مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

HMG پروتئین‌ها و نقش آن‌ها در ساختار و عملکرد کروماتین

فاطمه آقازاده، سید جلال زرگر*

گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده زیست شناسی، دانشکدگان علوم ، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۱۹

چکیده :

هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش خانواده HMG پروتئین‌ها در ساختار و عملکرد کروماتین می باشد. HMG پروتئین‌ها دسته ای از پروتئین‌های غیرهیستونی کوچک با تحرک بالا هستند که توانایی اتصال به DNA را دارند و از این طریق در فرایندهای مختلف سلولی نظیر تنظیم بیان ژن، تکثیر سلولی و ترمیم شرکت می‌کنند. این دسته از پروتئین‌ها شامل سه ابرخانواده HMGA، HMGN وHMGB می باشند که هر خانواده به زیرگروه‌های مختلفی تقسیم شده و ساختار و عملکرد منحصر به فردی را در سلول ایفا می کنند. نقش این پروتئین‌ها در وقوع سرطان و آپوپتوز، مسیرهای پیام رسانی، تنظیم قند خون و ایمنی نیز اثبات شده است. مطالعه حاضر به روش مروری (کتابخانه ای) با گردآوری و تحلیل مقالات داخلی و خارجی معتبر صورت گرفته است. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد HMG پروتئین‌ها می توانند با تغییر دینامیک کروماتین، سبب افزایش پایداری و انعطاف پذیری آن شوند و از سویی با کاهش فشردگی ساختار، اتصال عوامل رونویسی به آن را تسهیل نمایند. در این مطالعه ابتدا ساختار و عملکرد هر گروه از خانواده HMG پروتئین‌ها به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفته و در ادامه به تاثیرات آن‌ها بر ساختار و عملکرد کروماتین پرداخته شده است. تغییرات پس از ترجمه در پروتئین‌های HMG می تواند تمایل اتصال کروماتین به سایر پروتئین‌ها را تحت تاثیر قرار دهد که در این پژوهش مورد توجه است.

واژه‌های کلیدی: HMG پروتئین‌ها، هیستون‌ها، کروماتین

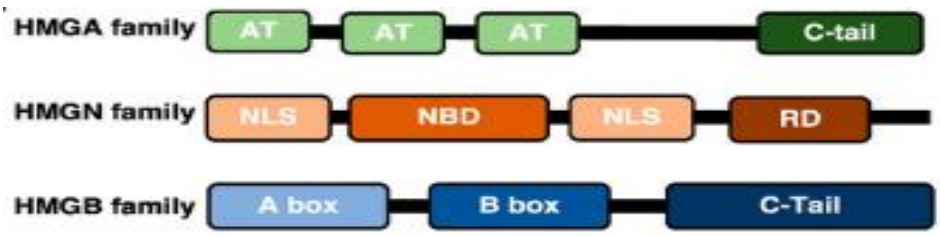
*نویسنده مسئول، پست الکترونیک: zargar@ut.ac.ir

مقدمه

پروتئین‌های HMG دسته ای از پروتئین‌های غیرهیستونی کوچک با تحرک بالا در ژل الکتروفورز هستند که نقش مهمی در تنظیم دینامیک کروماتین، فعالیت‌های رونویسی ژن‌ها و سایر فرآیندهای سلولی دارند. این پروتئین ها اولین بار در ساختار تیموس گوساله مشاهده شدند و غنی از مارپیچ آلفا و فاقد صفحات بتا می باشند. در کل بار الکتریکی آن‌ها مانند هیستون‌ها مثبت در نظر گرفته می‌شود. اگرچه هیستون ها در فاز S ساخته می‌شوند ولی ساخته شدن HMG پروتئین‌ها بسته به نیاز سلول و سیگنال‌ها متغیر است(۲). تغییرات پس از ترجمه پروتئین‌های HMG می‌تواند برهمکنش آن‌ها با DNA و پروتئین-ها را تغییر دهد و در نتیجه بر فعالیت‌های بیولوژیکی آن‌ها تأثیر بگذارد. پروتئین‌های HMG دارای فعالیت رونویسی ذاتی نیستند در حالی که توانایی تحریک و تنظیم رونویسی ژن‌های هدف خود را با تغییر ساختار کروماتین در پروموتر یا تقویت‌کننده‌ها دارند. رونوشت‌های HMG پروتئین در اکثر بافت‌های جنینی شناسایی شده است. اصطلاح "گروه تحرک بالا" در ابتدا برای پروتئین‌های HMG به دلیل خواص

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

حلالیت غیرمعمول، اندازه کوچک و تحرک سریع آن‌ها، نسبت به سایر پروتئین‌های کروماتین، در طول جداسازی الکتروفورز ژل ابداع شد. پروتئین‌های HMG در واقع بسیار متحرک در هسته هستند و آن‌ها را فاکتورهای معماری ژنوم می نامند. این دسته از پروتئین‌ها در طول دوران جنین به وفور بیان می‌شوند، اما در بافت‌های تمایز یافته بالغ کاهش می‌یابند(۱۵). سه ابرخانواده پروتئین‌های HMG شامل HMGA، HMGN و HMGB می باشد. پروتئین HMGA از نواحی AT-hook و یک دم اسیدی تشکیل شده است که از طریق ناحیه AT-hook به شیار کوچک DNA متصل می شود و می تواند سبب تغییر دسترسی DNA به پروتئین‌های درگیر در رونویسی و افزایش انعطاف پذیری کروماتین شود. پروتئین HMGA می‌تواند به پایداری هیستون‌ها و نوکلئوزوم کمک کند و تعامل بین پروموتر و تقویت کننده را بهبود بخشد. همچنین این پروتئین‌ها می توانند با هیستون H1 بر سر اتصال به DNA رقابت داشته باشند و میزان تراکم ساختاری DNA را تغییر دهند(۱). پروتئین‌های HMGN به عنوان دسته دیگری از خانواده HMG پروتئین‌ها، می توانند تعامل خوبی با هیستون‌های مرکزی داشته باشند و سبب بازآرایی برهمکنش‌های دم H3 و H4، کاهش تراکم کروماتین و تسهیل اتصال فاکتورهای رونویسی شوند(۶). پروتئین‌های HMGB دارای نواحی box می‌باشند که از طریق آن‌ها به شیار کوچک DNA متصل شده و به پایداری نوکلئوزوم و حفظ دینامیک کروماتین کمک می‌نمایند. همچنین عملکرد آنزیم هیستون استیل ترانسفراز توسط این دسته از پروتئین‌ها تسهیل می‌شود(۱۷). در سال‌های اخیر، مطالعات گسترده‌ای به بررسی نقش HMG پروتئین‌ها در بازآرایی کروماتین، تعامل با فاکتورهای رونویسی، و تغییرات اپی‌ژنتیکی پرداخته‌اند. تغییرات پس از ترجمه مانند فسفریلاسیون، استیلاسیون و متیلاسیون این پروتئین‌ها، به‌عنوان مکانیسم‌های کلیدی در تنظیم عملکرد آن‌ها شناخته شده‌اند. با توجه به اهمیت روزافزون این خانواده در زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، پژوهش حاضر با هدف تحلیل ساختار، عملکرد و نقش تنظیمی پروتئین‌های HMG در کروماتین، به بررسی جامع منابع علمی معتبر پرداخته است.



شکل ۱- نمایش ساختار HMG پروتئین‌ها

۱- HMGA

پروتئین هایHMGA، با توانایی‌های بازسازی کروماتین خود، در بسیاری از فرآیندها در زیست شناسی و توسعه سلولی نقش دارند. جرم مولکولی پروتئین‌های HMGA، ۱۰ تا ۱۲ کیلو دالتون است و در ساختار آن ها حدود ۱۶۰ اسید آمینه شرکت دارند. از آنجا که آن‌ها قادر به اصلاح ساختار کروموزوم و دسترسی به DNA هستند، انتظار می‌رود اثرات آن‌ها پلیوتروپیک باشد و بنابراین ممکن است بسیاری از شبکه‌های ژنتیکی را درگیر نمایند(۳). پروتئین‌های HMGA به دلیل عملکرد بیوشیمیایی خود به عنوان فاکتورهای معماری کروماتین، در بسیاری از جنبه‌های توسعه و تمایز، از جمله تکثیر، تنظیم و حالت کروماتین نقش دارند. آن‌ها به دلیل توانایی خود در تعامل با

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

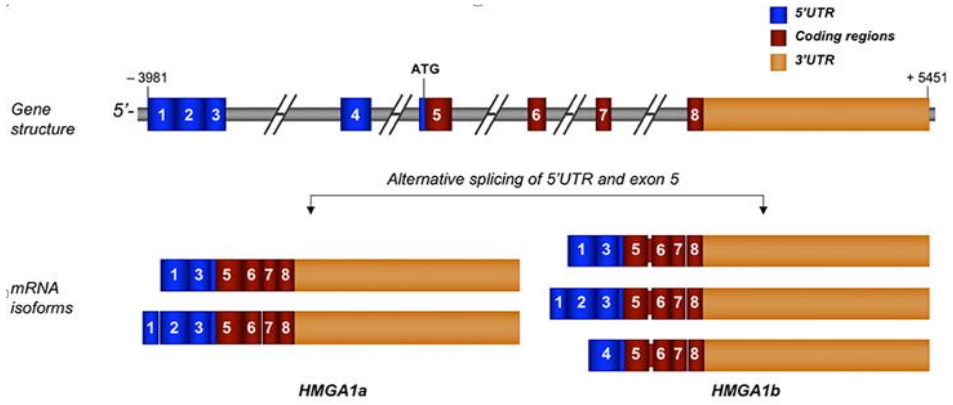
بسیاری از مولکول‌های مختلف در مجموعه‌ای از مسیرهای تنظیمی، به عنوان نوعی «چسب مولکولی» برای عملکردهای هسته‌ای مختلف در نظر گرفته شده‌اند و به بسیاری از جنبه‌های ژنتیکی مرتبط هستند(۴). خانواده پروتئین HMGA شامل HMGA1 و HMGA2 است. پروتئین‌های HMGA با هیستون H1 برای اتصال به DNA پیوند دهنده رقابت می‌کنند و در نتیجه باعث شل شدن ساختار کروماتین می‌شوند که با تکنیک‌های مختلف از جمله بازیابی فلورسانس پس از فوتوبلیچینگ (FRAP[1]) نشان داده می‌شوند. فعالیت پروتئین‌های HMGA نیز با تغییرات پس از ترجمه، مانند فسفوریلاسیون، استیلاسیون، و سایر تغییرات در باقیمانده های خاص تنظیم می‌شود. این تغییرات ممکن است به سیگنال‌های درون سلولی یا خارج سلولی وابسته باشد، به طوری که فعالیت پروتئین‌های HMGA به شدت با تأثیرات داخلی و خارجی مرتبط باشد. این پروتئین‌ها در تنظیم فرآیند کلیدی انتقال اپی تلیال- مزانشیمی (EMT) نیز حائز نقش هستند. به طور مثال افزایش بیان HMGA2 در بسیاری از سرطان‌ها مانند سرطان پستان و کبد با کاهش بیان مارکرهای اپی تلیالی مانند E-cadherin و افزایش مارکرهای مزانشیمی مانند N-cadherin همراه است که سبب شروع فرآیند EMT می‌شود(۲۰).

HMGA1 -۱-۱

شامل دو زیر گروه HMGA1a و HMGA1b می‌باشد. پروتئین‌های HMGA1 تغییرات عمده‌ای را در ساختار DNA ایجاد می‌کنند که منجر به باز شدن کروماتین و تسهیل رونویسی ژن می‌شود. پروتئین‌های HMGA1 به عنوان آنتاگونیست هیستون H1 عمل می‌کنند چرا که هر دو به توالی‌های یکسان از DNA متصل می‌شوند(۳). پروتئین‌های HMGA1 ترجیحاً به شیار کوچک DNA حاوی نواحی غنی از AT متصل می‌شوند. HMGA1a و HMGA1b از نظر عملکرد بسیار همولوگ هستند. این پروتئین می‌تواند با اتصال به نواحی خاص DNA از طریق AT-hook سبب خم کردن DNA، افزایش انعطاف پذیری کروماتین، باز کردن و در دسترس قرار دادن آن برای اتصال به فاکتورهای رونویسی مانند GATA2 و MYC شود. پروتئین HMGA1 می‌تواند در تنظیم بیان ژن به عنوان Activator یا Repressor نقش داشته باشد(۱۹). اتصال آن به DNA از طریق سه دامنه عملکردی موسوم به AT-hook صورت می‌گیرد که هر یک شامل توالی محافظت‌شده‌ای از اسید آمینه ها مانند Pro-Arg-Gly-Arg-Pro هستند. این موتیف‌ها به‌جای شناسایی توالی خاص، ساختار فضایی DNAرا هدف قرار می‌دهند و موجب خمیدگی موضعی در رشته DNA می‌شوند. این خمیدگی، زاویه چرخش و انعطاف‌پذیری DNA را تغییر داده و در نتیجه، کروماتین از حالت فشرده به حالت بازتر تبدیل می‌شود؛ وضعیتی که برای دسترسی فاکتورهای رونویسی و تنظیمی به نواحی پروموتر و Enhancer ژن‌ها ضروری است(۳). پروتئین HMGA1 همچنین با کمپلکس‌های بازآرایی کروماتین نظیر NuRD ، SWI/SNF و آنزیم‌های اپی‌ژنتیکی مانند هیستون داستیلازها و DNA متیلازها تعامل دارد و از این طریق، الگوهای بیان ژن را به‌صورت دینامیک تنظیم می‌کند(۲۳).

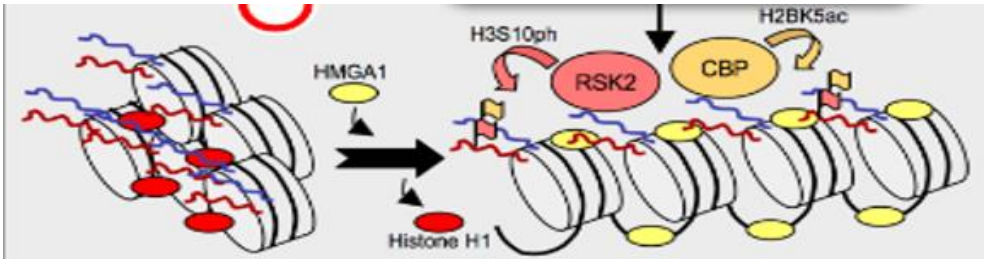
[1] Fluorescence recovery after photobleaching

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319



شکل ۲- نمایش ساختار پروتئین HMGA1

پروتئین HMGA1 و هیستون H1 هر دو برای اتصال به نواحی مشابهی از DNA رقابت می‌کنند. اتصال HMGA1به DNA می‌تواند جایگاه‌های اتصال H1 را اشغال کرده و از اتصال آن جلوگیری کند، درنتیجه ساختار کروماتین را از حالت فشرده به حالت باز تغییر می‌دهد(۴). این رقابت به‌ویژه در ژن‌هایی که نیاز به تنظیم دقیق دارند مانند ژن‌های دخیل در رشد و تمایز سلولی و پاسخ‌های استرسی بسیار مهم است. پروتیئن HMGA1 با جابه‌جایی هیستون H1 ، ساختار کروماتین را بازآرایی کرده و موجب کاهش تراکم آن می‌شود. این تغییر ساختاری نه‌تنها دسترسی‌پذیری DNA را افزایش می‌دهد، بلکه شرایطی مناسب برای تجمع فاکتورهای رونویسی مانند NF-κB، Sp1 و p53 را فراهم می‌سازد(۱۹).



شکل ۳- نمایش رقابت پروتئین های HMG با هیستون H1

۱-۱-۱

- فسفریلاسیون HMGA1 و تاثیر آن بر کروماتین

HMGA1 سوبسترای اکثر پروتئین کینازها است و می‌تواند توسط تیروزین پروتئین کیناز C فسفریله شود. فسفریلاسیون پروتئین HMGA1 توسط cdc2 کیناز باعث تضعیف تمایل اتصال ناحیه N-انتهایی AT با پروموتر و حالت خمش ذاتی آن می‌شود. لذا فسفریلاسیون پروتئین HMGA1 می‌تواند در کاهش رونویسی نقش داشته باشد(۳).

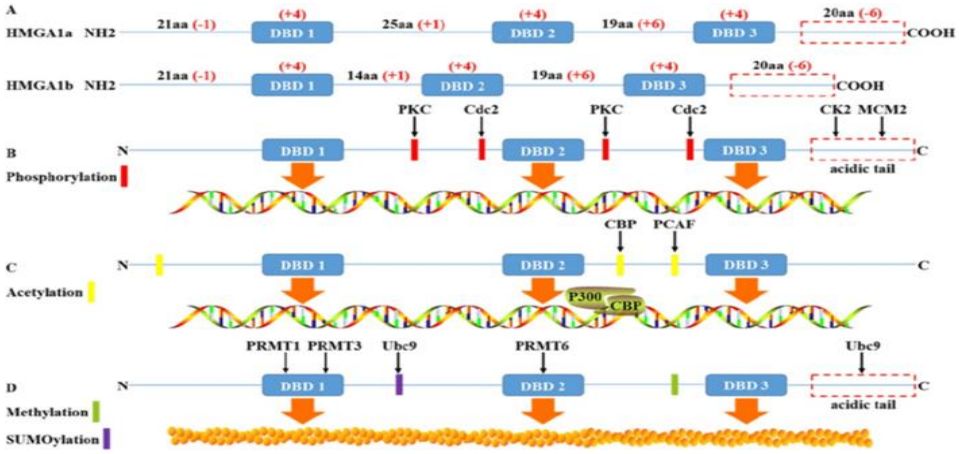
۱-۱-۲- استیلاسیون HMGA1 و تاثیر آن بر کروماتین

ناحیه N-انتهایی اسید آمینه Lys-14 آن استیله می‌شود. استیلاسیون HMGA1 سبب می‌شود تا آنزیم هیستون استیل ترانسفراز برای فعال کردن رونویسی به کار گرفته شود(۳).

۱-۱-۳- متیلاسیون HMGA1 و تاثیر آن بر کروماتین

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

تغییرات اپی ژنتیکی از طریق متیلاسیون HMGA1 ممکن است بیان ژن آن را در سرطان‌های مختلف تنظیم کند. متیلاسیون اسید آمینه آرژینین پروتئین HMGA1a ممکن است با آپوپتوز، تشکیل هتروکروماتین و پیشرفت تومور مرتبط باشد. اگرچه متیلاسیون آرژینین HMGA1 بار کل رزیدوها را تغییر نمی‌دهد لکن ممکن است به میزان قابل توجهی بر اتصال DNA پروتئین تأثیر نگذارد(۳).



شکل ۴- نمایش تغییرات پس از ترجمه بر روی پروتئین HMGA1

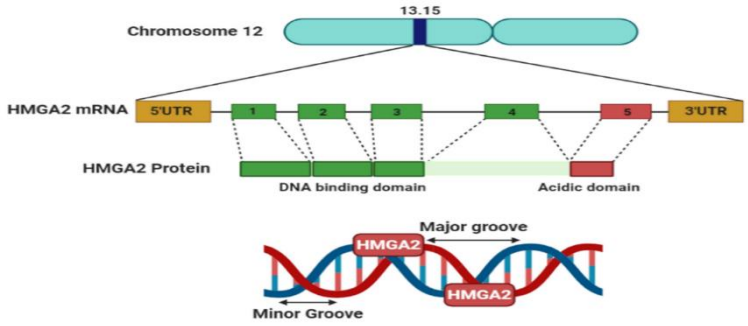
پروتئین HMGA1 در سلول‌های پیر به‌طور گسترده در نواحی خاصی از ژنوم تجمع می‌یابد و موجب جداسازی نواحی فعال و غیرفعال کروماتین می‌شود. این جداسازی فضایی باعث می‌شود ژن‌های مرتبط با التهاب، پاسخ‌های استرسی و پیری سلولی در شبکه‌های سه‌بعدی خاصی قرار گیرند که بیان آن‌ها را هماهنگ می‌کند(۲۳). افزایش بیان HMGA1 در مراحل پیشرفته بیماری نئوپلاستیک مغز استخوان موجب باز شدن نواحی خاصی از کروماتین و فعال‌سازی ژن‌های مرتبط با تکثیر، التهاب و تهاجم سلولی می‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهند می‌توان از HMGA1 به‌عنوان یک هدف بالقوه در درمان‌های اپی‌ژنتیکی برای بیماری نئوپلاستیک مغز استخوان استفاده کرد(۱۲).

HMGA2 -۲-۱

HMGA2 یک پروتئین نسبتا کوچک با جرم مولکولی کمتر از ۱۲ کیلو دالتون می باشد که از تعداد ۱۰۸ اسید آمینه تشکیل شده است. همانند سایر اعضای خانواده این پروتئین، HMGA2 با اتصال به شیار کوچک DNA، در تنظیم فرآیند بیان ژن نقش ایفا می نماید. مکانیسم‌های متعددی برای کنترل دقیق بیان پروتئین HMGA2 در سطوح مختلف رونویسی وجود دارد که از تنظیمات دقیق غلظت برای حفظ هومئوستازی سلولی اطمینان حاصل می‌کند. در طول رشد جنینی، پروتئین HMGA2 به شدت بیان می‌شود اما در بافت های بالغ (به جز بیضه، ریه و کلیه) وجود ندارد. HMGA2 در انواع تومورهای خوش خیم و بدخیم از جمله سرطان سینه، ریه، تخمدان، کلورکتال و پانکراس بیان بالایی دارد(۸). ژن HMGA2 پیچیدگی ساختاری بیشتری را در مقایسه با ژن HMGA1 نشان می‌دهد که به دلیل طول طولانی آن و وجود یک اینترون سوم بزرگ می‌باشد. این اینترون نقش مهمی در بازآرایی ژن HMGA2، به ویژه در تومورهای مزانشیمی خوش خیم دارد. برخی از مطالعات اخیر به طور غیرمستقیم تأیید می‌کند که

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

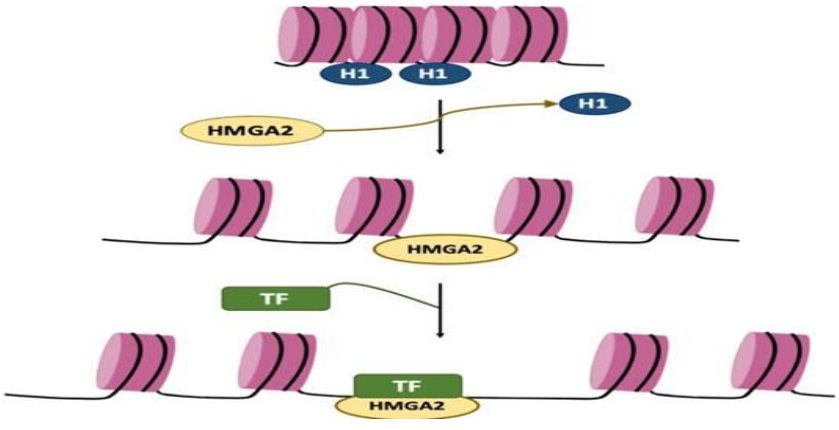
HMGA2 و HMGA1 در کنترل اندازه، وزن و قد در چندین گونه مختلف نقش دارند. ژن HMGA2 حاوی پنج اگزون است که بر روی کروموزوم ۱۲ انسان توزیع شده اند. سه اگزون اول محل اتصال AT را کد می‌کنند، در حالی که اگزون ۴ یک پیوند دهنده پروتئین و اگزون ۵ دم اسیدی را رمزگذاری می‌نماید که در فعال سازی رونویسی نقش ندارد(۲۰). پروتئین HMGA2 بر ساختار و عملکرد کروماتین به طرق مختلف نقش دارد. این پروتئین می‌تواند از طریق ناحیه AT-hook به شیار کوچک نواحی غنی از AT در DNA متصل شود و سبب کاهش فشردگی کروماتین، تسهیل Enhancer-Promoter Interaction، حفاظت از نوکلئوزوم‌ها و تسهیل تشکیل loop در کروماتین شود(۱۵).



شکل ۵- نمایش ساختار پروتئین HMGA2

۱-۲-۱- رقابت HMGA2 با هیستون H1

پروتئین HMGA2 درجه بالایی از انعطاف پذیری را نشان می‌دهد که به ساختار ذاتا بی نظم آن نسبت داده می‌شود، که ویژگی بارز پروتئین‌های HMGA است(۱۰). همچنین به نظر می رسد پروتئین HMGA2 در کاهش محدودیت‌های نوکلئوزومی که مانع تشکیل کمپلکس‌های فاکتور رونویسی DNA می‌شود، نقش داشته باشد. مشاهدات نشان می‌دهد که مکان‌های اتصال HMGA2 در کروماتین شبیه مکان‌های هیستون H1 می‌باشد. بنابراین HMGA2 برای اتصال به DNA با هیستون H1 رقابت می‌کند و در نتیجه کاهش فشردگی کروماتین را کاتالیز کرده و بیان ژن هدف را تسهیل می نماید(۸).

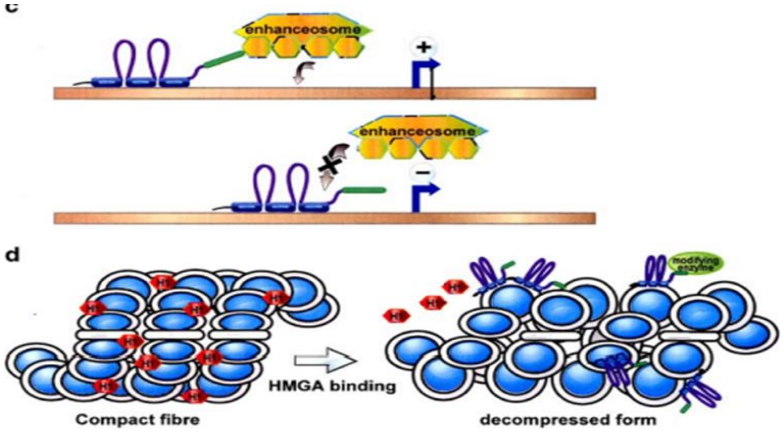


شکل ۶- نمایش رقابت پروتئین HMGA2 با هیستون H1

۲-۲-۱- تعامل پروتئین HMGA2 با کروماتین

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

پروتئین HMGA2 با اتصال به نواحی خاصی از DNA ، موجب خمیدگی و بازآرایی ساختار کروماتین می‌شود. این تغییرات باعث کاهش تراکم کروماتین و افزایش دسترسی فاکتورهای رونویسی به ژن‌ها می‌گردد. پروتئین HMGA2 با ایجاد خمیدگی در DNA، بستری مناسب برای تجمع فاکتورهای تنظیمی و کمپلکس‌های رونویسی فراهم می‌کند. این ویژگی در تنظیم ژن‌های دخیل در رشد جنینی، تمایز سلولی و سرطان بسیار حیاتی است(۱۰). پروتیئن HMGA2 تحت تأثیر فسفریلاسیون، استیلاسیون و یوبی کوئیتیناسیون قرار می‌گیرد. فسفریلاسیون در نواحی AT-hook می‌تواند تمایل اتصال HMGA2 به DNA را کاهش دهد زیرا بار منفی گروه های فسفات با بار منفی DNA ایجاد دافعه الکترواستاتیکی می‌کند. این تغییر باعث کاهش پایداری اتصال HMGA2 به شیار کوچک DNA و در نتیجه تنظیم دینامیک باز و بسته شدن کروماتین در پاسخ به شرایط فیزیولوژیک یا استرس سلولی می‌شود. استیلاسیون ناحیه C انتهایی نیز می‌تواند بر پایداری پروتئین و تعاملات آن با سایر اجزای کروماتین تأثیر بگذارد. همچنین می‌تواند پایداری پروتئین، تمایل به تجمع در نواحی خاص کروماتین، تعامل با هیستون‌ها و فاکتورهای رونویسی را تحت تأثیر قرار دهد. استیلاسیون ممکن است HMGA2 را در برابر تخریب پروتئینی محافظت نموده و نیمه‌عمر آن را افزایش دهد. یوبی کوئیتیناسیون نیز یکی دیگر از PTMهای کلیدی HMGA2 است که معمولاً در شرایطی رخ می‌دهد که سلول نیاز به حذف یا کاهش سطح HMGA2 دارد. اتصال زنجیره‌های یوبی کوئیتین به لیزین‌های خاص در ساختار HMGA2 موجب شناسایی آن توسط پروتئازوم و تخریب هدفمند پروتئین می‌شود. این مکانیسم در تنظیم سطح HMGA2در سلول‌های تمایزیافته یا در پاسخ به سیگنال‌های ضدتوموری اهمیت دارد(۱۰). microRNA هایی مانند let-7 به‌طور مستقیم بیان HMGA2 را سرکوب می‌کنند که این مکانیسم در تنظیم تمایز سلولی و جلوگیری از تومورزایی اهمیت دارد. این پروتئین با کاهش فشردگی ساختار کروماتین در نواحی ژن‌های مرتبط با EMT و مهاجرت سلولی، موجب فعال‌سازی مسیرهای تومورزایی می‌شود. در سطح پروتئینی، HMGA2 با مجموعه‌ای از فاکتورهای رونویسی مانند Oct4، Sox2 و Nanog تعامل دارد که این تعاملات در حفظ سلول‌های بنیادی نقش دارند(۲۱). اگرچه در شرایط خاصی HMGA2 در سلول‌های پیش‌ساز عصبی می‌تواند سبب تراکم موضعی کروماتین شود. این تراکم از طریق تعامل مستقیم HMGA2 با DNA و هیستون‌های مرکزی به‌ویژه H3 صورت می‌گیرد و موجب سرکوب ژن‌های مرتبط با مسیرهای غیرعصبی می‌شود. در نتیجه، سلول‌ها به‌سمت تمایز عصبی هدایت می‌شوند(۱۰)



شکل ۷- نمایش تاثیر پروتئین HMGA2 بر ساختار کروماتین

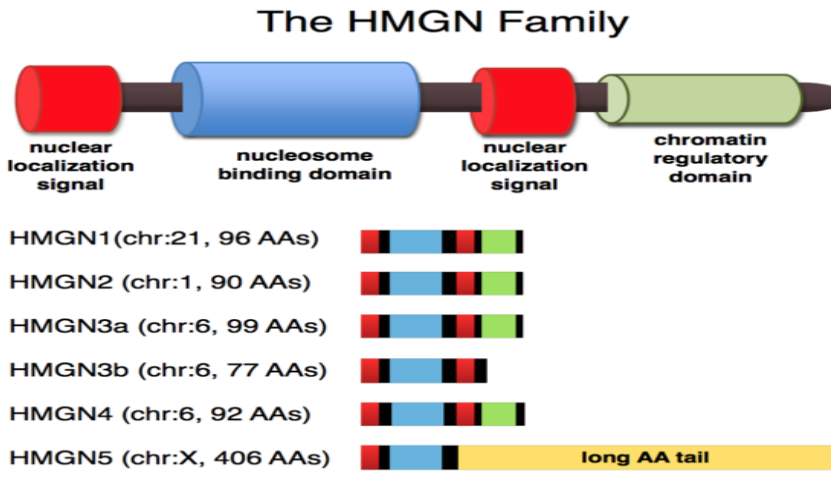
مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

۲- HMGN

خانواده پروتئین HMGN از پنج عضو تشکیل شده است: HMGN1، HMGN2، HMGN3، HMGN4 و HMGN5. اعضای اصلی، HMGN1 و HMGN2، در هسته تمام سلول‌های پستانداران و اکثر مهره داران وجود دارند(۶). سه حوزه عملکردی اصلی در پروتئین‌های HMGN وجود دارد: یک ناحیه اتصال به نوکلئوزوم (NBD)، یک سیگنال هسته‌ای دوبخشی (NLS) و یک ناحیه باز شدن کروماتین(CHUD). ناحیه NBD یک ناحیه بسیار حفاظت شده و مثبت است. پروتئین‌های HMGN مستقیماً با نوکلئوزوم‌ها مرتبط هستند و در شروع رونویسی شرکت می‌کنند، اگرچه بخشی از مجموعه رونویسی نیستند. در حالت کلی مکانیسمی که توسط آن HMGN1 و HMGN2 معماری کروماتین را تغییر می‌دهند، نامشخص است. این پروتئین‌ها حاوی یک دم اتصال نوکلئوزومی حفظ شده، یک سیگنال موضعی هسته‌ای و یک دم تنظیمی C انتهایی هستند(۷). ژن‌های کدکننده برای HMGN1,2,3,5 دارای یک سازمان اینترون اگزون بسیار مشابه است و این احتمال را افزایش می‌دهد که آن‌ها از یک جد مشترک منشا گرفته اند(۶). ژن کدکننده برای HMGN4 محصول یک ترانسپوزون رتروویروسی است و به نظر می‌رسد که محدود به پستانداران است. هر دو ژنوم انسان و موش حاوی چندین رتروسودوژن HMGN1 و HMGN2 هستند که در سرتاسر ژنوم آن‌ها پراکنده شده‌اند. با این حال، تا به امروز، تنها HMGN4 به عنوان یک رتروسودوژن کد کننده پروتئین شناسایی شده است. HMGN ها در جنین زایی نقش دارند و بر تمایز سلول‌های عصبی، چشمی، تولید مثلی و پانکراس تأثیر می‌گذارند. علاوه بر این، چندین مطالعه نشان داده است که این پروتئین‌ها در فرآیندهای ترمیم DNA نقش دارند و تخریب آن‌ها می‌تواند منجر به سرطان، اختلالات عصبی و تغییر عملکرد سیستم ایمنی شود. احتمالا HMGN ها با تعدیل فرآیندهای اپی ژنتیکی که بر بیان ژن خاص نوع سلولی تأثیر می‌گذارند، بر فنوتیپ سلولی تأثیر می‌گذارند. مطالعات دقیق روی جنین‌های مهره داران در حال رشد نشان می‌دهد که سطح بیان پروتئین های HMGN به شدت به تمایز سلولی مرتبط است. به عنوان مثال، در طول جنین زایی موش، سطح بیان دو نوع پروتئین اصلی، HMGN1 و HMGN2 در تمام بافت ها بالا است اما به تدریج کاهش می یابد(۱۳). افزایش سطوح HMGN1 یا HMGN2 تحرک H1 را در سلول‌های زنده افزایش می‌دهد. بنابراین، HMGN ها ممکن است برهمکنش های H1 و تثبیت ساختار کروماتین را از طریق مکانیسمی غیر از جابجایی H1 از محل‌های اتصال نوکلئوزوم متعارف، تغییر دهند. HMGN5 از طریق دم C انتهایی خود با بار مثبت هیستون H5 میانکنش برقرار می‌کند و تراکم کروماتین را در سلول‌ها تغییر می‌دهد(۵). HMGN1 دارای حداقل اثرات روی ساختار و تاخوردگی وابسته به نمک آرایه‌های نوکلئوزومی فاقد هیستون‌های پیوند دهنده است. علاوه بر این، در حالی که HMGN1 تاخوردگی وابسته به H1 را تغییر نمی‌دهد، ولی ممکن است برای اتصال به نوکلئوزوم ها با H1 رقابت کنند(۱۴). HMGN1 و HMGN2 باعث ایجاد بازآرایی برهمکنش‌های دم H3 و H4 می‌شوند که در درجه اول برهمکنش‌های دم هیستون هسته با DNA پیوند دهنده و در درجه دوم با مناطق DNA نزدیک‌ترین به دوتایی نوکلئوزومی را مختل می‌کنند. پروتئین HMGN نقش زیادی در ساختار و عملکرد کروماتین دارد و می تواند به مناطق تنظیمی خاص سلول مثل پروموتر ها و مناطق حساس به DNAse ها متصل شود(۳). پروتئین HMGN5 به تمام نوکلئوزوم‌های کروماتین متصل می‌شود و از طریق دم C انتهایی خود با بار مثبت هیستون H5 میانکنش

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

برقرار کرده و تراکم کروماتین را در سلول‌ها تغییر می‌دهد. HMGN1 و HMGN2 نیز باعث ایجاد بازآرایی برهمکنش‌های دم H3 و H4 می‌شوند. این دو پروتئین به نوکلئوزوم‌ها متصل شده و کمپلکس‌های همودایمر تشکیل می‌دهند(۶). تغییرات پس از ترجمه (PTMs) نقش بسیار مهمی در تنظیم عملکرد پروتئین‌های HMGN دارند. فسفریلاسیون، به‌ویژه در ناحیه C انتهایی، موجب کاهش تمایل اتصال HMGN به نوکلئوزوم می‌شود و در نتیجه، پویایی آن در سطح کروماتین افزایش می‌یابد. این تغییرات معمولاً توسط کینازهایی مانند پروتئین کیناز C وکازئین کیناز II انجام می‌شوند و در پاسخ به سیگنال‌های محیطی یا استرس سلولی فعال می‌گردند. فسفریلاسیون همچنین می‌تواند موجب جابه‌جایی HMGNاز نواحی فعال ژنی به نواحی غیر فعال شود و در تنظیم رونویسی نقش ایفا کند. علاوه بر فسفریلاسیون، استیلاسیون و یوبی کوئیتیناسیون نیز در تنظیم پایداری و نیمه‌عمر HMGN نقش دارند. هرچند مطالعات در این زمینه هنوز در حال توسعه‌اند(۱۳). از نظر موقعیت سلولی، پروتئین HMGN در فاز اینترفاز به‌طور گسترده در نواحی فعال ژنی حضور دارد و با نوکلئوزوم‌های درگیر در رونویسی تعامل می‌کند. در فاز متافاز، با وجود تراکم شدید کروماتین، HMGN همچنان به کروموزوم‌های متافازی متصل باقی می‌ماند اما الگوی اتصال آن تغییر می‌کند و بیشتر به نواحی خاصی محدود می‌شود. این حضور پایدار در مراحل مختلف چرخه سلولی نشان‌دهنده نقش HMGN در حفظ حافظه اپی‌ژنتیکی و آمادگی کروماتین برای بازسازی پس از تقسیم سلولی است(۷).

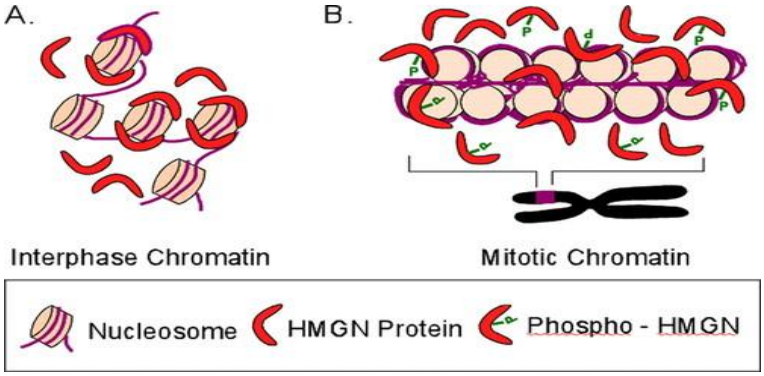


شکل ۸- نمایش ساختار پروتئین های HMGN

در اینترفاز، زمانی که سلول در حال انجام فعالیت‌های متابولیکی و رونویسی فعال است، کروماتین در حالت نسبتا باز قرار دارد. در این مرحله، پروتئین‌های HMGNبه نواحی فعال ژنی متصل شده و با کاهش تراکم کروماتین، موجب افزایش دسترسی فاکتورهای رونویسی به DNA می‌شوند. نقش HMGN در اینترفاز، عمدتا تسهیل رونویسی، حفظ پایداری ساختار نوکلئوزومی و تنظیم دقیق بیان ژن‌های عملکردی است. در مقابل، در فاز متافاز که کروموزوم‌ها برای تقسیم سلولی متراکم و سازمان‌یافته می‌شوند، ساختار کروماتین به‌شدت فشرده است و فعالیت‌های رونویسی تقریبا متوقف می‌شود. با وجود این تراکم بالا، پروتئین‌های HMGN همچنان به کروموزوم‌های متافازی متصل باقی می‌مانند اما الگوی اتصال آن‌ها تغییر می‌کند. در این مرحله، HMGN به صورت فسفریله به نواحی خاصی از کروموزوم‌ها محدود می‌شود و نقش آن‌ها در حفظ پایداری ساختار کروموزومی و آمادگی برای بازسازی کروماتین پس از

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

تقسیم سلولی برجسته‌تر است. برخلاف اینترفاز، در متافاز HMGN با فاکتورهای رونویسی تعامل ندارد بلکه بیشتر با پروتئین‌های ساختاری و تنظیمی کروموزوم درگیر است(۶).



شکل ۹- نمایش اتصال پروتئین HMGN در اینترفاز و متافاز به کروماتین

۳- HMGB

پنجاه سال پس از کشف اولیه HMGA در سال ۱۹۷۳ به عنوان یک پروتئین ساختاری کروماتین، HMGB اکنون به عنوان تنظیم کننده فرآیندهای بیولوژیکی متنوع بسته به مکان یابی درون سلولی یا خارج سلولی آن شناخته شده است. در خانواده HMGB چهار عضو وجود دارد: HMGB1، HMGB2، HMGB3 و HMGB4. این پروتئین-ها با دم هایشان مشخص می‌شوند که به روشی خاص به DNA متصل می‌شوند. جرم مولکولی پروتئین‌های HMGB ۲۳-۳۰ کیلودالتون است و از حدود ۲۰۰ اسید آمینه تشکیل شده‌اند(۱۸). در هسته، پروتئین-های HMGB بسیار فراوان و در همه جا بیان می-شوند. داده‌های تجربی نشان داده‌اند که همه اعضای خانواده HMGB انکوژن هستند و سرکوب بیان فردی آن‌ها، با استفاده از رویکرد کاهش RNA، به وضوح اثرات ضدتوموری مشخصی را نشان می‌دهد. برخی از پروتئین‌های HMGB با عملکردهای هسته‌ای، خارج هسته‌ای و خارج سلولی در طول التهاب، تمایز سلولی، مهاجرت سلولی و متاستاز تومور مرتبط بوده‌اند. شواهد تجربی مشارکت پروتئین‌های HMGB1 و HMGB2 انسانی در پرتوانی سلول‌های بنیادی جنینی انسان (hESCs) و نقش آن‌ها در سلول‌های نورواکتودرمال (hNECs) را نشان می‌دهند(۲۲). انتشارات اخیر در مورد پروتئین‌هایHMGB نشان می‌دهد که این پروتئین‌ها به دلیل مشارکت در فرآیندهای سلولی که برای نوع بشر از اهمیت بالایی برخوردار هستند و به لحاظ کنترل اپی ژنتیکی بیان ژن، پیری، بیماری یا درمان‌های سلولی بازسازی‌کننده به کانون توجه تبدیل شده‌اند. یک زمینه تحقیقاتی جالب در مورد پروتئین‌های HMGB، عملکرد آن‌ها در جایگزینی هیستون‌ها در شرایط خاص است. در کروماتین یوکاریوتی، هیستون H1 با DNA پیوند دهنده در ذره هسته نوکلئوزوم برای تثبیت ساختار کروماتین و بهبود توانایی عوامل تنظیمی خاص برای دسترسی به اهداف نهایی خود، مرتبط می‌شود(۱۴). بر اساس مطالعات ساختاری، دو زیرخانواده وسیع پروتئین های حاوی HMGB وجود دارد. یک کلاس شامل آن‌هایی است که به DNA هایی متصل می شوند که دارای دو یا چند ناحیه HMG-box مرتب شده پشت سر هم هستند. مانند پروتئین‌های Hmgb1-4 و Ubf پستانداران، Hmgd از مگس سرکه، یا Nhp6a و Nhp6b از ساکارومایسس سرویزیه که نقش آن‌ها به اصلاح کروماتین مربوط می-شود و در بسیاری از عملکردهای مختلف مانند فعال

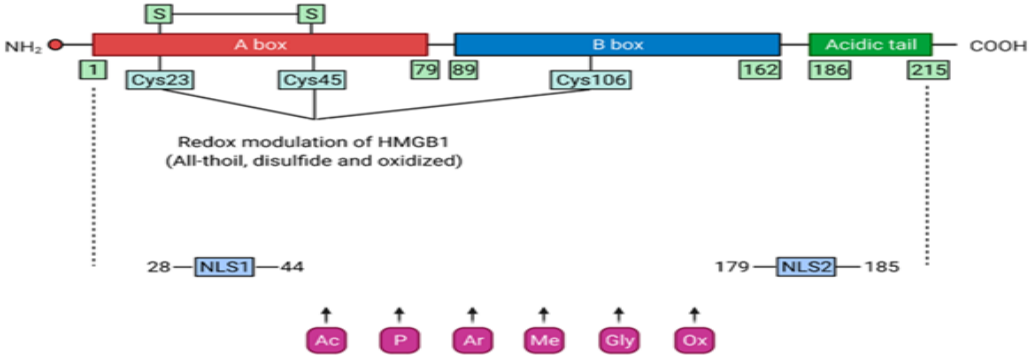
مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

سازی مشترک یا خاموش کردن رونویسی شرکت می-کنند(۱۷). دسته دوم با شناسایی یک توالی DNA خاص، به آن متصل می‌شوند که عموما به عنوان فاکتورهای رونویسی عمل می‌کنند و فقط در چند نوع سلول بیان می شوند(۹). پروتئین‌های HMGB ممکن است نقش‌های متنوعی در کنترل اپی ژنتیک ایفا کنند زیرا تعامل آن‌ها با کروماتین بر سطح تغییرات هیستون تأثیر می‌گذارد. تفاوت‌های ذکر شده در ساختار، بیان و عملکرد HMGB1 و HMGB2 ممکن است مبنایی برای درک نقش متمایز آن‌ها در تعدیل آپوپتوز، تمایز و فعالیت تلومراز و همچنین تفاوت در اثربخشی داروی ضد سرطان فراهم کند. در گیاهان، پروتئین‌های HMGB به تنظیم رونویسی از طریق تعامل عملکردی با برخی عوامل رونویسی مانند Dof2 کمک می‌کنند(۱۸). HMGB1 و HMGB2 پروتئین‌هایی در نظر گرفته می‌شوند که اتصال فاکتورهای رونویسی را از طریق ایجاد تماس‌های موقتی پروتئین/پروتئین با این عوامل تقویت می‌کنند. این دو از نظر خواص اتصال به DNA مشابه هستند. با این حال، پروتئین‌های متصل به آن‌ها به طور قابل توجهی متفاوت است(۲۲).

HMGB1 -۱-۳

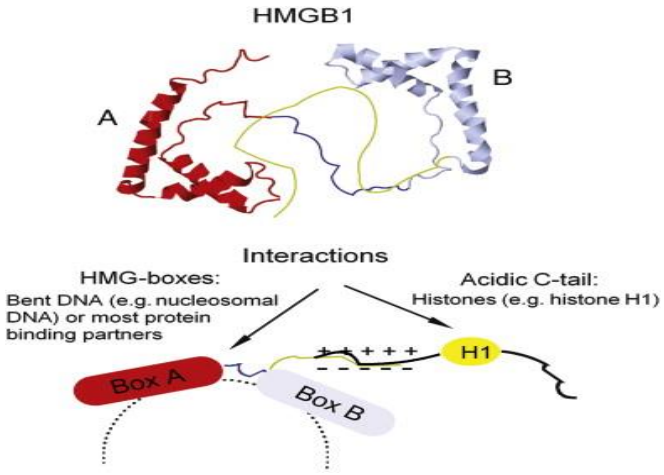
به طور متوسط در هر ۱۰ تا ۱۵ نوکلئوزوم یک مولکول HMGB1 وجود دارد. دم C انتهایی HMGB1 می‌تواند به هیستون H1 متصل شود و جابجایی هیستون H1 را تسهیل نماید. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که HMGB1 با دم N انتهایی هیستون H3 تعامل دارد که می‌تواند موجب تسهیل اتصال آن به کروماتین شود. داده‌ها نشان می‌دهد که HMGB1 اتصال p53 و گیرنده استروژن را نیز در میان سایر عوامل رونویسی تسهیل می‌نماید(۹). در داخل سیتوپلاسم، HMGB1 در القای اتوفاژی، کنترل کیفیت میتوکندری و ترمیم DNA میتوکندری نقش دارد. به طور کلی در داخل سلول، HMGB1 هسته‌ای ساختار و عملکرد کروموزوم‌ها را تنظیم می‌کند، در حالی که HMGB1 سیتوپلاسمی اتوفاژی را القا می‌کند و واسطه التهاب، ایمنی و پاسخ متابولیک است. ترشح HMGB1 توسط لیزوزوم‌های ترشحی انجام می‌شود که می‌تواند توسط انواع سیتوکین‌ها، مسیرهای پیام رسانی و برهمکنش‌های سلول-سلول تحریک شود(۱۸). پروتئین HMGB1 سبب تسهیل انعطاف پذیری کروماتین شده و به عملکرد آنزیم هیستون استیل ترانسفراز و پایداری نوکلئوزوم کمک می‌کند. همچنین با دم N انتهایی هیستون H3 تعامل دارد(۱۱). پروتئین HMGB1 به‌طور غیراختصاصی به توالی‌های خمیده یا خاصی از DNAمتصل می‌شود و با ایجاد تغییر در ساختار فضاییDNA ، انعطاف‌پذیری آن را افزایش می‌دهد. این ویژگی موجب تسهیل اتصال فاکتورهای رونویسی، تنظیم‌کننده‌ها و کمپلکس‌های ترمیم DNA به کروماتین می‌شود. برخلاف هیستون‌ها که موجب فشردگی کروماتین می‌شوند، HMGB1 با باز کردن ساختار کروماتین، آن را به حالت فعال‌تر و قابل‌دسترس‌تر تبدیل می‌کند(۲۲).

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319



شکل ۱۰- ساختار پروتئین HMGB1

تغییرات پس از ترجمه (PTMs) در HMGB1 نقش حیاتی در تعیین عملکرد و موقعیت سلولی آن دارد. یکی از مهم‌ترین PTM ها، استیلاسیون لیزین‌ها در ناحیه C انتهایی است که موجب کاهش تمایل HMGB1به اتصال به کروماتین و تسهیل خروج آن از هسته به سیتوپلاسم می‌شود. این فرآیند در شرایط استرس یا آسیب سلولی فعال می‌شود و HMGB1 را به یک مولکول سیگنال‌دهنده خارج‌سلولی تبدیل می‌کند. فسفریلاسیون نیز در نواحی خاصی از BoxA و Linker Region رخ می‌دهد و می‌تواند تمایل اتصال به DNA را کاهش داده یا مسیرهای ترمیمی را فعال کند. اکسیداسیون سیستئین‌ها در HMGB1 نیز نقش مهمی در تمایز بین حالت‌های فعال و غیرفعال HMGB1 در پاسخ‌های التهابی دارد(۹).



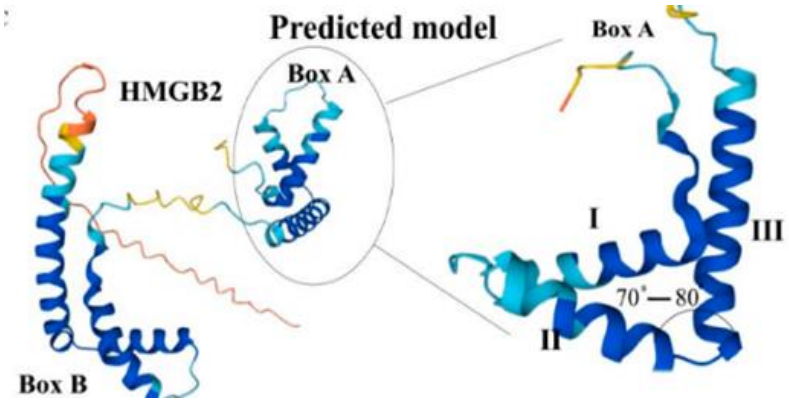
شکل ۱۱- نمایش تعامل پروتئین HMGB1 با کروماتین و هیستون ها

HMGB2 -۲-۳

پروتئین‌های HMGB2 انسان از ۲۰۹ اسید آمینه تشکیل شده است. ساختار اولیه پروتئین HMGB2 با حفاظت بین گونه‌ای بالا در بین پستانداران مشخص می شود. توالی اسید آمینه پروتئین‌های HMGB2 موجودات مورد مطالعه تقریباً یکسان است. پروتئین HMGB2 سبب حفظ دینامیک و پایداری کروماتین، تسهیل اتصال فاکتور-های رونویسی به پروموتر، تسهیل لغزش و جابه‌جایی نوکلئوزوم، بهبود عملکرد هیستون استیل ترانسفراز و تسهیل ایجاد loop در DNA می‌شود(۱۶). تغییرات پس از ترجمه (PTMs) در پروتئین HMGB2 نقش حیاتی در تنظیم عملکرد آن دارند. فسفریلاسیون در نواحی Linker و Box B می‌تواند تمایل اتصال HMGB2به DNA را کاهش دهد و موجب تنظیم

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

موقعیت آن در هسته شود. استیلاسیون لیزین‌ها در ناحیه C انتهایی نیز می‌تواند موجب کاهش اتصال به کروماتین و تسهیل انتقال پروتئین به سیتوپلاسم شود. این تغییرات معمولا در پاسخ به سیگنال‌های رشدی، استرس سلولی یا آسیب DNA فعال می‌شوند. همچنین اکسیداسیون سیستئین‌های خاص در HMGB2 می‌تواند ساختار فضایی آن را تغییر داده و عملکرد آن را در تنظیم ترمیم DNA و پاسخ‌های التهابی تحت تأثیر قرار دهد(۹). این پروتئین در مراحل مختلف چرخه سلولی الگوی بیانی متفاوتی دارد. در فازهای G1 و S ، این پروتئین به‌طور گسترده در نواحی فعال ژنی حضور دارد و با نوکلئوزوم‌های درگیر در رونویسی تعامل می‌کند. در فاز متافاز، به کروموزوم‌ها متصل باقی می‌ماند و در تنظیم بازسازی کروماتین پس از تقسیم سلولی نقش دارد(۲۲). HMGB2 به عنوان یک حسگر ساختاری DNA عمل می‌کند و در تنظیم پاسخ‌های سلولی به آسیب‌های ژنومی، بازآرایی کروماتین و ترمیم DNA نقش ایفا کند. اتصال HMGB2 به DNA موجب تغییر در انعطاف‌پذیری و پویایی کروماتین می‌شود اما این تعامل به‌تنهایی کافی نیست. این پروتئین با هیستون H1 نیز تعامل دارد و می‌تواند موجب جابه‌جایی آن از نواحی بین نوکلئوزومی شود. این جابه‌جایی باعث کاهش تراکم کروماتین و افزایش دسترسی‌پذیری DNA برای فاکتورهای رونویسی و کمپلکس‌های تنظیمی می‌شود(۱۴). پروتئین HMGB2 همچنین با هیستون‌های مرکزی به‌ویژه H3و H2A تعامل دارد و در تنظیم موقعیت نوکلئوزوم‌ها نقش ایفا می‌کند. این تعاملات موجب تغییر در الگوی بسته‌بندی کروماتین و تسهیل یا مهار بیان ژن‌های خاص می‌شود. از نظر عملکردی، HMGB2 در تشکیل کمپلکس‌های چندپروتئینی در نواحی تنظیمی ژن‌ها مشارکت دارد(۱۸). این پروتئین با فاکتورهای رونویسی مانندp53، LEF1 و NF-Y و با اجزای کمپلکس‌های بازآرایی کروماتین نظیر SWI/SNF و NuRD همکاری می‌کند. این همکاری‌ها نه‌تنها اتصال فاکتورهای تنظیمی به DNAرا تسهیل می‌نمایند، بلکه موجب تغییر در ساختار سه‌بعدی کروماتین و تنظیم دینامیک بیان ژن‌ها می‌شوند(۹).



شکل ۱۲- نمایش ساختار فضایی پروتئین HMGB2

HMGB3 -۳-۳

داده‌های تجربی نشان داده‌اند که HMGB1، HMGB2 و HMGB3 در پستانداران در طول رشد جنینی همه‌جا بیان می‌شوند اما الگوهای بیان در بزرگسالان متفاوت هستند. HMGB3 در مقایسه با پروتئین‌های HMGB1 و HMGB2، با جزئیات کمتری مورد مطالعه قرار گرفته است. این

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

پروتئین انسانی از ۲۰۰ اسید آمینه تشکیل شده است و دارای ۷۵٪ هویت توالی مشابه با HMGB1 و HMGB2 می‌باشد(۵). HMGB1 و HMGB2 در همه انواع سلول بیان می‌شوند، اما HMGB3 تنها عضو خانواده است که در جمعیت‌های خاصی از سلول‌های خون‌ساز (پیش‌سازهای لنفوئیدی و میلوئیدی) به‌شدت بیان می‌شود. ژن HMGB3 انسانی روی کروموزوم ۲۸ قرار دارد و در سلول‌های سوماتیک سطح بیان بسیار پایینی را نشان می‌دهد(۱۸). در سلول‌های بنیادی و سرطانی، به میزان قابل توجهی تنظیم می‌شود. این ویژگی اجازه می‌دهد تا HMGB3 به عنوان یک نشانگر پیش آگهی و هدف درمانی بالقوه برای بیماری‌های سرطانی مختلف در نظر گرفته شود. به نظر می‌رسد HMGB2 و HMGB3 قادر به جایگزینی عملکردی HMGB1 در طول جنین‌زایی هستند. یکی از تفاوت‌های عمده در ساختار اولیه پروتئین‌های HMGB، طول توالی های C انتهایی اسیدی آن‌ها است که به تدریج از ۳۰ اسید آمینه کاهش می‌یابد و در HMGB1 به ۲۲ و در HMGB2 به ۲۰ عدد می‌رسد. اگرچه توالی اسیدی C انتهایی به طور کامل در HMGB4 وجود ندارد(۹). در HMGB3، بیشتر باقی‌مانده‌های Asp در ناحیه دم با باقی‌مانده‌های Glu جایگزین می‌شوند که یک توالی پلی گلوتامینی طولانی را تشکیل می‌دهند و برای تشکیل ساختارهای ثانویه منظم مطلوب‌تر است. در مقابل، در HMGB2، توالی پیوند دهنده و قسمت مجاور دم اسیدی حاوی سه باقیمانده پرولین است که هر گونه امکان تشکیل مارپیچ را در این ناحیه از بین می‌برد(۱۴). همانطور که گفته شد، تمام پروتئین‌های HMGB ارتباط نزدیکی با تکثیر و متاستاز سلول‌های تومور دارند. یکی از پروتئین‌هایی که با ناحیه BOX پروتئین HMG در تعامل است، سرکوبگر تومور p53 می‌باشد. تعامل p53 با DNA مستلزم مشارکت بخشی از پروتئین‌های HMGB است. اختلال در اتصال HMGB3 به DNA، جذب p53 به DNA را کاهش می‌دهد و بر فعالیت ضدتوموری p53 تأثیر می‌گذارد. با این حال، نگاهی دقیق‌تر به ساختار کمپلکس HMGB3-p53 نشان می‌دهد که تعامل p53 شامل چندین اسید آمینه خاص است. در HMGB3، باقی مانده‌های Ser به ترتیب با Pro و Ala جایگزین می شوند. این بدان معناست که اگر تعامل بین HMGB3 و p53 اتفاق بیفتد، رابط تعامل باید متفاوت شکل بگیرد(۵). داده‌های تجربی، از جمله آنالیز پروتئومی بر اساس طیف سنجی جرمی، برهمکنش مستقیم بین HMGB3 و PARP1 را نشان می‌دهند. افزایش در مقدار HMGB3 منجر به افزایش فعالیت آنزیمی PARP1 می‌شود. تعامل بین این پروتئین‌ها منجر به تغییر در سینتیک اتصال PARP به DNA و در نتیجه به کروماتین می‌شود. پروتئینHMGB3 مقاومت سرطان تخمدان را در برابر مهارکننده‌های PARP از طریق تعامل مستقیم با PARP1 تقویت می‌کند. بنابراین این پروتئین مقاومت دارویی را با تنظیم مسیرهای پاسخ آسیب DNA در سرطان تخمدان ارتقا می‌دهد(۲۲). پروتئین HMGB3 در سلول‌های بنیادی و سلول‌های سرطانی با نرخ‌های بالایی بیان می‌شود و به ندرت در بافت‌های طبیعی بالغ تنظیم می‌شود که آن را به یک هدف درمانی امیدوارکننده مبدل می سازد(۱۸).

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

جدول ۱- مقایسه نقش خانواده پروتئین‌های HMG در فرآیندهای سلولی

پروتئین	نوع اتصال به DNA	نقش در ساختار کروماتین	عملکرد تنظیمی ژن‌ها	موقعیت در چرخه سلولی	ویژگی‌های خاص و عملکردی
HMGA1	اتصال به نواحی غنی از A/T ؛ غیراختصاصی	کاهش تراکم کروماتین؛ رقابت با هیستون H1 ؛ افزایش انعطاف‌پذیری	فعال‌سازی ژن‌های مرتبط با رشد و سرطان	بیان بالا در سلول‌های فعال	نقش در تهاجم سلولی، متاستاز، تنظیم پاسخ‌های استرسی؛ حساس به فسفریلاسیون
HMGA2	مشابه HMGA1 ؛ اتصال به DNA با خمیدگی	بازآرایی کروماتین؛ تسهیل دسترسی فاکتورهای رونویسی	تنظیم ژن‌های رشد جنینی و تمایز سلولی	بیان بالا در جنین؛ کاهش در سلول‌های بالغ	نقش در سرطان‌های مهاجم؛ تعامل با کمپلکس‌های اپی‌ژنتیکی؛ حساس به تغییرات پس‌ازترجمه
HMGN	اتصال اختصاصی به نوکلئوزوم‌ها	کاهش تراکم کروماتین؛ رقابت با H1؛ تثبیت ساختار نوکلئوزومی	تسهیل رونویسی در نواحی فعال ژنی	اتصال پایدار در اینترفاز و متافاز	نقش در حافظه اپی‌ژنتیکی؛ تنظیم پاسخ به آسیب DNA؛ حساس به فسفریلاسیون
HMGB1	اتصال به DNA خمیده؛ غیراختصاصی	افزایش انعطاف‌پذیری DNA؛ تسهیل اتصال فاکتورهای تنظیمی	فعال‌سازی ژن‌های التهابی و ترمیمی	حضور در هسته؛ انتقال به سیتوپلاسم در استرس	نقش دوگانه داخل‌سلولی و خارج‌سلولی؛ تنظیم پاسخ‌های ایمنی؛ عملکرد در ترمیمDNA
HMGB2	مشابهHMGB1 ؛ اتصال به DNA با خمیدگی	تنظیم ساختار کروماتین در سلول‌های بنیادی و تمایزیافته	نقش در تنظیم ژن‌های تمایز و چرخه سلولی	بیان در سلول‌های بنیادی و جنینی	نقش در سازماندهی کروماتین در تقسیم سلولی؛ حساس به تغییرات اپی‌ژنتیکی
HMGB3	اتصال به DNA با ویژگی‌های مشابه HMGB1/2	تنظیم ساختار کروماتین در سلول‌های خونساز	تنظیم ژن‌های مرتبط با هماتوپوئز	بیان در سلول‌های پیش‌ساز خونی	نقش در سرطان‌های خون؛ تنظیم تمایز سلول‌های بنیادی؛ حساس به تنظیمات اپی‌ژنتیکی

مواد و روش ها

پژوهش حاضر از نوع مروری (کتابخانه ای) بوده و روش جمع‌آوری اطلاعات آن به صورت متن-کاوی، مراجعه به مقالات معتبر، جستجوی اینترنتی در پایگاه‌های معتبر نظیر PubMed، Scopus، Web of Science وGoogle Scholar می‌باشد. برای گردآوری اطلاعات، با استفاده از کلید واژه‌های HMG پروتئین‌ها، ساختار و عملکرد کروماتین، هیستون‌ها و پروتئین‌های غیرهیستونی تحرک بالا از مطالعات کتابخانه‌ای و مقالات علمی استفاده شده است. با

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

مطالعه و بهره‌گیری از منابع مورد استناد در مقالات و ابزارهای جستجو، سعی گردید تا بروزترین و مرتبط‌ترین متون برای این مطالعه مروری فراهم گردد. در مرحله نخست، عنوان و چکیده مقالات مورد بررسی قرار گرفت و منابعی که ارتباط مستقیم با موضوع پژوهش داشتند وارد مرحله دوم شدند. در این مرحله، متن کامل مقالات منتخب مطالعه شد و بر اساس معیارهایی نظیر اعتبار مجله، نوع مطالعه، تازگی اطلاعات، کیفیت روش‌شناسی و میزان ارتباط با اهداف تحقیق، منابع نهایی انتخاب گردیدند. مقالات فاقد اعتبار علمی، منابع غیررسمی، مطالعاتی با تمرکز صرفا بالینی بدون بررسی مولکولی، منابع تکراری یا دارای داده‌های ناقص، و مقالات خارج از محورهای اصلی پژوهش حذف شدند. محدوده زمانی جستجو شامل مقالات منتشرشده از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ بوده و تنها منابعی انتخاب شدند که دارای متن کامل، داوری‌شده و مرتبط با اهداف پژوهش بودند. پس از غربال‌گری اولیه، مقالات منتخب بر اساس معیارهایی نظیر اعتبار علمی، ارتباط مستقیم با موضوع، نوآوری در یافته‌ها و کیفیت روش‌شناسی مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های استخراج‌شده به‌صورت کیفی تحلیل شدند و اطلاعات مربوط به ساختار، عملکرد و نقش هر یک از زیرگروه‌های خانواده HMG پروتئین‌ها در دینامیک کروماتین، تنظیم بیان ژن و تعاملات پروتئینی به‌صورت طبقه‌بندی‌شده ارائه گردید. همچنین، مطالعات مرتبط با تغییرات پس از ترجمه مانند فسفریلاسیون، استیلاسیون و متیلاسیون پروتئین‌های HMG، تأثیر آن‌ها بر تمایل اتصال به کروماتین و سایر فاکتورهای تنظیمی به‌طور جداگانه تحلیل شدند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصل از مطالعات کتابخانه ای نشان می‌دهد HMG پروتئین‌ها به عنوانی گروهی از پروتئین های کوچک غیرهیستونی با تحرک بالا، نقش حیاتی در تنظیم فعالیت‌های ژنتیکی و ساختاری سلول‌ها دارند. این پروتئین‌ها تاثیر زیادی بر ساختار و عملکرد کروماتین دارند که در اکثر مواقع سبب کاهش فشردگی و شل شدن ساختار کروماتین و تسهیل اتصال عوامل رونویسی به آن می‌شوند و به عبارتی اجزای کروماتین را در دسترس قرار می‌دهند. بنابراین در تنظیم بیان ژن نقش دارند. HMG پروتئین‌ها به عنوان فاکتورهای معماری کروماتین در نظر گرفته می‌شوند. همچنین این پروتئین‌ها در وقوع سرطان و آپوپتوز، مسیرهای سیگنال‌رسانی، تنظیم قند خون و ایمنی نیز نقش دارند. HMG پروتئین‌ها می‌توانند با تغییر دینامیک کروماتین، سبب افزایش پایداری و انعطاف‌پذیری آن شوند. همچنین نقش مهمی در فرایند ترمیم، توسعه و تمایز سلولی، چرخه رشد سلول و تنظیم پاسخ‌های سلولی به تنش‌ها و آسیب‌ها دارند. این پروتئین‌ها در اکثر بافت‌های جنینی شناسایی شده‌اند و بسیار متحرک در هسته هستند. بیشتر این پروتئین‌ها با هیستون H1 بر سر اتصال به DNA رقابت دارند. HMG پروتئین‌ها در باکتری‌ها وجود ندارند. با این حال در باکتری‌ها ساختارهایی شبیه این پروتئین‌ها دیده می‌شود که به آن HMG like proteins گفته می‌شود. مثل پروتئین Ixr1 در ساکارومایسس سرویزیه که در ثبات DNA، تنظیم بیان ژن و پاسخ به استرس اکسیداتیو نقش دارد. پروتئین HMGA از نواحیAT-hook و یک دم اسیدی تشکیل شده است که از طریق ناحیه AT-hook به شیار کوچک DNA متصل می‌شود و می‌تواند سبب تغییر دسترسی DNA به پروتئین‌های درگیر در رونویسی و افزایش انعطاف پذیری کروماتین شود. پروتئین HMGA می‌تواند به پایداری هیستون‌ها و نوکلئوزوم کمک کند و تعامل بین پروموتر و تقویت کننده را بهبود بخشد. پروتئین HMGA1 بر ساختار و عملکرد کروماتین از طرق مختلف اثر می‌گذارد. این پروتئین می‌تواند با اتصال به نواحی خاص DNA از

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

طریق AT-hook سبب خم شدن DNA، افزایش انعطاف پذیری کروماتین، کاهش فشردگی کروماتین و در دسترس قرار دادن آن برای اتصال به فاکتورهای رونویسی شود. همچنین می‌تواند سبب تغییر دسترسی DNA به پروتئین‌های درگیر در همانندسازی و رو-نویسی شود. پروتئین HMGA1 می‌تواند در تنظیم بیان ژن به عنوان Activator یا Repressor نقش داشته باشد. پروتئین HMGA2 در ساختار و عملکرد کروماتین به طرق مختلف نقش دارد. این پروتئین می-تواند سبب کاهش تراکم کروماتین، تسهیل Enhancer-Promoter Interaction، حفاظت از نوکلئوزوم‌ها و تسهیل تشکیل loop در کروماتین شود. پروتئین‌های HMGN به عنوان دسته دیگری از خانواده HMG پروتئین‌ها، می‌توانند تعامل خوبی با هیستون‌های مرکزی داشته باشند و سبب بازآرایی برهمکنش‌های دم H3 و H4، کاهش تراکم کروماتین و تسهیل اتصال فاکتورهای رونویسی شوند. پروتئین HMGN5به تمام نوکلئوزوم‌های کروماتین متصل می‌شود. پروتئین HMGN1 و HMGN2 نیز به نوکلئوزوم‌ها متصل شده و کمپلکس های همودایمر تشکیل می‌دهند. پروتئین‌های HMGB دارای نواحی box می‌باشند که از طریق آن ها به شیار کوچک DNA متصل شده و به پایداری نوکلئوزوم و حفظ دینامیک کروماتین کمک می‌کنند. پروتئینHMGB1 سبب تسهیل انعطاف پذیری کروماتین شده و به عملکرد آنزیم هیستون استیل ترانسفراز و پایداری نوکلئوزوم کمک می‌کند. همچنین با دم N انتهایی هیستون H3 تعامل دارد. پروتئین HMGB2 سبب حفظ دینامیک و پایداری کروماتین، تسهیل اتصال فاکتورهای رونویسی به پروموتر، تسهیل لغزش و جابه‌جایی نوکلئوزوم، بهبود عملکرد هیستون استیل ترانسفراز و تسهیل ایجاد loop در DNA می شود. مطالعه این پروتئین‌ها و تاثیر آن‌ها بر ساختار و عملکرد کروماتین می‌تواند بینش جدیدی از مکانیسم بیماری‌های ژنتیکی و اهداف دارویی برای بیماری‌هایی نظیر سرطان ایجاد کند. تحقیق و مطالعه بیشتر بر روی این پروتئین‌ها می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های سلولی و توسعه روش‌های درمانی نوین برای بیماری‌های خاص کمک نماید.

تضاد منافع

نویسندگان به صراحت اعلام می نمایند هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

۱- محبوب نیا، پگاه، رفیعی پور، مصطفی، مهدیان، رضا و به فرجام، فریناز. (۱۴۰۳). شناسایی ژن های کلیدی دخیل در سرطان پستان سه گانه منفی به عنوان نشانگر زیستی مستعد با استفاده از آنالیز داده‌های ترانسکریپتومی توالی یابی RNA مبتلایان به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم، *پژوهش‌های سلولی و مولکولی، مجله زیست شناسی ایران*, *37*(2), 184-201. doi: 10.22034/cmr.2024.2214

۲- یعقوبی، هاشم، اسکانلو، هادی، داننده باقر آباد، میلاد، فرازی، ندا و ندایی شکراب، بشیر . (۱۴۰۴). تهیه و بررسی اثرات ضدسرطانی نانوذرات پلیمری هدفمند حاوی پاکلی‌تاکسل و siRNA در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان .*پژوهش‌های سلولی و مولکولی، مجله زیست شناسی ایران*.*38*(1), 16-31

3- Benecke, A, Eilebrecht, S, (2015), RNA-Mediated Regulation of HMGA1 Function, Biomolecules, https://doi.org/10.3390/biom5020943

4- Barreiro-Alonso,A, Vizoso-Vázquez, A, Lamas-Maceiras, M, Esperanza Cerdán, M,(2022)HMGProteinsfromMoleculestoDi

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

sease,Biomolecules,https://doi.org/10.3390/biom12020319

5- Chikhirzhina ,E, Tsimokha, A, Tomilin, A, Polyanichko, A, Structure and Functions of HMGB3 Protein (2024), Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, https://doi.org/10.3390/ijms25147656

6- He, B.; Deng, T.; Zhu, I.; Furusawa, T.; Zhang, S.; Tang, W.; Postnikov, Y.; Ambs, S.; Li, C.C.; Livak, F.; et al.(2018), Binding of HMGN proteins to cell specific enhancers stabilizes cell identity. Nat. Commun. https://doi.org/10.1038/s41467-018-07687-9

7- He, B., Zhu, I., Postnikov, Y., Furusawa, T., Jenkins, L., Nanduri, R., Bustin, M., & Landsman, D. (2022). Multiple epigenetic factors co-localize with HMGN proteins in A-compartment chromatin. Epigenetics & Chromatin, 15(1), Article 23. https://doi.org/10.1186/s13072-022-00457-4

8- Khazem, F., Zetoune, A.B. (2024), Decoding high mobility group A2 protein expressionregulationandimplicationsinhumancancers.https://doi.org/10.1007/s12672-024-01202-x

9- Kozlova, A. L., Valieva, M. E., Maluchenko, N. V., & Studitsky, V. M. (2018). HMGB proteins as DNA chaperones that modulate chromatin activity. Molecular Biology, 52(5), 637–647. https://doi.org/10.1134/S0026893318050096

10- Kuwayama, N., Kujirai, T., Kishi, Y., Hirano, R., Echigoya, K., Fang, L., Watanabe, S., Nakao, M., Suzuki, Y., Ishiguro, K., & Kurumizaka, H. (2023). HMGA2 directly mediates chromatin condensation in association with neuronal fateregulation.NatureCommunications,14, Article42094.https://doi.org/10.1038/s41467-023-42094-9

11- Kwak, M. S. et al.(2020), Immunological significance of HMGB1 post-translationalmodificationandredoxbiology. Front.Immunol.https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01189

12- Li, L., Zhang, T., & Xu, J. (2025). High Mobility Group A1 Chromatin Keys: Unlocking the Genome During MPN Progression. International Journal of Molecular Sciences, 26(5), 2125. https://doi.org/10.3390/ijms26052125

13- Nanduri, R, Furusawa, T, Bustin, M ,(2020), Biological Functions of HMGNChromosomalProteins,NationalInstitutesofHealth,https://doi.org/10.3390/ijms21020449

14- Postnikov, Y. V., & Bustin, M. (2015). Functional interplay between histone H1 and HMGB proteins in chromatin. Biochimica et Biophysica Acta(BBA)GeneRegulatoryMechanisms,1849(3),302308.https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2014.10.005

15- Reeves, R, (2010), Nuclear functions of the HMG proteins, Biochimica and biophysica journal, https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2009.09.001

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

16- Starkova,T, Polyanichko,A, Tomilin,A, Chikhirzhina, E, (2023), Structure and Functions of HMGB2Protein, international journal of molecular biology, https://doi.org/10.3390/ijms24098334

17- Štros, M., Launholt, D. & Grasser, K.D, (2007), The HMG-box: a versatile protein domain occurring in a wide variety of DNA-binding proteins. Cell. Mol. Life Sci. https://doi.org/10.1007/s00018-007-7162-3

18- Voong, C, Goodrich, A, Kugel, J, (2021), Interactions of HMGB Proteins withtheGenomeandtheImpactonDisease,Biomolecules,https://doi.org/10.3390/biom11101451

19- Wang, L. et al. High mobility group A1 (HMGA1): structure, biological function,andtherapeuticpotential.(2022),Int.J.Biol.Sci.https://doi.org/10.7150/ijbs.72952

20- W. Li, Z. Wang, L. Zha, D. Kong, G. Liao, H. Li, (2017) HMGA2 regulates epithelial-mesenchymal transition and the acquisition of tumor stem cell properties through TWIST1 in gastric cancer Oncol. https://doi.org/10.3892/or.2016.5255

21- Riccardo S, Silvia P, Gloria R, Carlotta P, Eusebio C, Daniela F, Antonio B, Guidalberto Manfioletti [a] ,(2018), High Mobility Group A (HMGA) proteins: Molecular instigators of breast cancer onset and progression, Biochimica et Biophysica Acta, https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.03.001

22- Taniguchi, N., Kawakami, Y., Maruyama, I. *et al.* (2018), HMGB proteins and arthritis. *Human Cell* . https://doi.org/10.1007/s13577-017-0182-x

24- Zhang, Y., Li, X., Chen, M., & Wang, Y. (2024). HMGA1 orchestrates chromatin compartmentalization and sequesters genes into 3D networks coordinatingsenescenceheterogeneity.NatureCommunications,15(1),Article51153. https://doi.org/10.1038/s41467-024-51153-8

مقاله پژوهشی، صفحات ۱۹۲-۲۱۱
DOI:10.22034/cmr.2025.8593.3319

HMG Proteins and Their Role in Chromatin Structure and Function

Fatemeh Aghazadeh, Seyed Jalal Zargar*

Department of Cell and Molecular Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

*Corresponding author E-mail: zargar@ut.ac.ir

Abstract

The aim of this study is to investigate the role of the HMG protein family in the structure and function of chromatin. HMG proteins are a group of small, non-histone proteins with high mobility that have the ability to bind to DNA. Through this mechanism, they participate in various cellular processes such as gene expression regulation, cell proliferation, and DNA repair. These proteins are classified into three super families: HMGA, HMGN, and HMGB, each of which is divided into different subgroups with unique structures and functions within the cell. The roles of these proteins in cancer occurrence, apoptosis, signaling pathways, blood sugar regulation, and immunity have also been demonstrated. This review study was conducted by collecting and analyzing reputable domestic and international articles. The findings of this study indicate that HMG proteins can enhance chromatin stability and flexibility by altering chromatin dynamics, or conversely, facilitate the binding of transcription factors by loosening the structure. Initially, the structure and function of each group within the HMG protein family are examined separately, followed by their impact on chromatin structure and function. Post-translational modifications in HMG proteins can affect chromatin's binding affinity to other proteins, which is examined in this research.

Keywords: HMG proteins, Histones, Chromatin