صورت انجام می‌گیرد:

۱. وقتی نواحی بین ژنی طویل باشند، هر ناحیهٔ رمزگردان به طور مجزا ترجمه می‌شـود و در انتهای ناحیهٔ رمزگردان اول سـنتز اولین پروتئین خاتمه می‌یابد و این پروتئین رها می‌شـود و زیر واحدهای ریبـوزوم از یکدیگـر و از mRNA جدا می‌شـوند. در شـروع ناحیهٔ رمزگردان بعدی، زیرواحدهای ۳۰ S و ۵۰ S ریبوزوم متصل شده و ترجمهٔ ناحیهٔ رمزگردان را آغاز می‌کنند (شکل ۱).



شـکل ۱ : ترجمه مجزای نواحـی رمزگردان در mRNA چندژنـی دارای ناحیهٔ بین‌ژنی طویل

در واقع در mRNA های چندژنی که نواحی بین ژنی طویل هستند، یک ناحیهٔ رهبر در انتهای ′۵ و در ابتدای هر ناحیه رمزگردان قبل از کدون آغاز، یک «جایگاه اتصال ریبوزوم» وجود دارد. مجموع جایـگاه اتصـال ریبوزوم و کدون آغـاز را «ناحیهٔ شـروع ترجمه»[11] می‌نامند. به عبارت دیگـر، در این نوع از mRNA های چندژنی، در ابتدای هر ناحیهٔ رمزگردان یک «جایگاه اتصال ریبوزوم» وجود دارد

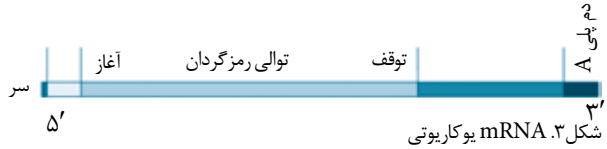


شکل۲. سه ناحیهٔ شروع ترجمه در یک mRNA چندژنی با نواحی بین‌ژنی طویل

۲. وقتـی نواحی بین‌ژنـی کوتاه، یعنی حـاوی ۲-۱ نوکلئوتید، باشند یا حتی در بسیاری از موارد با یکدیگر همپوشانی داشته باشند (به‌عنـوان مثال وقتی که آخرین بازکـدون پایان یعنی A در UGA اولین بازکدون آغاز در کدون AUG درناحیهٔ رمزگردان بعدی باشد، بـا توجه به اینکه ریبـوزوم به لحاظ فیزیکی ۳۰ بـاز از mRNAرا پوشش می‌دهد، زیرواحد ۵۰ S و پروتئین ساخته شده در انتهای یک ناحیهٔ رمزگردان رها می‌شوند اما زیرواحد ۳۰ S متصل باقی می‌ماند تا یک زیرواحد ۵۰ S به آن متصل شده و ترجمهٔ ناحیهٔ رمزگردان بعدی آغاز شـود. بنابراین، در این‌گونه mRNA ها در انتهای ′۵ یک توا لی رهبر و در ابتدای ناحیهٔ رمزگردان اول، جایگاه اتصا ل ریبوزوم و کدون آغـاز وجود دارد اما در ابتدای نواحی رمزگردان بعدی، جایگاه اتصال ریبوزوم و توالی رهبری دیده نمی‌شود و فقط کدون آغاز وجود دارد.

جست‌وجوی کدون آغاز در یوکاریوت ها

همهٔ mRNA های یوکاریوتی تک‌ژنی هستند و اولین نوکلئوتید انتهای′۵ آن‌ها یک نوکلئوتید گوانین‌دار تغییر شـکل یافته است که کلاهک نامیده می‌شـود (۷- متیل گوانوزین). به‌دنبال آن یک توالی رهبر و سـپس ناحیهٔ رمزگردان وجود دارد . پس از ناحیهٔ رمزگردان یک توالی دنبالهٔ ترجمه نشـدنی و سـپس یک دم‌پلـی A قرار دارد (شکل).



شکل۳. mRNA یوکاریوتی

گاه AUG آغازین در محدوده‌ای ۴۰ بازی، در انتهای mRNA۵′ قـرار دارد. به‌طـوری که کلاهک و AUG در محدودهٔ جفت شـدن ریبـوزوم با mRNA قـرار می‌گیرنـد. اما در بسـیاری از mRNA ها،کلاهـک و AUG جدا از یکدیگرند و گاهی تـا ۱۰۰۰ باز فاصله دارند. با این‌حال وجود کلاهک برای شـکل‌گیری مجموعه‌ای پایدار روی کدون آغازین ضروری اسـت. عاملی که سبب می‌شود ریبوزوم روی دو جایگاهـی که تا این حد از یکدیگـر فاصله دارند، تکیه زند، اسکن یا جست‌وجوی ریبوزومی است.

زیرواحد ۴۰ S در ابتدا کلاهک ′۵ را تشخیص می‌دهد و سپس در طـول mRNA مهاجرت می‌کند. اسـکن سـطحی از انتهای ′۵ فرایندی خطی اسـت و در این مسـیر فاکتورهای شروع ترجمه[12] به زیرواحد ۴۰ S کمک می‌کنند که ساختارهای دوم یا سنجاق‌سری[13]

را که مانع این حرکت می‌شوند، باز کند. هنگامی که زیرواحدهای S ۴۰ به کدون AUG می‌رسند، مهاجرت و به عبارتی حرکت آن‌ها متوقف می‌شود (شکل ۵).

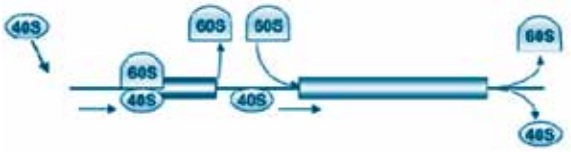
گرچه رمز سه تایی AUG خود به‌تنهایی برای متوقف کردن مهاجرت کافی نیست، اما چنانچه در زمینهٔ مناسبی قرار گرفته باشد، به‌طور کارآمدی به‌عنوان کدون آغاز مورد استفاده قرار می‌گیرد. توالی زمینهٔ بهینه به این صورت است:

NNNPUNNAUGG

باز سوم پورینی (G یا A) قبل از کدون AUG و یک G بلافاصله بعد از آن بسیار مهم هستند و موجب ده برابر شدن کارآیی ترجمه می‌شوند.

این فرضیه شروع ترجمه که در آن ریبوزوم‌ها در ساختار کلاهک ′۵ به خدمت گرفته می‌شوند، به‌سمت ′۳ اسکن می‌کنند و ترجمه را در اولین AUG آغاز می‌کنند، فرضیهٔ اصلی شروع ترجمه در یوکاریوت‌هاست و مکانیسم cap-binding/scanning نامیده می‌شود.

اگرچه در غا لب mRNA ها فرضیه ترجمه بر این پایه استوار است، اما بسیاری از آن‌ها شامل یک یا تعداد بیشتری AUG قبل از[۱۴] کدون آغاز هستند. زمانی‌که یک کدون AUG در ناحیهٔ ترجمه نشدنی′۵ باشد، چندین مکانیسم برای فرار ریبوزومی که جست‌وجو را از انتهای ′۵ آغاز می‌کند، وجود دارد. معمول‌ترین مکانیسم جست‌وجوی نشتی[۱۵] است؛ جست‌وجوی نشتی به این صورت که ریبوزوم می‌تواند از AUG غیرآغازی رد شود، چراکه این کدون در موقعیت مناسبی قرار ندارد. در موارد نادر، ریبوزوم ممکن است AUG غیرآغازی را شناسایی و ترجمه آن را آغاز کند، اما این ترجمه قبل از کدون آغازی صحیح خاتمه می‌یابد و دوباره از ناحیهٔ صحیح شروع می‌شود (شکل ۴).



شکل۴ : شروع ترجمه در AUG قبل از کدون آغاز، خاتمه آن و سپس شروع مجدد

مکانیسم دوم برای فرار ریبوزومی که جست‌وجو را از انتهای ′۵ آغاز می‌کند، شانتینگ ریبوزومی[۱۶] است؛ برخلاف جست‌وجوی نشتی، در شانتینگ ریبوزومی، زیرواحدهای S ۴۰ ریبوزومی به‌طور کامل (و البته در مواردی ناقص) ناحیهٔ توالی رهبر ′۵ را رد می‌کنند؛ بدین‌صورت که با چند پرش بلند، ترجمه را از هیچ‌یک از AUGهای قبل از کدون آغاز شروع نمی‌کنند (شکل ۵).

شکل۵: پرش از ساختار دوم یا سنجاق‌سر طی پروسهٔ ریبوزوم شانتینگ

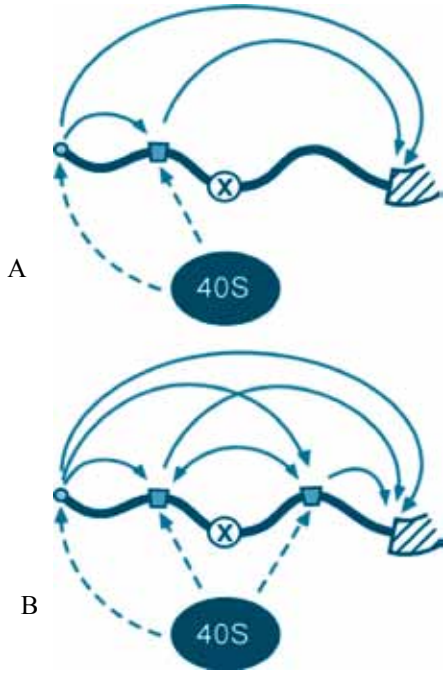
مشخص شده که در تعدادی از mRNA ها شانتینگ نیازمند عناصر گوناگونی است که یکی از آن‌ها جفت شدن mRNA با rRNA 18S است. اگرچه نقش این عامل هنوز به‌طور دقیق مورد ارزیابی قرار نگرفته است. مکانیسم مولکولی شانتینگ (درگیر نشدن زیرواحدهای ۴۰S در ترجمه AUG های قبل از کدون آغاز) نیز نامشخص است؛ اما برای آن دو سد تعریف شده است که درصورت وجود هر یک از این دو سد، شانتینگ رخ نمی‌دهد:

۱. قرار داشتن AUG هایی قبل از کدون آغاز در زمینهٔ مناسب (NNNPUNNAUGG)
۲. تشکیل ساختار سنجاق سر قبل از کدون آغاز

شکل زیر مدلی از ریبوزوم شانتینگ را نشان می‌دهد. در این شکل:

- توالی رهبر به‌صورت شماتیک با خطوط تیرهٔ برجسته مشخص شده است.
- ناحیهٔ هاشور خورده، ناحیهٔ رمزگردان را نشان می‌دهد.
- دایرهٔ خاکستری، کلاهک متیله و ⊗ یک سد شانتینگ را نشان می‌دهد.
- مربع‌های خاکستری نشان‌دهندهٔ عناصری ازmRNA هستند که می‌توانند شانتینگ را به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم تحت‌تأثیر قرار دهند.
- در شکل A، یک عنصر mRNA پیش از سد شانتینگ و در شکل B دو عنصر mRNA در مجاورت سد نشان داده شده‌اند.

در شکل مشاهده می‌شود که:



شکل۶ : عناصر mRNA ای بازدارنده شانتینگ ریبوزومی

حضـور یک یا تعداد بیشـتری از عناصر mRNA پس از سـد شانتینگ درشکل B، کیفیت شانتینگ را افزایش می‌دهد.

توانایی شانتینگ زیرواحدهای ریبوزومی امکان ترجمهٔmRNA های دارای سـدهای متعدد در توالی رهبر را فراهم می‌کند. به‌عنوان مثال،گزارش شده که بیش از ۴۰درصد از mRNA های انسانی دارای AUG هایی قبل از کدون آغاز هسـتند که حدود نیمی از آن‌ها در موقعیت‌های مناسـب‌تر برای به‌کار گرفته شدن به‌عنوان کدون آغاز قرار دارند. بررسی‌ها نشان می‌دهند که در طی روند تکامل هیچ‌گونه فشـار انتخابی برای حذف این عناصر وجود نداشته است. در بسیاری از mRNA ها این AUG های قبل از کدون آغاز می‌توانند ممانعت کنندهٔ ترجمه باشند.

شانتینگ و میزبان گزینی در ویروس‌ها

شانتینگ ریبوزومی در سه‌گروه از ویروس‌ها شناسایی شده است :

۱. ویروس موزائیک کالیفرنیا[۱۷]

۲. سندای ویروس[۱۸]

۳. پاپیلوماویروس[۱۹]

براساس نتایج بررسی‌ها دو نقش مشابه برای شانتینگ ریبوزومی در ویروس‌ها مطرح شده است:

نخسـت: یافته‌ها در ویروس موزائیک کالیفرنیا نشـان می‌دهد که شـانتینگ به‌دلیل آنکه امکان رد کردن قسمت‌های قبل از کدون آغـاز را برای ریبوزوم فراهم می‌کند، ظرفیت ترجمهٔ یک mRNA را افزایش می‌دهد.

دوم: یافته‌ها در mRNA های آدنوویروس‌ها نشان می‌دهد که شـانتینگ ریبوزومی علی‌رغم ممانعت از سنتز پروتئین‌های سلولی، امـکان یک ترجمه انتخابی را ایجاد می‌کنـد. به‌عنوان مثال، در طی مراحل پایانی آلوده‌سـازی آدنوویروس و یا هنگام شوک‌های حرارتی در سـلول‌ها، ترجمـهٔ بیشـتر mRNA های کلاهک‌گذاری شـده سـرکوب می‌شود و این سـرکوب با دفسفوریلاسیون فاکتور آغازین ترجمـه eIF4E[۲۰] همـراه اسـت. eIF4E یکی از اعضای تشـکیل دهنـدهٔ کمپلکس آغازین متصل شـده به کلاهک (eIF4F) اسـت. فسفوریلاسـیون eIF4E به‌طـور مثبت پایـداری کمپلکس را روی mRNA کلاهک‌گذاری شـده و در نتیجه بارگیری ریبوزوم را روی mRNA افزایش می‌دهد. بنابراین، زمانی‌که کمپلکس cap - eIF4F آسـیب ببیند، به روند ترجمهٔ آن دسته از mRNA های یوکاریوتی که از طریق روند شـانتینگ ریبوزومی ترجمه می‌شـوند، خللی وارد نمی‌شود.

پی نوشت‌ها

1. Monocistronic
2. Polycistronic
3. Coding region
4. Initiation codon
5. Stop codon / nonsense codon
6. Leader
7. Trailer
8. Ribosome-binding site (RBS)
9. Shine-Dalgarno
10. Intercistronic
11. Translational Iniation Region (TIR)
12. Initiation factors
13. Hair pin
14. Upstram
15. Leaky
16. Ribosome shunting
17. Cauliflower mosaic virus (CaMV)
18. Sendai virus
19. Papillomavirus
20. Eukaryotic Initiation factor 4E

منابع

۱. لوین، بنجامین، ۱۳۸۳، GENES VII، حامد باستین و مهدی پیروز، نشر دانشگاه امام حسین، تهران (Lewin, Benjamin ; Genes VII,2000)

۲. رفیعی طباطبایی، رباب، ۱۳۸۸، تهران، نشر آییژ

3- Chappell SA , Dresios J , Edelman GM , Mauro VP , 2006 Jun 20 ,Ribosomal shunting mediated by a translational enhancer element that base pairs to 18S rRNA

4- Yueh A , Schneider RJ , 2000 Feb , Translation by ribosome shunting on adenovirus and hsp70 mRNAs facilitated by complementarity to 18S rRNA

5- MARCELO LÓPEZ-LASTRA[1,2],*, ANDREA RIVAS[1] and MARÍA INÉS BARRÍA1 , 2005 , Protein synthesis in eukaryotes: The growing biological relevance of cap-independent translation initiation