اینتگرون‌ها و نقش آن‌ها در بروز مقاومت آنتی بیوتیکی

• دکتر حبیب ضیغمی
استادیار باکتری شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، رئیس اداره امور آزمایشگاه‌های استان زنجان
zeighami@zums.ac.ir

• دکتر فخری حقی
استادیار باکتری شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

• فهیمه حاجی احمدی
کارشناسی ارشد میکروب شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

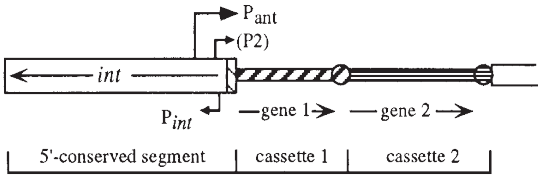
چکیده: در ابتدا تصور می‌شد که انتقال ژن‌های مقاومتی در باکتری ها، عمدتا از طریق کونژوگاسیون و ترانسداکشن توسط پلاسمیدها، فاژها و ترانسپوزون‌ها صورت می‌گیرد، اما در سال ۱۹۹۵ دو دانشمند به نام‌های Hall و Colli مکانیسم دیگری از انتقال ژن‌های مقاومتی را شناسایی کردند که توسط عناصری به نام اینتگرون انجام می‌شد. اینتگرون‌ها المنت‌های ژنتیکی متحرکی هستند که با قرارگیری در پلاسمیدها، کروموزوم‌ها و ترانسپوزون ها، ژن‌های مقاومتی را در حالی که در داخل کاست‌های ژنی قرار دارند حمل و جا به جا می‌کنند. انتقال افقی اینتگرون‌ها به عنوان موفق ترین راه انتشار ژن‌های مقاومتی و پیدایش گونه‌هایی با مقاومت چندگانه (MDR) مطرح می‌باشد. با توجه به این که ژن‌های مقاومت بر روی اینتگرون‌ها قرار دارند و می‌توانند از یک سویه به سویه دیگر منتقل شوند، لذا این امر اهمیت شناسایی این نوع از ژن‌های مقاومتی را ضروری می‌نماید.

کلمات کلیدی: اینتگرون، ژن‌های مقاومتی، کاست‌های ژنی

مقدمه

اینتگرون‌ها به دو گروه اصلی شامل اینتگرون‌های مقاومتی[1] و سوپر اینتگرون‌ها[2] تقسیم می‌شوند. اینتگرون‌های مقاومتی اساسا کاست‌های ژنی که منجر به مقاومت علیه آنتی بیوتیک‌ها و دزانفکتان‌ها می‌شود را حمل می‌نمایند و می‌توانند بر روی کروموزوم یا پلاسمید قرار گیرند در حالی که سوپر اینتگرون‌ها بر روی بازوی بلند کروموزوم قرار داشته و کاست‌های ژنی با اعمال متفاوتی را حمل می‌کنند.

از نظر ساختاری تمامی اینتگرون‌ها از سه جزء اصلی شامل انتهای '۵ حفاظت شده، انتهای '۳ حفاظت شده و یک ناحیه مرکزی متغیر بین ناحیه '۳ و '۵ تشکیل شده‌اند. اجزای ضروری ناحیه '۵ تمام اینتگرون‌ها شامل i) ژن اینتگراز (IntI) که سایت نوترکیب اختصاصی را کد می‌کند. ii) سایت گیرنده attI که به وسیله اینتگراز شناسایی می‌شود و در مجاورت ژن IntI قرار گرفته است iii) توالی پروموتر شامل Pc و Pint که به ترتیب برای بیان ژن‌های موجود در کاست ژنی که در اینتگرون ادغام شده و بیان اینتگراز می‌باشند (۱) (شکل ۱).



شکل ۱- ناحیه '۵ حفاظت شده

ناحیه '۳ اینتگرون‌ها واجد سه ساختار متفاوت است که در کلاس‌های اینتگرون متفاوت می‌باشد. تا کنون بیش از ۹ کلاس از اینتگرون‌ها بر اساس تفاوت‌های موجود در ژن اینتگراز در باکتری‌های گرم منفی شناسایی شده است، اما تنها ٤ کلاس اصلی در ارتباط با ایزوله‌های کلینیکی

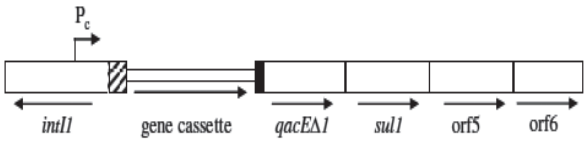
1- ResistanceIntegrons(RI)
2- Super Integrons (SI)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

مطرح می‌باشد. که اینتگرون‌های کلاس I و متعاقب آن اینتگرون‌های کلاس II به عنوان شایع ترین کلاس‌ها در بین ایزوله‌های کلینیکی مطرح می‌باشند (۲).

اینتگرون‌های کلاس I

اینتگرون‌های کلاس I، اولین بار توسط Stokes و Hall در سال ۱۹۸۹ کشف شدند (۳) و بیش از ۴۰ ژن مقاومتی در ارتباط با مقاومت به آمینوگلیکوزیدها، بتالاکتام ها، کلرانفنیکل، ماکرولیدها، سولفانامیدها، ضدعفونی کننده‌ها و دزانفکتان‌ها را حمل می‌نمایند (۴). این دسته از اینتگرون‌ها به طور گسترده‌ای در سویه‌های گرم منفی و به طور اندمیک در سویه‌های گرم مثبت شامل استافیلوکوکوس، کورینه باکتریوم، آئروکوکوس و بریوی باکتریوم یافت می‌شوند. از جمله باکتری‌های گرم منفی می‌توان به سیتروباکتر، کمپیلوباکتر، بورخوردلیا، سراشیا، شیگلا، سالمونلا، آلکالیجنز، آئروموناس، اسینتوباکتر، کلبسیلا، سودوموناس، اشریشیا و ویبریو اشاره کرد. انتهای ۳' در اینتگرون‌های کلاس I از ۲۳۸۴ جفت باز و از ۵ جزء به قرار زیر تشکیل شده است: ۱- ژن qacEΔ1 که برای مقاومت به ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی و دزانفکتانت‌ها کد شده ۲- ژن sul1 که برای مقاومت به سولفانامید کد گذاری شده است orf 5-3، هیچ عملکرد شناخته شده‌ای نداشته اما برخی شباهت‌ها را به پرومایسین استیل ترانسفراز موجود در استرپتومایسس آلبونیر[1] نشان می‌دهد، که این امر حاکی از این است که با مکانیسم استیل ترانسفراز منجر به مقاومت به آنتی بیوتیک پرومایسین می‌گردد orf 6-4 نیز برای پروتئین با عملکرد ناشناخته کد شده است و ۵- ژن‌های tni که منجر به ترانسپوزیشن ناقص می‌گردند (۵). (شکل ۲)



شکل ۲: ساختار اینتگرون کلاس I

اینتگرون‌های کلاس II

متعاقب اینتگرون‌های کلاس I، اینتگرون‌های کلاس II شیوع بالایی را در ایزوله‌های بالینی در باکتری‌های گرم منفی نشان می‌دهد. اسینتوباکتر، شیگلا، سالمونلا از جمله باکتری‌های گرم منفی هستند که واجد این دسته از اینتگرون‌ها می‌باشند. انتهای ۳' در اینتگرون‌های کلاس II شامل ژن‌های ترانسپوزیشن (tni) و ژن‌های resolvase (res) می‌باشد، همچنین حاوی ۹ orfs بوده که پروتئین‌هایی را با عملکرد ناشناخته کد می‌کنند. این دسته از کلاس‌ها در ترانسپوزون‌های Tn7 و ترانسپوزون‌های وابسته یافت شده است (۶). کاست‌های ژنی موجود در این دسته از کلاس‌ها عمدتا در ارتباط با مقاومت‌های مختلف مثل استرپتومایسین، اسپکتینومایسین و تری متوپریم می‌باشند. ژن اینتگراز در اینتگرون‌های کلاس II در حدود ۴۶٪ مشابه ژن اینتگراز در اینتگرون‌های کلاس I می‌باشد. یکی از مهم ترین تفاوت‌هایی که بین اینتگرازهای اینتگرون کلاس I و II مطرح می‌باشد این است که ژن اینتگراز در اینتگرون‌های کلاس II (IntI2)، توسط کدون‌های پایان (TAA) زود متوقف شده، در نتیجه منجر به غیر فعال شدن ۱۷۸ اسید آمینه و متعاقب آن سنتز پروتئین می‌شود، از این جهت ژن اینتگراز در اینتگرون‌های کلاس II، در جا به جا کردن کاست‌های ژنی نسبت به اینتگرون‌های کلاس I ناتوان تر می‌باشند. اما جهش در کدون‌های پایان منجر به فعالیت دوباره اسیدهای آمینه ذکر شده و متعاقب آن فعالیت ژن اینتگراز نیز می‌گردد (۷). البته اخیرا یک ژن اینتگراز فعال در این دسته از کلاس‌ها توسط Marquez و همکارانش در سویه از اشریشیا کلی شناسایی شده است، که محتوی دو کاست ژنی شامل dfrA بوده که مقاومت به تری متوپریم را کد می‌کند و همچنین به عنوان یک لیپوپروتئین پپتیداز نیز مطرح می‌باشد (۸).

اینتگرون‌های کلاس III

اینتگرون‌های کلاس III برای اولین بار توسط Arakawa و همکارانش در سال ۱۹۹۶ در ژاپن شناسایی گردید. این دسته از اینتگرون‌ها به ندرت در نمونه‌های بالینی وجود

1- Streptomyces albonier

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

دارند، ولی اخیرا در نمونه‌های کلینیکی نظیر سودوموناس آئروژینوزا، سراشیا مارسسنس، سودوموناس پوتیدا و کلبسیلا پنومونیه در ژاپن، پرتغال و کانادا یافت شده است (۹). انتهای '۳ در اینتگرون‌های کلاس III مشابه اینتگرون‌های کلاس I بوده و شامل ۱- ژن qacEΔ1 ۲- sul1 ۳- orf 5, 6 می‌باشند و تنها تفاوتشان در فقدان ژن‌های ترانسپوزیشن در اینتگرون‌های کلاس III می‌باشد. در این دسته از کلاس ها، چندین کاست ژنی شامل bla Imp-1، کد کننده آنزیم‌های متالوبتالاکتاماز و aacA4، کد کننده ژن مقاومت به آمینوگلیکوزیدها (توبرامایسین)، وجود دارد (۱۰). که برای اولین بار از کشور ژاپن شناسایی شدند. کاست aacA4 ابتدا در اینتگرون‌های کلاس I یافت شد اما کاست ژنی bla Imp-1 برای اولین بار در اینتگرون کلاس III شناخته شده است و امروزه به واسطه نوترکیبی گسترده‌ای که بین اینتگرون‌های کلاس I و III رخ داده است، این ژن در اینتگرون‌های کلاس I نیز شناسایی شد و به طور گسترده‌ای در جهان منتشر گردید (۱۲،۱۱).

سوپراینتگرون ها

واژه سوپراینتگرون اولین بار توسط Mazel و همکارانش در سال ۱۹۹۸ نامگذاری گردید. در واقع اینتگرون‌های کلاس IV همان سوپر اینتگرون‌ها هستند که برای اولین بار در کروموزوم کوچک ویبریو کلرا شناسایی شدند. سایز بازی این دسته از اینتگرون‌ها بزرگ و در حدود ۱۲۶ kb بوده و حداقل حاوی ۱۷۸ کاست ژنی می‌باشند، که تعدادی از آنان در ارتباط با آمینوگلیکوزید فسفوترانسفراز، توکسین ها، RNA متیل ترانسفراز و DNA گلیکولاز می‌باشند. برخلاف سه کلاس از اینتگرون‌های شرح داده شده، کاست‌های ژنی سوپر اینتگرون‌ها هیچ مقاومت آنتی بیوتیکی را کد نمی‌کنند بلکه بیشتر در ارتباط با تکامل ژنومی مانند متابولیسم، تغییرات DNA و عملکردهای انطباقی می‌باشند. اخیرا دو کاست ژنی مقاومتی شامل dfrv1 و CARB4 در ارتباط با مقاومت‌های آنتی بیوتیکی در ویبریو کلرا شناسایی شده است، ولی سایر کاست‌ها در ارتباط با مقاومت آنتی بیوتیکی مطرح نمی‌باشند. این اینتگرون‌ها با هیچ کدام از المنت‌های متحرک ژنتیکی مرتبط نبوده در نتیجه قابلیت تحرک و جابه جایی ندارند. سوپر اینتگرون‌ها محدود به خانواده ویبریوناسه نبوده بلکه در بین خانواده‌های Pseudomonadas و Xanthomonads نیز مطرح می‌باشند. همچنین در باکتری‌هایی نظیر

Geobacter sulfurreducens، Listonella pelagia
Nitrosomonas europaea، Pseudomonas alcaligenes
Pseudomonas mendocina، Pseudomonas stutzeri
Shewanella putrefaciens، Treponema denticol
Vibrio anguillarum، Vibrio cholera، Vibrio fischerii
Vibrio mimicus، Vibrio parahaemolyticus
Xanthomonas campestris

نیز شناسایی شده‌اند. اکثریت ارگانیسم‌های ذکر شده متعلق به خانواده بتا پروتئوباکتریا بوده که در نمونه‌های زیست محیطی مانند خاک، رسوبات، بیوفیلم و به طور کلی در غیرپاتوژن‌ها یافت می‌شوند. در حال حاضر یک سوپر اینتگرون واجد سه ویژگی می‌باشد ۱- کاست‌های مرتبط با سایت attc، را در ویبریو کلرا VCRs (vibrio cholera repeat) می‌گویند. این تکرارها در سایر باکتری‌های واجد اینتگرون‌های کلاس IV نیز به این ترتیب نامیده می‌شوند. ۲- به دلیل زیاد بودن تعداد کاست‌ها و دور بودن کاست‌ها از پروموتر، عمدتا کاست‌های ژنی موجود در این دسته از اینتگرون‌ها در ساختار خود واجد توالی پروموتر مجزا می‌باشند. ۳- کاست‌های SI در ویبریو کلرا، زیر گروهی از ژن‌های اینتگراز کلاس I می‌باشند که این امر حاکی از تشابه اینتگراز کلاس I با سوپر اینتگرون‌های ویبریو کلرا می‌باشد (۱۵-۱۳).

کاست‌های ژنی

کاست‌های ژنی[1] در ناحیه بین '۳ و '۵ اینتگرون‌ها به صورت تصادفی ادغام می‌شوند. این کاست ها، عناصر ژنی متحرکی هستند که شامل یک یا چند ژن مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها را کد می‌کنند و نیز یک توالی attc داشته که مکان نوترکیبی اختصاصی اینتگراز است و به عنوان عناصر ۵۹ بازی[2] نیز شناخته می‌شوند. کاست‌های ژنی فاقد توالی پروموتر در

1-Gene Cassettes
2-Element 59bp

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

ساختار خود می‌باشند، در نتیجه بیان کاست‌های ژنی وابسته به کاست‌های ژنی موجود در ساختار اینتگرون‌ها می‌باشد، چون اینتگرون‌ها واجد توالی‌های پروموتر هستند می‌توانند ژن‌های موجود در کاســت‌های ژنی را بیــان کنند، بنابراین اینتگرون‌ها هم به عنوان وکتور بیان ژن و هم به عنوان یک سیســتم کلونینگ طبیعی عمل می‌کنند (١٦). کاســت‌های ژنی به دو حالت آزاد حلقوی شــکل و ادغام شده در مکان attI اینتگرون می‌توانند وجود داشــته باشند، بنابراین همه اینتگرون‌ها الزاما حاوی کاست ژنی نیستند. اما چنانچه کاست مزبور در آن‌ها ادغام شــود، در این حالت به عنوان قسمتی از اینتگرون محسوب خواهند شد. بیش از ١٣٠ کاست ژنی مقاومتی متعاقب نوترکیبی بین توالی attI انتهای '٥ و توالی attc عنصر ٥٩ بازی (59be) به درون اینتگرون‌ها می‌توانند وارد شوند (١٧) (جدول شماره١). کاست‌های ژنی مقاومت به انواع آنتی بیوتیک‌ها شامل استرپتومایسین، اسپکتینومایسین، جنتامایســین و مقاومت به آنتی بیوتیک‌های جدیدتری مثل کارباپنم‌ها را می‌توانند انتقال دهند. اخیرا ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها را نیز حمل می‌کنند.

در نتیجه اســتفاده از این آنتی بیوتیک‌ها بســیار محدود شــده اســت (١٨). در مــورد مبــدا و ریشــه پیدایــش کاســت‌های ژنــی اطلاعاتی در دســترس نمی‌باشد، بنابر یک فرضیه آن‌ها از نســخه بــرداری معــکوس mRNA منشاء گرفته‌اند.

در ســال‌های اخیــر کاســت‌های ژنی ایزوله شــده از نمونه‌های محیطی،ORF هایی با سایر عملکردها از جمله فسفوســرین فســفاتاز و متیل ترانســفراز را نشان داده که این امر فراوانی اینتگرون‌ها را در محیط زیســت نیز نشان می‌دهد.

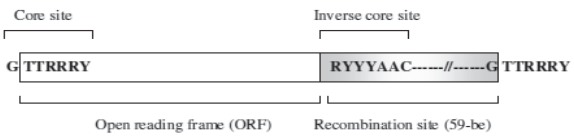
Gene cassette	Encoded protein
β-Lactam resistance	
bla_{CEF-1}	Extended-spectrum β-lactamase
bla_{GES-1}	Extended-spectrum β-lactamase
bla_{GES-2}	Extended-spectrum β-lactamase
bla_{IBC-1}	Extended-spectrum β-lactamase
bla_{IBC-2}	Extended-spectrum β-lactamase
bla_{IMP-2}	Carbapenemase
bla_{IMP-3}	Carbapenemase
bla_{IMP-4}	Carbapenemase
bla_{IMP-6}	Carbapenemase
bla_{IMP-7}	Carbapenemase
bla_{VEB-1}	Extended-spectrum β-lactamase
bla_{VIM-1}	Carbapenemase
bla_{VIM-2}	Carbapenemase
bla_{VIM-3}	Carbapenemase
oxa-10/aadA1	Extended-spectrum β-lactamase/adenyltransferase
oxa-11	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-13	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-15	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-16	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-17	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-18	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-19	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-28	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-31	Extended-spectrum β-lactamase
oxa-32	Extended-spectrum β-lactamase
Aminoglycoside resistance	
aadA4	Adenyltranseferase
aadA5	Adenyltranseferase
aadA6	Adenyltranseferase
aadA8	Adenyltranseferase
aadA10	Adenyltranseferase
aac(3)-Ib/aac(6')-Ib	Acetyltransferase
aac29a	Acetyltransferase
aac29b	Acetyltransferase
aacA1b/orfG	Acetyltransferase
ant(3'')-Ii-aac(6')-IId	Adenyltransferase/ acetyltransferase
aphA15	Phosphotransferase
Chloramphenicol resistance	
cmlA4	
cmlA5	Efflux pump
Rifampicin resistance	
arr-2	ADP-ribosylation
Trimethoprim resistance	
dfr13	Dihydrofolate reductase
dfr17	Dihydrofolate reductase
dfrA17	Dihydrofolate reductase
Quaternary ammonium compound resistance	
qacE'	Efflux pump
qacI	Efflux pump
Quinolone resistance	
qnr	Unknown
Other	
Group II intron	Maturase–reverse transcriptase
Open reading frames	
orfO	Unknown
orfX	Unknown
orfX'	Unknown
orf i'	Unknown
orf ii'	Unknown
orf iii'	Unknown

جدول شماره ١: کاست های ژنی موجود در اینتگرون ها

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

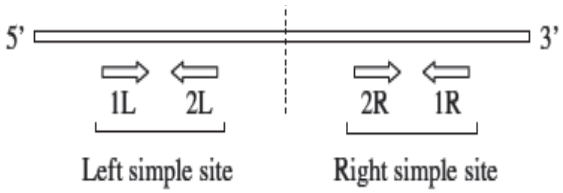
ساختار کاست‌های ژنی

کاست‌های ژنی از کروموزوم منشا گرفته و از یک چارچوب باز خواندن (ORF) و یک عامل 59bp یا attc که به عنوان جایگاه ویژه نوترکیبی مطرح می‌باشد، تشکیل شده است. (شکل شماره ۳)



شکل شماره ۳: ساختار یک کاست ژنی

در مرزهای کاست‌های ژنی نواحی مرکزی وجود داشته که از یک سکانس حفاظت شده شامل GTTRRRY (بیانگر عمل نوترکیبی است) تشکیل شده‌اند. عناصر 59be(attc)، علیرغم این که واجد سایزهای متفاوتی بین ۱۴۱-۵۷ جفت باز هستند، اما دارای یکسری خصوصیات مشترک می‌باشند. این عناصر واجد نواحی مرکزی[1] (CS) با توالی GTTRRRY و نواحی مرکزی معکوس[2] (ICS) با توالی RYYYAAC می‌باشند. تمام عناصر ۵۹ بازی، دارای یک محور مرکزی متقارن در ساختار خود بوده که در دو طرف این محور تقارن، دو سایت ساده شناخته شده در سمت چپ و راست به ترتیب در ICS و CS وجود داشته که جهت قرار گیری سایت‌های ذکر شده در خلاف جهت یکدیگر می‌باشد که این مساله منجر به ایجاد ساختارهای سنجاق سری در المنت 59bp می‌گردد (۱۹). (شکل شماره ٤)



شکل شماره ٤: ساختار یک المنت 59bp

عناصر 59bp بر اساس اندازه به گروه‌های متفاوتی طبقه بندی می‌شوند که اولین و بزرگ ترین گروه شامل ۱۲ عضو بوده که وابسته به ژن‌های orfD، CatB3، aadB، aadA و aacA (Iia) می‌باشد. عوامل موجود در این ژن‌ها فقط در چند باز از هم متفاوت هستند (۲۰). این عناصر در تمامی کاست‌ها وجود داشته و وابسته به ژن درون هر دسته از کاست‌های ژنی می‌باشند، در نتیجه در مواردی در بین کاست‌ها متفاوت هستند.

سایت نوترکیب اختصاصی[3]

سایت نوترکیب اختصاصی بر اساس اسید آمینه و خصوصیات بیوشیمیایی به دو خانواده، شامل خانواده سرینی و خانواده تیروزین تقسیم می‌شود. این دو خانواده به طور جداگانه‌ای از یکدیگر تکامل یافته اند و از لحاظ ساختار و توالی پروتئینی کاملا از یکدیگر متمایز می‌باشند، در نتیجه مکانیسم‌های نوترکیبی در این دو خانواده از هم متفاوت است. به عنوان مثال اینتگرون‌های کد کننده اینتگراز (IntI) توسط خانواده تیروزینی نوترکیبی خود را انجام می‌دهند. خانواده تیروزین یا خانواده اینتگراز در تعدادی از فرآیندها شامل ادغام، برداشت و بازآرایی مورد استفاده قرار گرفته و معمولا از ۴۰۰-۳۰۰ اسید آمینه و از یک ناحیه N ترمینال متغیر و یک ناحیه کاتالیتیکی (C ترمینال) تشکیل شده است. همچنین واجد دو ناحیه کوچک حفاظت شده شامل boxI و boxII (به ترتیب از ۲۵ و ٤۰ اسید آمینه) و سه ناحیه R (Arg 280)، H (His 277) و Y (Tyr 312) نیز می‌باشند که ناحیه Histidin تنها ناحیه حفاظت شده‌ای است که در ۹۵ درصد از این خانواده وجود دارد. ناحیه R و H-x-x-R و تتراد Y بخش کاتالیتیکی (C ترمینال) این خانواده را سنتز می‌کنند، ناحیه R (Arginine) در ایجاد ثبات و پایداری، نقش داشته و ناحیه H (Histidin) به عنوان یک باز عمومی مطرح بوده که منجر به دریافت پروتون پس از حمله تیروزین می‌گردد، همچنین ناحیه Y (Tyrosine) به واسطه استریله

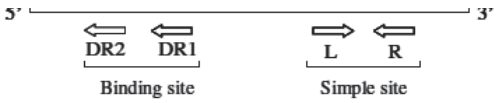
1-Core Site
2-Inverse Core Site
3-Site-Specific Recombinase

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

کـردن گروه‌های فسـفوریل منجر به شـکافتن DNA تک رشته‌ای در سایت‌های نوترکیبی attI و attc می‌گردد. اخیرا یک ناحیه جدید شـامل Lys171 نیز شناسـایی شـده که به شـدت حفاظت شـده بوده و منجر به انتقال یک مولکول پروتـون به ناحیه '۵ هیدروکسـیل در طی واکنش شـکافتن[1] می‌شود. بهترین عضو این خانواده شامل اینتگراز فاژ لامبدا[2] بـوده که منجر به ادغام[3] و برداشـت[4] کاسـت‌های ژنی بین ژنـوم فاژ و کروموزوم باکتریایی می‌گردد. از دیگر اعضاء این خانـواده می‌تـوان به پروتئین Cre از فاژ P1 اشـاره کرد که باعـث نگهداری و حفاظت ژنوم فـاژ در وضعیت لیزوژنیک می‌شـود. همچنین می‌توان بـه XerC/XerD ریکامبیناز که منجر به ایجاد دایمرهای کروموزومی و پروتئین مخمری Flp که با معکوس کردن DNA در طول پروسـه همانند سـازی منجر به کنترل تعداد کپی نامبرها می‌گردد نیز اشاره کرد (۲۳-۲۰).

(attI) Specific Site

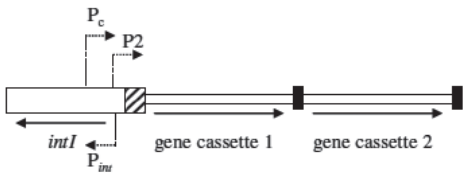
اینتگرازهای کلاس I (IntI1) سـه جایـگاه نوترکیبی شـامل attI1، attc و Secondary Site را می‌توانـد شناسایی کنند، که در هر سه این جایگاه‌ها یک Binding domain و یک Consensus Sequences وجود دارد. سـایت attI در انتهای ناحیه '۵ حفاظت شده از اینتگرون قرار داشته و برخلاف سـکانس‌های 59bp سکانس‌های attI خیلی متنوع می‌باشـد. این سـایت از ساختار مشابه توالی‌هـای مرکزی شـامل R و L کـه در جهت مخالف یکدیگر قرار دارند و از دو توالی تکراری مسـتقیم شـامل DR1 و DR2 تشـکیل شده است که در بالا دست ناحیه مرکزی قرارگرفته اسـت (شکل شـماره۵). توالی تکراری مستقیم DR1 به عنوان سایت اتصالی مطرح بوده که برای عمل نوترکیبی ضروری می‌باشد در حالی که توالی تکراری مستقیم DR2 برای عملکرد بهتر نوترکیبی مناسب بوده و به عنوان یک سایت ضروری مطرح نمی‌باشد (۲٤).



شکل شماره ۵: ساختار attI در اینتگرون ها

بیان کاست‌های ژنی

کاست‌های ژنی شناخته شده به طور معمول فاقد توالی پروموتر مجزا در ساختار خود بوده در نتیجه بیانشان وابسته به بیان اینتگرون‌ها می‌باشـند. در ساختار یک اینتگرون در ناحیه '۵ دو نوع پروموتر شامل پروموتر معمولی (PC=P1) و پروموتر اینتگراز (Pint) وجود دارد که به ترتیب منجر به بیان کاست‌های ژنی و بیان ژن اینتگراز می‌شوند. پروموتر PC در بالا دسـت ناحیـه attI قرار گرفته اسـت که در اینتگرون‌هـای کلاس I چهار نوع از آن شناسـایی شـده است. این چهار نوع از لحاظ قدرت بیان با هم متفاوت هستند و شامل PCw (weak)، PCs (strong) PCh1 (hybrid1) و PCm2 (hybrid2) می‌باشـند. ایـن دسته از پروموترها بیست تاخوردگی داشته و از لحاظ استحکام بسیار از یکدیگر متفاوت می‌باشند، همچنین اخیرا یک پروموتر ثانویه به نام P2 در اینتگرون‌های کلاس I شناسـایی شده که در بیان کاست‌های ژنی نیز موثر می‌باشد. این پروموتر در ۱۱۹ جفت بازی پایین دسـت پروموتر PC قرار دارد و متعاقب افزایش سه بـاز گوانیـن (G) در بین ناحیـه ۱۰- و ۳۵- ایجاد می‌گردد، در نتیجه نوکلئوتیدهای موجود در بیـن این ناحیه از ۱٤ نوکلئوتید بـه ۱۷ نوکلئوتید افزایش می‌یابد. این پروموتر زمانی شـروع به فعالیت می‌کند که پروموتر PC به درسـتی فعالیت نکند در این مواقع مسـئول ۹۰٪ از کل فعالیت بیان کاست‌ها را بر عهده دارد (۲۵،۲٤،۱٦). (شکل شماره ٦)



شکل شماره ٦: پروموترهای موجود در اینتگرون‌های کلاس I

1- Cleavage
2- Lambda Phage Integrase
3- Integration
4-Excision

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

تمام کاســت‌های ژنی در یک جهت مشــابه قرار دارند (گاهی مواقع کاســت‌های ژنی در جهــت مخالف اینتگره می‌شوند (و تماما در جهت intI می‌باشند. در حدود کمتر از ۱۰ بــاز در ناحیه '۵ (در مرزهای کاســت‌های ژنی) به عنوان اولین کدون راه انداز شــناخته می‌شود. رونویسی از ابتدای کاست آغاز شده و پایان آن در بخش المنت ۵۹ بازی می‌باشد. در انتهای این عناصر توالی‌های تکراری معکوس وجود داشــته که منجر به ایجاد ساختارهای سنجاق سری می‌شود. این ســاختارها به عنوان یک تضعیف کننده[1] در رونویسی عمل کرده و منجر به توقف رونویسی در کاست ژنی می‌گردد، همچنین رونویسی از طریق ایجاد سیگنال و ایجاد برش در نوکلئوتیدهای رونویسی شونده نیز می‌تواند متوقف گردد. پس به طور کلی فاصله کاســت‌های ژنی از پروموتر در سطح بیان ژن موثر می‌باشد، به طوری که هر چه کاست‌های ژنی به ناحیه ی '۳ نزدیک تر و از پروموتر دورتر باشــد کمتر بیان می‌شوند. در بیشتر کاست‌های ژنی ناحیه شروع ترجمه (TIR) شامل کدون آغاز (AUG) و توالی شــاین دالگو می‌باشد. گاهی اوقات کاست‌های ژنی فاقد ناحیه TIR می‌باشــند که در ایــن مواقع ترجمه آنان وابسته به ترجمه ناحیه‌ای به نام ORF11 (SD) می‌باشد. ایــن ناحیه در نزدیکی ســایت attI قــرار دارد و در بیان کاست‌های ژنی که فاقد ناحیه TIR هستند موثر می‌باشند. اخیرا کاســت‌های ژنی یافت شــده اســت که خود واجد یک پروموتر ضعیف بوده و بیانشــان وابســته به پروموتر PC اینتگرون نمی‌باشــد که از آن جمله می‌توان به خانواده cmlA شــامل cmlA1، cmlA2، cmlA4 و cmlA5 اشــاره کرد که ژن مقاومت به آنتــی بیوتیک کلرانفنیکل را حمــل می‌نمایند. کاســت‌های ژنی واجــد ژن مقاومت به آمونیوم چهار ظرفیتی نیز حاوی یک پروموتر ضعیف برای بیان می‌باشند (۲۴).

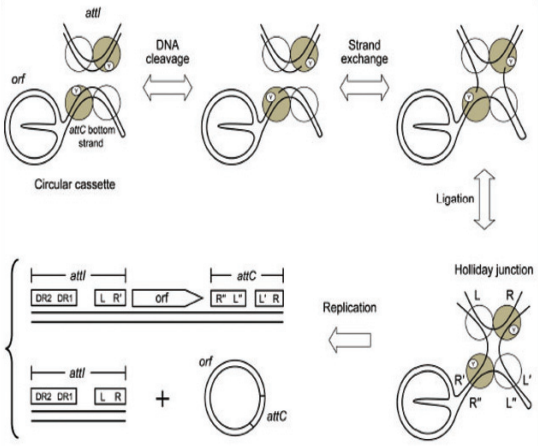
نوترکیبی کاست‌های ژنی

ژن IntI بــه عنوان یک عضــو از خانواده اینتگراز روی ناحیــه '۵ یــک اینتگرون جای دارد و به عنــوان کاتالیزور برای برش، خروج و اینتگره شــدن کاســت‌های ژنوم در هنــگام نوترکیبی ضروری می‌باشــد. ایــن ژن پنج واکنش نوترکیبــی مختلــف را می‌توانــد انجام دهد. ســه واکنش نوترکیبی مختلف بین ســایت‌های نوترکیبی معمولی یعنی attI × attI × 59bp × 59bp , attI × 59bp مــی توانــد رخ دهــد. دو واکنــش نوترکیبــی دیگر بین ســایت‌های غیر اختصاصــی ثانویه، بیــن پنتانوکلئوتید (با توالــی GWTMW) و یــک attI (attI × GWTMW) و یــا بــا 59bp (GWTMW×59bp) می‌تواند انجام شــود. موثرترین و کارآمدترین واکنش بین سایت attI و یک کاســت ژنی مرتبط با 59bp بــوده که منجر به ورود کاست و پس از آن واکنش بین 59bp × 59bp که منجر بــه خروج کاســت و در آخر واکنش بیــن attI × attI مطرح می‌باشد. در بین دو واکنش نوترکیبی بین سایت‌های غیراختصاصــی ثانویه، ابتدا 59bp و ســپس attI به طور کارآمد و موثرتر می‌باشــد (۲۶). کاست‌های ژنی به شکل اینتگــره در اینتگرون یا در محل غیر اختصاصی ثانویه و یا به شــکل مولکول‌های آزاد حلقوی می‌توانند وجود داشته باشند و هنگامی که به شکل مولکول آزاد حلقوی هستند می‌تواننــد از یــک مکان به مکان دیگــر حرکت کنند و از طریق نوترکیبی بین attI و عناصر 59bp می‌توانند به طور اختصاصی در جایگاه attI یک اینتگرون وارد شوند. تا به امروز، بیش از ۱۰۰ آنزیم IntI شناسایی شده است که تنها حدود ۱۰ درصد باکتری ها، ژن‌های کد کننده این آنزیم‌ها را در خــود حمل می‌کنند. از جمله این آنزیم‌ها می‌توان به NeuIntIA، SonIntIA، IntI3، IntI179E، IntI1 و VchIntIA اشاره کرد. هنوز به خوبی معلوم نشده است که چرا برخی از این آنزیم‌ها به آســانی کاست‌های ژنی را شناسایی می‌کنند، در حالی که برخی دیگر به طور ضعیف بوده و یا اصلا توانایی شناســایی کاست‌ها را ندارند. آنزیم IntI همچون سایر عضوهای خانواده تیروزین ریکامبیناز از توپوایزومــراز I برای شکســتن، اســیدهای نوکلوئیک اســتفاده می‌کند. واکنش نوترکیبی بین سایت attI و رشته پایین از ســایت attc انجام می‌شــود. ابتــدا دو مونومر از آنزیم اینتگراز به هر مولکول DNA تک رشــته‌ای متصل می‌گردد، ســپس هر مونومر به واسطه ناحیه Y (تیروزین)

1- attenuator

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

خود به طور جداگانه‌ای دو رشته DNA را بـدون صرف ATP برش می‌دهـد، متعـاقـب ایجاد شـکافت، منجر به ایـجاد هـیدروکسـیل آزاد در انتهای '۵ شـده و انتهـای '۳ با ایـنـتگـراز اتصال کوالانسی پیدا می‌کند که این امر منجر به تولید یک فسفوتیروزین می‌گردد. سپس رشته‌های بریده شـده با هم جابه جا می‌شـوند، بدین صـورت که انتهای هیدروکسـیل آزاد در ناحیه '۵ به انتهای فسفوتیروزین در ناحیه '۳ از رشته مخالف حمله می‌کند که متعاقب آن منجر به تشکیل اتصالات هالیدی می‌گردد. این اتصالات توسط آنزیم‌های سلولی نظیر Ruvc انجام می‌شود و چهار شاخه بوده که تنها دو شـاخه عمل نوترکیبی را انجام می‌دهند و دو شـاخه باقی مانده شکسته می‌شوند. سپس DNAهای تک رشـته‌ای همانند سـازی کرده و سـه محصول تولید می‌گردد که یکی از آنان حاوی کاست ادغام شده می‌باشد (۳۱-۲۷). (شکل شماره ۷)



شکل شماره ۷: عمل نوترکیبی توسط ژن اینتگراز

ارتباط اینتگرون‌ها با آنزیم‌های بتالاکتاماز

تولیـد آنزیم‌هـای بتالاکتامـاز یکـی از مهـم تریـن مکانیسـم‌های مقاومت به آنتی بیوتیک‌هـای بتالاکتام در باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت می‌باشـد، که از طریق هیدرولیز هسـته مرکـزی در آنتی بیوتیک‌هـای بتالاکتام باعث غیر فعال شدن آن‌ها می‌گردند. این آنزیم‌ها از طریق تـرانـسـپوزون‌ها و اینتگرون‌ها می‌توانند از پلاسمیـدهـا بـه کروموزوم انتقال یابند، عکس این انتقال نادر می‌باشد و به ندرت ژن‌های بتالاکتامازی از کروموزوم به پلاسمید منتقل می‌شـوند. در خصوص بتالاکتامازها، کاسـت‌های اینتگرون بـه طور عمـده در سـودوموناس آئروژینوزا، اسـینتوباکتر بومانی و گونه‌های مختلف انتروباکتریاسـه وجود داشـته و حاوی آنزیم‌های بتالاکتاماز کلاس A، B و D از طبقـه بنـدی Ambler بوده کـه منجر به ظهور مقاومت به آنتـی بیوتیک‌های بتالاکتام به طور گسـترده می‌شـود (۳۲). تنها ۸ خانواده از آنزیم‌های بتالاکتاماز، تا کنون در ساختار اینتگرون‌های کلاس I و III از مکان‌های جغرافیایی مختلف، جدا شـده است که شامل آنزیم‌های خانواده VEB، GES، IBC، CTX-M، PSE، IMP، VIM و OXA می‌باشـد(جدول شـماره ۵-۳). البته در این خصوص چندین اسـتثناء نیز گزارش شـده اسـت. کاهش وجود آنزیم‌های بتالاکتاماز در ساختار اینتگرون‌ها را می‌توان به موارد مختلفی از جمله ناسازگاری ژنتیکی، موقعیت جغرافیایی و فشـار انتخاب آنتی بیوتیکی نسبت داد.

β-Lactamase	Host species	Origin
VEB-1	*Klebsiella pneumoniae*	Vietnam
	Escherichia coli	Vietnam
	Pseudomonas aeruginosa	France
	Citrobacter freundii	Thailand
VEB-1a	*Pseudomonas aeruginosa*	Kuwait
VEB-1b	*Pseudomonas aeruginosa*	Kuwait
VEB-2	*Pseudomonas aeruginosa*	Thailand
GES-1	*Klebsiella pneumoniae*	French Guiana
	Pseudomonas aeruginosa	France
	Klebsiella pneumoniae[a]	Portugal
GES-2	*Pseudomonas aeruginosa*	South Africa
IBC-1	*Enterobacter cloacae*	Greece
IBC-2	*Pseudomonas aeruginosa*	Greece
CTX-M-2	*Salmonella enterica*	Argentina
	Proteus mirabilis	Argentina
CTX-M-9	*Escherichia coli*	Spain
PSE-1	*Vibrio cholerae*	Thailand

جدول شماره ۳: بتالاکتاماز های کلاس A موجود دراینتگرون‌های کلاس I در گونه های مختلف از باکتری های گرم منفی
a: گونه ای که به طور استثنا در اینتگرون های کلاس III وجود دارد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

β-Lactamase	Host species	Origin
OXA-1	*Salmonella enterica*	Italy
OXA-5	*Pseudomonas aeruginosa*	South Africa
OXA-9	*Enterobacter aerogenes*	France
OXA-10	*Pseudomonas aeruginosa*	Vietnam
OXA-11	*Pseudomonas aeruginosa*	Turkey
OXA-14	*Pseudomonas aeruginosa*	Turkey
OXA-16	*Pseudomonas aeruginosa*	Turkey
OXA-19	*Pseudomonas aeruginosa*	France
OXA-20	*Pseudomonas aeruginosa*	France
OXA-28	*Pseudomonas aeruginosa*	France
OXA-30	*Escherichia coli*	France

جدول شماره ٥: بتالاکتامازهای کلاس D موجود در اینتگرون های کلاس I در گونه های مختلف از باکتری های گرم منفی.

β-Lactamase	Host species	Origin
IMP-1	*Serratia marcescens*[a]	Japan
	Pseudomonas aeruginosa	Japan
IMP-2	*Acinetobacter baumannii*	Italy
IMP-3	*Shigella flexneri*	Japan
IMP-4	*Acinetobacter baumannii*	Hong Kong
	Citrobacter youngae	China
IMP-6	*Serratia marcescens*	Japan
IMP-7	*Pseudomonas aeruginosa*	Canada
IMP-8	*Klebsiella pneumoniae*	Taiwan
IMP-12	*Pseudomonas putida*	Italy
VIM-1	*Acinetobacter baumannii*	Italy
	Pseudomonas aeruginosa	Italy
	Achromobacter xylosoxydans	Italy
	Pseudomonas aeruginosa	Greece
VIM-2	*Pseudomonas aeruginosa*	France
	Pseudomonas aeruginosa	Italy
	Pseudomonas aeruginosa	Spain

جدول شماره ٤: بتالاکتامازهای کلاس B موجود در اینتگرون‌های کلاس I در گونه های مختلف از باکتری های گرم منفی.
a :گونه ای که به طور استثنا در اینتگرون های کلاس III وجود دارد.

بحث و نتیجه گیری

در سال‌های اخیر، نقش اینتگرون‌ها به عنوان عناصر ژنتیکی متحرک در انتقال افقی مقاومت آنتی بیوتیکی مشخص شده است. از آنجا که بسیاری از اینتگرون‌ها دارای بیش از یک کاست ژنی مقاومتی هستند و اغلب توسط المنت‌های ژنتیکی متحرک حمل و جا به جا می‌شوند، منجر به انتشار گسترده عوامل مقاومت از یک سویه به سویه دیگر می‌شوند. لذا شناسایی این نوع از ژن‌های مقاومت آنتی بیوتیکی در جهت اجرای برنامه‌های کنترل عفونت و ممانعت از انتشار سویه‌های مقاوم از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

References

1- Rowe-Magnus DA, Mazel D. Integrons: natural tools for bacterial genome evolution. Current opinion in microbiology. 2001;4(5):565-9.

2- Koratzanis E, Souli M, Galani I, Chryssouli Z, Armaganidis A, Giamarellou H. Epidemiology and molecular characterisation of metallo-ß-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a university hospital intensive care unit in Greece. International Journal of Antimicrobial Agents. 2011;38:390-97.

3- Stokes Ht, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. Molecular microbiology. 1989;3(12):1669-83.

4- Stalder T, Barraud O, Casellas M, Dagot C, Ploy M-C. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. Frontiers in microbiology. 2012;3(119):1-14.

5- Bissonnette L, Roy P. Characterization of In0 of Pseudomonas aeruginosa plasmid pVS1, an ancestor of integrons of multiresistance plasmids and transposons of gram-negative bacteria. Journal of bacteriology. 1992;174(4):1248-57.

6- Barlow RS, Gobius KS. Diverse class 2 integrons in bacteria from beef cattle sources. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;58(6):1133-8.

7- Partridge SR, Tsafnat G, Coiera E, Iredell JR. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. FEMS microbiology reviews. 2009;33(4):757-84.

8- Simonsen CC, Chen EY, Levinson AD. Identification of the type I trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase specified by the Escherichia coli R-plasmid R483: comparison with procaryotic and eucaryotic dihydrofolate reductases. Journal of bacteriology. 1983;155(3):1001-8.

9- Correia M, Boavida F, Grosso F, et al. Molecular characterization of a new class 3 integron in Klebsiella pneumoniae. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2003;47(9):2838-43.

10- Aubert D, Poirel L, Chevalier J, Leotard S, Pages J-M, Nordmann P. Oxacillinase-mediated resistance to cefepime and susceptibility to ceftazidime in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001;45(6):1615-20.

11- Collis CM, Kim M-J, Partridge SR, Stokes H, Hall RM. Characterization of the class 3 integron and the site-specific recombination system it determines. Journal of bacteriology. 2002;184(11):3017-26.

12- Mendes RE, Castanheira M, Toleman MA, Sader HS, Jones RN, Walsh TR. Characterization of an integron carrying blaIMP-1 and a new aminoglycoside resistance gene, aac (6′)-31, and its dissemination among genetically unrelated clinical isolates in a Brazilian hospital. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007;51(7):2611-4.

13- Gillings M, Boucher Y, Labbate M, et al. The evolution of class 1 integrons and the rise of antibiotic resistance. Journal of bacteriology. 2008;190(14):5095-100.

14- Centron D, Roy PH. Presence of a group II intron in a multiresistant Serratia marcescens strain that harbors three integrons and a novel gene fusion. Antimicrobial Agents and Chemotherrapy. 2002;46:1402-9.

15- Brown HJ, Stokes H, Hall RM. The integrons In0, In2, and In5 are defective transposon derivatives. Journal of bacteriology. 1996;178(15):4429-37.

16- Ke X, Gu B, Pan S, Tong M. Epidemiology and molecular mechanism of integron-mediated antibiotic resistance in Shigella. Archives of microbiology. 2011;193(11):767-74.

17- Rowe-Magnus DA, Guerout AM, Ploncard P, Dychinco B,Davies J, Mazel D. The evolutionary history of chromosomal super-integrons provides an ancestry for multiresistant integrons. Proceeding of the National Academy of Sciences. 2001;98:652-657.

18- Kahlmeter G, Brown D, Goldstein F, et al. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. Clinical microbiology and infection. 2006;12(6):501-3.

19- Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HA, et al. Outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. Journal of clinical microbiology. 2003;41(7):3403-6.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]

20- Larouche A, Roy PH. Effect of attC structure on cassette excision by integron integrases. Mobile DNA. 2011;2(1):3.

21- Bouvier M, Demarre G, Mazel D. Integron cassette insertion: a recombination process involving a folded single strand substrate. The EMBO journal. 2005;24(24):4356-67.

22- Grindley ND, Whiteson KL, Rice PA. Mechanisms of Site-Specific Recombination. Annual Review of Biochemistry. 2006;75:567-605.

23- Krogh BO, Shuman S. Catalytic mechanism of DNA topoisomerase IB. Molecular cell. 2000;5(6):1035-41.

24- Fluit A, Schmitz FJ. Resistance integrons and super-integrons. Clinical microbiology and infection. 2004;10(4):272-88.

25- Rowe-Magnus DA, Mazel D. The role of integrons in antibiotic resistance gene capture. International journal of medical microbiology. 2002;292(2):115-25.

26- Partridge SR, Recchia GD, Scaramuzzi C, Collis CM, Stokes H, Hall RM. Definition of the attI1 site of class 1 integrons. Microbiology. 2000;146(11):2855-64.

27- Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. Nature Reviews Microbiology. 2006;4(8):608-20.

28- Biskri L, Bouvier M, Guérout A-M, Boisnard S, Mazel D. Comparative study of class 1 integron and Vibrio cholerae superintegron integrase activities. Journal of bacteriology. 2005;187(5):1740-50.

29- Léon G, Roy PH. Excision and integration of cassettes by an integron integrase of Nitrosomonas europaea. Journal of bacteriology. 2003;185(6):2036-41.

30- Drouin F, Mélançon J, Roy PH. The IntI-like tyrosine recombinase of Shewanella oneidensis is active as an integron integrase. Journal of bacteriology. 2002;184(6):1811-5.

31- Collis CM, Kim M-J, Partridge SR, Stokes H, Hall RM. Characterization of the class 3 integron and the site-specific recombination system it determines. Journal of bacteriology. 2002;184(11):3017-26.

32- Poirel L, Weldhagen GF, Naas T, de Champs C, Dove MG, Nordmann P. GES-2, a class A beta-lactamase from Pseudomonas aeruginosa with increased hydrolysis of imipenem. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;45(9):2598-603.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-01]