

مهار کننده های سنتز پروتئین

رضا کاظمی درسنگی

* کارشناسی ارشد میکروبیولوژی ، دانشگاه آزاد لاهیجان

Reza_kazemi_d@yahoo.com

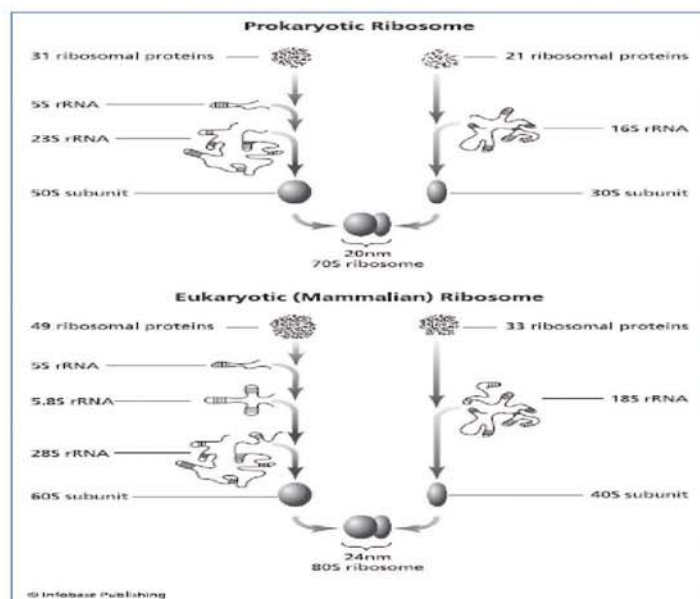
چکیده:

ساخت پروتئین بوسیله ماشین سنتز پروتئین یعنی ریبوزوم و به همراه یکسری فاکتورهای سیتوزولی در سه مرحله انجام می شود. بدین روی ریبوزوم ها در سنتز پروتئین نقش بنیادی دارد. ترکیبات مهارکننده پروتئین سازی بیشتر با تاثیر بر این بخش پروتئین سازی را متوقف می کنند. ترکیبات گوناگونی مانند آنتی بیوتیک ها ، توکسین های گیاهی و باکتریایی می توانند بازدارنده ی فرایند پروتئین سازی باشند. این مقاله مروری به بررسی ترکیباتی می پردازد که قادرند سنتز پروتئین را در یوکاریوت ها و پروکاریوت ها مهار کنند.

کلمات کلیدی: ریبوزوم، مهار کننده های پروتئین سازی ، آنتی بیوتیک

پیش گفتار

ماشین اصلی پروتئین سازی در پروکاریوت ها و یوکاریوت ها ریبوزوم می باشد. ترکیبات پیشگیری کننده از پروتئین سازی بیشتر با تاثیر بر این بخش پروتئین سازی را متوقف می کنند. ریبوزوم در یوکاریوت ها و پروکاریوت ها متفاوت است (شکل ۱).



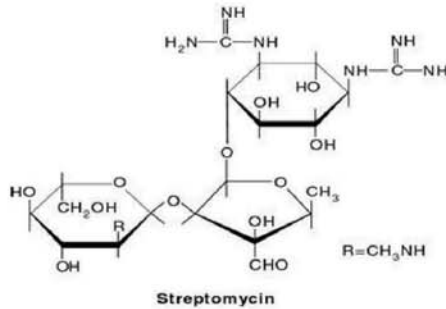
شکل ۱: مقایسه ساختار ریبوزوم یوکاریوت و پروکاریوت

ریبوزوم پروکاریوت ها متصل می شوند و کمپلکس آغازگر تشکیل پپتید را مهار کرده و سبب اشتباه در خواندن کدون mRNA می شوند که این عمل سبب می شود یک اسید آمینه اشتباهی وارد پپتید شود و پروتئین ناهنجاری ساخته شود.

۲-۱ استرپتومايسين (Streptomycin):

آنتی بیوتیکی که بیشتر در درمان عفونت های قلبی کاربرد داشته و به همراه آنتی بیوتیک های دیگر نیز کاربرد درمانی دارد (شکل ۳).

استرپتومايسين همراه ريفامپين ايزونيازيد، در درمان سل و استرپتومايسين همراه تتراسايكلين، براي درمان طاعون به کار می رود.



شکل ۳: نمایی از ساختار استرپتومايسين

استفاده مداوم از این آنتی بیوتیک شاید سبب تب، لکه های پوستی، تظاهرات آلرژیک، اثرات سمی بر عصب هشتم، عدم تعادل، قطع ارتباط عمل عضله و مغز و اثرات سمی بروی کلیه شود.

۲-۲ نئومايسين (Neomycin)

و كانا مايسين (Kanamycin):

ارتباط نزدیکی با هم دارند و به دلیل آسیب شدید به گوش و سیستم اعصاب به طور سیستماتیک استفاده نمی شوند. بیشتر قبل از جراحی های بزرگ در روده در دوزهای خوراکی نئومايسين و كانا مايسين به منظور کاهش فلور روده استفاده می شود.

۲-۳ جنتامايسين (Gentamycin):

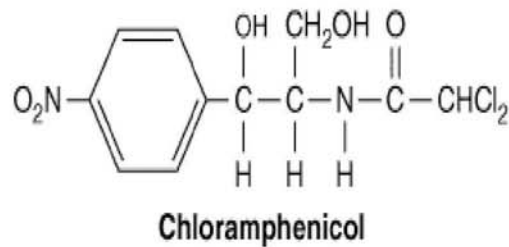
در عفونت های شدید توسط باکتری های گرم منفی استفاده می شود و به صورت موضعی در درمان عفونت های پوستی کاربرد دارد. اختلالات کلیوی مهم ترین عارضه این آنتی بیوتیک محسوب می شود.

ریبوزوم ها یا همان ذرات پالاد (ریبونوکلئوپروتئین) در سال ۱۹۸۳ توسط پالاد کشف شدند. عمر متوسط ریبوزوم ها در حدود ۶ ساعت است و از آن جهت که در سنتز پروتئین نقش دارند، دارای اهمیت زیادی هستند.

به طور کلی ساخت پروتئین در پایداری موجودات زنده اهمیت بنیادی دارد. ترکیباتی وجود دارند که قادرند این پروسه حیاتی را در پروکاریوت ها و یا یوکاریوت ها متوقف کنند و سبب مرگ شوند. این مقاله به معرفی اینگونه ترکیبات می پردازد.

۱. کلرامفنیکل (Chloramphenicol):

اولین بار از کشت استرپتومايسين و نوزولا جدا شد. اما امروزه به صورت سنتزی تهیه می شود. از لحاظ ساختار بسیار کوچک است و دارای یک هسته نیتروبنزنی بوده که این هسته عامل اصلی اختلالات خونی محسوب می شود (شکل ۲).



شکل ۲: نمایی از ساختار کلرامفنیکل

این آنتی بیوتیک با اتصال به زیر واحد بزرگ ریبوزوم پروکاریوت ها از تشکیل پیوند پپتیدی در میان اسید آمینه ها جلوگیری کرده و در واقع عملگرذ آنزیم پپتیدیل ترانسفراز را متوقف می کند. این آنتی بیوتیک قادر است سنتز پروتئین را در میتوکندری و کلروپلاست یوکاریوت ها را نیز مهار کند. مهمترین اثر کلرامفنیکل روی مغز استخوان است و تجویز بیش از حد معمول در روز سبب اختلال در گلبول قرمز و آنمی می شود. در نوزادان نیز مصرف بی رویه سبب بیماری نادری به نام Gray baby syndrome می شود که مربوط به انجام نشدن مکانیسم سم زدایی در کبد است.

۲. آمینوگلیکوزیدها:

آنتی بیوتیک های زیادی در این کلاس جای دارند. همگی عملگرذ مشابه داشته و در ممانعت از سنتز پروتئین دخالت دارند و در pH قلیایی فعالیت بیشتری از خود نشان داده و سبب آسیب به کلیه و گوش می شوند. Streptomycin، kanamycin، tobramycin، Gentamicin، Amikacin، Netilmicin، Neomycin، و Puromycin، نمونه هایی از آمینوگلیکوزیدها هستند. این آنتی بیوتیک ها به زیر واحد اختصاصی خود، روی زیر واحد 30s

۳-تتراسایکلین ها (Tetracycline):

کلاسی از آنتی بیوتیک است که شامل تتراسایکلین، مینوسایکلین، داکسی سایکلین و گلیسیل سیکلین (آنالوگ مصنوعی از تتراسایکلین که در آمریکا و اروپا بیشتر قابل دسترسی است)، تیگسیکلین (مشتق مینوسایکلین) است که به روشی مشابه ساخت پروتئین را در پروکاریوت ها مهار می کنند و همانطور که از اسمش پیداست حاوی ۴ حلقه در ساختمان خود می باشد.

این گروه با اتصال به جزء S30 ریبوزوم پروکاریوتی با مهار اتصال آمینو آسیل tRNA از سنتز پروتئین ممانعت کرده و مانع از ورود اسید آمینه جدید به زنجیره پپتیدی در حال ساخت می شوند.

علائم گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال)، مهار فلور نرمال روده، ضایعات غشای مخاطی و تب، لکه های پوستی و اختلالات کبدی از جمله عوارض ناشی از مصرف این دارو به شمار می رود. تتراسایکلین ها معمولاً در جنین و در ۶ ماه اول زندگی در استخوان و دندان رسوب می کند و

۲-۴-توبرامایسین (Tobramycin):

مشابه جنتامایسین است، اما بروی سودوموناس آئروجینوزا بیشتر اثر دارد و به دلیل ایجاد کمپلکس با سایر دارو ها پیشنهاد می شود که به صورت مخلوط با سایر دارو ها استفاده نشود. آسیب به بخش حلزونی گوش و اختلالات کلیوی و کاهش منیزیم خون از جمله عوارض این دارو بحساب می آیند.

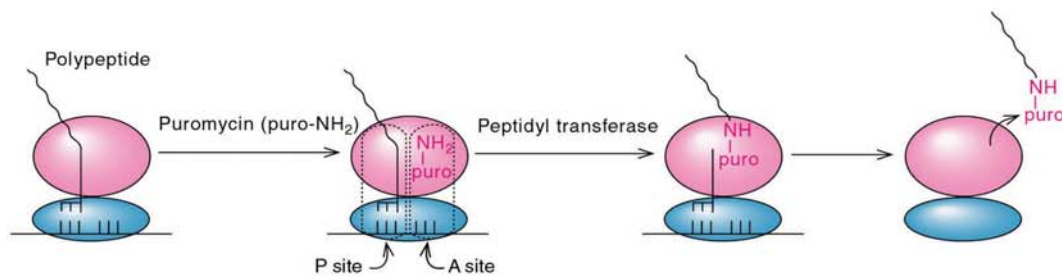
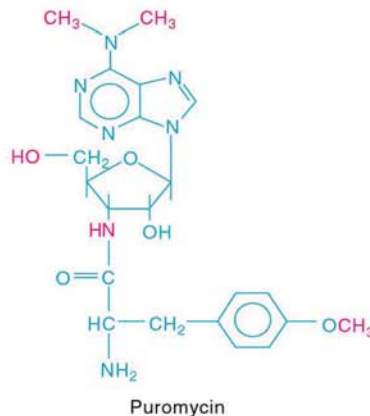
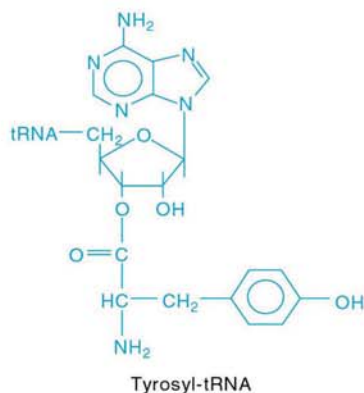
۲-۵-نتیل مایسین (Netilmicin):

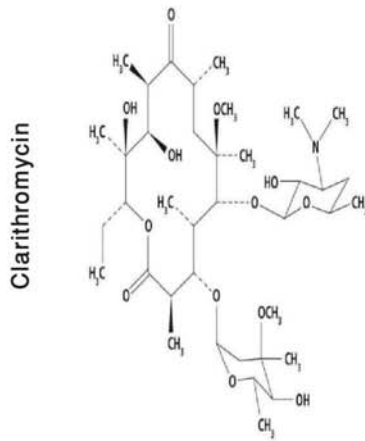
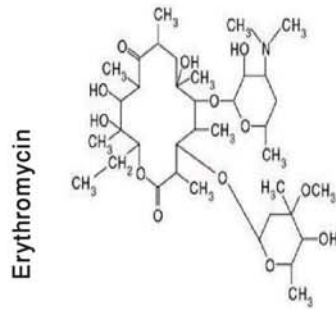
در بسیاری موارد مشابه جنتامایسین و توبرا مایسین است و کاربرد اصلی آن در درمان عفونت های حاصله از دستکاری های پزشکان در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی است و نسبت به سایر آمینو گلیکوزید ها اثرات سمی کمتری بر گوش و کلیه ها دارند.

۲-۶-پورومایسین (Puromycin):

به دلیل شباهت به ساختار انتهای ۳ مولکول آمینو آسیل tRNA در جایگاه A ریبوزوم قرار می گیرد و یک پیوند پپتیدی بین گروه آمین پارومایسین و گروه کربوکسیل زنجیره پلی پپتیدی در حال ساخت موجود در جایگاه P ایجاد می شود.

تشکیل این پیوند سبب انتقال زنجیره پلی پپتیدی بر روی پورومایسین می شود و چون این ساختار به صورت سست به جایگاه A متصل می شود به راحتی جدا و پروتئین سازی متوقف می شود. این آنتی بیوتیک بر ریبوزوم یوکاریوت ها نیز اثر سمی دارد و بیشتر در کارهای تحقیقاتی استفاده می شود (شکل ۴).

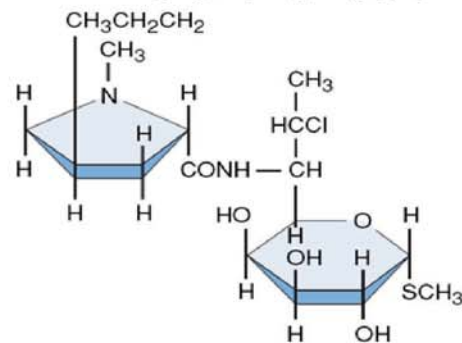




شکل ۷: نمایی از ساختار ماکرولیدها

۵. کلیندامایسین (Clindamycin):

کلیندامایسین از نظر مکانیسم عمل، طیف اثر میکروبی، محل گیرنده ریبوزومی مشابه با اریترومایسین است اما از نظر شیمیایی متفاوت است و علیه باکترئیدها و باکتری های بی هوازی خیلی موثر است اسهال و تهوع به همراه راش های پوستی از عوارض جانبی مصرف این دارو است.



شکل ۸: نمایی از ساختار کلیندامایسین

اگر تتراسایکلین به مدت طولانی توسط زنان حامله استفاده شود سبب تغییر رنگ دندان نوزاد می شود و آن را به رنگ قهوه ای تبدیل می کند (شکل ۶).

شکل ۶: رسوب تتراسایکلین در دندان



۴. ماکرولیدها (Macrolides):

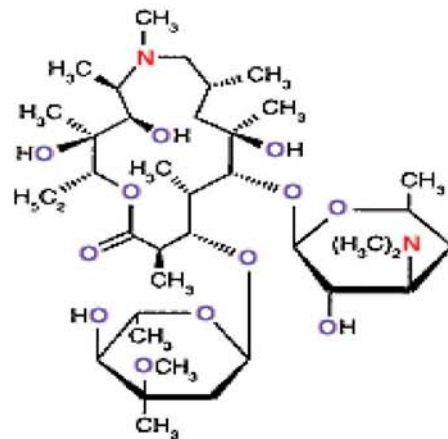
این گروه شامل اریترومایسین - کلاریترومایسین - آزیترومایسین است (شکل ۶).

این گروه آنتی بیوتیک ها دارای نیمه عمر بالایی هستند به همین دلیل روزانه یک یا دو بار می توان مورد استفاده قرار گیرند.

اریترومایسین معروف ترین آنتی بیوتیک این گروه است. دارای طیف گسترده و باکتریواستاتیک است که از استرپتومایسین اریتروس به دست آمد.

از عوارض جانبی این دسته آنتی بیوتیک ها می توان به ناراحتی های گوارشی، تب، هپاتیت انسدادی (cholestatic) به عنوان یک واکنش ازدیاد حساسیتی با مصرف استولات اشاره کرد.

این آنتی بیوتیک ها به زیر واحد S 50 ریبوزوم پروکاریوتی می چسبند و از پیوستن اسید آمینه ها به یکدیگر برای تشکیل پپتید و واکنش های جایجایی جلوگیری می کند.



Azithromycin

۶. ریسین (Ricin):

پروتئینی است که توسط دانه‌های «کرچک»، گیاه *Ricinus communis*، تولید می‌شود. بسیار پایدار است. و به صورت پودر، کریستال، قرص و نیز حل شده در آب یا اسید ضعیف استفاده می‌شود.

نخستین بار در جنگ جهانی اول توسط آمریکا برای ساخت سلاح بیولوژیکی استفاده شد. گزارش‌هایی در باره ی استفاده از این ماده در جنگ ایران و عراق نیز وجود دارد (شکل ۹).



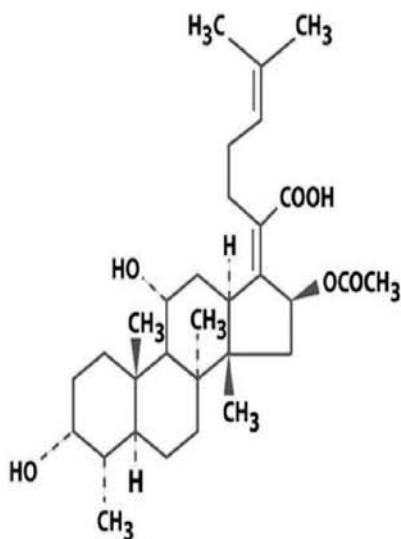
شکل ۹: نمایی از دانه و گیاه *Ricinus communis*

این سم با خاصیت N-گلیکوزیدازی خود یک آدنین را از Sr RNA ۲۸ حذف می‌کند. این حذف، موجب مهار بیوسنتز پروتئین در یوکاریوت‌ها می‌شود. امروزه از روغن کرچک به عنوان یک عامل Laxative استفاده می‌شود که مصرف طولانی مدت آن شدیداً سمی است، که با توقف عملکرد روده و ایجاد اسپهال دائمی موجب مرگ می‌شود.

۷. فوسیدیک اسید (Fusidic acid):

باکترواستاتیک است، و بیشتر بر کوکسی‌های گرم مثبت و منفی موثر است. از نظر مکانیسم عمل مرحله طویل شدن سنتز پروتئین را در پروکاریوت‌ها

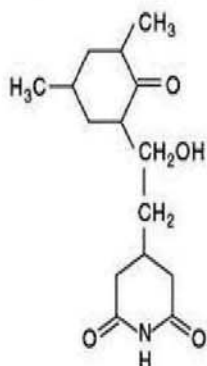
ضمن اتصال به فاکتور طویل سازی (EF-G) متوقف می‌کند یعنی EF-G را با پیوند کووالان به زیر واحد کوچک ریبوزوم متصل می‌کند و مانع از تحرک و خاصیت GTPase آن می‌شود و انرژی لازم توسط EF-G فراهم نمی‌شود.



شکل ۱۰: نمایی از ساختار فوسیدیک اسید

۸. سیکلوهگزامید (Cycloheximide):

فعالیت پپتیدیل ترانسفرازی زیر واحد بزرگ ریبوزوم یوکاریوتی را مهار می‌کند و بدن طریق مانع از پروتئین سازی می‌شود و بیشتر در کارهای تحقیقاتی مورد مصرف قرار می‌گیرد.



شکل ۱۱: نمایی از ساختار سیکلو هگزامید

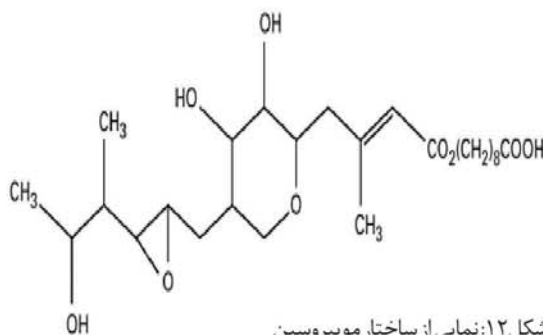
۱۰. توکسین ديفتری
(Diphtheria Toxin):

یک زنجیره پلی پپتیدی منفرد می باشد. این سم به گانگلیوزید GM1 موجود در غشای پلاسمایی متصل می شود این توکسین دو قطعه دارد (A,B).

این دو قطعه به وسیله پروتئاز از هم جدا می شوند قطعه B در درداخل غشاء یک منفذ ایجاد می کند و قطعه A از این منفذ وارد سیتوپلاسم می شود قطعه A به صورت یک آنزیم باعث اتصال یک ADP به پروتئین 2-EF می شود که این عمل 2-EF را غیر فعال کرده و پروتئین سازی متوقف می شود.

۹. موپیروسین (Mupirocin):

این آنتی بیوتیک بوسیله مانع شدن از اتصال اسید های آمینه به هم برای تشکیل پلی پپتید مانع از سنتز پروتئین در پروکاریوت ها می شود. از این آنتی بیوتیک برای درمان عفونت های پوستی خاص مثل زرد زخم استفاده می شود و خارش ، سوزش و درد از جمله عوارض این دارو به حساب می آیند.



شکل ۱۲: نمایی از ساختار موپیروسین

References

1. Patrick G. Guilfoile, consulting editor, Edward Alcamo and forward , David Heymann .Antibiotic-Resistant Bacteria. Wiley-Liss. New York 2006 .
- . Greenwood, David. Antimicrobial Chemotherapy, 4th Edition. Oxford University Press. 2000.
3. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 24th Edition by Vishal. March 2007.
4. Haya Iorberboum , Philip Iazarovici. cellular and molecular mechanism of toxin action. Taylor & francis 2002.
5. Madigan, M. T., and J. M. Martinko. Brock biology of microorganisms, 11th ed. Pearson Prentice Hall Publishing, Upper Saddle River, NJ. 2006.