



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

تنوع انتقال دهنده های ABC: وارد کنندگان نوع I، II و III

چکیده

انتقال دهنده های کاست متصل به ATP پمپ های غشایی چند زیر واحدی هستند که سوبستراها را از غشا عبور می دهند. از آنجائیکه فرآیندهای انتقالی بسیار زیادی وجود دارد، از این رو با تنوع بالایی از ساختار انتقال دهنده ها مواجهیم که تازه شروع به شناسایی آنها کرده ایم. این واگرایی ممکن است دیدگاهی راجع به مکانیسم های انتقال و هموستاز سوبسترا به ما بدهد. تا همین اواخر، انتقال دهنده های ABC به دو نوع دسته بندی می شدند، اما با ظهور انتقال دهنده های از نوع فاکتور جفت شونده با انرژی (ECF) سه نوع از انتقال دهنده ها شناسایی شده اند. در این مقاله ی مروری، حجم انبوه مطالعات راجع به انتقال دهنده های ABC را به صورت خلاصه شرح داده و بر اصول عمل وارد کنندگان ABC مانند ساختار، زیر واحدها و مکانیسم آنها تأکید خواهیم کرد.

کلمات کلیدی: انتقال دهنده های ABC، دومین جانبی، ECF، وارد کنندگان، انتقال ریزمغذی ها و فلزات، دومین متصل شونده به نوکلئوتید، دومین تنظیمی، نوع I، نوع II، نوع III.

مقدمه

انتقال دهنده های ABC، که در همه ی موجودات وجود دارند، یکی از بزرگترین فوق خانواده های تراغشایی¹ را تشکیل می دهند. واژه ی ABC مخفف کاست های متصل به ATP است و با توجه به ویژگی این خانواده مبنی بر توانایی اتصال و هیدرولیز ATP به منظور انتقال سوبسترا از غشای دولایه ی لیپیدی نامگذاری شده است. پمپ های خارج کننده ی ABC که تاکنون مطالعات زیادی بر روی آنها صورت گرفته است، در یوکاریوت ها و پروکاریوت ها وجود داشته، و نقش اساسی در فرایندهای زیستی ایفا می کند، همچنین در ارتباط با مقاومت چند دارویی، چندین

¹ Transmembrane

بیماری انسانی بوده و به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته‌اند. واردکنندگان¹ ABC نقش عمده‌ای در جذب مواد مغذی، بیماری‌زایی و شدت بیماری داشته و تمرکز بر این مجموعه‌ی متنوع از انتقال دهنده‌ها را آشکارتر می‌کند. وارد کنندگان ABC در گیاهان، پروکاریوت‌ها و آرکی باکترها مسئول انتقال مواد مغذی حیاتی از غشای دولایه‌ی لیپیدی است. بعلاوه، بسیاری از عوامل بیماری‌زای پروکاریوت از واردکنندگان ABC برای دور زدن پاسخ ایمنی ذاتی میزبان استفاده می‌کنند، که سبب جذب توجهات بیشتر به این دسته از انتقال دهنده‌ها خواهد شد.

همه‌ی انواع انتقال دهنده‌های ABC ساختار پایه‌ای مشترکی دارند و آن وجود دو دومین² متصل به نوکلئوتید (NBDs) و دو دومین تراغشایی (TMDs) است. این دومین‌ها یک واحد انتقال دهنده‌ی ABC را تشکیل می‌دهند. در خارج کنندگان ABC، دو دومین TMD و NBD می‌توانند به روش‌های مختلفی در یکدیگر ادغام شوند و سبب ایجاد انتقال دهنده‌های یک، دو یا چهار زنجیره‌ای شوند که در اینصورت راسته‌ی دومین‌ها می‌تواند بسیار گسترده باشد. در وارد کنندگان، زیرواحدهای هسته‌ی TMD و NBD به صورت زنجیره‌های منفرد است که می‌تواند باعث ایجاد TMDهای هومو یا هترو دایمری کند که به هومودایمرهای NBD متصل شده‌اند. دومین NBD بوسیله‌ی مجموعه‌ای از دومین‌ها طبقه بندی می‌شود شامل واکر A (لوپ P)، واکر B و موتیف مخصوص ABC است که در انتقال دهنده‌های ABC شایع است اما ساختارها فقط به این محدود نمی‌شود. این موتیف‌ها، در رابطه با مناطق حفاظت شده‌ی NBD (لوپ H/منطقه‌ی تبدیل، لوپ Q) هستند و نقش مهمی را در اتصال به ATP ایفا می‌کنند. تصور بر این است که اتصال و هیدرولیز ATP در NBDها به منظور کنترل باز و بسته شدن TMDها باشد.

برخلاف NBD، توالی TMD بطور قابل توجهی کمتر محافظت شده است. در واردکنندگان ABC، حتی ممکن است تعداد هلیکس‌ها (مارپیچ‌ها) در هر زیر واحد TMD از 5 تا 10 متغیر باشد و در نتیجه سبب تغییر تعداد کل مارپیچ‌های تراغشایی در هر انتقال دهنده شود. دومین‌های TMD در سیستم‌های جذب ABC شامل موتیف EAA (لوپ L) است، یک لوپ سیتوپلاسمی حاوی دو مارپیچ کوتاه که تغییرات کنفورماسیونی NBD و TMD را با یکدیگر

¹ Importer

² Domain

جفت می‌کند. دومین‌های TMD و NBD در کنار یکدیگر تشکیل کمپلکسی برای ساخت واحد هسته‌ای انتقال دهنده می‌دهند. برای اکثر واردکنندگان ABC، سوستر از طریق یک پروتئین متصل به سوستر (SBP) به یک کمپلکس وارد کننده تحویل داده می‌شود. پروتئین‌های SBP به مجموعه‌ی گسترده‌ای از سوسترها با محدوده‌ی تمایل اتصال نانومولار تا میکرومولار متصل می‌شوند. این پروتئین‌ها در فضای پری‌پلاسمی موجودات گرم منفی قرار گرفته یا به غشای باکتری‌های گرم مثبت متصل شده‌اند. اکثر اکتشافات اخیر در مورد انتقال‌دهنده‌های ECF یا فاکتور جفتی با انرژی نشان دهنده‌ی واگرایی در انتقال دهنده‌های ABC است. انتقال دهنده‌های ECF حاوی دومین‌های NBD و TMD است اما پروتئین SBP اضافی برای تحویل سوستر ندارند. در عوض، یک جزء جاسازی شده در غشاء در انتقال دهنده‌ی ECF به سوستر متصل می‌شود. توپولوژی کلی و مکانیسم‌های هر نوع از واردکنندگان مورد استفاده بر ای انتقال سوسترها بر تنوع بالای واردکنندگان ABC تاکید می‌کند.

ساختارهای پروکاریوتی دست نخورده نشان دهنده‌ی تنوع بالای انتقال دهنده‌های ABC است

ساختار وارد کنندگان ABC نشان دهنده‌ی واگرایی در ساختار کلی است که هنوز بطور کامل شناسایی نشده است. تا امروز، 12 ساختار بلوری با کیفیت از واردکنندگان با منشأ پروکاریوتی مشخص شده است. بر اساس توپولوژی کلی و مکانیسم‌های انتقال، چندین وارد کننده‌ی ABC در گروه I از نظر ساختاری مشخص شده اند و عبارتند از: کنفورماسیون‌های متعدد انتقال دهنده‌ی مالتوز MalFGK2، انتقال دهنده‌ی متیونین MetNL و انتقال دهنده‌ی مولیبدات ModBC از گونه‌های *Archaeoglobus fulgidus* و *Methanosarcina acetivorans*. اما گروه II واردکنندگان متفاوت بوده و بر اساس ساختارهای انتقال دهنده‌ی ویتامین B 12 BtuCD، انتقال دهنده‌ی هم HmuUV و انتقال دهنده‌ی مولیبدات MoIBC از گونه‌ی *Haemophilus influenza* دسته بندی شده اند. تنوع ساختاری انتقال دهنده‌های ECF یا وارد کنندگان نوع III با ساختارهای کامل انتقال دهنده‌های فورات و هیدروکسی کتیل پیریمیدین از گونه‌ی *Lactobacillus brevis* نشان داده شده‌اند.

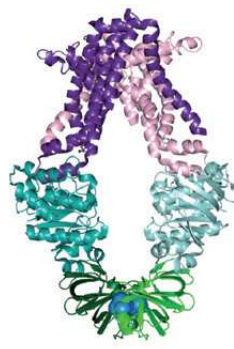
بررسی‌های مروری قبلی جنبه‌های حفاظت شده‌ی انتقال دهنده‌های ABC را پوشش می‌دادند یا بر ویژگی‌های ساختاری و تقسیمات اولیه‌ی نوع I و II وارد کنندگان تمرکز می‌کردند. از آن زمان تا کنون نتایج زیادی به این زمینه افزوده شده‌اند که درک فعلی ما را از تنوع انتقال دهنده‌ها (شامل انتقال دهنده‌های ECF) گسترش می‌دهند. این مقاله نقطه‌ی اوج پیشرفت‌های اخیر برای هر سه نوع وارد کننده‌ی ABC است و بر ساختارها یا مکانیسم‌های مورد استفاده در انتقال سوپسترا از غشای لیپیدی دولایه تمرکز بیشتری می‌کند.

واردکنندگان ABC نوع I

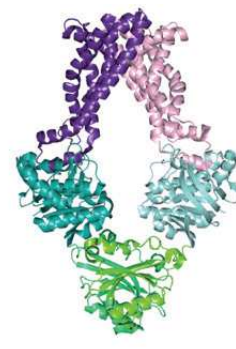
شواهد ساختاری و بیوشیمیایی اجازه‌ی تقسیم بندی انواع مختلف واردکنندگان ABC را می‌دهند. به طور کلی، وارد کنندگان نوع I دارای مارپیچ‌های تراغشایی کمتر در مقایسه با واردکنندگان نوع II هستند. در غیاب SBPها، انتقال دهنده‌های نوع I سطح ناچیزی از فعالیت ATPase را نشان داد؛ با این حال، این فعالیت بوسیله‌ی SBP متصل به لیگاند تحریک می‌شود. واردکنندگان نوع I شناخته شده از نظر ساختاری تنوع بالایی از دومین تراغشایی را نشان می‌دهند (تصویر 1). وارد کنندگان نوع I متیونین (MetNI) در هر دومین TMD خود دارای مجموعه‌ای با حداقل 5 پیچ TM است که در کل سبب تشکیل 10 مارپیچ هومودایمر خواهد شد. ساختار دو انتقال دهنده‌ی مولیبدات (همولوگ‌های ModBC) در هر مونومر خود یک پیچ TM اضافی نیز دارند و در کل دارای 12 پیچ هستند. بر خلاف سایر وارد کنندگان ABC، که تشکیل هومودایمر می‌دهند، دومین‌های TMD انتقال دهنده‌ی مالتوز تشکیل یک هتروداایمر از MalF و MalG خواهد کرد که بترتیب 8 و 6 مارپیچ دارند. با وجود تنوع عملکردی، مقایسه‌ی دومین‌های TMD برای 4 وارد کننده‌ی نوع I نشان می‌دهد که توپولوژی بالا و پایین سبب تشکیل آرایش‌های مشترک در مارپیچ TM واردکنندگان نوع I خواهد شد.



AfModABC
PDB: 2ONK
Hollenstein *et al.*, 2007



MaModBC
PDB: 3D31
Gerber *et al.*, 2008



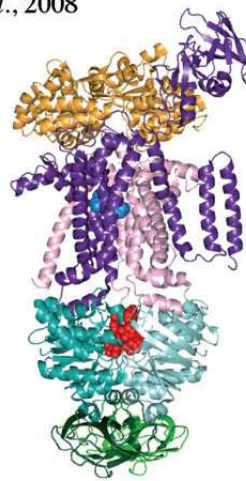
MetNI
PDB: 3DHW
Kadaba *et al.*, 2008



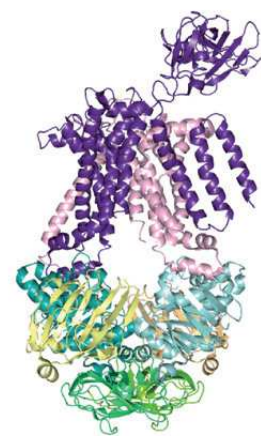
MalFGK (resting)
PDB: 3FH6
Khare *et al.*, 2009



MalFGK-E (pre-T)
PDB: 3PV0
Oldham *et al.*, 2011



MalFGK-E (outward)
PDB: 2R6G
Oldham *et al.*, 2007



MalFGK (inhibited)
PDB: 4JBW
Chen *et al.*, 2013

تصویر 1. ساختارهای بلوری واردکنندگان نوع I. زیرواحدهای TMD به رنگ صورتی و بنفش تیره، زیرواحدهای NBD به رنگ فیروزه‌ای و سبز روشن هستند، SBPها نارنجی، TDها سبز تیره و روشن فاکتور تنظیمی EIIA زرد کم‌رنگ، سوبسترا آبی و نوکلئوتیدها قرمز رنگ هستند. از چپ به راست در ردیف بالا، ساختارها نشان دهنده‌ی کنفورماسیون‌های بدون نوکلئوتید هستند: ModBC از گونه‌ی *A. fulgidus* ModBC از *M. acetivorans* و انتقال دهنده‌ی متیونین MetN212 از *E. coli* انتقال دهنده‌ی MaModB2C2 در حالت مهار شده با مولیبدات متصل به RD نشان داده شده است. ردیف پایین نشان دهنده‌ی ساختارهای انتقال دهنده‌های مالتوز از *E. coli* (MalFGK2-E) در کنفورماسیون‌های زیر است (از چپ به راست): سمت درونی؛ حالت پیش از انتقالی؛ سمت بیرونی، متصل به نوکلئوتید؛ و مهاری، متصل به EIIAGlu.

بعلاوه، برخی از واردکنندگان نوع I دارای یک دومین تنظیم کننده (RD) متصل به دومین‌های شدیداً حفاظت شده‌ی NBD هستند، که فعالیت این واردکنندگان را کنترل می‌کند. سه نوع از چهار واردکننده‌ی شناخته شده از نظر ساختاری (همه به غیر از انتقال دهنده‌ی مولیبدات، ModBC در گونه‌ی *A. fulgidus*) دارای دومین تنظیمی هستند. دومین تنظیمی انتقال دهنده‌های مالتوز (MalFGK) و مولیبدات (ModBC) در گونه‌ی *M. acetivorans* دارای یک تاخوردگی کلی نشان دهنده‌ی ساختارهای بتا بارل¹ متشکل از دو ساندویچ بتا هستند. دومین تنظیمی انتقال دهنده‌ی متیونین MetNI یک تاخوردگی شبه فرودوکسین را نمایش می‌دهند. هنگامی که سوپسترا یا پروتئین‌های تنظیمی به RD متصل می‌شود، هیدرولیز ATP و انتقال سوپسترا متوقف خواهد شد. با تعدیل فعالیت انتقالی، دومین‌های جانبی مانند RDها می‌توانند فعالیت اضافی به انتقال دهنده‌ی اصلی اضافه کنند.

واردکنندگان نوع I سوپسترا را با یک مکانیسم دسترسی جایگزین انتقال می‌دهند

اگرچه تعداد پیچ‌های TMD در واردکنندگان نوع I می‌توانند متفاوت باشند، اما سوپستراهایشان را با یک مدل مشابه دسترسی جایگزین منتقل می‌کنند. واردکنندگان در حال تعویض بین دو کنفورماسیون هستند، بخش درونی و بیرونی که مسیر انتقالی تنها در یک سمت غشاء صورت خواهد گرفت.

جزئیات مکانیسم انتقال مشخص شده بوسیله‌ی انتقال دهنده‌های نوع I را می‌توان با انتقال دهنده‌ی مالتوز توضیح داد، که یکی از شناخته شده‌ترین سیستم‌های نوع I است. انتقال مالتوز با اتصال انتقال دهنده‌ی MalE بارگذاری شده با سوپسترا به MalFGK بدون نوکلئوتید آغاز می‌شود (تصویر 2، بخش 1). انتقال دهنده‌ی MalE بارگذاری شده با سوپسترا سبب تغییر کنفورماسیونی MalFGK شده، و سبب القای بسته شدن جزئی دایمر MalK خواهد شد (تصویر 2، بخش 2). هنگامی که دومین‌های NBD در حالت نیمه باز بدون نوکلئوتید هستند و MalE بارگذاری شده با سوپسترا نیز بسته شده است، زیرواحدهای TMD به سمت مرکز انتقال دهنده چرخیده و سبب باریک شدن مسیر انتقال خواهد شد. با این حال، بخش پری‌پلاسمی انتقال دهنده هنوز بسته است. اتصال دو

¹ Beta barrel: بتا شیت‌های بزرگی که اولین رشته از یک دومین با آخرین رشته از دومین دیگر پیوند هیدروژنی داده‌اند و با پیچ و تاب خوردن تشکیل یک ساختار بسته می‌دهند.

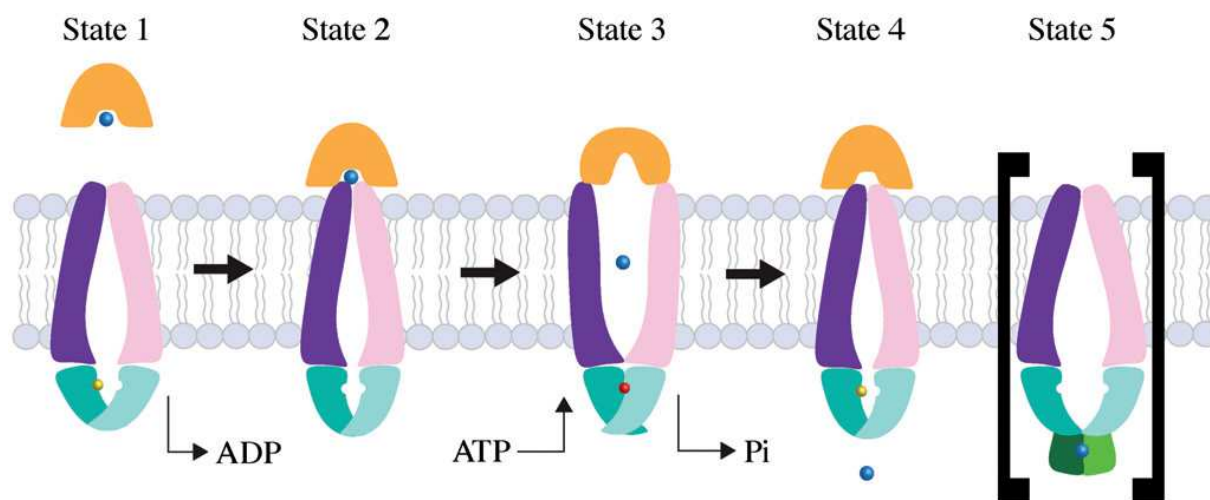
مولکول ATP به MaIFGK در حالت قبل از انتقال سبب القای تغییرات کنفورماسیونی می‌شود، که شامل بسته شدن دایمر MaIK، باز شدن MaIE و تغییر کنفورماسیون خارجی دومین TMD با یک ماریچ است (تصویر 2، بخش 3). مطالعات EPR² نشان می‌دهند که MaIE بسته به اتصال ATP به MaIK بین دو کنفورماسیون باز و بسته تعویض می‌شوند. نتایجی که MaIE و ATP برای بسته شدن دایمر MaIK لازم است، به همراه مطالعات ERP نشان دهنده‌ی این است که ارتباط میان MaIE و MaIK در غشاء مرحله‌ی اصلی فرآیند انتقال است. با تغییر از حالت قبل از انتقال به حالت بخش بیرونی، MaIFGK قادر به انتقال مالتوز از MaIE به بخش اتصالی موقت در MaIF خواهد بود (تصویر 2، بخش 4). پس از هیدرولیز ATP، ADP و فسفات آلی آزاد شده و MaIFGK به حالت استراحت (کنفورماسیون داخلی) باز خواهد گشت. در این حالت، دایمر بسته‌ی MaIK باز شده و MaIE نیز از انتقال دهنده جدا خواهد شد.

سازه‌های اضافی وارد کنندگان ABC نوع I مکانیسم تعریف شده با انتقال دهنده‌ی مالتوز را تأیید کرد. ساختارهای انتقال دهنده‌های ModBC و MetNI از گونه‌ی *A. fulgidus* کنفورماسیون حالت استراحت را در انتقال دهنده‌های ABC در حالت‌های بدون نوکلئوتید و به صورت کمپلکس با SBP‌های بارگذاری شده با سوبسترا تأیید کردند. در حالت استراحت، واردکنندگان نوع I یک کنفورماسیون داخلی (با مسیر انتقال به سمت سیتوپلاسم) تشکیل می‌دهند و دو دومین NBD یک کونفورماسیون باز و بدون نوکلئوتید را تشکیل می‌دهند. پس از آن، اتصال ATP به دایمر NBD، زیر واحدهای NBD را به یکدیگر رسانده (همانطور که در MaIFGK متصل به نوکلئوتید دیده شده) و سبب کنفورماسیون داخلی (در معرض قرار گیری کحل اتصال سوبسترا به فضای پلاسمی) خواهد شد. با توجه به حضور دومین تنظیمی، کنفورماسیون داخلی در واردکنندگان نوع I دیده می‌شود. ساختار MaModBC نشان دهنده‌ی یک حالت مهار شده است که در آن دو یون تنگستن به دومین‌های تنظیمی دایمر NBD متصل می‌شوند (تصویر 2، بخش 5) در این حالت مهاری، MaModBC فاصله‌ی بیشتری میان پیچ‌های

² Electron paramagnetic resonance

جفتی نسبت به سایر وارد کنندگان دارند. بون‌های تنگستن متصل از طریق جلوگیری از بسته شدن دایمر NBD اطراف ATP سبب مهار انتقال در MaModBC خواهند شد. در واقع تنها تماس‌های میان دو زیر واحد ModC در حالت مهاری از طریق دومین‌های تنظیمی تشکیل خواهند شد.

تا امروز ساختار واردکنندگان نوع I به صورت یک نمای کلی شناخته شده است؛ القای دومین‌های NBD باز که با کنفورماسیون داخلی واردکنندگان جفت شده‌اند، با اتصال ATP به NBD صورت خواهد گرفت و سبب بسته شدن دایمر NBD می‌شوند. تناوب میان این دو کنفورماسیون سبب حرکت سوپسترا در غشاء خواهد شد.



تصویر 2. مکانیسم واردکنندگان نوع I. دو زیر واحد TMD بنفش و صورتی، و دو زیر واحد NBD آبی فیروزه‌ای و سبز هستند. پروتئین‌های اتصال پری پلاسمی به صورت کره‌های آبی نمایش داده شده‌اند. مولکول‌های ATP و ADP نیز گلوله‌های زرد و قرمز هستند. پروتئین SBP به منفورماسیون درونی انتقال دهنده متصل می‌شود (حالت 1)، و سبب بسته شدن دو زیر واحد NBD خواهد شد (حالت 2). اتصال به ATP باعث بسته شدن دو زیر واحد NBD، جهت گیری مجدد زیر واحدهای TMD، باز شدن SBP و در نهایت رهایی سوپسترا بخ زیر واحدهای TMD خواهد شد (حالت 3). تفکیک مولکولی مولکول‌های ADP سبب بازگشت انتقال دهنده به حالت استراحت خواهد شد (حالت 4). حالت مهاری (حالت 5) در براکت نشان داده شده است؛ زمانی که سطوح پری پلاسمی سوپسترا به اندازه‌ی کافی زیاد باشد، سوپسترا به RD متصل شده و از تغییرات کنفورماسیونی منجر به هیدرولیز ATP جلوگیری می‌کند.

آغاز چرخه‌ی انتقال با پروتئین متصل به سوبسترا القا می‌شود

چرخه‌ی انتقال با تعامل SBP با دومین‌های TMD آغاز خواهد شد. در حالیکه SBPها با توجه آرایش بتاشیت‌های هسته‌ای به سه رده تقسیم می‌شوند، داده‌های رو به رشد زیادی منجر به طبقه بندی مجدد SBPها با توجه به ساختارهای سه بعدی آنها به شش خوشه شده‌اند. لازم به ذکر است که پروتئین‌های متصل به سوبسترا در واردکنندگان نوع I متعلق به خوشه‌های B و F است. با این حال، انتقال دهنده‌های نوع I مانند OppBCDF و PotBCD، اپرون‌هایی با SBPهای خوشه‌های دیگر مانند C و D را به اشتراک می‌گذارند. پیشنهاد می‌شود که اکثر SBPها از دو دومین کروی ایجاد شده‌اند که توسط یک لولا از یکدیگر مجزا می‌شوند که لیگاند به آن متصل شده و با یک چرخش بین دومینی محصور می‌شوند. اتصال به لیگاند تقریباً سبب تغییرات کنفورماسیونی زیادی در پروتئین خواهد شد، و بنظر می‌رسد که این تغییر کنفورماسیونی القا شده توسط لیگاند یکی از ویژگی‌های SBPها بدلیل ارتباط با انتقال دهنده‌های نوع I باشد. اشکال بارگذاری شده و بارگذاری نشده‌ی MaIE می‌توانند به MaIFGK متصل شود. با این حال، فقط اتصال MaIE بارگذاری شده با سوبسترا به انتقال دهنده می‌تواند باعث بسته شدن کامل دو دومین NBD شود.

لوپ اضافی TMD به فرآیند منحصر بفرد انتقال در انتقال دهنده‌ی مالتوز کمک می‌کند

در انتقال دهنده‌ی مالتوز، تعامل میان MaIE و لوپ پری‌پلاسمی MaIF-P2 به واسطه گری شناخت سوبسترا بوسیله‌ی القای تغییر کنفورماسیونی فعال MaIE خواهد پرداخت، که مرحله‌ی پیشین در انتقال سوبسترا است. لوپ P2 یک دومین پری‌پلاسمی بزرگ شبه Ig (20 کیلودالتون) است که پیچ‌های 3 و 4 پیچ‌ها را به یکدیگر متصل می‌کند و تنها در همولوگ MaIF در باکتری‌های رودهای مشاهده شده است. لوپ P2 اطراف MaIE حلقه زده و تشکیل گیرنده‌ای می‌دهد که SBPها را می‌شناسد و به MaIE و MaIF اجازه می‌دهند از طریق چرخه‌ی کاتالیتیک

در تماس نزدیک با یکدیگر باقی بمانند. مقایسه‌ی ساختاری لوپ P2 از دو حالت مختلف انتقال دهنده‌ی مالتوز نشان می‌دهد که لوپ P2 بسیار انعطاف پذیر بوده و نقشی کلیدی در حفظ تماس با MaIE صرف نظر از حالت کنفورماسیونی انتقال دهنده ایفا می‌کنند. انعطاف پذیری لوپ P2 بوسیله‌ی ساختار انتقال دهنده‌ی مالتوز حالت داخلی حمایت خواهد شد، جایی که لوپ انعطاف پذیر P2 در فقدان MaIE مشاهده نمی‌شود.

تنظیم پس از ترجمه‌ای واردکنندگان نوع I به دومین تنظیمی بستگی دارد

مکانیسم تنظیمی مورد استفاده در واردکنندگان نوع I برای هر انتقال دهنده مجزا است، حتی اگر تاخوردگی دومین تنظیمی مشابهی مانند MaIFGK و MaModBC را به اشتراک گذارند یا سوبستراهای مشابهی همچون AfModBC و MaModBC را انتقال دهند.

دومین تنظیمی انتقال دهنده‌ی مالتوز با اتصال به MaIT (فاکتور رونوشت برداری که بخشی از اوپرون IIAGLC، آنزیم مهار کننده‌ی فعالیت انتقالی) به وظایف تنظیمی کمک می‌کند. اخیراً، ساختار کمپلکس MaIFGK با IIAGlc نشان می‌دهد که دو IIAGlc به دایمر MaIK متصل می‌شود. این تعامل با جلوگیری از بسته شدن دایمر MaIK و تثبیت MaIFGK در حالت استراحت درونی، سبب مهار انتقال خواهد شد (مشابه با تصویر 2 ف حالت 5).

واردکنندگان ABC نوع II

چندین خصوصیت انتقال دهنده‌های نوع II را از نوع I مجزا می‌کند. بطور کلی ارتباط SBP با انتقال دهنده‌های نوع II با اتصال سوبسترا ضعیف‌تر خواهد شد. انتقال دهنده‌های نوع II دارای تعداد بیشتری پیچ TM است، پیچ‌های هسته‌ای نیز تحت تغییرات کنفورماسیونی مجزایی قرار می‌گیرند تا بتوانند سوبسترا را منتقل کنند. در حالی که انتقال دهنده‌های نوع II این شباهت‌های مشابه را به اشتراک می‌گذارند، شواهدی مبنی بر وجود تفاوت‌ها میان زیر خانواده‌های نوع I و II وجود دارد. با وجود سوبستراهایی در محدوده‌ی مولیبدات تا ویتامین B₁₂، تنوع در سایر سوبسترا می‌تواند توضیحاتی برای تنوع مشاهده شده در میان انتقال دهنده‌های نوع II بدهد.

جذب با واسطه‌ی SBP در سیستم‌های نوع II

مشابه با واردکنندگان نوع A، اختصاصیت سوپسترا در سیستم‌های انتقالی نوع II با SBP تعریف می‌شود. جالب توجه است، با وجود طیف گسترده‌ی سایز و شیمی سوپسترا، واردکنندگان نوع II شناخته شده به رده‌ی مشابهی از SBPها متصل می‌گردند (خوشه‌ی A، رده‌ی III). ویژگی‌های متمایز SBPهای خوشه‌ی A یک مارپیچ سخت در منطقه‌ی لولا است که دو لب ۳ اتصال به سوپسترا را متصل می‌کنند. سایر SBPها یک لولای انعطاف پذیر دارند، و نیروهای اتصال به سوپسترا سبب تغییر کنفورماسیون لب‌ها به "نوس مگس خوار" می‌شود. تغییر کنفورماسیون SBPهای خوشه‌ی A به بازآرایی محلی لوپ و چند درجه بسته شدن محدود شده است. هرچند SBPهای خوشه‌ی A بعد از اتصال به سوپستراها تا 10 برابر تغییر حجم می‌دهند، اکثریت تفاوت‌های ساختاری میان SBPهای مختلف به لوپ‌ها در پاکت‌های متصل به سوپسترا محدود است.

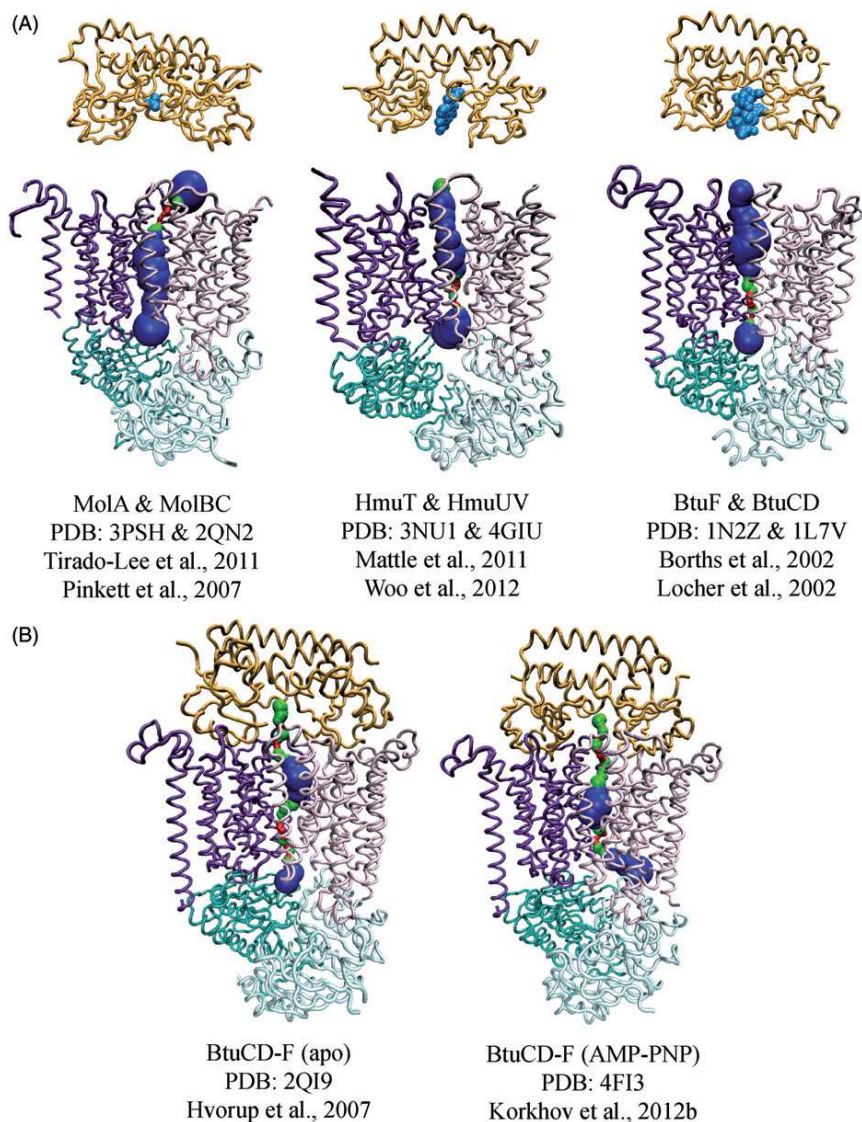
با وجود اثرات محدود سوپسترا بر کنفورماسیون SBP در سیستم‌های نوع II، سوپستراها به طرز معنی داری تمایل SBP را به انتقال دهنده‌های نوع II تغییر می‌دهند. در غیاب سوپسترا، انتقال دهنده‌های نوع II تشکیل کمپلکس‌هایی با میل ترکیبی بالا با استفاده از پروتئین‌های اتصال هم ریشه‌ی خود می‌دهند. سوپستراها این میل ترکیبی را با افزایش نرخ تفکیک (مانند BtuCD) یا کاهش نرخ ارتباط (مانند MoIBC) کاهش می‌دهند. اثرات لیگاند بر تشکیل کمپلکس نوع II برعکس انتقال دهنده‌های نوع I است، که برای تشکیل کمپلکس نیازمند نوکلئوتید یا سوپسترا است. مقایسه‌ی نزدیک میل ترکیبی MoIA برای مولیبدات و MoIBC برای MoIA پیشنهاد می‌دهد که مولیبدات ارتباط کمپلکس را از طریق یک سایت اتصال آلوستریک بر MoIBC ضعیف‌تر می‌کند. با این حال، سایت اتصال به سوپسترا برای یک انتقال دهنده‌ی نوع II مشاهده شده است، هرچند چنین سایت‌هایی در انتقال دهنده‌های نوع I نیز گزارش شده است.

آنالیز ساختاری سبب روشن شدن تنوع و تغییرات کنفورماسیونی در انتقال دهنده‌های نوع II می‌شود

³ Lobe

وارد کنندگان نوع I و II برای اولین بار بر اساس تفاوت‌ها در سایز و ساختار کلی هسته‌ی انتقال دهنده‌ها تفکیک شدند. انتقال دهنده‌های نوع I بزرگ‌تر هستند، با هومودایمرهای شناخته شده‌ی TMD که 20 مارپیچ دارند (10 مارپیچ در هر دایمر TM 1-10). مقایسه‌ی نزدیک TMDها پیشنهاد می‌دهند که اکثریت تغییرات کنفورماسیونی به مارپیچ‌های هسته TM 3, 4, 5, a5 و 10 و لوپ میان TM 2 و 3 محدود است. این از انتقال دهنده‌های نوع I مجزا هستند، که دچار تغییرات کنفورماسیونی گسترده‌ی دومینی می‌شوند.

مارپیچ‌های هسته‌ای دسترسی به مسیر انتقال را کنترل کرده و در مکانیسم انتقال نقش مرکزی دارند. سه انتقال دهنده‌ی هسته‌ای نوع II شناسایی شده از نظر ساختاری با SBPهای هم ریشه‌ی آنها در سمت پری‌پلاسمی TMDها در تصویر 3(A) نشان داده شده‌اند. مسیر انتقال با استفاده از MolAxis برجسته شده‌اند، که بر کنفورماسیون‌های متفاوت هر ساختار و دسترسی به مسیر انتقال تاکید دارد. کنفورماسیون‌های بدون نوکلئوتید BtuCD و HmuUV یک مسیر انتقالی مشابه در TMD اندود شده با TM 5, a5, 10 و لوپ TM 2-3 را نشان می‌دهند. در این ساختارهای اتصال، مسیر انتقال در یک کنفورماسیون بیرونی با انسداد ایجاد شده بوسیله‌ی سمت سیتوپلاسمی TM5 (دروازه‌ی سیتوپلاسمی I) است. تفاوت کلیدی میان دو انتقال دهنده، حجم مسیر انتقال است. با یک حجم داخلی تقریبی 3400 انگستروم مکعب، BtuCD قادر به جادادن ویتامین B 12 با چند برخورد فضایی است، در حالیکه HmuUV با فضای داخلی تقریبی 1300 انگستروم مکعب، قادر به جادادن یک مولکول هم می‌باشد (حجم فضا بوسیله‌ی سرور اینترنتی 3VEE و یک پروب بزرگ و کوچک 10 و 2 انگسترومی محاسبه می‌شود).



تصویر 3. تنوع کنفورماسیونی در میان ساختار بلوری واردکنندگان نوع II با مسیر انتقالی پیش بینی شده MolAxis.

زیرواحدهای TMD در هر انتقال دهنده به شکل بنفش تیره و لوله‌های صورتی رنگ نشان داده شده است،

زیرواحدهای NBD فیروزه‌ای و سبز هستند، SBPها نارنجی رنگ و سوبسترا آبی روشن هستند. برنامه‌ی MolAxis

برای یافتن و آنالیز مسیر انتقال با تناسب بزرگترین کره‌های ممکن از حفره‌ی مرکزی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

کره‌های با قطر 51/4 انگستروم قرمز، 4-1/4 انگستروم شیز و 44 انگستروم آبی رنگ هستند. (A) وارد کنندگان

نوع II، MolB2C2 از *H. influenza*، و HmuU2V2 از *Y. pestis* و BtuC2D2 از *E. coli* که در غیاب

نوکلئوتید مشخص شده‌اند. پروتئین‌های هم جنس SBP (بترتیب MoIA، HmuT و BtuF) در بالای دروازه‌های پری‌پلاسمی به صورت آماده قرار دارند. (B) وارد کنندگان نوع II به صورت کمپلکس با SBP. ساختار BtuCD-F در سمت راست با AMP-PNP متصل شده است.

یک تفاوت کنفورماسیونی بزرگ‌تر با MoIBC بدون نوکلئوتید مشاهده شده است، جایی که یک دروازه‌ی بسته‌ی پری‌پلاسمی (تشکیل شده با TM5) و دروازه‌ی باز پری‌پلاسمی I، انتقال دهنده را در کنفورماسیون داخلی قرار می‌دهند. لازم به ذکر است که بنظر می‌رسد دسترسی از طریق دروازه‌ی پری‌پلاسمی با سایز سوپسترا در ارتباط است، و این پیشنهاد می‌دهد که مسیر انتقالی می‌تواند از طریق یک مکانیسم فیلتر مشابه به قدرت انتخابی سوپسترا اضافه شود.

همچنین انتقال دهنده‌ی ButCD در حضور یا عدم حضور نوکلئوتید می‌تواند با پیتید متصل به سوپسترایش (BtuF) در کمپلکس باز شود، که این به ما اطلاعاتی راجع به انعطاف پذیری کنفورماسیونی انتقال دهنده‌های نوع II می‌دهد. کمپلکس بدون نوکلئوتید BtuCD-F کنفورماسیون نامتقارن TM 5 و a5 با یک زیرواحد TMD شبیه به MoIBC داخلی را نشان می‌دهد. این کنفورماسیون مسیر انتقال بسته شده و مسیر کافی برای سوپسترا بوجود آورد. در حضور نوکلئوتید، یک فضای داخلی بزرگ بوسیله‌ی لوپ TM 2-3 بین دروازه‌ی بسته‌ی پری‌پلاسمی و دروازه‌ی ثانویه‌ی سیتوپلاسمی بسته (دروازه‌ی II) تشکیل داد. اگرچه سوپسترا در این ساختار موجود نیست اما حفره برای نگهداری ویتامین B 12 به همراه چند درگیری فضایی کافی است.

جزئیات مکانیکی واردکنندگان نوع II، BtuCD

تصاویر ساختاری، آنالیزهای بیوشیمیایی و اسپکتروسکوپی EPR در BtuCD در یک مکانیسم انتقال از نوع II شناخته شده به اوج خود رسید. در اینجا، می‌توان مکانیسم را در 4 حالت توضیح داد. آنالیز نرخ ارتباط کمپلکس در یک حضور $ATP-Mg^{2+}$ پیشنهاد می‌دهد که اکثریت جمعیت‌های انتقال دهنده BtuCD را می‌توان در حالت اتصال به ADP یافت (تصویر A4، حالت 1؛ معمولاً به عنوان حالت پس از هیدرولیز نیز شناخته می‌شود)، که دارای یک

کنفورماسیون تقریباً یکنواخت به انتقال دهنده‌ی بدون نوکلئوتید هستند. با باز شدن دروازه‌ی پری‌پلاسمی (TM 5 و a5) و بسته شدن دروازه‌ی سیتوپلاسمی I (TM 5)، حالت بدون نوکلئوتید در سمت بیرونی ایجاد می‌شود. در این حالت BtuF به BtuCD متصل شده و سوپسترا را به مسیر انتقال بیرونی می‌رساند (تصویر a4، حالت 2).

کمپلکس BtuCD-F تمایل ترکیبی بسیار کمی با ویتامین B 12 دارد و انتقال سوپسترا می‌تواند با باز شدن اندک لب‌ها و لوپ‌های BtuF از دروازه‌ی پری‌پلاسمی به سمت جیب‌های متصل به سوپسترا تقویت شود. انتقال دهنده‌ی متصل به ADP، با دروازه‌ی سیتوپلاسمی 1 بسته، عبور سوپسترا به سیتوپلاسم را مهار می‌کند. زمانی که BtuCD-F به نوکلئوتید متصل می‌شود (تصویر A4، حالت 3)، دومین‌های NBD بسته می‌شوند، و این باعث کشیده شدن مارپیچ‌ها به نزدیک یکدیگر خواهند شد. این سبب بسته شدن دروازه‌ی پری‌پلاسمی و باز شدن دروازه‌ی I سیتوپلاسمی و بسته شدن دروازه‌ی II سیتوپلاسمی به صورت همزمان خواهد شد، که سوپسترا را در یک حفره‌ی انتقالی بزرگ به تله می‌اندازد.

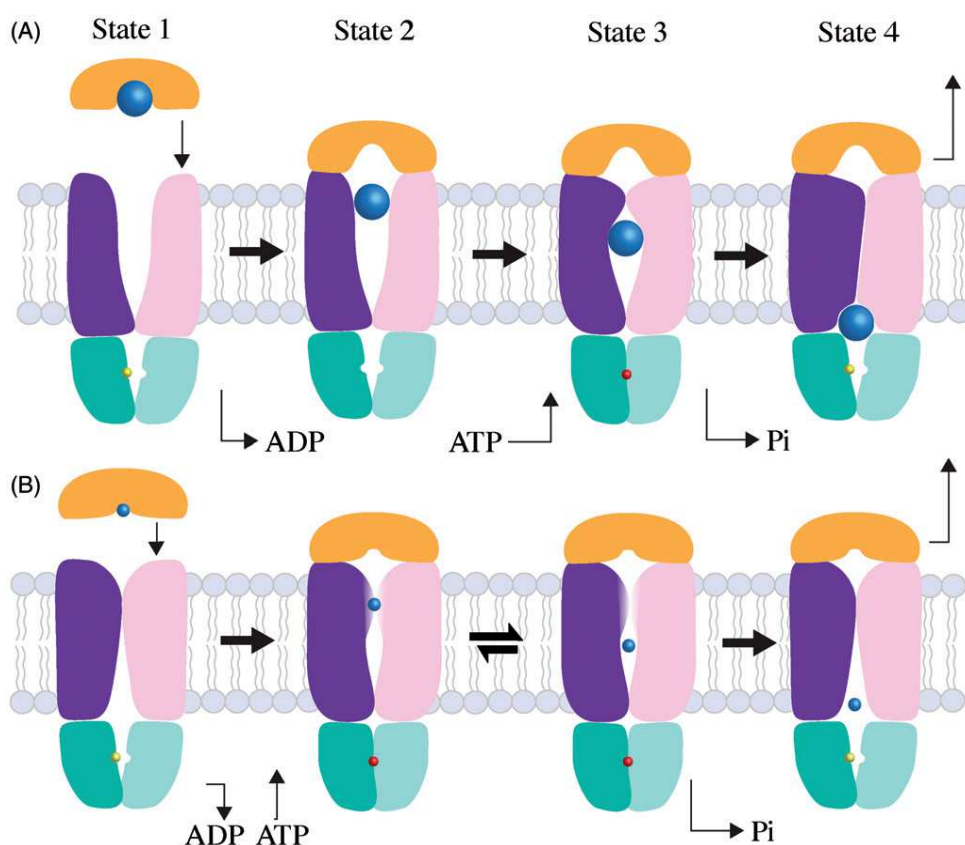
مطالعات با آنالوگ‌های ATP نشان دهنده‌ی حالت پیش‌هیدرولیزی متصل به ATP (ATP+EDTA، AMP- PNP) است و حالت حد واسط قبل از خروج فسفات ($ADP-Mg^{2+}$ + وانادات) نیز کنفورماسیون‌های مشابهی را نشان می‌دهند. این پیشنهاد می‌دهد که تغییرات کنفورماسیونی بعد از هیدرولیز همزمان با خروج فسفات رخ می‌دهد. زمانی که نوکلئوتید هیدرولیز شد، دومین‌های NBD نیز جدا می‌شوند، فسفات حرکت می‌کند، دروازه‌ی II سیتوپلاسمی باز شده و حفره‌ی انتقالی با مارپیچ‌های TM5 فرو می‌ریزد و سبب چپاندن ویتامین B 12 به سیتوپلاسم خواهد شد. بعد از خروج سوپسترا، BtuCD-F یک کنفورماسیون ناپایدار و بسته دارد (تصویر A4، حالت 4). مکانیسم جدایی کمپلکس انتقال دهنده‌ی نوع II هنوز کاملاً شناخته نشده است، اما لووینسون و همکاران (2010) پیشنهاد دادند که احتمالاً هیدرولیز ATP بازال و آزاد شدن احتمالی سوپسترا نقش مهمی داشته باشد.

تنوع مکانیکی در میان سیستم‌های انتقالی نوع II

مطالعات وارد کننده‌ی مولیبدات MoIBC ویژگی‌های جدیدی از مکانیسم انتقال نوع II را روش کرد. مطالعات EPR و ارتباطات متقابل MoIBC-A ساختار بلوری درونی و بدون نوکلئوتید MoIBC را تایید کرد (تصویر 4 B، حالت 1). در MoIBC، حرکت وابسته به نوکلئوتید در دروازه‌ی پری پلاسمی محدودتر از BtuCD می‌باشد، با تغییر جداسازی کافی TM 5a به منظور اختلال در ارتباط متقابل دی سلوفید. این امر سبب افزایش تحرک اسپین نشاندار شده در امتداد مارپیچ شده و احتمالاً اجازه‌ی عبور سوبستراهای نسبتاً کوچک مانند مولیبدات را می‌دهد. ما گمان می‌بریم که در حضور نوکلئوتید، سوبسترا از SBP به سمت مسیر انتقال حرکت می‌کند (تصویر B4، حالت 2). زمانی که نوکلئوتید به انتقال دهنده متصل می‌شود، انتهاهای سیتوپلاسمی مارپیچ‌های TM5 از یکدیگر دور شده و دیگر یک ساختار بسته به حساب نمی‌آیند، بنابراین این منطقه از MoIBC را نمی‌توان یک دروازه دانست. حرکت بیرونی TM5 به احتمال زیاد با حرکت داخلی دروازه‌ی II جفت شده که در حضور نوکلئوتید بسته می‌شود. پیش بینی شده است که کنفورماسیون منتج (تصویر B4، حالت 3) با سوبسترای بدام افتاده در حفره‌ی انتقال مشابه با BtuCD-F (تصویر A4، حالت 3) باشد. در حال حاضر هیچ شواهدی حمایت از ساختار مسدود MilBC-A وجود ندارد. در عوض هیدرولیز ATP انتقال دهنده را به یک حالت داخلی شبه متصل برمی‌گرداند (تصویر B4، حالت 4)، جایی که سوبسترا اجازه‌ی ورود به سیتوپلاسم را پیدا می‌کند. این احتمال وجود دارد که تفاوت‌های مکانیکی میان MoIBC و MoICD به تفاوت در سایز سوبسترا مربوط باشد و در نتیجه منافذ بزرگ پری پلاسمی برای عبور مولیبدات لازم نباشد. و دروازه‌ی پری پلاسمی بسته در کنفورماسیون بدون نوکلئوتید، نیازی به دروازه‌ی سیتوپلاسمی I نیست. هنوز مکانیسم MoIBC برای سایر سوبستراهای وارد کنندگان نوع II مشاهده نشده و تغییرات اضافی بر روی انتقال دهنده‌های نوع II نیز یافت نشده‌اند.

با توجه به تفاوت در سوبستراها، جای تعجب نیست که ساختارها و مکانیسم‌های انتقال دهنده‌های نوع II بسیار متنوع‌اند. با ادامه‌ی اکتشاف زیر خانوادگی نوع II ما می‌توانیم انتظار یافتن انواع دیگری را داشته باشیم. یزرگ‌ترین پرسش باقی مانده برای انتقال دهنده‌های نوع II در بحث تنظیم است. با وجود اینکه انتقال دهنده‌های نوع I

مکانیسم‌های کاملاً مشخص تنظیمات انتقالی و پس از ترجمه‌ای دارند، تنظیم انتقال نوع II تا حد زیادی ناشناخته است. مانند انتقال دهنده‌های نوع I، سیستم‌های نوع II می‌توانند در سطح رونویسی بوسیله‌ی سوپسترا تنظیم شوند. یک مکانیسم تنظیم پس از ترجمه‌ای برای یک سیستم نوع II تایید شده است، اما جستجو در پایگاه داده‌ی (<http://exon.niaid.nih.gov/abctransporter/>) می‌تواند پیشرفت‌ها در زمینه‌ی انتقال دهنده‌های هسته‌ای را نشان دهد که ممکن است وجود دومین‌های تنظیمی شبه نوع I یا سایر دومین‌های جانبی را ثابت کند.



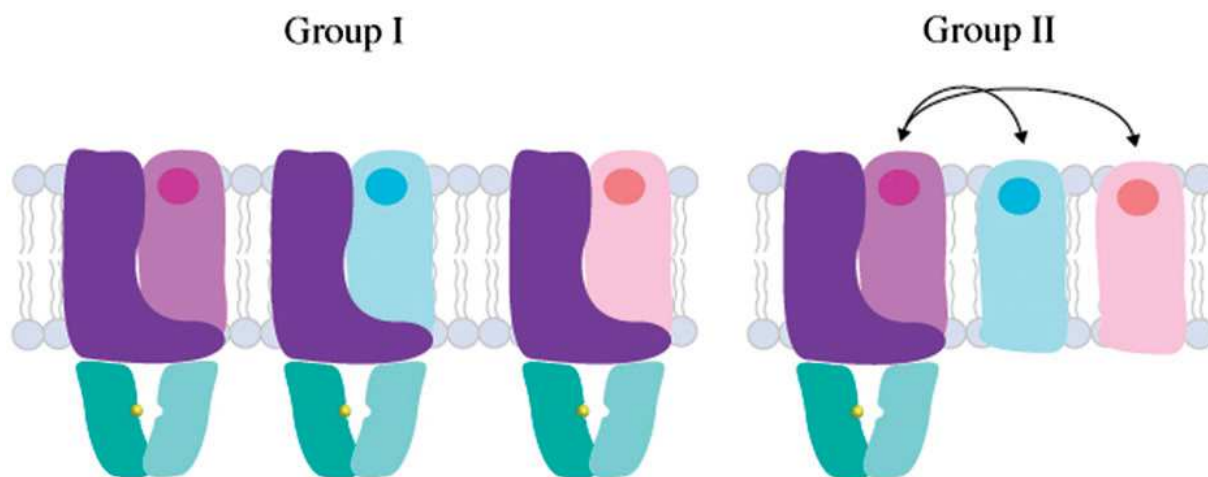
تصویر 4. مکانیسم‌های سوپستراهای بزرگ و کوچک انتقال دهنده‌های نوع II. زیرواحدهای TMD صورتی و بنفش تیره‌اند، زیرواحدهای NBD فیروزه‌ای و سبز هستند، SBP نارنجی و سوپسترا آبی روشن هستند. رنگ بقیه‌ی بخش‌ها مشابه تصویر 3 می‌باشند. (A) انتقال یک سوپسترای بزرگ در زمان اتصال پروتئین‌های اتصال‌ی بارگذاری شده با سوپسترا به سطح پری‌پلاسمی انتقال دهنده آغاز می‌شود. در حالت 1، انتقال دهنده با اتصال به ADP (زرد) نشان داده شده است، اما حالت بدون نوکلئوتید از نظر کنفورماسیونی یکسان است. در حالت 2، ما شاهد اتصال SBP

قبل از ATP با توجه به میل ترکیبی بالاتر انتقال دهنده برای SBP بارگذاری شده در غیاب نوکلئوتید و کنفورماسیون کمی باز دروازه‌ی پری پلاسمی BtuCD-F در غیاب نوکلئوتید هستیم. حالت 3 نشان می‌دهد که اتصال ATP (قرمز) سوپسترا (آبی) را در یک حفره‌ی انتقالی بدام می‌اندازد. پس از هیدرولیز، NBDها باز شده و اجازه‌ی تخریب فسفات و کولاپس همزمان حفره‌ی انتقالی را می‌دهد. با پیشرفت به سمت کمپلکس مسدود شده، سوپسترا به سمت سیتوپلاسم مسدود خواهد شد (حالت 4). چرخه‌ی انتقال در زمان تجزیه‌ی کمپلکس مسدود راه اندازی مجدد می‌شود. (B) انتقال سوپسترای کوچک در زمان اتصال SBP بارگذاری شده به انتقال دهنده آغاز می‌شود (حالت 1). هرچند سوپسترای کوچک هنوز در کمپلکس II گیر افتاده است، ما انتظار داریم که سوپسترا تا زمان اتصال ATP به دروازه‌ی پری پلاسمی باز نتواند عبور کند (حالت 2). بعد از انتقال، سوپسترای کوچک می‌تواند در یک حفره‌ی داخلی قابل مقایسه با سوپسترای بزرگ نگه داشته شود (حالت 3). امکان بازگشت از حالت 3 به حالت 2 را نمی‌توان رد کرد، و ممکن است از حفره‌ی بسته شده‌ی سوپسترای بزرگ در انتقال دهنده‌ی نوع II متفاوت باشد. بعد از هیدرولیز نوکلئوتید، انتقال دهنده‌ی سوپسترای کوچک به حالت درونی شبه متصل باز می‌گردد که در آن سوپسترا می‌تواند به سیتوپلاسم وارد شود.

ظهور سیستم انتقال ECF: نوع III انتقال دهنده‌ها؟

انتقال دهنده‌های فاکتور جفتی با انرژی (ECF) برای اولین بار در دهه‌ی 1970 کشف شدند، اما به تازگی به عنوان دسته‌ی جدیدی از انتقال دهنده‌های ABC انتخاب گشته‌اند. این پروتئین‌ها نقش حیاتی در جذب ریز مغذی در باکتری‌ها و آرکی باکترها ایفا می‌کند. مشابه با نوع I و II، انتقال دهنده‌های ECF شامل دو دومین اتصال به نوکلئوتید (EcfA و EcfA')، یک دومین جفتی تراغشایی (EcfT) و یک جزء اتصال به غشا (EcfS). اجزای EcfA می‌توانند به صورت هومودایمر و هتروداایمر بوده و کمپلکس EcfA-EcfA'-EcfT تشکیل یک ماژول انرژی‌زا می‌دهند. با وجود اینکه وارد کنندگان نوع I و II برای تحویل ترکیبات به مسیر انتقال، یک پروتئین متصل به سوپسترا دارند،

انتقال دهنده‌های ECF حاوی یک خصوصیت ویژه‌اند: جزء EcfS یا جزء یک پروتئین غشایی اینتگرال است که با میل ترکیبی نانومولار به سوپسترا متصل می‌شوند. همچنین جزء S از نظر سازمان بندی ژنتیکی نیز متفاوت است و روشی که آن‌ها با ماژول‌های انرژی تعامل می‌دهند، آن‌ها را از انتقال دهنده‌های دو گروه دیگر مجزا می‌کنند (تصویر 5). برای گروه I انتقال دهنده‌های ECF، هر جزء S تشکیل یک کمپلکس با ماژول انرژی‌زای منحصر بفردی را می‌دهد و در اوپرون‌های مشابهی نیز جای گرفته است. گروه II انتقال دهنده‌های ECF شامل اجزاء S مدولار است که به آرایه‌های متنوعی از سوپسترا متصل می‌شود، با این حال اجزای متعدد S ماژول‌های انرژی‌زای مشابه خود را به اشتراک می‌گذارند تا تولید یک انتقال دهنده‌ی کامل کنند (S، T، A و A'). در گروه II انتقال دهنده‌های ECF، اجزای S در سراسر ژنوم پراکنده‌اند. هر سه جزء (A، T و A') برای جزء S لازم هستند تا یک کمپلکس را تشکیل دهند و هر چهار جزء برای انتقال سوپسترا از غشاء ضروری هستند. با وجود تنوع سوپستراها و مسائلی که این انتقال دهنده‌ها را از نوع I و II انتقال دهنده‌های ABC جدا می‌کنند، انتقال دهنده‌های ECF همچنین توانایی استفاده از ATP برای منتقل کردن سوپسترا از غشای لیپیدی دولایه را دارد.



تصویر 5. ساختار و ساخت دومین انتقال دهنده‌های گروه I و II ECF. انتقال دهنده‌های ECF شامل یک ماژول انرژی (A و A')، بترتیب به رنگ فیروزه‌ای و سبز، جزء تراغشایی (T، بنفش رنگ) و جزء اتصالی به سوپسترا (S، بنفش روشن، آبی روشن و صورتی روشن). در انتقال دهنده‌های ECF گروه I واحدهای S با واحدهای اختصاصی A، T،

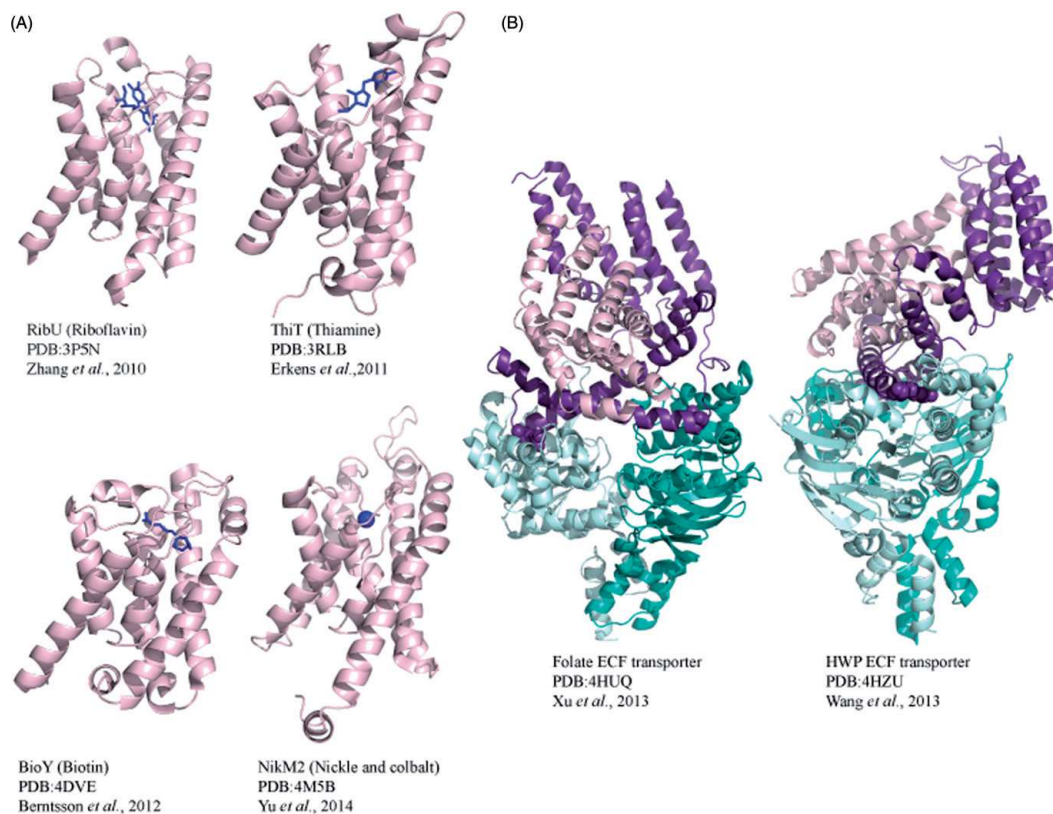
و A' در ارتباط هستند، در حالیکه انتقال دهنده‌های ECF گروه II واحدهای مشابه A، T، و A' برای اجزاء مختلف S بکار می‌روند.

جزء S مسئول اتصال به سوبسترا است

از تیامین گرفته تا فلاوین، اجزای S به طیف وسیعی از سوبستراها متصل می‌شوند. تا به امروز، ساختارهای اجزای S نوع ThiT (تیامین) و BioY (بیوتین) از گونه‌ی *Lactococcus lactis*، RibU (ریبوفلاوین) از گونه‌ی *Staphylococcus aureus* و NikM (نیکل) از گونه‌ی *Thermoanaerobacter tengogenesis* تعیین شده است (تصویر A6). بعلاوه، ساختارهای کمپلکس کامل انتقال دهنده‌های فولات و هیدروکسی‌متیل پیریمیدین (HMP) از گونه‌ی *Lactococcus brevis* در غیاب سوبسترا تعیین شده است (تصویر B6).

با وجود اینکه از نظر توالی مشابه نیستند، اما ساختارهای BioY، RibU و ThiT نشان می‌دهد که مارپیچ‌های 4، 5 و 6 بترتیب در تعامل مستقیم با ریبوفلاوین، بیوتین و تیامین هستند. لوپ طولانی L1 بین مارپیچ‌های 1 و 2 سبب پوشش جیب‌های اتصالی به سوبسترا در ستختارهای متصل به سوبسترا خواهد شد، اما در ساختار کامل، این لوپ جیب اتصالی را پوشش نمی‌دهد، و این بصورت بالقوه نشان دهنده‌ی یک مکانیسم درک کننده‌ی سوبسترا است. متاسفانه، تنوع توالی در جیب اتصالی به Ecfs نشان دهنده‌ی اختصاصیت است، اما اجزای S تمایل ترکیبی متنوعی از نانو مولار تا پیکومولار دارند. جزء S انتقال دهنده‌ی ttNikM2ECF (NikM) از گونه‌ی *Thermoanaerobacter tengogenesis* با زیر رده‌ی جزء S انتقال دهنده‌ی فلزی متناسب است که بخشی از سیستم انتقال گروه I بحساب می‌آید. مشابه با اجزای S مواد مغذی، NikM شامل هسته‌ای با 6 مارپیچ بوده و دارای دو تغییر اضافی است که این گروه را منحصر بفرد می‌سازد. نه اسید آمینه‌ی ابتدایی که یک مارپیچ به سمت لوپ 1 را می‌سازد در میان اجزای S انتقال دهنده‌ی ACF مخصوص فلزات حفاظت شده است. این لوپ N-terminal

(انتهای آمینی) می‌تواند سایت‌های اتصال به ویتامین یافت شده در سایر اجزای S را بلوکه کند. هر دو فرم یک سایت اتصال مخصوص فلزات در ترکیب با یک مارپیچ N-terminal اضافی می‌توانند از اتصال ویتامین جلوگیری کنند.



تصویر 6. ساختارهای بلوری واردکنندگان ECF نوع II. (A) دیگرانهای کارتونی ساختار بلوری اجزاء S (RibU) از *S. aureus* و ThiT و BioY از *L. lactis* و NikM2 از *T. tengcongensis*. هر جزء S متصب به سوپسترا به صورت میله‌های آب رنگ نمایش داده شده است. (B) ساختار بلوری کامل و بدون سوپسترای انتقال دهنده‌های فولات و HMP در *L. brevis* برای ساختارهای کامل، اجزای انرژی‌زا (بنفش رنگ) عمدتاً با جزی متصل به سوپسترای صورتی رنگ تعامل می‌دهند. دومین‌های EcfA و EcfA' به رنگ فیروزه‌ای و سبز نشان داده‌اند.

ساختارهای کامل سبب روشن کردن ساخت و مکانیسم انتقال دهنده‌های ECF خواهد شد

اکثر ساختارهای اخیر انتقال دهنده‌های ECF فولات و HMP از گونه‌ی *L. brevis* به ما یک دیدگاه اجمالی در مورد ساخت و مکانیسم این رده از انتقال دهنده‌ها می‌دهند. این ساختارهای کامل دیدگاه اول دومین EcfT را به ما داده و این که چگونه اجزای ECF قطعات را برای ساخت یک انتقال دهنده‌ی کامل به یکدیگر مونتاژ می‌کنند (تصویر 6).

دومین EcfT شامل هشت مارپیچ است، پنج تای آنها هسته‌ی دومین EcfT عمود بر غشا را می‌سازند و مارپیچ‌های باقی مانده وارد فضای سیتوپلاسمی میشوند که شکلی شبیه به L به دومین می‌دهد. ساختار کامل در غیاب سوپسترا نشان می‌دهد که چگونه اجزای S با اجزای انرژی‌زای EcfT واکنش می‌دهند. جزء S میان هسته‌ی پنج مارپیچی و مارپیچ‌های سیتوپلاسمی قرار گرفته و با 5 یا 6 EcfS در تعامل با مارپیچ‌های EcfT قرار می‌گیرد. در کمپلکس، هلیکس‌های 1، 2 و 6 EcfS مسئول اکثر واکنش‌های آب‌گریز با EcfT هستند. مشخص شده که ساختارهای موجود بر روی موتیف حفاظت شده (AXXXA، X معمولاً آب‌گریز است) مارپیچ 1 برای تعاملات با ماژول‌های انرژی‌زا ضروری هستند.

مارپیچ‌های EcfT (نه مارپیچ‌های EcfS) تعامل مستقیمی با EcfA و EcfA' دارند. مارپیچ‌های EcfT 6 و 7 شامل توالی حفاظت شده‌ای بنام ماژول جفتی (XRX) هستند که در تعامل مستقیم با یک شیار در هر دومین اتصالی به نوکلئوتید است. موتاسیون دوتایی اسید آمینه‌ی حفاظت شده‌ی آرژنین سبب تفکیک کمپلکس ECF و از دست دادن فعالیت ATPase خواهد شد. مارپیچ‌های جفتی نیز در واردکنندگان و خارج‌کنندگان ABC به عنوان ابزار ارتباطی میان دومین‌های TMD و NBD وجود دارد.

ساختار دایمریزه شده‌ی EcfA و EcfA' در ساختارهای کامل مشابه است با ساختارهای هومودایمر CbiO از *Thermoanaerobacter tengogenesis* و ساختار هتروداایمر گونه‌ی *T. maritime* است. مشابه با انتقال دهنده‌های نوع I و II، دومین NBD از یک زیر دومین مارپیچی و دومین شبه RecA با موتیف‌های حفاظت شده به منظور اتصال به ATP و

هیدرولیز آن تشکیل شده است. ساختارهای انتقال دهنده‌ی ECF نشان دهنده‌ی وجود دو مارپیچ C-terminal است که تشکیل یک بسته‌ی چهار مارپیچی خواهد داد و در نتیجه ساختارهای دایمر در تمام انتقال دهنده‌های ABC مشابه نخواهند بود.

اگرچه هر دو ساختار کامل ECF بدون نوکلئوتید و سوبسترا است، اما دانشمندان بدنبال فراهم کردن شواهدی برای یک مکانیسم محتمل هستند. کنفورماسیون $EcfA-EcfA'$ بیشترین شباهت را به کنفورماسیون باز بدون نوکلئوتید دارد، و باعث این تفکر می‌شود که ساختار در حال حاضر در یک کنفورماسیون داخلی بسر می‌برد. فرض بر این است که برای هر دو گروه انتقال دهنده‌های نوع I و II، القای تغییرات کنفورماسیونی بوسیله‌ی ATP با انتقال سوبسترا و رهایی بعدی آن به سیتوپلاسم جفت می‌شود. ساختارها نشان می‌دهند که جزء S در انتقال دهنده‌ی ECF به موازات سطح غشاء قرار گرفته است و احتمالاً در کنفورماسیونی است که به سوبسترا اجازه‌ی رد شدن از غشاء به سمت سیتوپلاسم بدهد. در هر دو ساختار کامل، زاویه‌ی جزء S سبب تولید دروازه‌ی جیب اتصالی به سوبسترای در دسترس برای غشای لیپیدی دو لایه خواهد شد. بر اساس این کنفورماسیون، مکانیسم پیشنهادی می‌تواند با حالت استراحت بدون نوکلئوتید آغاز گردد، جایی که جزء $EcfS$ عمود بر $EcfT$ در غشا بوده و اجزای $EcfA-EcfA'$ از یکدیگر دور هستند. اتصال به ATP سبب نزدیک شدن $EcfA-EcfA'$ به یکدیگر و تشکیل یک فرم بسته شده و چرخش ماژول $EcfS$ به یک موقعیت موازی سبب اتصال آن به سوبسترای خارج سلولی خواهد شد. هیدرولیز ATP می‌تواند انتقال دهنده‌ی ECF را به عقب و حالت استراحت بچرخاند تا سوبسترای بعدی در سیتوپلاسم رها گردد. همانطور که با این واردکنندگان ABC نوع III جلو می‌رویم، پرسش‌های اصلی شامل انتقال سوبسترای اتصالی به حالت نوکلئوتید و تغییرات کنفورماسیونی لازم برای آزاد شدن سوبسترا هستند. ما در انتظار ساختارهای کامل بارگذاری شده با سوبسترا و متصل به نوکلئوتید انتقال دهنده‌های ECF به منظور روشن شدن مکانیسم‌های پیشنهادی هستیم.

نتیجه‌گیری

نقطه‌ی اوج مطالعات ژنتیکی، بیوشیمیایی و ساختاری واردکنندگان ABC تا به امروز نشان دهنده‌ی سه سیستم متفاوت است که از ATP برای انتقال طیفی از سوبستراها در غشای سلولی استفاده می‌کنند. با وجود اینکه تفاوت‌های کلی ساختاری میان انواع I، II و III انتقال دهنده‌ها منعکس کننده‌ی تنوع در هر دو مکانیسم انتقال و تنظیم است، اما این سیستم‌ها تنها خراشی سطحی بر روی پیچیدگی این خانواده است. وارد کنندگان ABC به منظور استفاده از مکانیسم‌های متعدد برای انتقال مواد مغذی و زنده ماندن در شرایط همیشه در حال تغییر محیط تکامل یافته‌اند.

آنالیز ژنوم سبب کشف واردکنندگان متعددی شد که سوبستراهای مشابه را درون یک موجود منتقل می‌کنند. مطالعات بر روی سیستم‌های مول و مود در گونه‌ی *H. influenza* نشان دهنده‌ی وجود همزمان سیستم انتقالی با میل ترکیبی بالا و پایین برای مولیبدات در برخی از موجودات بود. این پدیده در گونه‌ی *E. coli* نیز دیده شده، البته با اختصاصیت کمتر برای یک سوبسترا. در گونه، سیستم‌های انتقالی سیس، مود و یک سیستم انتقالی غیر اختصاصی برای انتقال مولیبدات و سولفات وجود دارد. در چندین موجود باکتریایی، حضور دو سیستم انتقال سولفات در اوپرون‌های متفاوت به اثبات رسیده است و این پیشنهاد اهمیت افزایش سیستم‌های جذب در برخی از باکتری‌ها را می‌دهد.

همچنین ما تنوع غیر منتظره‌ای در سوبستراهای متصل شونده به سیستم‌های انتقالی و SBP ها را یافتیم. اوپرون sap (sapABCDFZ) از گونه‌ی *Haemophilus influenza* (NTHI) واردکنندگانی را کد می‌کند که پپتیدهای ضد میکروبی (AMPS) را انتخاب کرده و به سیتوپلاسم منتقل می‌کند و قبل از تجمع در سلول آن‌ها را تخریب می‌کنند تا از آسیب‌های احتمالی که به سلول وارد می‌کنند در امان باشند. پروتئین اتصالی Sapa قابلیت انتخاب هم و AMP را دارد که در محیط‌های کوچکی در سلول میزبان وجود دارند. همچنین بنظر می‌رسد که این مکانیسم در سایر باکتری‌ها نیز به صورت حفاظت شده وجود داشته باشد تا به آن‌ها کمک کند تحت استرس‌های

محیطی زنده بمانند. این سیستم‌ها تنوع در شناسایی سوبسترا و همچنین تنوع احتمالی در کمپلکس‌های تشکیل شده میان SBP و دومین‌های تراغشایی را پیشنهاد می‌دهند.

با وجود اینکه در ابتدا گمان آن می‌رفت که واردکنندگان ABC به ازای هر انتقال دهنده از یک SBP در همان اوپرون استفاده می‌کنند، در حال حاضر ما مثال‌هایی از SBP‌های ممتدد در هر کمپلکس انتقالی دیده‌ایم. به عنوان مثال وارد کننده‌ی GlnPQ از گونه‌های *E. faecalis* و *S. pneumonia* دارای SBP‌های متعددی با شباهت بالای توالی آمینواسیدی هستند، اما در عین حال میل ترکیبی متفاوتی به گلوتامین دارند. به علاوه ایت SBP‌ها می‌توانند با میل ترکیبی پایین به آسپاراژین متصل شوند که این نشان دهنده‌ی تنوع موجود در SBP‌ها است که با سیستم‌های انتقالی مشابه در تعامل هستند.

همانطور که ما شروع به روشن کردن ساختاری و عملکردی سیستم‌های انتقال دهنده‌ی اضافی با ساختاری کلی متفاوتی درک کنونی خود کرده‌ایم، هنوز هم پتانسیل کشف تنوع بالاتری در میان سیستم‌های انتقالی وجود دارد. با حرکت به جلو درک ما از سیستم‌های انتقالی نه تنها به درک جزئیات ویژگی‌های متمایز کننده‌ی انتقال دهنده‌های نوع I و II و نقش سائز سوبسترا در مکانیسم انتقال بستگی دارد، بلکه آنالیزهای کلی سیستم‌های انتقالی در یم موجود نیز در این راه به کمک ما می‌آیند. تعدد در اجزای انتقال، چه به صورت سیستم‌های انتقالی تکراری و چه SBP‌های متعددی که با انتقال دهنده‌های مشابه در تعامل هستند، همه سبب علکردهای چندگانه در این انتقال دهنده‌ها خواهد شد. از آنجائیکه جذب مواد مغذی به بقای باکتری و بیماری‌زایی آن مرتبط است، درک جزئیات فعل و انفعالات میان سیستم‌های انتقالی ضروری بنظر می‌رسد.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی