هورمون‌های میکروبی

فرشاد درویشی*

مراغه، دانشگاه مراغه، گروه زیست شناسی

چکیده

تاکنون مطالعات جامع و کاربردی در خصوص هورمون‌های جانوری و گیاهی صورت گرفته است. اما در مورد هورمون‌های میکروبی تحقیقات اندکی وجود دارد و هنوز به مرحله کاربردی نرسیده است. هورمون‌ها میکروبی در افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه مفید نظیر آنتی‌بیوتیک‌ها و همچنین ممانعت از تولید متابولیت‌های ثانویه مضر در میکروب‌های بیماریزای انسانی، جانوری و گیاهی نقش دارند. با توجه به اهمیت و نقش هورمون‌ها میکروبی و مطالعات بسیار کم انجام شده در این زمینه، می‌توان با تحقیقات وسیع و اساسی در مورد هورمون‌ها میکروبی از نتایج حاصل از این تحقیقات در میکروب‌شناسی پزشکی برای جلوگیری از بیماریزایی میکروب‌ها و زیست‌فناوری میکروبی برای تولید متابولیت‌های ارزشمند تجاری استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: هورمون، متابولیت، میکروب‌شناسی پزشکی، زیست‌فناوری میکروبی.

* نویسنده مسئول، تلفن: ۱۰۷-۳۷۲۷۸۹۰۰-۰۴۱ ، پست الکترونیکی:f.darvishi@maragheh.ac.ir

مقدمه

هورمون‌ها ترکیباتی هستند که در غلظت کم توسط سلول‌های معینی ساخته می‌شوند و عمل فیزیولوژیک خود را در سلول‌های محل ساخته شدن خود (اتوکرین) و یا در سلول‌های بافت دیگری به نام بافت هدف (پاراکرین یا اندوکرین) انجام می‌دهند.

در جانوران هورمون‌ها به عنوان اولین پیام‌رسان‌ها عمدتاً به وسیله غدد مترشحه داخلی ترشح شده و به جریان خون وارد می‌شوند. مقدار و غلظت هورمون‌ها خیلی کم است مثلاً مقدار پلاسمایی هورمون‌های استروئیدی بین 10^{-6} تا 10^{-9} مول در لیتر و هورمونهای پپتیدی بین 10^{-10} تا 10^{-12} مول در لیتر است. حتی در موجودات عالی یوکاریوتی نظیر انسان همه هورمون‌ها تنها از غدد ترشح نمی‌شوند بلکه بعضی از آنها همچون آنژیوتانسین II از یک پیش‌ساز (آنژیوتانسینI) موجود در جریان خون ساخته می‌شود و یا برخی دیگر نظیر تستوسترون در اثر تغییر پیش‌سازها در داخل بافت‌ها به وجود می‌آیند. هورمون‌ها جانوری را می‌توان بر اساس ساختار شیمیایی، اندام تولیدکننده یا محل ترشح هورمون‌ها تقسیم‌بندی کرد. از لحاظ ساختار شیمیایی هورمون‌ها به سه دسته اصلی تقسیم می شوند:

۱- هورمون‌های لیپیدی؛ این دسته شامل هورمون‌ها استروئیدی (استروژن و تستوسترون) مشتق از کلسترول و پروستاگلاندین‌های مشتق از اسیدهای چرب غیراشباع (اسیدچرب آراشیدونیک) هستند.

۲- هورمون‌های پپتیدی ساده یا گلیکوپپتیدی. انسولین یک هورمون پپتیدی ساده و هورمون محرکه فولیکولی (FSH) یک هورمون گلیکوپپتیدی در بدن انسان است.

۳- هورمون‌های آمینی. این هورمون‌های مانند هورمون‌های تیروییدی فقط از یک اسیدآمینه (اسیدآمینه تیروزین) مشتق شدند.

در جانوران هورمون‌های لیپیدی از غشاء سلول هدف عبور کرده و با پروتئین گیرنده در سیتوزل یا هسته متصل می‌شوند. به نظر می‌رسد که کمپلکس هورمون-گیرنده خود نقش انتقال پیام‌های بعدی سلول را به عهده داشته باشد. پروتئین گیرنده هورمون‌های پپتیدی و آمینی در غشاء سلول هدف قرار دارند که در این دسته کمپلکس هورمون-گیرنده به کمک ترکیبات حد واسطی نظیر cAMP و cGMP به نام پیام‌رسان دوم، ادامه پیام‌رسانی را در درون سلول انجام می‌دهند. امروزه بسیاری از هورمون‌های جانوری و انسانی کاربرد وسیعی در در درمان بیماری‌ها و هورمون درمانی دارند.

هورمون‌های گیاهی یا فیتوهورمون‌ها[1] معمولا در بافت‌های مریستمی یا جوان ساخته می‌شوندو غالباً پس از انتقال به بافت هدف اثر می‌گذارند. هورمون‌های گیاهی به دو دسته بزرگ تحریک‌کننده‌های رشد (مانند اکسین‌ها، جیبرلین‌ها و سیتوکینین‌ها) و بازدارنده‌های رشد (مانند اسید آبسیزیک و اتیلن) تقسیم می‌شوند. همچون هورمون‌های جانوری، امروزه بسیاری از هورمون‌های گیاهی در کشاورزی و باغبانی کاربردهای عملی متعدد و مهمی دارند.

هورمون های میکروبی

در پروکاریوت‌ها تکامل چند سلولی[2] به وسیلهٔ مولکول‌های پیام‌رسان قابل نفوذ و کوچک صورت می‌گیرد که پیشسازهای تحریکی، فرمون‌ها و یا خود القاگرها[3] نامیده می‌شوند که در واقع هورمون‌های میکروبی هستند. این مولکول‌های پیام‌رسان سلول‌های میکروبی منفرد را در مورد موقعیت فیزیولوژیکی سایر میکروب‌های مشابه آگاه می‌سازند و به نوعی ابزار ارتباط بین میکروبی محسوب می‌شوند. برهمکنش بین سلول‌ها میکروبی برای تمایز فیزیولوژیک و مورفولوژیک توده میکروبی ضروری است. اغلب این مولکول‌های پیام‌رسان با مقادیر کم باعث تحریک متابولیسم ثانویه می‌شوند. مولکول‌های پیام‌رسان میکروبی از اسیدهای آمینه یا مشتقات آنها و در برخی موارد از سایر مولکول‌های کوچک ساخته می‌شوند. در ادامه ان-آسیل هموسرین لاکتون‌ها در باکتری‌های گرم منفی، الیگوپپتیدها در باکتری‌های گرم مثبت، گاما-بوتیرولاکتون‌ها[4] یا بوتانولیدها[5] در اکتینومایست‌ها از شناخته شده‌ترین خودالقاگرها یا هورمون‌های میکروبی بررسی خواهند شد.

هموسرین لاکتون‌های در باکتری‌های گرم منفی

هموسرین لاکتون‌های در باکتری‌های گرم منفی از لحاظ ساختاری شبیه به بوتانولیدها هستند و با مکانیسم حد نصاب احساس[6] عمل می‌کنند (برای مطالعه بیشتر به منبع شماره ۳ مراجعه شود). به عبارت دیگر می‌توان گفت هموسرین لاکتون‌های هورمون‌هایی با نقش فرمونی هستند یعنی موجب پاسخ اجتماعی در اعضای یک گونه می‌شوند.

وقتی جمعیت سلولی باکتری‌ها بالا می‌رود، غلظت خارج سلولی هموسرین لاکتون‌های تولید شده توسط این جمعیت سلولی افزایش می‌یابد تا به یک حد مناسب یا آستانه[7] برسد که این امر در باکتری‌ها سبب راه اندازی بیماریزایی در گیاهان و حیوانات، انتشار نور[8]، انتقال پلاسمید، تولید رنگدانه، آنزیم‌های خارج سلولی و آنتی بیوتیک‌ها می‌شود.

N- (β- کتوگاپریول)-L- هموسرین لاکتون (KHL) به عنوان یک هموسرین لاکتون تغییر یافته در باکتری *اروینیا کاروتوورا* القاگر بیوسنتز آنتی بیوتیک کاربانم است. هموسرین لاکتون‌های در باکتری *آگروموباکتریوم تومفسینس*[9] در انتقال لقاحی پلاسمید T_i نقش دارند. یک هموسرین لاکتون برای تولید عامل سیگما S در باکتری *ایشریشیا کولی* در مرحله سکون و پیام گرسنگی نیاز است. تولید عوامل بیماریزایی مانند الاستاز و رامنولیپید و سیانید توسط *سودوموناس آئرجینوزا* تحت کنترل سیستم القایی هموسرین لاکتون است.

بیوفیلم‌های ضخیم تولید شده توسط باکتری *سودوموناس آئروجینوزا* در صنعت و پزشکی مشکلات فراوانی ایجاد می‌کند. مکانیسم حد نصاب احساس *سودوموناس آئروجینوزا* در عملکرد دو سیستم Las و Rhl این باکتری نقش دارد که به ترتیب باعث تولید الاستاز و رامنولیپید می‌شود که این دو عامل در بیماریزایی و تشکیل بیوفیلم باکتری *سودوموناس آئروجینوزا* اهمیت زیادی دارند. در سیستم Las ، پروتئین LasI هموسرین لاکتونی با نام خودالقاگر نوع یک (AI1) را تولید می‌نماید که پس از رسیدن غلظت آن تا حد آستانه به گیرنده LasR متصل می‌شود. مجموعه AI1 و LasR سبب نسخه‌برداری و بیان ژن‌های بیماریزای آنزیم الاستاز، اگزوتوکسین A و رنگدانه پیووردین می‌شود که در تهاجم باکتری به میزبان و ایجاد بیماری اولیه نقش دارند. AI1 همچنین در فعال سازی سیستم Rhl نقش دارد که موجب بیان پروتئین RhlI و ساخت هموسرین لاکتون دیگری به نام خودالقاگر نوع دو (AI2) می‌شود. پس از افزایش غلظت این هموسرین لاکتون تا حد آستانه، به پروتئین تنظیم کننده RhlR متصل می‌شود. مجموعه AI2 و RhlR باعث نسخه برداری و بیان

1. phytohormone
2. multicellular
3. autoregulators
4. gamma-butyrolactones (GBLs)
5. butenolide
6. quorum sensing

7. threshold
8. bioluminescence
9. *Agrobacterium tumefaciens*

سایر ژن های بیماریزا و رنگدانه پیوسیانین و در نهایت تولید بیوفیلم می‌شود که در تهاجم باکتری به میزبان و همچنین مقاومت به سیستم ایمنی میزبان نقش دارند.

الیگوپپتیدها در باکتری‌های گرم مثبت

خودالقاگرهای اولیگوپپتیدی[1] در باکتری های گرم مثبت به به صورت پیش پروتئین تولید و معمولا دچار تغییرات پس از ترجمه می‌شوند و سپس از طریق انتقال دهنده‌های اختصاصی (معمولا ترانسپورترهای ABC) به خارج سلول ترشح می شوند. پس از افزایش جمعیت و رسیدن غلظت خود القاگر به حد آستانه، خودالقاگرهای اولیگوپپتیدی تغییریافته بالغ به گیرنده هیستیدین کیناز[2] درون غشایی سیستم انتقال پیام دو جزئی متصل می‌شوند و آن را فعال می‌کنند. در ادامه تنظیم کننده پاسخ[3] در پایین دست را فعال فعال می‌نمایند که این تنظیم کننده پاسخ فعال شده، نسخه برداری ژن های هدف را هدایت می‌کند.

این الیگوپپتیدها اغلب تولید خودشان، پروتئین‌هایی نظیر آنتی‌بیوتیک پروتئینی/ پپتیدی (باکتریوسین و لنتی‌بیوتیک) و عوامل بیماریزا و همچنین مستعد شدن ژنتیکی را کنترل می‌نمایند. برای مثال مستعد شدن ژنتیکی باکتری *باسیلوس سوبتیلیس* و *استرپتوکوکوس پنومونیه* و همچنین تولید عوامل بیماریزا توسط باکتری *استافیلوکوکوس آرئوس* توسط این الیگوپپتیدها صورت می‌گیرد. تولید سابتلین در *باسیلوس سابتلیس* و نیسین در *استرپتوکوکوس لاکتیس* توسط الیگوپپتیدهای فرمونی کنترل می‌شود. باکتری‌های گرم مثبت باکتریوسین‌های کوچک معمولا با وزن مولکولی کم با اختصاصیت بالا تولید می‌کنند که شامل پپتیدهای اصلاح نشده (لاکتوسین‌ها و پدیوسین‌ها و غیره) و پپتیدهای اصلاح شده به نام لنتی‌بیوتیک (نیسین، سابتلین و اپیدرمین و غیره) هستند. اگر چه لنتی‌بیوتیک‌ها توسط ریبوزوم ساخته می‌شوند اما دارای اسیدهای آمینه اصلاح شده پس از ترجمه غیر معمول نظیر $D-$ آلانین، لنتیونین، متیل لنتیونین، دی هیدروبوتیرین و دی هیدروآلانین هستند.

گاما-بوتیرولاکتون‌ها در اکتینومایست‌ها

در جدول ۱ نمونه‌هایی از گاما-بوتیرولاکتون‌ها در باکتری‌های استرپتومایسس ذکر شده است. عامل A به عنوان یکی از هورمون‌های میکروبی شناخته شده در دسته گاما-بوتیرولاکتون‌ها، یک عامل تنظیمی با اثر چندگانه با وزن مولکولی پایین است که برای اولین بار توسط خوخولوف[4] و همکارانش در سال ۱۹۶۷ در کشت مایع باکتری *استرپتومایسس گریزئوس*[5] کشف شد. عامل Aمشابه هورمون‌های یوکاریوتی است زیرا دارای گیرنده کاملاً اختصاصی است و چندین فنوتیپ نظیر تولید آنتی بیوتیک استرپتومایسین و رنگدانه، مقاومت به استرپتومایسین، تشکیل میسلیوم هوایی و اسپورزایی را در غلظت پایین 10^{-9} مولار انجام می‌دهد.

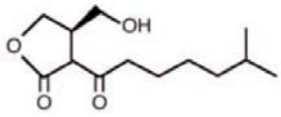
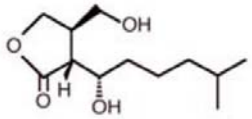
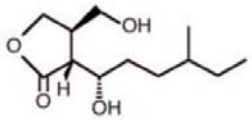
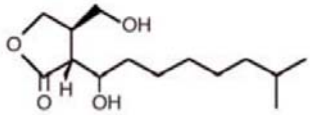
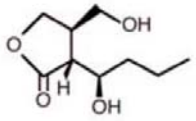
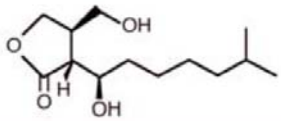
گیرنده عاملA ، پروتئین دایمر ArpA با وزن مولکولی ۲۹/۱ کیلودالتون با ۲۷۶ اسید آمینه است که توسط ژن *arpA* کد می‌شود. ناحیه N- انتهایی پروتئین ArpA حاوی یک موتیف هلیکس- ترن- هلیکس[6] است که به یک جایگاه اتصال پالیندرومی ۲۲ جفت بازی در DNA اتصال می‌یابد و مانع از تولید آنتی بیوتیک استرپتومایسین، مقاومت به استرپتومایسین، تشکیل میسلیوم هوایی، اسپور و رنگدانه می‌گردد. در صورت اتصال عامل A به پروتئین ArpA ، این پروتئین از جایگاه اتصالش در DNA جدا شده و در ادامه تولید آنتی بیوتیک استرپتومایسین، مقاومت به استرپتومایسین، تشکیل میسلیوم هوایی، اسپور و رنگدانه رخ می‌دهد.

یک گروه پنج‌تایی از گاما-بوتیرولاکتون‌های مختلف به نام بوتانولیدهای ویرجینیه (VBs)[7] A تا E بیوسنتز آنتی‌بیوتیک آنتی‌بیوتیک ویرجینامایسین در باکتری *استرپتومایسس ویرجینیه*[8] کنترل می کند. پروتئین BarA[9] با وزن مولکولی مولکولی ۲۶ کیلودالتون، گیرنده بوتانولید در *استرپتومایسس ویرجینیه* است. عامل گاما-بوتیرولاکتونی IM-2 در باکتری *استرپتومایسس لوندوله*[10] بیوسنتز آنتی‌بیوتیک‌های شادومایسین و مینیمایسین[11] را به همراه تولید رنگدانه آبی کنترل می‌کند. پروتئین دایمری FarA با

1. auto-inducing peptide (AIP)
2. histidine kinase (HK)
3. response regulator (RR)
4. Khokhlov
5. Streptomyces grieus
6. helix-turn-helix motif
7. virginiae butanolides (VBs)
8. *Streptomyces virginiae*
9. Butyrolactone autoregulator receptor protein (BarA)
10. *Streptomyces lavendulae*
11. showdomycin and minimycin

زیر واحدهای ۲۷ کیلودالتونی به عنوان پروتئین گیرنده عامل IM-2 است.

جدول ۱- نمونه‌هایی از گاما-بوتیرولاکتون‌ها در باکتری‌های استرپتومایسس (۴).

Factors	Producer	Biological activity
	*S. griseus* (A-factor)	Streptomycin Yellow pigment Sporulation
	*S. virginiae* (VB-A)	Virginiamycin
	*S. virginiae* (VB-B)	Virginiamycin
	*S. bikiniensis, S. cyaneofuscatus*	Anthracycline
	*S. lavendulae* (IM-2)	Showdomycin Minimycin
	*S. coelicolor* A3(2) (SCB1)	Actinorhodin Undecylprodigiosin

عامل گاما-بوتیرولاکتونی I در *استرپتومایسس ویریدوکروموژنز*[1] در بیوسنتز آنتراسیکلین[2] نقش دارد. همچنین عوامل گاما-بوتیرولاکتونی در تمایز مرفولوژیکی و بیوسنتز آنتراسیکلین باکتری‌های *استرپتومایسس بایکنینسیس*[3] و *استرپتومایسس سیانوفوسکاتوس*[4] نقش دارند. عامل گاما-بوتیرولاکتونی SCB1 در باکتری *استرپتومایسس سلی‌کالر*[5] در کنترل بیوسنتز آنتی‌بیوتیک‌های آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نقش دارد و پروتئین CprB گیرنده عامل SCB1 است.

پروتئین‌های گیرنده هورمون‌های بوتانولیدی در اکتینومایست‌ها معمولا با اتصال به نواحی تنظیم‌کننده DNA عامل مهار تمایز مورفولوژیکی و فیزیولوژیکی در باکتری هستند اما وقتی بوتانولید به این گیرنده‌ها متصل شود، اثر مهارکنندگی خود را از دست می‌دهند. پروتئین‌های گیرنده هورمون‌های بوتیرولاکتونی (ArpA، BarA، FarA و CprB) با وزن مولکولی حدود ۲۶ تا ۲۹ کیلودالتون دارای ساختار مشابه هستند و بسیار اختصاصی عمل می‌کنند. این پروتئین‌ها دارای ساختار هیلیکس- ترن- هیلیکس در N – انتهایی به عنوان موتیف متصل شونده به DNAدارند.

نقش هورمون میکروبی عامل A در چرخه زندگی باکتری *استرپتومایسس گریزئوس*

چرخه زندگی باکتری *استرپتومایسس گریزئوس* پیچیده است. در ادامه برخی نکات و خصوصیات چرخه رشد و تمایز این باکتری ذکر شده است:

1. *Streptomyces viridochromogenes*
2. anthracycline
3. *Streptomyces bikiniensis*
4. *Streptomyces cyaneofuscatus*
5. *Streptomyces coelicolor* A3(2)

۱- چرخه رشد و تمایز باکتری *استرپتومایسس گریزئوس* دارای دو مرحله رشد لگاریتمی است.

۲- زمانی که چرخه رشد آغاز گردید کمتر تحت تأثیر عوامل محیطی قرار می‌گیرد.

۳- به نظر می‌رسد مرحله رشد لگاریتمی اولیه (فاز تصمیم) و مدت زمان آن به صورت ژنتیکی تعیین می‌گردد.

۴- طی مرحله اولیه رشد لگاریتمی برای تولید آنتی‌بیوتیک استرپتومایسین تصمیم‌گیری می‌شود، تمایز مورفولوژیکی و تولید آنتی‌بیوتیک در این مرحله تحت تأثیر عامل A قرار دارد.

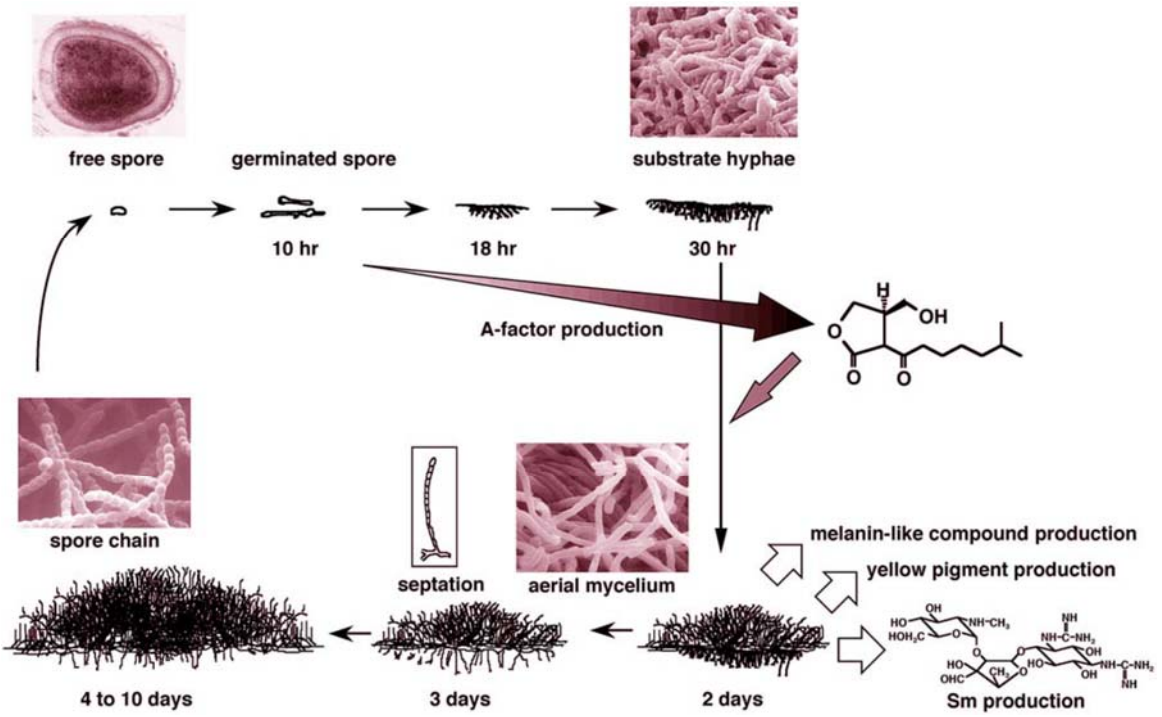
۵- پس از آغاز دومین مرحله رشد لگاریتمی، تولید استرپتومایسین حتی با رقیق کردن محیط کشت جدید و یا با هر مولکول اثرگذار دیگری ممانعت نمی‌شود.

۶- دومین مرحله رشد لگاریتمی (فار اجرا) با رقیق کردن محیط کشت تنها از لحاظ مدت زمان طولانی می‌گردد.

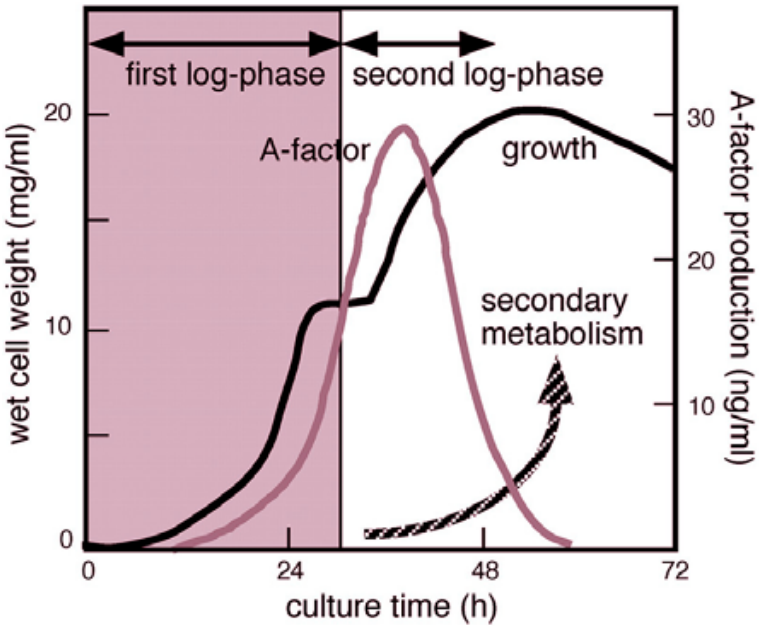
۷- چرخه تمایز با ورود به فاز سکون کامل می‌شود (شکل ۱).

همانظور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود چرخه رشد و تمایز باکتری *استرپتومایسس گریزئوس* دارای دو مرحله رشد لگاریتمی است و تحت تاثیر تولید و غلظت عامل A قرار دارد.

عامل A یا ۲- ایزوکاپریلویل ۳-*R*- هیدروکسی متیل- γ- بوتیرولاکتون در باکتری *استرپتومایسس گریزئوس* است. عامل A در غلظت بسیار پایین در حدود $۱۰^{-۹}$ مولار تولید استرپتومایسین و تشکیل هیف‌های هوایی و سایر صفات فنوتیپی را راه اندازی می کند.



شکل ۱- چرخه زندگی باکتری *استرپتومایسس گریزئوس*. هیف‌های سوبسترایی (substrate hyphae) از جوانه زنی اسپور به وجود می‌آیند و با گسترش دیواره سلولی نوک هیف‌ها رشد می‌کنند و شاخه شاخه می‌شوند. هیف‌های هوایی (aerial hyphae) از هیف‌های سوبسترایی به وجود می‌آیند و از طریق هیف‌های سوبسترایی از محیط کشت تغذیه می‌شوند. هیف‌های هوایی تمایز یافته و زنجیره‌های اسپور را به وجود می‌آورند. میکروگراف‌های الکترونی روبشی در هر یک از مراحل رشد نشان داده شده است. تولید عامل A که به رشد وابسته است، عامل ایجاد هیف‌های هوایی از هیف‌های سوبسترایی همزمان سبب تولید متابولیت‌های ثانویه از جمله آنتی‌بیوتیک استرپتومایسین، رنگدانه زرد و یک ترکیب ملانین مانند می شود (۴).



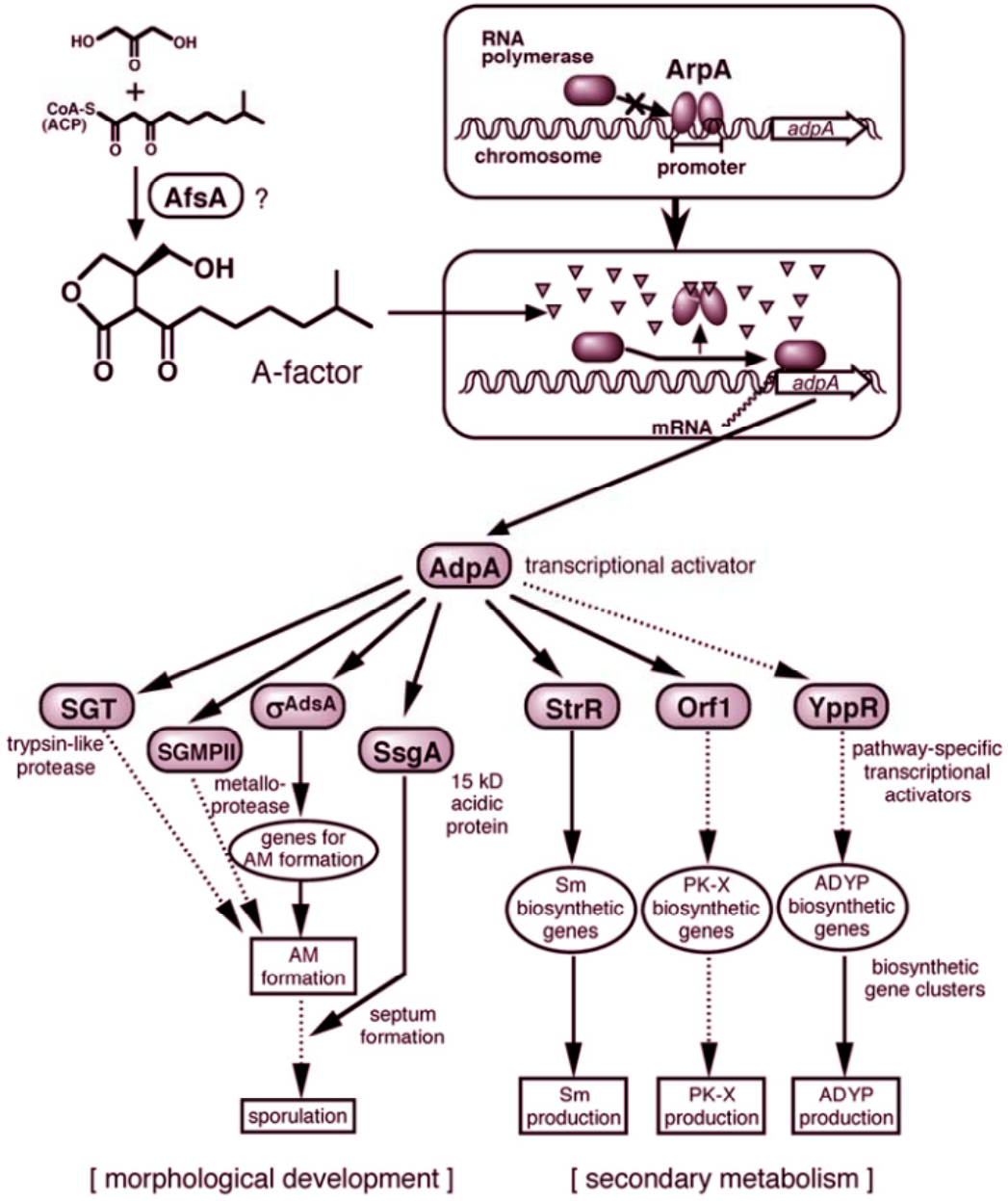
شکل ۲- رابطه عامل A و چرخه رشد و تمایز باکتری *استرپتومایسس گریزئوس*. عامل A به صورت وابسته به رشد تولید می‌گردد و تا زمان رسیدن به حد آستانه به تدریج انباشته می‌شود. با قطع گذرا رشد سلولی می‌توان رسیدن عامل A به حد آستانه و آغاز مرحله دوم رشد لگاریتمی و تولید استرپتومایسین را متوجه شد (۴).

عامل A از ترکیب β-کتو اسید حاصل از بیوسنتز اسید چرب و یک پیشساز مشتق شده از گلیسرول ساخته می‌شود. ژن *afsA* آنزیم ۳۰۱ اسیدآمینه‌ای با وزن مولکولی ۳۲ کیلودالتونی را کد می‌کند که آنزیم AfsA مسئول ساخت عامل A است و در دمای بالا و تحت تأثیر اشعه ماورابنفش بسیار ناپایدار است. این آنزیم سبب تجمع و تراکم پیشسازهای گلیسرولی و پلی کتید β- کتو اسید و ساخت عامل A می‌شود (شکل ۳).

عامل A در غلظت آستانه به پروتئین ArpA – پروتئین گیرنده عامل A – متصل می‌شود. قبل از تولید و تجمع عامل A ، پروتئین ArpA با اتصال به پروموتور *adp*A ، از بیان ژن *adp*A ممانعت می‌کند. اتصال عامل A به پروتئین ArpA باعث رهاسازی این پروتئین و بیان ژن *adpA*می‌گردد. سیستم عامل ArpA / A به عنوان راه انداز تمایز خصوصیات مورفولوژیکی و فیزیولوژیکی در باکتری *استرپتومایسس گریزئوس* است. در ادامه این ژن باعث تولید پروتئین AdpA می‌شود که پروتئین فعال‌سازی نسخه‌برداری با اثر چندگانه وابسته به عامل A است و باعث نسخه‌برداری چندین ژن از جمله ژن‌های *str*R و *ssg*A و غیره می‌شود (شکل ۳).

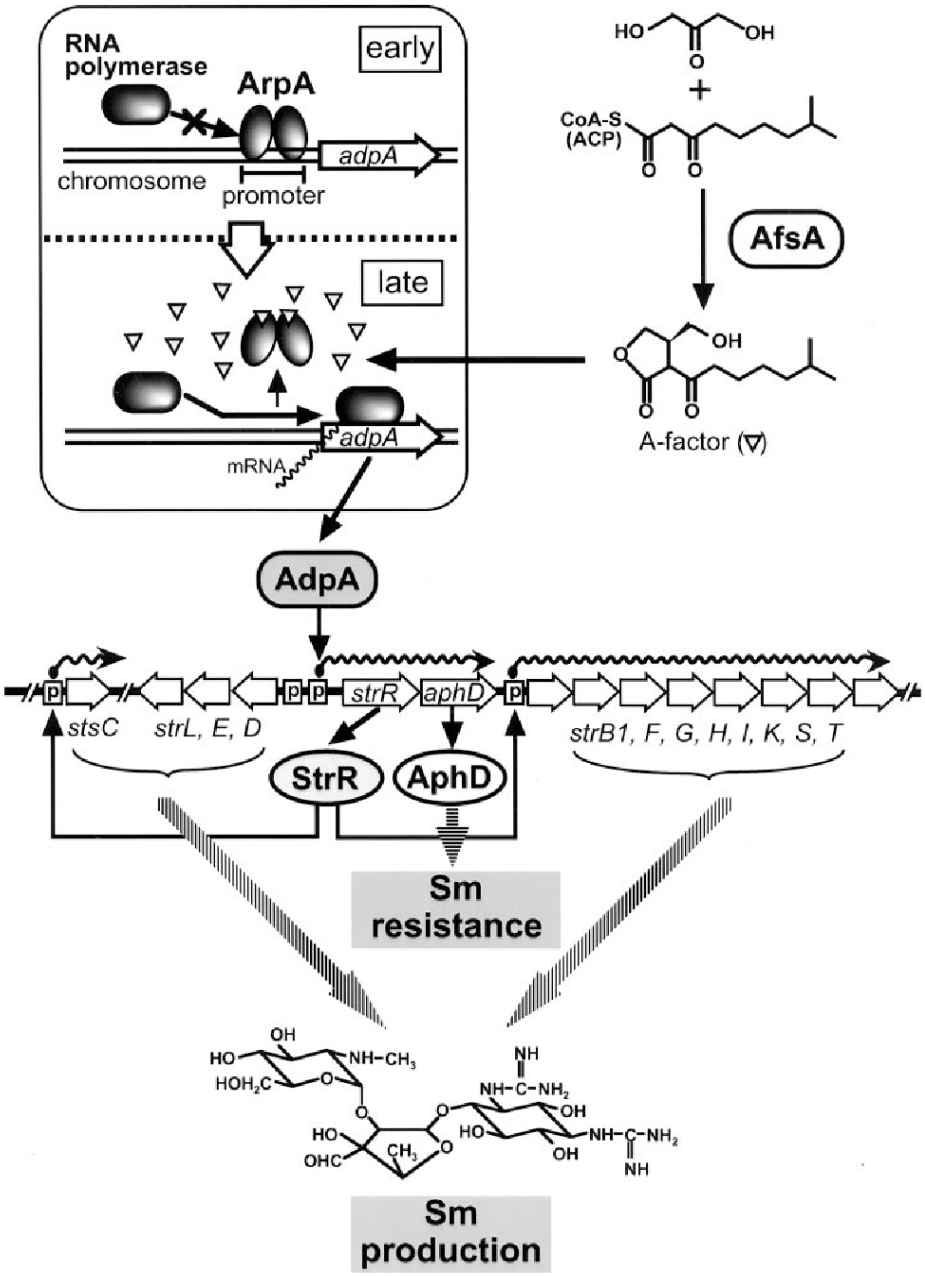
پروتئین SsgA برای تشکیل اسپورهای باکتری ضروری است، در صورت تخریب ژن *ssg*A هیف‌های هوایی تشکیل می‌شوند اما اسپورها به وجود نمی‌آیند. ژن *ads*A ، پروتئین AdsA کد می‌نماید که یک عامل سیگما (σ) با عمل خارج سیتوپلاسمی است. این پروتئین میزان تشکیل هیف‌های هوایی را افزایش داده و تسریع می نماید، تخریب این ژن مانع تشکیل هیف‌های هوایی می‌شود اما بر تولید استرپتومایسین و رنگدانه زرد تأثیری ندارد. به عبارت دیگر σ^{AdsA} تنها در تکامل مورفولوژیکی بدون اثر بر روی تولید متابولیت‌های ثانویه نقش دارد. پروتئین StrR فعال‌کننده نسخه‌برداری ویژه برای تولید آنتی‌بیوتیک استرپتومایسین است که باعث بیان دسته ژنی تولید استرپتومایسین در باکتری *استرپتومایسس گریزئوس* می‌شود. ۳۶ ژن در باکتری *استرپتومایسیس گریزئوس* به عنوان عامل بیوسنتز، تنظیم، مقاومت و انتقال آنتی‌بیوتیک استرپتومایسین شناخته شدند که بیان آنها تحت کنترل پروتئین تنظیمی *StrR* است (شکل ۴).

پروتئین تنظیمی *StrR* فقط در حضور عامل A با بیان ژن *str*R تولید می‌شود و این پروتئین دارای وزن مولکولی ۳۸ کیلودالتون است و یک موتیف هلیکس- ترن- هلیکس متصل شونده به DNA دارد.



شکل ۳- آبشار تنظیمی عامل A در چرخه رشد و تمایز باکتری *استرپتومایسس گریزئوس* (توضیحات بیشتر در متن) (۴).

ژن های مربوط به دسته ژنی بیوسنتزی استرپتومایسین در چندین اپرون سازماندهی شدند. با توجه به نقش مهم ژن *strR* به عنوان رمز کننده پروتئین تنظیمی ویژه اکثر اپرون های این دسته ژنی و همچنین ژن *strA (aphD)* به عنوان رمز کننده آنزیم استرپتومایسین-۶- فسفوترانسفراز برای مقاومت در مقابل آنتی بیوتیک استرپتومایسین در یک اپرون قرار دارند و پروموتور آن توسط پروتئین تنظیمی AdpA با اثر چندگانه وابسته به عامل A کنترل می‌شود. مساله مقاومت به آنتی‌بیوتیک در باکتری تولید کننده آن اهمیت اساسی دارد. به خاطر حساسیت این موضوع، ژن *strA* توسط دو پروموتور یعنی *aph*DP1 در بالا دست ژن *strR* و *aph*DP2 در درون ژن *strR* کنترل می‌شود.



شکل ۴- نمای کلی رابطه بین عامل A ، بیان دسته ژنی بیوسنتز کننده آنتی‌بیوتیک استرپتومایسین و ایجاد مقاومت به آنتی‌بیوتیک (توضیحات بیشتر در متن) (۵).

در واقع بحث تولید و مقاومت به آنتی بیوتیک ارتباط تنگاتنگی با یکدیگر دارند و اولین محصول اساسی دسته ژنی، پروتئین AphD می‌باشد که به منظور فسفوریلاسیون و غیر فعال کردن آنتی بیوتیک حتی قبل از تولید استرپتومایسین در باکتری تولیدکننده آنتی‌بیوتیک حضور دارد. یکی از اپرون‌ها حاوی هشت ژن *strB1, F, G, H, I, K, S, T* با یک پروموتور تحت کنترل پروتئین تنظیمی StrRدر پایین دست ژن *str*R قرار دارد. سایر اپرون‌های تحت تأثیر پروتئین تنظیمی StrR در بالادست ژن *str*R قرار دارند. یکی از این اپرون‌ها حاوی سه ژن *strD, E, L* با یک پروموتور در جهت مخالف اپرون قبلی است. اپرون دیگر با چهار ژن *stsC* و *strM, B2, N* با یک پروموتور در جهت مخالف اپرون قبلی و موافق اپرون اولی تحت کنترل پروتئین تنظیمی StrR است.

نتیجه‌گیری

هورمون‌های میکروبی به عنوان پیشسازهای تحریکی، فرمون‌ها و یا خود القاگرهای میکروبی نامیده می‌شوند. هورمون‌های میکروبی در واقع مولکول‌های پیام‌رسان کوچک و قابل نفوذ در پروکاریوت‌ها هستند که همچون هورمون‌های جانوری و گیاهی در غلظت پایین عمل می‌کنند و دارای گیرنده اختصاصی هستند. اغلب هورمون‌ها میکروبی تحریک کننده متابولیسم ثانویه هستند. اکثر هورمون‌های میکروبی با مکانیسم حد نصاب احساس عمل می‌کنند. نتایج حاصل از مطالعه و شناخت دقیق هورمون‌ها میکروبی می‌تواند در زیست‌فناوری میکروبی برای تولید متابولیت‌های ثانویه ارزشمند تجاری و در میکروب‌شناسی پزشکی برای جلوگیری از بیماریزایی میکروب‌ها و درمان بیماری‌های میکروبی به کار رود.

منابع

1. Bednarz, B., Kotowska, M. and Pawlik, K.J. 2019. Multi-level regulation of coelimycin synthesis in *Streptomyces coelicolor* A3 (2). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103: 6423–6434.
2. Biarnes-Carrera, M., Breitling, R. and Takano, E. 2015. Butyrolactone signalling circuits for synthetic biology. *Current Opinion in Chemical Biology*, 28: 91-98.
3. Darvishi, F. 2013. Regulation of gene expression by quorum sensing in bacteria. *Genetics in the Third Millennium*, 11: 3028-3035.
4. Horinouchi, S. 2002. A microbial hormone, A-factor, as a master switch for morphological differentiation and secondary metabolism in *Streptomyces griseus*. *Frontiers in Bioscience*, 7: 2045-2057.
5. Horinouchi, S., Ohnishi, Y. and Kang, D.K. 2001. The A-factor regulatory cascade and cAMP in the regulation of physiological and morphological development in *Streptomyces griseus*. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 27: 177-182.
6. Kato, J.Y., Funa, N., Watanabe, H., Ohnishi, Y. and Horinouchi, S. 2007. Biosynthesis of γ-butyrolactone autoregulators that switch on secondary metabolism and morphological development in Streptomyces. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104: 2378-2383.
7. Lyte, M. 2004. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends in Microbiology*, 12: 14-20.
8. Neuman, H., Debelius, J.W., Knight, R. and Koren, O. 2015. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiology Reviews*, 39: 509-521.
9. Takano, E., Kinoshita, H., Mersinias, V., Bucca, G., Hotchkiss, G., Nihira, T., Smith, C.P., Bibb, M., Wohlleben, W. and Chater, K. 2005. A bacterial hormone (the SCB1) directly controls the expression of a pathway-specific regulatory gene in the cryptic type I polyketide biosynthetic gene cluster of *Streptomyces coelicolor*. *Molecular Microbiology*, 56: 465-479.
10. Thao, N.B., Kitani, S., Nitta, H., Tomioka, T. and Nihira, T. 2017. Discovering potential Streptomyces hormone producers by using disruptants of essential biosynthetic genes as indicator strains. *The Journal of Antibiotics*, 70: 1004.
11. Tsavkelova, E.A., Klimova, S.Y., Cherdyntseva, T.A. and Netrusov, A.I. 2006. Hormones and hormone-like substances of microorganisms: a review. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 42: 229-235.
12. Tyurin, A.P., Alferova, V.A. and Korshun, V.A., 2018. Chemical elicitors of antibiotic biosynthesis in actinomycetes. *Microorganisms*, 6: 52.

Microbial Hormones

Farshad Darvishi

Division of Microbiology، Department of Biology، Faculty of Sciences، University of Maragheh, Maragheh, I.R. of Iran

Abstract

Comprehensive and applied studies on animal and plant hormones have been carried out so far. But there has been little research on microbial hormones and has not yet

reached the practical stage. Microbial hormones have been shown to increase the production of beneficial secondary metabolites such as antibiotics as well as to inhibit the production of harmful secondary metabolites by human, animal, and plant pathogenic microbes. According to the importance and role of microbial hormones and very little research in this field, extensive and fundamental research on microbial hormones can be done. The results of this research can be used in medical microbiology to prevent microbial pathogenicity and in microbial biotechnology to produce commercially valuable metabolites.

Key words: Hormone, Metabolite, Medical Microbiology, Microbial Biotechnology.