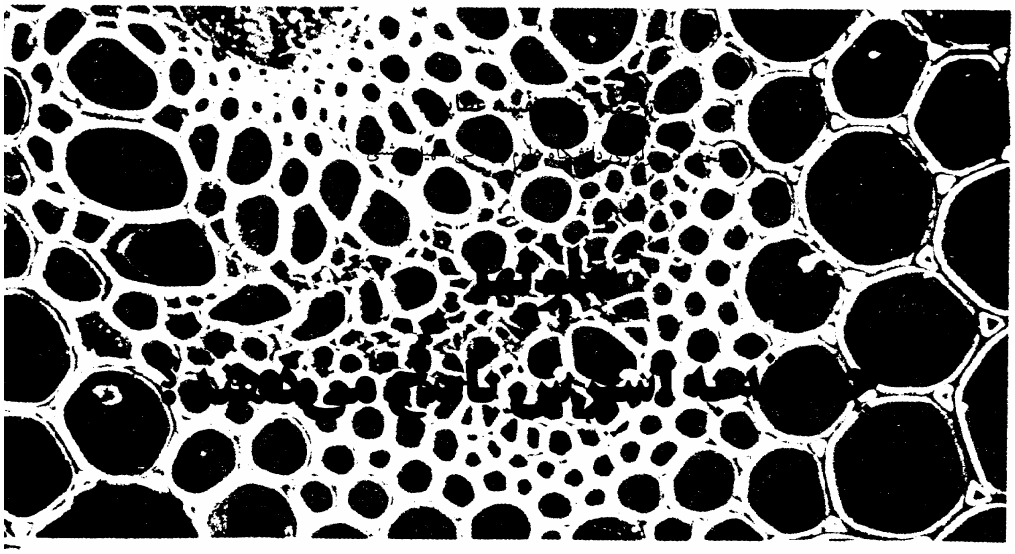
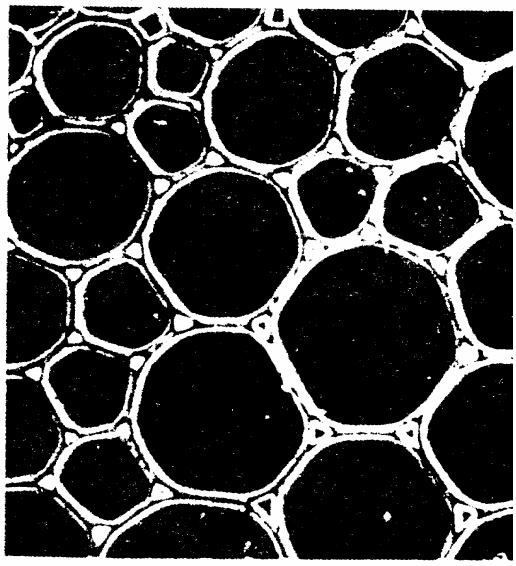


بلافاصله پس از افزایش ناگهانی درجه حرارت، تمامی سلولها ـ از ساده‌ترین باکتری تا تمایز یافته‌ترین نرون ـ تولید دسته ویژه‌ای از ملکولها را افزایش می‌دهند که آنها را از آسیب دور نگه‌می‌دارند. بیولوژیست‌ها حدود ۳۰ سال قبل، پس از مشاهده این پدیده برای اولین بار آن را پاسخ شوک گرما (Heat-Shock response)، نامیده‌اند. مطالعات بعدی مشخص کرد که سلولها در مقابل آسیب‌های دیگر محیطی از جمله فلزات سمی، الکل‌ها و تعدادی از سموم متابولیکی، نیز چنین پاسخهایی را به دنبال دارند. این پدیده در سلولهای آسیب‌دیده که در محیط کشت رشد می‌کنند، در بافتهای بچه‌های تب‌دار و در اعضای مبتلایان حمله‌های قلبی و بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی، رخ می‌دهد. چون محرک‌های مختلفی مکانیسمهای دفاعی یکسانی را در سلول برمی‌انگیزند، امروزه محققین، معمولاً به آن «پاسخ به استرس» و به ملکولهای تولید شده «پروتئین‌های استرس» می‌گویند.

در بررسی ساختمان و عمل پروتئین‌های استرس، بیولوژیست‌ها ملاحظه نموده‌اند که آنها صرفاً ملکولهای دفاعی نیستند. در طول زندگی یک سلول، بسیاری از این پروتئین‌ها در روندهای متابولیک ضروری، از جمله مسیرهایی که تمامی پروتئینهای سلولی دیگر ساخته و سر هم می‌شوند، نیز شرکت می‌کنند. به نظر می‌رسد برخی از پروتئین‌های استرس، فعالیت ملکولهایی که تنظیم رشد و تمایز سلولها را برعهده دارند، هماهنگ می‌نمایند.

شناخت ما از پروتئینهای استرس هنوز کامل نیست. با این وجود محققین در پی یافتن راههای جدیدی برای استفاده مناسب از پروتئینهای استرس برآمده‌اند. هم اکنون اینها توان بالقوه‌ای برای ردیابی آلودگی و آزمایشهای بهتر سم‌شناسی از خود نشان داده‌اند. احتمال و امید استفاده طبی از این پروتئین‌ها در مقابله با عفونت، سرطان و اختلالات ایمونولوژیک دورتر می‌نماید اما در افق کار، به وضوح قابل دیده هستند.



چنین استفاده‌هایی برای محققینی که اولین‌بار پاسخ استرس را کشف نمودند، دور از ذهن بود و همانگونه که غالباً درعلوم اتفاق می‌افتد، به طور اتفاقی نمود پیدا کرد. در اوایل دهه ۱۹۶۰، بیولوژیست‌هایی که در حال مطالعه مبانی ژنتیکی نمو حیوانات بودند، اکثراً توجه خود را معطوف مگس میوه (Drosophila melanogaster) نموده بودند. دروزوفیلا نمونه حیوانی خوبی برای مطالعه بلوغ یک جنین می‌باشد، چراکه خصوصیات ژنتیکی غیرعادی دارد. سلولهای غدد بزاقی این مگس دارای چهار کروموزوم هستند که مقدار طبیعی DNA آنها چندین هزار بار تکثیر شده و تمامی کپی‌ها درکنار هم، به خط شده‌اند. این کروموزمهای به اصطلاح پلی‌تن (Polyten) آنقدر بزرگ هستند که می‌توان از طریق میکروسکپ نوری آنها را دید. در حین هر مرحله از روند رشد، نواحی متمایزی در طول کروموزمهای پلی‌تن بزرگ می‌شوند یا به تعبیری بیرون می‌زنند. هر بیرون‌زدگی در نتیجه تغییر بخصوصی از بیان ژن (gene expression) است.

▣ ظاهراً پروتئین‌های استرس در طول تکامل حفظ شده و یک عمل مشابه و مهم را در تمام ارگانیسم‌ها برعهده دارند.

مشاهد شده است که در غدد بزاقی ایزوله، پس از اینکه در معرض درجه حرارت‌هایی کمی بیشتر از حد مطلوب برای رشد و نمو طبیعی مگس میوه قرار گرفتند، الگوی جدیدی از بیرون‌زدگی کروموزومی ایجاد می‌شود. این الگو یکی دو دقیقه پس از افزایش درجه حرارت ظاهر شد و افزایش اندازه این بیرون زدگیها به مدت ۳۰ تا ۴۰ دقیقه ادامه داشت. در دهۀ بعد، سایر محققین برمبنای این کشفیات پیش رفتند.

در سال ۱۹۷۴، نشان داده شد که این بیرون‌زدگی کروموزومی ناشی از حرارت، با تولید مقادیر زیادی از گروه بخصوصی از پروتئینهای شوک حرارتی (heat shock Proteins) همراه است. این بیرون‌زدگیهای جدید کروموزمی، بیانگر مناطقی از DNA می‌باشند که ملکولهای ویژه RNA پیام بر (mRNA) ساخته می‌شوند، این ملکولهای پیامبر اطلاعات ژنتیکی برای سنتز هر کدام از پروتئین‌های شوک حرارتی را حمل می‌کنند.

تا حدود اواخر دهه ۱۹۷۰، شواهد علمی بیانگر این امر بود که پاسخ شوک حرارتی خصوصیت عمومی همه سلولها است. به دنبال افزایش ناگهانی در درجه حرارت، همه سلولهای باکتریایی، قارچی، گیاهی و حیوانی که در محیط کشت رشد داه شده بودند، پروتئینهایی تولید می‌نمایند که از لحاظ اندازه

شبیه پروتئین‌های شوک حرارتی دروزوفیلا است.

شواهد بدست آمده در چند سال بعد، نقش فعال پروتئین‌های استرس را در دفاع سلولی تأیید نمودند. محققین توانستند ژنهای مسئول سنتز هر یک از پروتئینهای استرس را شناسایی و ایزوله نمایند. موتاسیون در آن ژنها معایب سلولی قابل توجهی را ایجاد می‌نمایند. مثلاً باکتریهای دارای موتاسیون در ژنهای مسئول سنتز چندین پروتئین استرس، معایبی را در سنتز DNA و RNA از خود نشان می‌دهند و همچنین توانایی آنها برای تقسیم سلولی نیز از دست

▣ بعضی از محققین نشان دادند که تزریق پروتئین‌های دناتوره شده به داخل سلولهای زنده، برای ایجاد یک پاسخ استرس کافی می‌باشد.

رفته و قادر به تخریب پروتئین‌ها به طرز صحیح، نمی‌باشند. این‌گونه باکتریهای موتاسیون یافته قادر به رشد در درجه حرارت‌های بالا نمی‌باشند.

بیولوژیست‌های سلولی به زودی دریافتند که همانند باکتریها، پاسخ استرس نقش مهمی در توانمندی سلولهای حیوانی برای تحمل در هنگام قرار گرفتن کوتاه مدت آنها در معرض درجه حرارت‌های بالا، ایفا می‌کنند. اگر به سلولهای حیوانی یک شوک حرارتی مختصر ـ درحدی که برای افزایش سطح پروتئین استرس کافی باشد ـ وارد نمائیم، بهتر می‌توانند شوک دومی را که در غیر این صورت کشنده می‌باشد تحمل نمایند. علاوه‌بر این، این سلولها که توانایی تحمل درجه حرارت‌های بالا را دارند، نسبت به دیگر مواد سمی نیز مقاومترند. محققین اعتقاد دارند که پاسخ استرس سلولها را به گونه‌ای از گزند شرایط نامطلوب مختلف محیطی محافظت می‌کنند.

همین‌طور که دانشمندان سرگرم مشخص کردن و شناسایی ژنهای مسئول سنتز پروتئینهای استرس از ارگانیسم‌های مختلف بودند، دو نتیجه غیر منتظره پدید آمد. اول اینکه بسیاری از ژنهای مسئول سنتز پروتئین‌های استرس، به‌طور قابل توجه در تمام ارگانیسم‌ها مشابه می‌باشند. گزارش داده شد که ژنهای مسئول سنتز پروتئین شوک حرارتی 70(HSP)، که بیشترین پروتئین استرس تولید شده می‌باشد، بیش از ۵۰ درصد در باکتریها، قارچها و دروزوفیلا مشابه است. ظاهراً، پروتئینهای استرس در طول تکامل حفظ شده و یک عمل مشابه و مهم را در تمام ارگانیسم‌ها برعهده دارند.

دومین یافته غیرمنتظره، این بود که بسیاری از پروتئینهای استرس نه تنها در سلولهای آسیب‌دیده، بلکه در سلولهای طبیعی و بدون استرس نیز تولید می‌شوند. در نتیجه، محققین پروتئین‌های استرس را به دو گروه تقسیم نمودند: آنهایی که به طور ساختاری تحت شرایط طبیعی رشد تولید می‌شوند و آنهایی که فقط در سلولهای تحت استرس تولید می‌گردند.

محققین هنوز متحیر بودند که چگونه بسیاری از محرک‌های سمی ظاهراً متفاوت، منجر به تولید گروه یکسانی از پروتئین‌ها می‌شوند. در سال ۱۹۸۰ هایت‌اور پاسخی در این رابطه پیشنهاد کرد. او مشاهده کرد که بسیاری از مواد ایجاد کننده پاسخ استرس، دناتوره کننده‌های پروتئین می‌باشند، یعنی باعث از دست رفتن شکل پروتئین می‌گردند. یک پروتئین، شامل زنجیره‌های طولانی اسید آمینه است که به فرم مخصوصی تا شده‌اند. هر اختلالی در شکل خم شده

پروتئین می‌تواند به از دست رفتن عمل بیولوژیک آن منجر شود.

بنابراین، هایت‌اور پیشنهاد کرد که تجمع پروتئینهایی که در یک سلول دناتوره شده و یا به طور غیرطبیعی تا شده‌اند، عامل آغازگر پاسخ به استرس می‌باشد. پروتئین‌های استرس می‌توانند شناسایی و حذف پروتئین‌های دناتوره را از سلول آسیب دیده تسهیل نمایند. پس از چند سال، محققین دیگر فرضیه هایت‌اور را آزمایش و تأیید کردند. آنها نشان دادند که تزریق پروتئین‌های دناتوره شده به داخل سلولهای

▣ توانایی دستکاری پاسخ‌های استرسی، همچنین در توسعه روشهای جدید برای درمان سرطان مهم می‌باشد.

زنده، برای ایجاد یک پاسخ استرس کافی می‌باشد.

از این مقطع به بعد، آزمایشگاهها شروع به تخلیص و شناسایی خصوصیات بیوشیمیایی پروتئینهای استرس نموده‌اند. 70 (HSP) که بیشترین پروتئین ایجاد شده در اثر شوک حرارتی می‌باشد، محور بیشتر این مطالعات بود. سپس محققین دریافتند که پس از یک شوک حرارتی، قسمت عمده 70(HSP) در داخل یک ساختمان هسته‌ای بنام هستک (Nucleolus) تجمع می‌یابد. هستک ریبوزومها را می‌سازد، که آنها ارگانهای سنتز کننده پروتئین‌ها می‌باشند. 70 (HSP) از این باب جالب توجه می‌باشد که کارهای قبلی نشان داده بودند که پس از شوک حرارتی، سلولها دیگر ریبوزوم نمی‌ساختند.

در واقع، هستک این سلولها مملو از اجزاء ریبوزومی دناتوره می‌شود. بنابراین این 70 (HSP) ممکن است به گونه‌ای پروتئین‌های دناتوره شده داخل سلولی را شناسایی نموده و دوباره به طرزی صحیح و بیولوژیک آنها را به شکل فعال خود تا نموده و بازیابی کند.

در سال ۱۹۸۶، چندین ژن که پروتئین‌های مربوط به 70 (HSP) را بیان می‌کنند، ایزوله شدند. محققین توجه کرده‌اند که یک فرم از 70 (HSP)، مشابه پروتئین متصل شونده به ایمونوگلوبولین (Immunoglobulin binding protein) می‌باشد. سایر محققین نشان داده‌اند که Bip در آماده‌سازی هموگلوبینها یا آنتی‌بادی‌ها مانند دیگر پروتئین‌ها در ترشح دخیل است. همین‌طور که پروتئین‌های تازه سنتز شده تا می‌شوند و به فرم کامل و بالغ خود درمی‌آیند، Bip به آنها متصل می‌گردد. اگر پروتئین‌ها نتوانند به‌طور مناسب تا شوند، به Bip متصل باقیمانده و بتدریج تخریب می‌گردند. علاوه‌بر این تحت شرایطی که پروتئین‌های به‌طور غیرطبیعی تا شده در سلول تجمع می‌یابند، سلول Bip بیشتری سنتز می‌نماید.

در مجموع این مشاهدات نشان داده‌اند که Bip نقش مهمی در هماهنگی رویدادهای اولیه همراه با ترشح پروتئین برعهده دارد که به عنوان یک بازرس مولکولی کنترل کیفی عمل نموده و باعث می‌شود که پروتئین‌های به‌طور مطلوب تا شده وارد مسیر ترشحی خود گردند و پروتئین‌هایی را که نتوانند خوب تا شوند، از مسیر خارج می‌گرداند.

همین‌طور که ژنهای بیشتری از پروتئین‌های شبیه به 70 HSP و Bip کشف شدند، مشخص شد که یک فامیل کاملی از پروتئین‌های مربوط به 70 HSP وجود دارد. همه آنها خصوصیات معینی از جمله میل ترکیبی

زیاد برای آدنوزین‌تری‌فسفات (ATP)، یعنی ملکولی که به عنوان سوخت جهانی داخل سلولی عمل می‌کند، دارند. تمامی این پروتئین‌های مربوط به یکدیگر به جز یک استثناء، در سلولهایی که تحت شرایط طبیعی رشد می‌نمایند موجودند (آنها ساختاری Constitutine هستند)، حتی در سلولهایی که تحت استرس متابولیک قرار می‌گیرند بسیار بیشتر ساخته می‌شوند. به علاوه همگی در بلوغ دیگر پروتئین‌های سلولی، همین‌طور که Bip عمل نمود دخالت می‌نمایند. برای مثال فرمهای سیتوپلاسمی HSP 70 با بسیاری از پروتئین‌های دیگر که توسط ریبوزومها

▣ محققین گمان می‌کنند که افزایش بیان پروتئین‌های استرس، همچنین ممکن است در جهت توانمندی سلولها برای بهبودی پس از آسیب متابولیکی، لازم باشد.

سنتز می‌شوند واکنش می‌نمایند.

در سلولهای طبیعی و بدون استرس، واکنش عضو فامیل Hsp 70 با پروتئینهای نابالغ گذرا بوده و وابسته به ATP می‌باشد. تحت شرایط استرس متابولیک به هر صورت، در حالیکه پروتئین‌های تازه سنتز شده درگیر مشکلات معمول بالغ شدن می‌باشند، این پروتئین‌ها به‌طور ثابت و محکم به یک HSP 70 متصل می‌شوند.

این فکر که اعضای فامیل Hsp 70 در مراحل اولیه بلوغ پروتئینی شرکت می‌جویند، با نتایج برخاسته از مطالعات فامیل متفاوتی از پروتئین‌های استرس قرین می‌باشد. دانشمندان نشان دادند که موتاسیون در ژنهای دو پروتئین استرس وابسته، به نامهای groEl و groEs باعث می‌شوند که باکتریها نتوانند رشد ویروسهای کوچکی را که وابسته به ماشین سلولی میزبان هستند، تأمین کنند. در غیاب groEl و groEs فعال، بسیاری از پروتئین‌های ویروسی نمی‌توانند به طرز صحیحی جمع شوند.

پروتئین‌های مشابه با پروتئین‌های استرسی groEl و groEs باکتریایی، تدریجاً در سلولهای گیاهی سلولهای حیوانی و مخمرها یافت شدند. این پروتئین‌ها که به نامهای Hsp 10 و Hsp 60 معروفند، فقط در میتوکندریها و کلروپلاست‌ها دیده شده‌اند. شواهد اخیر پیشنهاد می‌کند که احتمالاً اشکال بیشتری در دیگر اجزاء داخل سلولی نیز، موجود باشند. براساس مطالعات بیوشیمیایی، Hsp 10 و Hsp 60 برای تا خوردن و جمع شدن پروتئین ضروری می‌باشند. ملکول Hsp 60 شامل دو حلقه ۷ عضوی است که یکی در روی دیگری قرار گرفته است. بنظر می‌رسد این ساختمان بزرگ به عنوان یک «میز کار» عمل می‌نماید که پروتئین‌های تا نخورده روی آن متصل شده و ساختمان سه بعدی نهایی خود را بدست می‌آورند. براین مبنا، فرآیند تا خوردن، تاحد زیادی متغیر بوده و شامل مجموعه‌ای از مراحل اتصال و جداشدن می‌باشد. هر یک از این مراحل نیازمند انرژی است که به وسیله شکستن آنزیمی ATP، در حضور ملکولهای کوچک Hsp 10 فراهم می‌شود. در جریان مراحل چندگانه اتصال و جدا شدن، پروتئین‌ها دچار تغییرات ساختمانی می‌شوند که آن را به یک حالت پایدار و تا خورده به‌طور صحیح درمی‌آورد.

محققین گمان می‌کنند که هر دو فامیل hsp 60 و hsp 70، برای تسهیل بلوغ پروتئین، مشترکاً فعالیت

داشته باشند. وقتی که یک پلی‌پپتید جدید از یک ریبوزوم جدا می‌شود، احتمالاً به یک فرم hsp 70 در سیتوپلاسم یا داخل یک ارگانل متصل می‌شود. ممکن است چنین اتصالی بتواند از تا شدن زنجیر پلی‌پپتیدی در حال رشد، قبل از بلوغ جلوگیری کند. پس از اینکه سنتز پروتئین کامل شد، در حالی که پلی‌پپتید جدید هنوز به hsp 70 همراه خود متصل است، به یک فرم از hsp 60 منتقل می‌شود که روی آن تا خوردن پروتئین و جور شدن آن با دیگر اجزاء پروتئینی آغاز می‌شود.

این مشاهدات تازه راجع به خواص hsp 70 و hsp 60، باعث شده است که دانشمندان مدلهای قبلی تا خوردن پروتئین را دوباره مورد بررسی قرار دهند. مطالعات انجام شده در دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰، نشان داده است که یک پروتئین دناتوره، پس از حذف عامل دناتوره کننده می‌تواند به طور خود بخودی، دوباره تا بخورد. این نتیجه منجر به پیدایش مفهوم جمع شدن خودبخودی پروتئین (Self - assembly) گردید که به این مناسبت آنفینسن (Anfinsen) جایزه نوبل شیمی را در سال ۱۹۷۲ دریافت کرد. برطبق آن مدل، فرآیند تا خوردن، فقط براساس ترتیب قرار گرفتن اسیدهای آمینه در زنجیر پلی‌پپتید انجام می‌شود.

▣ احتمال دارد محققین راههایی برای مهار توانایی یک تومور در ایجاد پاسخ استرس پیدا کرده و بنابراین آن را در مقابل یک درمان ویژه بدون دفاع گردانند.

اسیدهای آمینه هیدروفوب (آنهایی که محلول در آب نیستند)، خود را در داخل ملکول پیچ‌خورده جای می‌دادند، در حالی که اسیدهای آمینه هیدروفیل (آنهایی که محلول در آب هستند)، به سطح پروتئین حرکت می‌کنند تا در تماس با محیط آبی سلول قرار گیرند. بنابراین فرآیند تا خوردن، کلاً براساس قوانین ترمودینامیکی پیش می‌رود.

هنوز اصل جمع شدن خودبخودی پروتئین، به عنوان نیروی اولیه‌ای که پروتئین‌ها را به سمت ساختمان نهایی‌شان سوق می‌دهد، در نظر گرفته می‌شود. امروزه، بسیاری از محققین گمان می‌کنند که تا خوردن پروتئین نیازمند فعالیت اجزاء دیگر سلولی از جمله اعضای خانواده پروتئین‌های استرس hsp 60 و hsp 70 باشد.

براین اساس، دیگر دانشمندان hsp 60، hsp 70 و دیگر پروتئین‌های استرس را به عنوان ملازمان ملکولی (molecular chaperones)، معرفی کردند. گرچه این ملکولها، اطلاعات لازم برای تا خوردن یا جمع شدن پروتئین‌ها را فراهم نمی‌کنند، باعث می‌شوند این فرآیندها با سرعت و دقت بالایی انجام شوند. آنها بوسیله کاهش این احتمال که یک پروتئین در حال بلوغ در یک مسیر نامناسب تا خوردن قرار گیرد، سبب سرعت بخشیدن به پدیده جمع شدن خودبخودی می‌گردند.

با در نظر گرفتن نقش بعضی از پروتئین‌های استرس به عنوان ملازمان ملکولی در سلولهای سالم و بدون استرس، محققین توجه خود را به این مطلب معطوف کرده‌اند که چرا این پروتئین‌ها در هنگام استرس، به میزان بیشتری تولید می‌شوند. یک روزنه به سوی پاسخ این مسئله شرایطی است که تولید پروتئین‌های استرس را افزایش می‌دهد. درجه

حرارت‌های کافی برای فعال کردن پاسخ استرس، ممکن است تدریجاً بعضی از پروتئین‌های داخل سلولی را دناتوره کنند. پروتئین‌های دناتوره شده به وسیله حرارت، مثل پروتئین‌هایی تازه سنتز شده و تا نخورده، می‌توانند به عنوان جایگاهی برای اتصال hsp 70 و hsp 60 محسوب شوند. با گذشت زمان، همانطور که پروتئین‌های دناتوره شده در اثر حرارت با تعداد بیشتری به hsp 70 و hsp 60 متصل می‌شوند، سطح ملازمان ملکولی در دسترس کاهش می‌یابد و توانایی سلول برای تولید پروتئین‌های جدید محدود می‌گردد و سلول بگونه‌ای این کاهش را احساس می‌کند و با افزایش سنتز پروتئین‌های استرس جدید به عنوان ملازمان ملکولی، به آن پاسخ می‌گوید.

محققین گمان می‌کنند که افزایش بیان پروتئین‌های استرس، همچنین ممکن است در جهت توانمندی سلولها برای بهبودی پس از آسیب متابولیکی، لازم باشد. اگر گرما یا دیگر آسیب‌های متابولیکی، به صورت برگشت‌ناپذیر بسیاری از پروتئین‌های سلولی را دناتوره کنند، سلول می‌بایست آنها را جایگزین نمایند. افزایش سطح پروتئین‌های استرس که به عنوان ملازمان ملکولی عمل می‌کنند، سنتز و جمع شدن پروتئین‌های جدید را تسهیل می‌کند. بعلاوه، مقادیر زیاد پروتئین‌های استرس، ممکن است از دناتوره شدن دیگر پروتئین‌های سلول در اثر حرارت جلوگیری کند.

تعمیر و سنتز پروتئین‌ها، بخودی خود، اعمال حیاتی هستند. معهذا، پروتئین‌های استرس همچنین دارای نقش اساسی در تنظیم دیگر سیستم‌های پروتئینی و پاسخ‌های سلولی می‌باشند. یک فامیل دیگر از پروتئین‌های استرس بنام hsp 90، خصوصاً در این رابطه قابل توجه است.

عنایت اولیه به hsp 90، براثر گزارش‌هایی که ارتباط آن را با تعدادی از ویروس‌های مسبب سرطان بیان می‌کرد، تقویت شد. در اواخر دهۀ ۱۹۸۰، بیولوژیست‌های سرطان‌شناس، توجه خود را به صورت قابل ملاحظه‌ای به روی مکانیسم اثر ویروس‌های ویژه در آلوده کردن سلولها و تبدیل آنها به سلولهای بدخیم، متمرکز کردند. درخصوص ویروس روس (Rous) عامل سارکوما، محققین یک ژن ویروسی را یافتند که مسئول پیشرفت ماهیت بدخیم آن بود. آنزیم تولید شده به وسیله ویروس یعنی pp60 src، برروی سایر پروتئین‌ها که احتمالاً مسئول تنظیم رشد سلولی بودند، اثر می‌گذاشت. سه آزمایشگاه به صورت جداگانه گزارش دادند که pp60 src پس از سنتز در سیتوپلاسم، به سرعت به دو ملکول پروتئین پروتئین متصل می‌شود: یکی بنام P50 و دیگری hsp 90.

هنگامی که pp60 sec در سیتوپلاسم و به دو ملازمش متصل است، از نظر آنزیمی غیرفعال می‌باشد. همانگونه که این سه ملکول به سمت غشاء سلولی حرکت می‌کنند، hsp 90 و p50 دور شده و اجازه می‌دهند تا pp60 src به تنهایی در غشاء قرار گرفته و فعال شود. اتصالات مشابهی بین hsp 90 و p 50 و آنزیم‌های مسبب سرطان که توسط چندین ویروس سرطانی دیگر پدید می‌آیند، کشف شده است. وقتی که این آنزیم‌های ویروسی به hsp 90 و p50 متصل هستند، قادر بر عمل بروی اهداف سلولی که لازمه پیشرفت حالت بدخیم است، نمی‌باشند.

بعضی از مطالعات همچنین hsp 90 را به گروه مهم دیگری از ملکولها در سلولهای پستانداران یعنی گیرنده‌های هورمونهای استروئیدی، ربط می‌دهند. هورمونهای استروئیدی واسطه عمل چندین فرآیند

▣ در بررسی ساختمان و عمل پروتئین‌های استرس، بیولوژیست‌ها ملاحظه نموده‌اند که آنها صرفاً ملکولهای دفاعی نیستند.

بیولوژیکی حیاتی در حیوانات می‌باشند. مثلاً استروئیدهای گلوکوکورتیکوئیدی باعث سرکوب التهاب می‌شوند. سایر هورمونهای استروئیدی نقش مهمی در تمایز جنسی و رشد ایفا می‌کنند. وقتی که یک گیرنده استروئیدی با هورمون خاص خود متصل می‌شود، گیرنده قادر به واکنش با DNA بوده و بدینوسیله در فعال کردن یا جلوگیری از بیان ژنهای ویژه مؤثر است.

یک سؤال مهم در این رابطه این است که چگونه گیرنده‌های استروئیدی در داخل سلول غیرفعال نگه‌داشته می‌شوند. پاسخ آن پس از تعیین خصوصیات هر دو فرم فعال و غیرفعال گیرنده پروژسترون، بدست آمد. در غیاب هورمون، گیرنده باچندین پروتئین سلولی متصل می‌گردد که یکی از آنها یعنی hsp 90 آن را در حالت غیرفعال نگه‌می‌دارد. پس از اتصال آن به پروژسترون، گیرنده از hsp 90 جدا شده و یکسری وقایع را پشت سر می‌گذارد که پس از آنها می‌توادن به DNA متصل گردد. بنظر می‌رسد hsp 90 همانند آنزیمهای ویروسی فعالیت بیولوژیکی گیرنده‌های هورمونهای استروئیدی را تنظیم کند.

دانشمندان در پی یافتن کاربردهای عملی پروتئین‌های استرس برآمده‌اند. استفاده این مواد در پزشکی می‌تواند مفید واقع شود. وقتی که فردی از حمله قلبی یا مغزی رنج می‌برد، خون‌رسانی به قلب یا مغز به صورت موقت کاهش یافته است که این حالت ایسکیما نامیده می‌شود. عضو مربوطه در حالت بدون اکسیژن، نمی‌تواند مقدار طبیعی ATP را تأمین کند که در نتیجه فرآیندهای متابولیکی ضروری قابل انجام نخواهند بود. وقتی که جریان خون به حالت اولیه برگردد، بافت ایسمیک به سرعت اکسیژن لازم را دریافت می‌کند که این نیز خود می‌تواند مضر باشد. اغلب اکسیژن‌گیری مجدد و سریع، باعث تولید مولکولهای واکنشی خاصی به نام رادیکالهای آزاد می‌گردد که می‌تواند سبب بروز آسیب‌های بیشتر شوند.

در مطالعات حیوانی، محققین مشاهده کرده‌اند که در قلب و مغز پس از دوره‌های کوتاه مدت ایسکمی و خون‌گیری مجدد، پروتئین‌های استرس تولید شده‌اند. مقدار پاسخ استرس ایجاد شده، به طور مستقیم با شدت نسبی آسیب، ارتباط دارد. براین اساس پزشکان درصدد برآمده‌اند تا استفاده از تغییرات سطح پروتئین‌های استرس را به عنوان شاخص آسیب بافت و ارگان، مورد آزمایش قرار دهند. سلولهایی که مقادیر زیادی از پروتئین‌های استرس را تولید می‌کنند، به نظر می‌رسد در مقایسه با سلولهایی که این توانایی را ندارند، بهتر قادر به تحمل آسیب‌های ایسکمیک باشند. در نتیجه بالا بردن سطح پروتئین‌های استرس، مثلاً از طرق فارماکولوژیک، احتمالاً بافتها و ارگانهای مجروح را بیشتر محافظت می‌کند. چنین راه درمانی ممکن است باعث کاهش آسیب بافتی ناشی از ایسکمی در مدت جراحی گردد و یا در نگهداری ارگانهای ایزوله قابل استفاده در پیوند که اغلب از صدمات ایسکمی و خون‌گیری مجدد آسیب می‌بینند، کمک کند.

یک پیشرفت مهیج، پیرامون نقش پاسخ‌های استرسی در ایمونولوژی و بیماریهای عفونی می‌باشد. سل، مالاریا، جذام، شیستوزومیازیس (Schistomiasis) و دیگر بیماریها که سالانه میلیونها تن را درگیر می‌کنند، ناشی از عفونت بوسیله باکتریها یا میکروارگانیسم‌های انگلی هستند. ایمونولوژیست‌ها دریافته‌اند که پروتئین‌های استرس که به وسیله این ارگانیسم‌ها ساخته می‌شوند، اغلب مهمترین آنتی‌ژن‌ها یا پروتئین‌های هدف هستند که سیستم ایمنی در جهت تشخیص و تخریب مهاجمین استفاده می‌کند. سیستم ایمنی انسان دائماً مراقب فرمهای بیگانه پروتئین‌های استرس می‌باشد. در آزمایشگاه بوسیله تکنیک نو ترکیبی DNA (DNA-Recombinant) پروتئین‌های استرس پاتوژنهای مختلف ساخته می‌شوند که ممکن است دارای توان بالقوه‌ای باشند که واکسن‌ها برای جلوگیری از عفونتهای میکروبی دارند. علاوه‌بر این، پروتئین‌های استرس میکروبی، ایمونوژن بوده و به عنوان کمکی در نظر گرفته می‌شوند. وقتی که آنها با پروتئین‌های ویروسی متصل شوند آنها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را در مقابل عفونت‌های ویروسی افزایش دهند.

ایمونولوژیست‌ها همچنین یک ارتباط احتمالی بین پروتئین‌های استرس و بیماریهای خود ایمنی پیدا کرده‌اند. اکثر بیماریهای خودایمنی وقتی پدید می‌آیند که سیستم ایمنی بر علیه آنتی‌ژنهای بافت‌های سالم، فعال می‌شود. در بعضی از این بیماریها از جمله روماتوئید آرتریت (Rheumatoid arthritis) اسپوندیلیت آنکیلوزان (ankylosing spondylitis) و لوپوس اریتماتوس سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus)، گاهی‌اوقات آنتی‌بادیهایی برعلیه پروتئین‌های استرس خودبیمار، مشاهده شده است. اگر این مشاهدات در تعداد زیادی از بیماران تکرار گردد، می‌تواند در تشخیص و شاید درمان اختلالات خود ایمنی مفید واقع شود.

از آنجا که پروتئین‌های استرس میکروبی، از نظر ساختمانی با پروتئین‌های استرس انسانی بسیار مشابه می‌باشند، سیستم ایمنی دائماً باید اختلافات جزئی بین پروتئین‌های استرس بدن و میکروارگانیسم‌های مهاجم را تشخیص دهد. احتمال اینکه موقعیت پروتئین‌های استرس از ایجاد مقاومت در مقابل ارگانیسم عفونی تا خود ایمنی قرار دارد، یک ایده فریبنده است که با شک و تردید در میان محققین رایج است.

وجود آنتی‌بادی‌ها علیه پروتئین‌های استرس میکروبی می‌تواند در تشخیص مفید باشد. مثلاً باکتری کلامیدیا (Chlamydia trachomatis) سبب پیدایش چند بیماری از جمله تراخم (Trachoma) باشد که احتمالاً عامل عمومی کوری قابل پیشگیری است و بیماریهای التهابی لگن که یک عامل اصلی ناباروری در زنان است. عفونت با کلامیدیا، معمولاً عامل آغازگر تولید آنتی‌بادیها برعلیه آنتی‌ژنهای کلامیدیایی است که بعضی از آنها پروتئین‌های استرس می‌باشند. اغلب پاسخ ایمنی مؤثر بوده و بالاخره عامل بیماریزا حذف می‌گردد. در بعضی از افراد، به ویژه آنهایی که دارای عفونت‌های مزمن یا مکرر کلامیدیایی هستند، پاسخ ایمنی بسیار شدید بوده و باعث ایجاد صدمه و زخم در بافتهای اطراف می‌شود.

محققین نشان داده‌اند که بیشتر از ۳۰٪ زنان دارای بیماریهای التهابی لگن و بیشتر از ۸۰٪ از زنانی که حاملگی خارج از رحم داشته‌اند، به صورت غیرطبیعی دارای مقادیر زیادی آنتی‌بادی علیه پروتئین استرس کلامیدیایی groEl می‌باشند. اندازه گیری آنتی‌بادیهای

علیه پروتئین‌های استرس کلامیدیایی، می‌تواند برای تشخیص زنانی که در خطر ابتلاء به حاملگی خارج از رحم یا ناباروری هستند، مفید باشد.

ارتباط بین پروتئین‌های استرس، پاسخ ایمنی و بیماریهای خود ایمنی، با توجه به کشفیات اخیر، فریبنده‌تر می‌شود. بعضی از اعضاء خانواده پروتئین‌های استرس hsp 70، به طور قابل ملاحظه‌ای از نظر ساختمان و عمل به آنتی‌ژنهای سازگار بافتی (histo-compatibility) شبیه هستند. پروتئین‌های مذکور در مراحل بسیار اولیه پاسخ ایمنی شرکت می‌کنند که این کار را با نشان دادن آنتی‌ژنهای بیگانه به سلولهای سیستم ایمنی انجام می‌دهند.

محققین نمی‌دانند که چگونه یک پروتئین سازگار بافتی می‌تواند به یک سری پپتیدهای متفاوت آنتی‌ژنیک متصل شود. اخیراً محققین با تعیین ساختمان سه بعدی گروه I پروتئین‌های سازگار بافتی، به حل این معما کمک کرده‌اند. آنها یک کیسه یاشیار روی ملکول گروه I ، پیدا کردند که قادر به اتصال به پپتیدهای آنتی‌ژنیک مختلف می‌باشد. به‌طور همزمان روتمان (Rothman) گزارش داد که اعضای خانواده پروتئین‌های استرس hsp 70، نیز قادر به اتصال به پپتیدهای کوچک می‌باشند. این خاصیت hsp 70 با نقش آن در اتصال به بعضی قسمتهای تا نخورده یا زنجیرهای پلی‌پپتیدی تازه ساخته شده، هماهنگی دارد.

مدلهای کامپیوتری نشان داده‌اند که احتمالاً hsp 70 دارای یک محل اتصال پپتید است که با محل اتصال پروتئین‌های سازگار بافتی گروه I، یکسان است. شباهت ظاهری بین دو گروه پروتئین‌ها، فریبنده‌تر می‌باشد زیرا چندین ژن مسئول سنتز hsp 70 در مجاورت بسیار نزدیک ژنهای پروتئین‌های سازگار بافتی، قرار گرفته‌اند. در مجموع، همهٔ این مشاهدات در تأیید این ایده است که پروتئین‌های استرس، اجزاء داخلی سیستم ایمنی هستند.

توانایی دستکاری پاسخهای استرسی، همچنین در توسعه روشهای جدید برای درمان سرطان مهم می‌باشد. تومورها اغلب در مقابل حرارت، حساستر از بافتهای طبیعی هستند. بالا بردن درجه حرارت بافتها برای از بین بردن تومورها، ایده‌ای است که هنوز در مرحله آزمایشگاهی قرار دارد. معهذا، در آزمایشهای اولیه، استفاده از درجه حرارت‌های بالا مستقیماً در محل تومور، به تنهایی یا همراه با تابش یا دیگر درمانهای موسوم، باعث تحلیل انواع خاصی از تومورها شده است. پاسخ استرس، تعهد الزامی پزشک در درمان سرطان نمی‌باشد ـ همچنین ممکن است این یکی از موانع درمان باشد. چون پروتئین‌های استرس در جهت حفاظت بیشتر سلولها نقش دارند، درمانهای ضد سرطان که یک پاسخ استرسی تولید می‌کنند ممکن است باعث مقاومتر شدن تومور به درمانهای بعدی گردند. احتمال دارد محققین راههایی برای مهار توانایی یک تومور در ایجاد پاسخ استرس پیدا کرده و بنابراین آن را در مقابل یک درمان ویژه بدون دفاع گردانند.

دانشمندان همچنین درصدد یافتن نقش بالقوه پاسخ‌های استرس در سم‌شناسی هستند. تغییرات سطح پروتئین‌های استرس، به ویژه آنهایی که فقط در سلولهای آسیب‌دیده تولید می‌شوند، ممکن است در درک سمیت داروها، مواد تزئینی، افزودنیهای غذا و دیگر محصولات مفید باشد. این چنین کاری فقط در مرحله مقدماتی است، اما چندین استراتژی کاربردی، اکنون علائم موفقیت را نشان می‌دهد.

با استفاده از تکنیک نو ترکیبی DNA، محققین

نسلهایی از سلولهای گزارش دهنده استرس در محیط کشت ساخته‌اند که احتمال دارد برای آشکار کردن خطرات بیولوژیک مؤثر باشد. در این چنین سلولهایی، نظم DNA مربوط به کنترل فعالیت ژنهای پروتئین‌های استرس به یک ژن گزارش دهنده متصل می‌شود که مسئول سنتز یک آنزیم مثلاً بتا-گالاکتوزیداز است. وقتی که این سلولها، تحت استرس متابولیکی قرار گرفته و پروتئین‌های استرس بیشتری تولید کنند، آنزیم گزارش‌دهنده را نیز می‌سازند که به آسانی از طرق مختلف قابل شناسایی است. مقدار بتا گالاکتوزیداز تولید شده در یک سلول با اضافه کردن یک سوبسترای شیمیایی قابل اندازه گیری است. اگر آنزیم گزارش‌دهنده وجود داشته باشد، سلول به رنگ آبی درمی‌آید و بین شدت رنگ با غلظت آنزیم در سلول، رابطه مستقیم وجود دارد. با استفاده از این چنین سلولهای گزارش دهنده، محققین به آسانی میزان پاسخ استرس تولید شده به وسیله عوامل شیمیایی یا داروها را تعیین می‌کنند، اگر این چنین روشهایی به صورت معتبر درآید، سرانجام باعث کاهش و یا حتی جایگزینی استفاده از حیوانات در آزمایشات سم‌شناسی می‌شود.

گسترش تکنیک همچنین می‌تواند برای ایجاد آگاهی از خطرات آلوده کننده‌های محیطی که بسیاری از آنها پاسخ‌های استرسی را برمی‌انگیزند مورد استفاده قرار گیرد. سرانجام دانشمندان در پی نمو ارگانیسم‌های Transgenic گزارش دهنده استرس برآمدند. دانشمندان کرمهای Transgenic ایجاد کرده‌اند که در آنها یک ژن گزارش دهنده برای بتا گالاکتوزید از تحت کنترل عامل تحریک کننده یک پروتئین شوک حرارتی است. وقتی که این کرمهای Transgenic در معرض آلوده کننده‌های مختلف قرار گیرند، آنزیم گزارش دهنده را سنتز و به رنگ آبی درمی‌آیند. در حال حاضر آزمایشگاه کندیدو (Candido's Laboratory) درصدد درک این مطلب است که آیا این کروموزومهای گزارش دهنده استرس برای ایجاد آگاهی درخصوص انواع مختلف آلوده کننده‌ها مناسب می‌باشند. سایر محققین با استفاده از یک روش مشابه، یک نسل از مگس‌های میوه Transgenic گزارش دهنده استرس ایجاد کردند. مگس‌های میوه وقتی که در معرض تراتوژن‌ها - عواملی که باعث رشد غیرطبیعی جنین می‌شوند - قرار گیرند، به رنگ آبی درمی‌آیند. این روش به تعدادی از تراتوژنها که عامل ایجاد نقص‌های زمان تولد در انسان هستند، حساس می‌باشد. به نظر می‌رسد نمو دیگر ارگانیسم‌های گزارش دهنده استرس نیز امکان‌پذیر است که این می‌تواند در آزمایشگاههای سم‌شناسی و محیطی مفید باشد.

بیش از ۳۰ سال پیش، پاسخ‌های شوک حرارتی و استرسی فقط به عنوان ملکولهای کمیاب در مگس‌های میوه، مطرح بودند. امروزه آنها قلب یک برنامه تحقیقاتی فعال و حیاتی را تشکیل می‌دهند. مطالعات ساختمان و عمل پروتئین‌های استرس، دیدگاه جدیدی به سوی فرآیندهای ضروری سلولی از جمله راههای بلوغ پروتئین‌ها، گشوده است. دانشمندان همچنین در پی یافتن راهی هستند تا درکشان را از پاسخ‌های استرسی به حل مسائل علمی پزشکی و محیطی تعمیم دهند. من تردید دارم که همه مفاهم این پاسخ‌های قدیمی که به وسیله آنها سلولها با استرس برخورد می‌کنند را بیان کرده باشم.

منبع:

1. *Sci. American May 1993.*