

دکتر عباس افراه
پورد تخصصی آزمایشگاه بالینی



پروتئین‌های کلیدی؛ محافظان ما در برابر جهش‌های مرگبار و الهام‌بخش نسل جدید داروها

چکیده

پروتئین‌های شوک حرارتی (Heat Shock Proteins; HSPs)، به‌ویژه HSP90، از مهم‌ترین چپرون‌های مولکولی هستند که در حفظ پایداری پروتئوم سلولی و تضمین تاخوردگی صحیح پروتئین‌ها نقش دارند. پژوهش‌های دوده اخیر نشان داده‌اند که این پروتئین‌ها فراتر از عملکرد کلاسیک خود در پاسخ به استرس، به عنوان «بافرهای ژنتیکی» نیز عمل می‌کنند و می‌تواند اثرات زیان‌بار بسیاری از جهش‌های ژنی را پنهان یا تعدیل کند. این پدیده تا حدی توضیح می‌دهد که چرا یک واریانت ژنتیکی در برخی افراد به بیماری منجر می‌شود، اما در افراد دیگر فاقد تظاهر بالینی است یا شدت کمتری دارد.

پژوهش‌های جدید نشان داده‌است که HSP90 و سایر پروتئین‌های مرتبط، در پایداری‌سازی پروتئین‌های جهش‌یافته، تنظیم بیان ژن و حفظ عملکرد مسیرهای حیاتی سلولی مشارکت دارند. این سازوکارها در بیماری‌های ژنتیکی، سرطان و مقاومت دارویی اهمیت ویژه‌ای یافته‌اند. از سوی دیگر، شواهد فزاینده حاکی از آن است که بافرینگ ژنتیکی می‌تواند به انباشت تنوع ژنتیکی پنهان در جمعیت‌ها، کمک کرده و در شرایط محیطی خاص، مواد خام لازم برای سازگاری و تکامل را فراهم آورد. درک بهتر شبکه‌های بافرکننده نه تنها به تفسیر دقیق‌تر واریانت‌های ژنتیکی در آزمایشگاه‌های تشخیص مولکولی کمک می‌کند، بلکه می‌تواند زمینه‌ساز توسعه راهبردهای درمانی جدید برای مقابله با سرطان، مقاومت دارویی و برخی بیماری‌های ارثی باشد.

ژنوم انسان حامل مجموعه‌ای گسترده از واریانت‌های ژنتیکی است که بخش قابل توجهی از آن‌ها بالقوه بیماری‌زا هستند. با این حال، در عمل بسیاری از این تغییرات هرگز به فنوتیپ بالینی منجر نمی‌شود یا شدت تظاهر آن‌ها به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد.

این عدم تطابق میان پتانسیل ژنتیکی و تظاهر بالینی، یکی از چالش‌های مهم در تفسیر واریانت‌ها و ارزیابی خطر بیماری در ژنتیک پزشکی و تشخیص مولکولی است. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که بخشی از این پدیده ناشی از وجود شبکه‌هایی از پروتئین‌ها و مسیرهای سلولی است که اثر جهش‌ها را «بافر» می‌کنند؛ یعنی پیامدهای عملکردی آن‌ها را کاهش داده یا پنهان می‌سازند. این مفهوم می‌تواند توضیح دهد چرا نفوذ ژنتیکی و بیان‌پذیری یک واریانت ژنتیکی در افراد مختلف متفاوت است و چرا پیش‌بینی پیامد بالینی تنها بر اساس ژنوتیپ همیشه دقیق نیست.

در مرکز این شبکه، خانواده پروتئین‌های شوک حرارتی (Heat Shock Proteins; HSPs)، به‌ویژه HSP90، قرار دارد. این پروتئین‌ها به عنوان چپرون‌های مولکولی در حفظ کیفیت پروتئوم، تاخوردگی صحیح پروتئین‌ها و جلوگیری از تجمع پروتئین‌های معیوب نقش کلیدی دارند. داده‌های جدید نشان می‌دهد که عملکرد آن‌ها نه تنها در شرایط استرس، بلکه در شرایط فیزیولوژیک نیز برای پایداری‌سازی پروتئین‌های جهش‌یافته حیاتی است.

از پدیده فنوتیپی تا مکانیسم مولکولی

ریشه مفهومی بافرینگ ژنتیکی به پژوهش‌های کانراد وادینگتون در دهه ۱۹۵۰ بازمی‌گردد. او نشان داد که اعمال استرس حرارتی بر لاروهای *Drosophila melanogaster* می‌تواند منجر به بروز فنوتیپ‌های غیرطبیعی در ساختار بال شود. نکته مهم آن بود که این فنوتیپ‌ها پس از انتخاب و تلاقی گزینشی، در نسل‌های بعد حتی بدون اعمال استرس نیز پدیدار شدند، که نشان‌دهنده وجود تنوع ژنتیکی پنهان در جمعیت بود.

در سال ۱۹۹۸، رادرفورد و لیندکوئیست با استفاده از مدل مگس سرکه نشان دادند که پروتئین HSP90 نقش یک بافر ژنتیکی را ایفا می‌کند. کاهش عملکرد این پروتئین موجب آشکار شدن طیف وسیعی از فنوتیپ‌های نهفته شد. این یافته مفهوم «خازن تکاملی» را مطرح کرد؛ به این معنا که HSP90 می‌تواند تنوع ژنتیکی پنهان را ذخیره کرده و در شرایط خاص آن را آزاد کند.

شبکه چندلایه بافرینگ در سلول

پژوهش‌های بعدی نشان دادند که HSP90 به تنهایی عمل نمی‌کند، بلکه بخشی از یک شبکه گسترده شامل HSP70، سایر چپرون‌ها، و مسیرهای تنظیم پروتئین و کروماتین است. بررسی‌های ژنتیکی در مدل مخمر *Saccharomyces cerevisiae* نشان داده‌اند که حذف برخی ژن‌ها باعث افزایش حساسیت به جهش‌های جدید و آشکار شدن تنوع فنوتیپی می‌شود.

این ژن‌ها بیشتر در دو گروه اصلی قرار دارند:

۱. سیستم‌های کنترل تاخوردگی و کیفیت پروتئین
 ۲. مسیرهای تنظیم ساختار کروماتین و بیان ژن
- با این حال، تعریف دقیق «ژن‌های بافرکننده» همچنان چالش برانگیز است، زیرا اغلب ژن‌ها در شبکه‌ای از تعاملات اپیستاتیک پیچیده قرار دارند و نقش آن‌ها وابسته به زمینه ژنتیکی و محیطی است.

پیامدهای بالینی؛ تفسیر واریانت و نفوذ ژنتیکی

در حوزه تشخیص آزمایشگاهی، یکی از مهم‌ترین پیامدهای این مفهوم، توضیح تفاوت در نفوذ (penetrance) و بیان‌پذیری (expressivity) بیماری‌های ژنتیکی است. ظرفیت بافرینگ سلولی می‌تواند تعیین کند که آیا یک واریانت بیماری‌زا به فنوتیپ بالینی منجر می‌شود یا خیر.

در بررسی روی مسیر ترمیم DNA و ژن‌های خانواده FANC، نشان داده شد که HSP90 قادر است برخی واریانت‌های جهش‌یافته FANCA را تا حدی پایدار کند و عملکرد نسبی آن‌ها را حفظ نماید. در شرایط استرس حرارتی (حدود ۳۹-۴۰ درجه سانتی‌گراد)، این ظرفیت کاهش یافته و آسیب DNA آشکارتر می‌شود.

این یافته‌ها از دیدگاه تشخیص مولکولی اهمیت دارند، زیرا نشان می‌دهند که تفسیر واریانت‌ها باید در بستر شبکه‌های پروتئینی و شرایط سلولی انجام شود و نه صرفاً بر اساس تغییرات توالی DNA.

نقش در سرطان و مقاومت دارویی

بافرینگ نقش دوگانه‌ای در سرطان دارد. از یک سو، HSP90 با

تثبیت پروتئین‌های جهش‌یافته به بقای سلول کمک می‌کند، اما از سوی دیگر، همین مکانیسم موجب تحمل بار بالای جهش و افزایش ناهمگونی توموری می‌شود.

این ناهمگونی یکی از عوامل اصلی ایجاد مقاومت دارویی است. مهار HSP90 در مدل‌های آزمایشگاهی نشان داده است که می‌تواند برخی سلول‌های مقاوم به درمان را مجدداً حساس کند، به ویژه در تومورهای مرتبط با BRCA1.

در میکروارگانیسم‌ها نیز سازوکار مشابهی دیده می‌شود. پروتئین DnaK (همولوگ HSP70) در *Mycobacterium tuberculosis* در تثبیت جهش‌های مقاوم به دارو نقش دارد و مهار آن می‌تواند به عنوان یک راهبرد کمکی برای کنترل مقاومت آنتی‌بیوتیکی مطرح شود.

بافرینگ و تکامل؛ ذخیره‌سازی تنوع ژنتیکی

فراتر از بیماری، بافرینگ می‌تواند نقش مهمی در تکامل داشته باشد. در مخمرهای صنعتی مورد استفاده در فرآیند آبجوسازی، فشار ناشی از اتانول می‌تواند عملکرد HSP90 را مختل کند و در نتیجه انتخاب برای تکثیر ژن‌های مرتبط با متابولیسم قند مالتوز را تسهیل نماید.

این پدیده نشان می‌دهد که تنوع ژنتیکی پنهان می‌تواند در پاسخ به شرایط محیطی آزاد شده و مسیرهای تکاملی جدیدی ایجاد کند. پژوهش‌های در مدل‌های حشره‌ای نیز نشان داده‌اند که اختلال در HSP90 می‌تواند فنوتیپ‌هایی را آشکار کند که در برخی شرایط حتی مزیت انتخابی دارند.

جمع‌بندی

پروتئین‌های شوک حرارتی، به ویژه HSP90، فراتر از نقش کلاسیک خود در پاسخ به استرس عمل می‌کنند. آن‌ها بخشی از شبکه پیچیده‌ای هستند که پایداری پروتئوم، نظاهر بیماری‌های ژنتیکی، مقاومت دارویی و حتی مسیر تکامل را تنظیم می‌کند. از نگاه تشخیص آزمایشگاهی، این یافته‌ها نشان می‌دهد که تفسیر واریانت‌های ژنتیکی نیازمند نگاه شبکه‌ای است. یک جهش ژنتیکی به تنهایی تعیین‌کننده پیامد بالینی نیست، بلکه تعامل آن با سامانه‌های بافرکننده است که در نهایت فنوتیپ را شکل می‌دهد. درک بهتر این شبکه‌ها می‌تواند به بهبود تفسیر ژنتیکی، پیش‌بینی دقیق‌تر خطر بیماری و توسعه رویکردهای درمانی هدفمندتر منجر شود.

منبع:

Borrell B. Key proteins shield us from deadly mutations — and could inspire new drugs. *Nature*. 2026;646(8058):26–29. doi:10.1038/d41586-026-01883-0.