فهرست

فصل ۱۳ انتقال پروتئین‌ها به داخل غشاها و اندامک‌ها ۱۹

۱۳.۱ هدف‌گیری پروتئین‌ها به سمت غشا ER و از خلال آن ۲۲

۱۳.۲ الحاق پروتئین‌ها به غشای ER ۳۳

۱۳.۳ تغییرات پروتئینی، تاخوردن پروتئین‌ها و کنترل کیفیت در ER ۴۴

۱۳.۴ هدف‌گیری پروتئین‌ها به میتوکندری‌ها و کلروپلاست‌ها ۵۴

۱۳.۵ هدف‌گیری پروتئین‌های پراکسی‌زوم ۶۹

۱۳.۶ انتقال به داخل و خارج از هسته ۷۳

فصل ۱۴ جابجایی وزیکولی، ترشح و اندوسیتوز ۸۵

۱۴.۱ تکنیک‌های مطالعه مسیر ترشحی ۸۹

۱۴.۲ مکانیسم‌های مولکولی جوانه‌زدن و الحاق وزیکولی ۹۵

۱۴.۳ مراحل اولیه مسیر ترشحی ۱۰۵

۱۴.۴ مراحل بعدی مسیر ترشحی ۱۱۳

۱۴.۵ اندوسیتوز با واسطهٔ گیرنده ۱۲۵

۱۴.۶ هدایت پروتئین‌های غشایی و مواد سیتوزولیک به لیزوزوم ۱۳۴

فصل ۱۵ انتقال (ترارسانی) پیام و گیرنده‌های متصل به پروتئین G ۱۴۴

۱۵.۱ تبدیل پیام: از پیام خارج سلولی تا [بروز] پاسخ سلولی ۱۴۷

۱۵.۲ بررسی گیرنده‌های سطح سلولی و پروتئین‌های تبدیل پیام ۱۵۵

۱۵.۳ گیرنده‌های متصل به پروتئین G: ساختار و مکانیسم ۱۶۴

۱۵.۴ گیرنده‌های متصل به پروتئین G که [فعالیت] کانال‌های یونی را تنظیم می‌کنند ۱۷۳

۱۵.۵ گیرنده‌های متصل به پروتئین G که آدنیلیل سیکلاز را فعال یا مهار می‌کنند ۱۸۲

۱۵.۶ گیرنده‌های متصل به پروتئین G که موجب افزایش Ca^{2+} سیتوزولی و میتوکندریایی می‌شوند ۱۹۵

فصل ۱۶ مسیرهای پیام‌رسانی که بیان ژن را کنترل می‌کنند ۲۱۱

۱۶.۱ سرین کینازهای گیرنده‌ای که Smadها را فعال می‌کنند ۲۱۵

۱۶.۲ گیرنده‌های سیتوکین و مسیر پیام‌رسانی JAK/STAT ۲۲۳

۱۶.۳ گیرنده‌های تیروزین کینازی ۲۳۴

۱۶.۴ مسیر Ras/MAP کیناز ۲۴۲

۱۶.۵ مسیرهای پیام‌رسانی فسفواینوزیتیدی ۲۵۷

۱۶.۶ مسیرهای پیام‌رسانی که توسط یوبی‌کوئیتینه‌شدن و تخریب پروتئین کنترل می‌شوند: Wnt، NF-κB Hedgehog ۲۶۱

۱۶.۷ مسیرهای پیام‌رسانی که توسط برش‌خوردن پروتئین کنترل می‌شوند: SREBP , Notch/Delta و

بیماری آلزایمر ۲۷۶
۱۶.۸ یکپارچه‌سازی پاسخ‌های سلول به مسیرهای پیام‌رسان متعدد: عملکرد انسولین ۲۸۴

فصل ۱۷ سازماندهی و حرکت سلول I: میکروفیلامان‌ها ۲۹۶
۱۷.۱ میکروفیلامان‌ها و ساختارهای اکتینی ۳۰۰
۱۷.۲ دینامیک فیلامان‌های اکتین ۳۰۵
۱۷.۳ مکانیسم‌های تشکیل فیلامان‌های اکتینی ۳۱۳
۱۷.۴ سازماندهی ساختارهای اکتینی سلولی ۳۲۳
۱۷.۵ میوزین‌ها: پروتئین‌های حرکتی متکی به اکتین ۳۲۸
۱۷.۶ حرکات وابسته به میوزین ۳۳۹
۱۷.۷ مهاجرت سلولی: مکانیسم، پیام‌رسانی و کموتاکسی ۳۵۰

فصل ۱۸ سازماندهی سلولی و حرکت II: میکروتوبول‌ها و فیلامان‌های بینابینی ۳۶۳
۱۸.۱ ساختار و سازماندهی میکروتوبول‌ها ۳۶۵
۱۸.۲ دینامیک میکروتوبول‌ها ۳۷۲
۱۸.۳ تنظیم ساختار و دینامیک میکروتوبول‌ها ۳۷۸
۱۸.۴ کینزین‌ها و داینین‌ها: پروتئین‌های حرکتی مبتنی بر میکروتوبول ۳۸۲
۱۸.۵ مژک‌ها و تاژک‌ها: ساختارهای سطحی مبتنی بر میکروتوبول ۳۹۷
۱۸.۶ میتوز ۴۰۴
۱۸.۷ فیلامان‌های بینابینی ۴۲۱
۱۸.۸ همکاری و هماهنگی عناصر اسکلت سلولی ۴۳۰

فصل ۱۹ چرخهٔ سلولی یوکاریوت‌ها ۴۳۷
۱۹.۱ مروری بر چرخه سلولی و کنترل آن ۴۴۰
۱۹.۲ جانداران الگو و روش‌های مطالعه چرخه سلولی ۴۴۳
۱۹.۳ تنظیم فعالیت CDK ۴۵۰
۱۹.۴ پای‌بندی به چرخهٔ سلولی و همانندسازی DNA ۴۵۹
۱۹.۵ ورود به میتوز ۴۷۱
۱۹.۶ اتمام میتوز: جداشدن کروموزوم‌ها و خروج از میتوز ۴۷۸
۱۹.۷ سازوکارهای نظارتی تنظیم چرخه سلولی ۴۸۴
۱۹.۸ میوز: نوع خاصی از تقسیم سلولی ۴۹۵

فصل ۲۰ گردهمایی سلول‌ها برای تشکیل بافت ۵۰۷
۲۰.۱ چسبندگی سلول – سلول و سلول – ماتریکس خارج سلولی: مروری اجمالی ۵۱۰
۲۰.۲ اتصالات سلول – سلول و سلول – ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های چسبندگی آنها ۵۲۱
۲۰.۳ ماتریکس خارج سلولی I: تیغه پایه ۵۴۳
۲۰.۴ ماتریکس خارج سلولی II: بافت همبند ۵۵۱
۲۰.۵ تعاملات چسبندگی در سلول‌های متحرک و غیرمتحرک ۵۶۷
۲۰.۶ بافت‌های گیاهی ۵۷۸

فصل ۲۱ سلول‌های بنیادی، عدم تقارن و مرگ سلول‌ها ۵۸۸
۲۱.۱ تکوین اولیه پستانداران ۵۹۱
۲۱.۲ سلول‌های بنیادی رویانی و سلول‌های بنیادی چندین ظرفیتی القاشده ۵۹۵
۲۱.۳ سلول‌های بنیادی و آشیانه‌های آنها در موجودات پرسلولی ۶۰۶
۲۱.۴ مکانیسم‌های قطبیت سلول و تقسیم نامتقارن سلولی ۶۲۷
۲۱.۵ مرگ سلولی و نحوه تنظیم آن ۶۴۴

فصل ۲۲ سلول‌های دستگاه عصبی ۶۶۴
۲۲.۱ نورون‌ها و سلول‌های گلیومی: واحدهای سازنده دستگاه عصبی ۶۶۶
۲۲.۲ کانال‌های یونی دریچه‌دار ولتاژی و انتشار پتانسیل‌های عمل ۶۷۸
۲۲.۳ ارتباط در سیناپس‌ها ۶۹۹
۲۲.۴ ادارک حس‌های محیطی: لمس، درد، چشایی، و بویایی ۷۱۹
۲۲.۵ شکل‌گیری و ذخیرهٔ خاطرات ۷۳۳

فصل ۲۳ ایمونولوژی ۷۴۴
۲۳.۱ مروری بر مکانیسم‌های دفاع در میزبان ۷۴۷
۲۳.۲ ایمونوگلوبولین‌ها: ساختار و عملکرد ۷۵۹
۲۳.۲ ایجاد تنوع در تولید آنتی‌بادی و تکامل سلول B ۷۶۸
۲۳.۴ MHC و عرضهٔ آنتی‌ژن ۷۸۱
۲۳.۵ سلول‌های T، گیرنده‌های سلول T، و تکوین سلول T ۷۹۸
۲۳.۶ همکاری سلول‌های دستگاه ایمنی در پاسخ ایمنی اکتسابی ۸۱۳

فصل ۲۴ سرطان ۸۲۶
۲۴.۱ تفاوت‌های سلول‌های توموری با سلول‌های طبیعی ۸۲۸
۲۴.۲ خاستگاه‌ها و فرآیند تکامل سرطان ۸۳۸
۲۴.۲ اساس ژنتیکی سرطان ۸۴۷
۲۴.۴ تنظیم نادرست مسیرهای رشد و مرگ سلولی در سرطان ۸۶۳
۲۴.۵ برهم خوردن تنظیم چرخهٔ سلولی و مسیرهای محافظت‌کننده از ژنوم در سرطان ۸۷۰

واژه‌نامه ۸۸۱

نمایه ۹۲۹

پیشگفتار

در تألیف ویرایش هفتم زیست‌شناسی سلولی مولکولی سعی بر آن بوده است تا بسیاری از پیشرفت‌های جالب به دست آمده در دانش زیست ـ پزشکی در چهار سال گذشته وارد کتاب شوند. بخشی از این پیشرفت‌ها حاصل فناوری‌های جدید آزمایشگاهی هستند که بسیاری از زمینه‌ها را متحول کرده‌اند. برای مثال، با استفاده از فناوری‌های سریع برای تعیین توالی DNA، به همراه روش‌های مؤثری برای ایجاد و مطالعهٔ جهش‌ها در انسان و شناسایی جهش‌های منجربه بیماری در انسان، درک پایه‌ای از عملکرد اجزای سلولی به دست آمده است و صدها ژن انسانی شناسایی شده‌اند که در بیماری‌هایی مانند دیابت و سرطان نقش دارند، برای مثال پیشرفت‌هایی که در حوزهٔ ژنومیک و بیوانفورماتیک رخ داده است، منجربه شناسایی هزاران RNA طولانی غیر کدکننده شده است که بیان ژن را تنظیم می‌کنند. این پیشرفت‌ها منجربه شناخت بسیاری از بیماری‌های انسان و درمان‌های احتمالی شده است. فناوری‌های پرقدرت ویرایش ژنوم موجب درک بی‌نظیری از عملکرد و تنظیم ژن در بسیاری از انواع ارگانیسم‌های زنده شده است. با پیشرفت‌هایی که در حوزهٔ mass spectrometry و cryoelectron microscopy رخ داده است می‌توان فرایندهای دینامیک سلولی را با جزئیات تماشایی دید. با استفاده از این روش‌ها ساختار و عملکرد مولکول‌های بیولوژیک، تغییرات پس از ترجمه، کمپلکس‌های چند پروتئینی، و ارگانل‌ها شناسایی شده‌اند. مطالعات سلول‌های عصبی خاص در ارگانیسم‌های زنده توسط تکنولوژی‌های optogenetic بهبود پیدا کرده‌اند. پیشرفت‌های تکنولوژی سلول بنیادی در نتیجهٔ مطالعات بر روی نقش سلول‌های بنیادی در ایجاد گیاه و planaria regeneration رخ داده است. توضیح دربارهٔ جدیدترین پیشرفت‌ها، همیشه به عنوان اولویتی در نوشتن ویرایش جدید یک کتاب مطرح است اما حفظ ارتباط با اصول زیست‌شناسی سلولی نیز واضحاً دارای اهمیت می‌باشد. به همین دلیل تا حد امکان از ذکر جزئیات فرعی پرهیز کرده و به مفاهیم پایه‌ای بیولوژیکی سلولی پرداخته‌ایم.

در خاتمه باید گفت، علاوه بر ارائه کشفیات و فناوری‌های جدید، برای توضیح بهتر روندها و مفاهیم پایه‌ای برای دانشجویان، ساختار چند فصل را تغییر داده‌ایم.

عضو جدید هیئت نویسندگان، kelsey C.Martin

در تألیف ویرایش جدید این کتاب، عضو جدیدی به هیئت نویسندگان پیوسته است. kelsey C.Martin استاد و محقق برجستهٔ علم اعصاب در دانشگاه کالیفرنیا می‌باشد. دکتر مارتین استاد شیمی و زیست‌شناسی و روان‌پزشکی است و ریاست موقت دانشکدهٔ پزشکی David Geffen در UCLA را برعهده دارد. وی در آزمایشگاه خود با هدف درک بیولوژی سلولی و مولکولی تشکیل حافظهٔ طولانی مدت بررسی‌هایی را بر روی مدل‌های موشی و نوعی حلزون به نام *Aplysia* انجام می‌دهد. گروه وی در زمینهٔ روشن ساختن مکانیسم‌های بیولوژیکی سلولی و مولکولی دخیل در تغییرات ارتباطات بین نورون‌ها در مغز برای ذخیرهٔ حافظهٔ طولانی مدت (فرایندی که انعطاف‌پذیری سیناپسی[1] نامیده می‌شود) کمک بسیاری کرده است. دکتر مارتین در رشته‌های زبان و ادبیات انگلیسی و آمریکایی از دانشگاه هاروارد فارغ‌التحصیل شده است. وی با خدمت به عنوان نمایندهٔ صلح در جمهوری دموکراتیک کنکو، مدرک MD و PhD را از دانشگاه yale دریافت کرد. وی مشغول تدریس نوروبیولوژی به دانشجویان پزشکی و دندانپزشکی و فارغ‌التحصیلان می‌باشد.

فصل‌های جدید

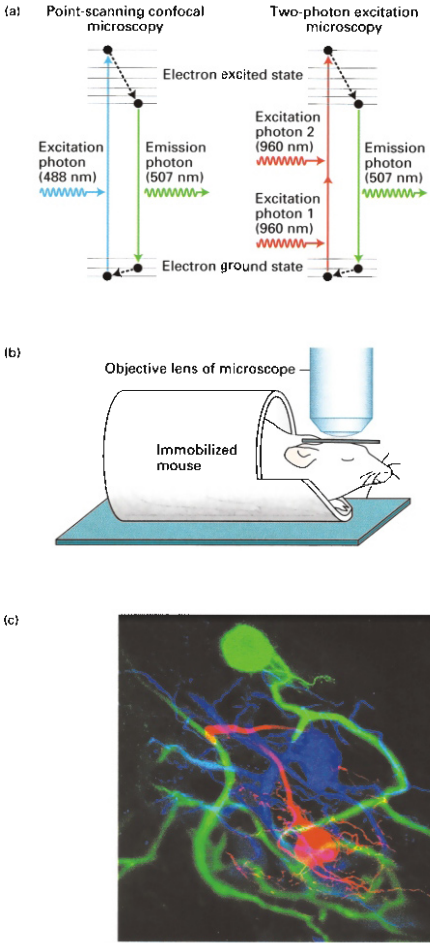
ویرایش هشتم زیست‌شناسی سلولی مولکولی شامل چند فصل جدید و بهبود یافته می‌باشد:

- «مولکول‌ها، سلول‌ها و ارگانیسم‌های مدل» (فصل ۱)،

1- synaptic plasticity

معرفی بهتر و مفصل‌تر زیست‌شناسی سلولی است. در این فصل مانند ویرایش قبلی کلیاتی از تکامل، مولکول‌ها، شکل‌های مختلف زندگی و ارگانیسم‌های مدلی که برای مطالعهٔ بیولوژی سلول استفاده می‌شوند آورده شده است. همچنین در این ویرایش خلاصه‌ای از اندامک‌های یورکاریوتی که قبلاً در فصل ۹ آورده شده بود ذکر شده است.

- «کشت و مشاهدهٔ سلول‌ها» که قبلاً در فصل ۹ آورده شده بود به فصل ۴ منتقل شده است چرا که تکنیک‌های موردنیاز برای مطالعهٔ سلول‌ها مهم‌تر از قبل شده است. مباحث میکروسکوپ صفحه نوری، میکروسکوپ با وضوح بالا و میکروسکوپ تحریک دو فوتون[1] برای به روز کردن این فصل افزوده شده‌اند.
- در فصل ۱۲ (انرژتیک سلولی) تمام جنبه‌های عملکرد و ساختار کلروپلاست و میتوکندری گنجانده شده است. این فصل با مبحث ساختار میتوکندری شامل منشأ درون همزیستی و ژنوم اندامکی آن (که قبلاً در فصل ۶ آورده شده بود) شروع می‌شود. در این فصل به نقش غشاهای مرتبط با میتوکندری (MAMs) و ارتباط بین میتوکندری و بقیهٔ اجزای سلول می‌پردازیم.
- به منظور بهبود دسترسی دانشجویان، پیام‌رسانی سلولی بازنگری شده است. «انتقال پیام و گیرنده‌های همراه با G پروتئین» (فصل ۱۵) با ذکر کلیاتی از مفاهیم پیام‌رسانی سلولی و روش‌های مطالعهٔ آن شروع شده و سپس با ذکر مثال‌هایی از گیرنده‌های همراه با G پروتئین که نقش‌های متعددی در سلول‌های مختلف دارند ادامه می‌یابد. «مسیرهای پیام‌رسانی که بیان ژن را کنترل می‌کنند» (فصل ۱۶) بر بیان ژن متمرکز است و با بحث جدیدی بر روی Smads آغاز می‌شود. سایر مثال‌ها مسیرهای عمدهٔ پیام‌رسانی را که دانشجویان در مباحث متابولیسم سلولی، تجربهٔ پروتئین، و تمایز سلولی به آنها برمی خورند پوشش می‌دهد. بخش جدیدی که به صورت ویژه‌ای مورد بحث قرار می‌گیرد مسیرهای پیام‌رسانی Wnt و Notch می‌باشد که تمایز سلول بنیادی را در کرم‌های پهن (planaria) کنترل می‌کند. این فصل با توصیف این که چگونه مسیرهای پیامرسانی با هم یکی شده تا پاسخ سلولی کنترل متابولیسم گلوکز توسط انسولین و گلوکاگون را تشکیل دهند؛ پایان می‌یابد.



شکل ۲۱-۴ میکسروسکوپی تحریک دو فوتون، فسفود عمقی را برای تصویربرداری در طی حیات[2] را امکان‌پذیر می‌سازد. a) در میکروسکوپی هم کانون اسکن نقطه‌ای سنتی، جذب یک فوتون منجربه پریدن الکترون به وضعیت تحریکی می‌شود. در روش تحریک دو فوتون با انرژی کمتر تقریباً ناگهانی رسیده و الکترون را تحریک می‌کنند که به حالت تحریک شده تبدیل شود. b) می‌توان از میکروسکوپی دو فوتون برای مشاهده سلول‌های تا عمق یک میلی‌متری یک حیوان زنده که در صفحهٔ میکروسکوپ بی‌حرکت شده‌اند استفاده کرد. c) نورون‌های یک لابستر که با استفاده از میکروسکوپ تحریک دو فوتون تصویربرداری شده‌اند.

1- two photon excitation microscopy
2- intravital

- همکار جدیدمان در هیئت تألیف، Kelsey C. Martin، فصل ۲۲ (سلول‌های سیستم عصبی را به طرز گسترده‌ای بازنگری و به‌روزرسانی کرده است و پیشرفت‌های جدید متعددتر، در این حوزه را در این فصل گنجانده است. اپتوژنتیک[1] تکنیکی است که در آن از کانال‌های رودوپسین[2] برای برآشفتن پتانسیل غشایی سلول استفاده می‌شود. از این روش می‌توان در حیوان‌ها برای مرتبط ساختن مسیرهای عصبی با رفتار استفاده کرد. تشکیل و آراستن (pruning) مسیرهای عصبی در سیستم عصبی مرکزی تحت بررسی فعال است و بحث جدیدی از پیام‌هایی که این فرایندها را مدیریت می‌کنند بر تماس‌های سلول با سلول مربوط متمرکز است. بخش کاملاً جدیدی راجع‌به یادگیری و حافظه در این فصل ارائه شده است که پیام‌ها و مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ای انعطاف‌پذیری سیناپسی را شرح می‌دهد.

شفافیت بیشتر، نوآموری بهتر

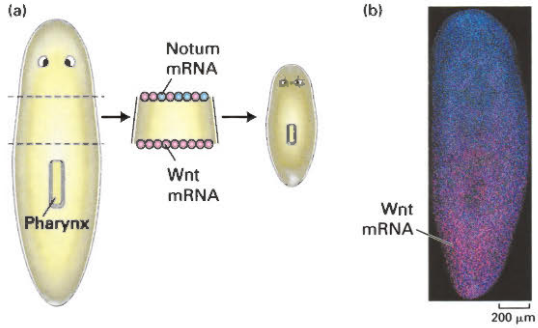
به عنوان اساتید دانشجویان مقاطع دانشگاهی مختلف، ما همیشه مشتاق بهبود بخشیدن درک دانشجویان هستیم. توانایی مشاهدهٔ یک مولکول در حال فعالیت، تأثیر عمیقی بر درک دانشجو از فرایندهای داخل سلولی دارد. با توجه به این نکته و در جهت شفافیت بیشتر، بسیاری از مدل‌های مولکولی را به روزرسانی کردیم و مدل‌هایی را در جهت افزایش درک دانشجویان، به کتاب اضافه کردیم. شکل‌هایی راجع‌به سازگاری دقیق موردنیاز برای شارژ شدن tRNA، حفظ ساختار ریبوزوم، قدرت پویایی ترپومیوزین و ترپونین در انقباض عضله، جزئیات پیچیدهٔ ساختارهای مولکولی را که در دیاگرام‌های شماتیک قابل فهم نیستند به نمایش می‌گذارند. علاوه بر این مدل‌های جدید، شکل‌های شماتیکشان نیز بازنگری شده‌اند تا مفاهیم را دقیق‌تر به نمایش بگذارند؛ بدین ترتیب به دانشجویان اجازه داده می‌شود که ارتباط مناسبی بین جزئیات مولکولی یک ساختار و عملکرد آن در سلول برقرار کنند.

کشفیات جدید، روش‌های نوین

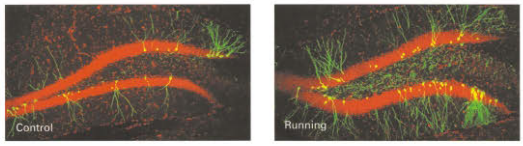
- ارگانیسم‌های مدل *Chlamydomonas reinhardtii* (برای مطالعهٔ فلاژل، تشکیل کلروپلاست، فسفوستنز، و فتوکاسیس) و پلاسمودیوم فالسی پاروم (اندامک‌های نوین و چرخهٔ سلولی پیچیده) (فصل ۱)
- پروتئین‌های با اختلال ذاتی (فصل ۳)
- تا خوردن تحت هدایت چاپرون و ساختارهای به روز چاپرون (فصل ۳)
- پروتئین‌های تانخورده و بیماری و وضعیت آمیلوئید (فصل ۳)
- اسپکترومتری توده‌ای تبادل هیدروژن / دوتریوم (HXMS) (فصل ۳)
- فسفوپروتئومیکس (فصل ۳)
- میکروسکوپی تحریک دو فوتون (فصل ۴)
- میکروسکوپی صفحه نوری (فصل ۴)
- میکروسکوپی با وضوح بسیار بالا (فصل ۴)
- ماتریس‌های کشت سه بعدی و چاپ سه بعدی (فصل ۴)
- مقایسهٔ ساختاری ریبوزوم براساس دومن‌ها نشان دهندهٔ مرکز حفظ شده می‌باشد.
- سیستم CRISPR-Cas9 در باکتری‌ها و استفاده از آن در ویرایش ژن (فصل ۶)
- تکنیک‌های تشخیص صورت‌بندی کروموزوم نشان‌دهندهٔ دومن‌های مکان‌شناسی در قلمروهای کروموزومی داخل هسته می‌باشد (فصل ۸)
- نقشه‌برداری محل‌های بسیار حساس DNase I نشان‌دهندهٔ تاریخچهٔ تکاملی سلول می‌باشد (فصل ۹)
- RNAهای دراز غیرکدکننده دخیل در غیرفعال‌سازی X در پستانداران (فصل ۹)
- پایگاه‌های داده ENCODE (فصل ۹)
- بحث بهتر مسیرهای تجزیهٔ mRNA و نظارت RNA در سیتوپلاسم (فصل ۱۰)
- اجسام هسته‌ای: اجسام P، اجسام کژال، اجسام لوکوس هیستون، speckles، paraspeckles و اجسام هسته‌ای PML (فصل ۱۰)
- مدل مولکولی GLUT1 و چرخهٔ انتقالی (فصل ۱۱)
- مبحث گستردهٔ مسیر واردکردن پروتئین‌های حمل کنندهٔ PTS1 به ماتریکس پروکسیزومال (فصل ۱۳)
- مبحث گستردهٔ پروتئین‌های Rab و نقششان در اتصال وزیکول به غشاهای هدف (فصل ۱۴)
- گیرنده‌های انسانی متصل به G پروتئین که اهمیت فارماکیوتیکی دارند (فصل ۱۵)
- نقش Smads در اصلاح کروماتین (فصل ۱۶)

1- optogenetics
2- channelrhodopsins

- شیب غلظتی Wnt در بازسازی و تکامل پلاناریا (فصل ۱۶)
- هورمون‌های التهابی در عملکرد سلول چربی و چاقی (فصل ۱۶)
- تنظیم عملکرد انسولین و گلوکاگون در کنترل گلوکز خون (فصل ۱۶)
- استفاده از تروپونین‌ها به عنوان نماد شدت سکتهٔ قلبی (فصل ۱۷)
- نوروفیلامان‌ها و کراتین‌های دخیل در یکپارچگی پوست، اپیدرمولیز بولوزا سیمپلکس (فصل ۱۸)
- ساختارهای جدید و درک عملکرد dynein و dynanctin (فصل ۱۸)
- مبحث گستردهٔ لامین‌ها و نقششان در پویایی و ساختار غشای هسته و در طول میتوز (فصل ۱۸)
- بیماری‌های ناشی از نقص cohesin (فصل ۱۹)
- مسیر Hippo (فصل ۱۹)
- عدم انفصال[1] و روی هم سوار شدن محل بازرسی دوک (spindie checkpoint) و آنوپلوئیدی در موش؛ عدم انفصال با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد (فصل ۱۹)
- بحث مفصل راجع به عملکرد ماتریکس خارج سلولی و نقش سلول در گردهم‌آوری آن (فصل ۲۰)
- هدایت مکانیکی (mechanotransduction) (فصل ۲۰)
- کادهرین‌ها به عنوان گیرنده‌های رینوویروس کلاس C و آسم (فصل ۲۰)
- بحث مفصل میکروفیبریل‌ها در بافت‌الاستیک و پیام‌رسانی TGF-β با واسطهٔ LTBP (فصل ۲۰)



شکل ۳۱-۱۶ شیب Wnt و Notum بازنمایی سرودم پلاناریازا هدایت می‌کند.



شکل ۸-۲۲ نوروژنز در مغز بزرگسالان. نورون‌هایی که جدیداً ساخته شده‌اند در شکنج دندانه‌ای[2] موش شاهد و موشی که بر روی یک چرخه دویده است، با GFP نشان‌دار شدند.

- نانوتیوب‌های تونل زننده (Tunneling nonotubes) (فصل ۲۰)
- عملکرد WAKs در گیاهان به‌عنوان گیرنده‌های pectin (فصل ۲۰)
- چند قابلیتی[3] سلول‌های ES مؤثر و پتانسیل سلول‌های تمایز یافته برگرفته از سلول‌ها ES و iPS در درمان بیماری‌های مختلف (فصل ۲۱)
- سلول‌های ES چند توان در پلافاریا (فصل ۲۱)
- سلول‌های موجود در کریپت‌های روده که به حالت تمایز یافته تبدیل می‌شوند تا سلول‌های بنیادی روده را دوباره بسازند. (فصل ۲۱)
- Cdc42 و لوپ‌های فیدبک که قطبیت سلولی را کنترل می‌کنند (فصل ۲۱)
- ساختار کانال سدیمی پروکاریوتی با واسطهٔ ولتاژ که مقایسه با کانال‌های پتاسیمی با واسطه ولتاژ را ممکن می‌سازد (فصل ۲۲)
- تکنیک‌های اپتوژنتیک برای مرتبط ساختن چرخه‌های عصبی بارفتار (فصل ۲۲)
- مکانیسم‌های انعطاف‌پذیری سیناپسی که بر یادگیری و حافظه حکمفرماست. (فصل ۲۲)
- ایـنفلامازوم‌ها و حسگرهای اسیدنوکلئیک غیر TLR (فصل ۲۳)
- بحث مفصل هیپرموتاسیون سوماتیک (فصل ۲۳)
- بحث مفصل راجع‌به دسته‌های مولکولی MHC؛ کمپلکس‌های پپتید – MHC و تعاملات آنها با سلول‌های T (فصل ۲۳)
- تعهد دودمانه‌ای سلول‌های T (فصل ۲۳)
- ایمنولوژی تومور (فصل ۲۳)
- مشخصات سلول‌های سرطانی و این که چه تفاوت‌هایی

1- nondisjunction
2- dentate gyrus
3- pluripotency

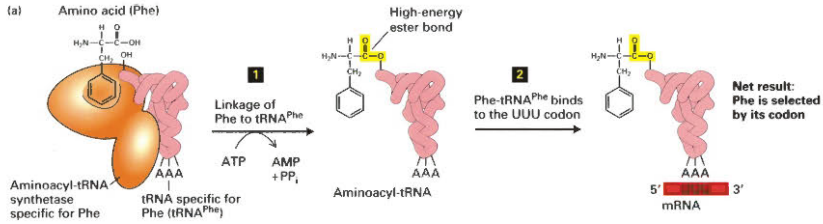
با سلول‌های طبیعی دارند (فصل ۲۴)

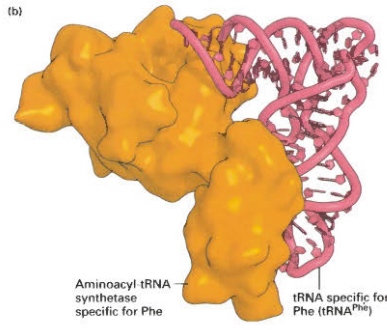
- چگونه کارسینوژن‌ها منجربه جهش می‌شوند و چگونه جهش‌ها تجمع یافته و سرطان را به وجود می‌آورند (فصل ۲۴)

ارتباط پزشکی

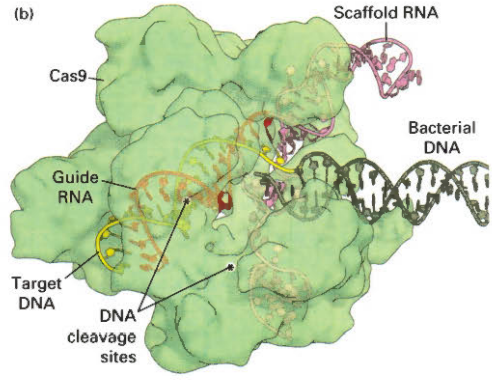
بسیاری از پیشرفت‌ها در زیست‌شناسی سلولی و مولکولی منجر به ایجاد درمان‌های جدید برای سرطان و دیگر بیماری‌های مهم انسان شده است. این نمونه‌های پزشکی در جای جای فصل‌های سرتاسر کتاب ارائه شده‌اند تا در موارد لزوم شناختی از کاربردهای بالینی علوم پایه در دانشجویان ایجاد گردد. بسیاری از این کاربردها منوط به شناخت دقیق و تفصیلی کمپلکس‌های چند پروتئینی در سلول‌ها است که جابجایی‌های سلولی، تنظیم رونویسی و ترمیم DNA، هماهنگی متابولیسم و اتصال سلول‌ها به سلول‌های دیگر و پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌های موجود در محیط خارج سلولی آن‌ها را کاتالیز می‌کنند. در زیر مثال‌هایی از نمونه‌های جدید کاربردهای پزشکی ارائه شده است.■

- ایزومرهای فضایی مولکول‌های کوچکی مانند داروها – مولکول‌های خالص از نظر فضایی، تأثیرات مختلفی از مخلوطها می‌پذیرند (فصل ۲)
- کلسترول هیدروفوب است و باید توسط حامل‌های لیپوپروتئینی LDL و HDL جابجا شود (فصل ۲)
- بایستی آمینواسیدهای ضروری را توسط فرآورده‌های غذایی حیوانی تأمین کرد (فصل ۲)
- چربی‌های ترانس، غیراشباع و اشباع؛ ساختارهای مولکولی و عواقب تغذیه‌ای آنها (فصل ۲)
- بد تا خوردن پروتئین و آمیلوئیدها در بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون (فصل ۳)
- می‌توان از مولکول‌های کوچکی که فعالیت آنزیمی را مهار می‌کنند به عنوان دارو (آسپرین) یا سلاح‌های شیمیایی (مانند کارسارین) استفاده کرد (فصل ۳)
- مهارکننده‌های کوچک مولکول پروتئازوم برای درمان کانسرهای مشخصی استفاده می‌شوند (فصل ۳)
- تخریب GTPases، GAPs، GEFs و GDIs توسط جهش‌ها و پاتوژن‌ها منجربه ایجاد بیماری‌های مختلفی می‌شود (فصل ۳)
- می‌توان از فناوری پرینت سه بعدی برای رشد اعضای پیوندی استفاده کرد (فصل ۴)
- ساختارهای باوضوح بالای ریبوزوم‌ها می‌توانند به شناسایی مهارکننده‌های کوچک مولکول ریبوزوم‌های باکتریایی (و نه یوکاریوتی) کمک کنند.
- جهش‌هایی که در پروتئین‌های اصلاح عدم مطابقت (mismach repair) رخ می‌دهد منجربه سرطان کولورکتال غیر پولیپوز ارثی می‌شوند (فصل ۵)
- پروتئین‌هایی که در اصلاح برش نوکلئوئید (Nucleotide excision - repair) دخیل هستند در بیماران مبتلا به گزرودرماپیگمنتوزوم شناسایی شده‌اند (فصل ۵)
- ویروس‌های انسانی HTLV، HIV-1 و HPV، از طریق اتصال به مولکول‌های خاص سطح سلول، عفونت را آغاز می‌کنند و بعضی از آنها ژنومشان را با DNA سلول میزبان یکی می‌کنند (فصل ۵)
- آلل سلول داسی مثالی از آلل‌هایی است که بسته به فنوتیپ تحت بررسی، هم ویژگی‌های غالبی را بروز می‌دهند هم ویژگی‌های مغلوب را (فصل ۶)
- ریز آرایه‌های DNA به عنوان ابزارهای تشخیص پزشکی مطرح می‌باشند (فصل ۶)
- از روش‌های DNA نوترکیب برای تولید عمدهٔ پروتئین‌های پرکاربرد درمانی مانند انسولین و G-CSF استفاده می‌شود (فصل ۶)
- بیشتر بیماری‌های ژنتیکی در اثر جهش‌های ارثی (و نه جهش‌های جدید) رخ می‌دهند (فصل ۶)
- *CFTR* knockout mouse line در بررسی فیبروز کیستیک کاربرد دارد (فصل ۶)
- گروه‌های خونی ABO توسط کربوهیدرات‌های متصل به گلیکوپروتئین‌های سطح یوکارویوت‌ها تعیین می‌شوند (فصل ۷)
- آترواسکلروز به صورت تجمع کلسترول، سایر لیپیدها، و سایر مواد بیولوژیکی در یک شریان تعریف می‌شود و مسئول بیشتر موارد مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در ایالات متحده می‌باشد (فصل ۷)
- تکرارهای ریز ماهواره‌ای تمایل دارند که گسترش یافته و





شکل ۱۹-۵ a) ترجمهٔ توالی اسیدنوکلئیک به توالی‌آمینواسید به دو مرحله نیاز دارد. مرحله ۱: آمینواسیل - tRNA سنتتاز، یک آمینواسید خاص را به tRNA مربوط اثر متصل می‌کند. مرحله ۲: جفت بازهای آن‌تی‌کدون به همراه یک کدون در mRNA آمینواسید را مشخص می‌کنند. b) مدل مولکولی آمینواسیل - tRNA سنتتاز میتوکندری انسانی برای Phe در ترکیب با tRAphe.



شکل ۴۳b-۶ Case9 از یک RNA هدایت کننده برای شناسایی و شکافتن توالی خاص از DNA استفاده می‌کند.

منجربه ایجاد بیماری‌هایی مانند هانتینگتون و دیستروفی میوتونیک شوند (فصل ۸)

- جابجا شدن اگزون می‌تواند منجربه مقاومت باکتریایی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها شود که چالش روزافزونی برای بیمارستان‌ها می‌باشد (فصل ۸)
- ژن *NF1* که در بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز دچار جهش می‌شود، مثالی برای این مسئله است که چگونه می‌توان از تکنیک‌های بیوانفورماتیک برای شناسایی پایهٔ مولکولی بیماری ژنتیکی استفاده کرد (فصل ۸)
- در بسیاری از کانسرها، تلومراز به‌صورت غیرطبیعی فعال می‌شود (فصل ۸)
- زیرواحدهای TFIIH در ابتدا براساس جهش در زیر واحدهایی شناسایی شدند که موجب نقص‌هایی در اصلاح DNA شده و RNA پلی‌مراز از کارافتاده‌ای را می‌سازند (فصل ۹)
- HIV پروتئین Tat را رمزگذاری می‌کند که به پایان رساندن رونویسی RNA پلی‌مراز II را مهار می‌کند (فصل ۹)
- از الیگونوکلئوتیدهای صناعی در درمان دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) استفاده می‌شود (فصل ۱۰)
- جهش در پیش‌برندهای اتصال می‌تواند منجربه جا افتادن اگزون (مثلاً در آتروفی عضلانی ستون فقرات) شود (فصل ۱۰)
- گسترش تکرارهای ریز ماهواره‌ای در ژن‌هایی که در نورون‌ها بیان می‌شوند ممکن است فراوانی نسبی نشان را در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی تغییر دهند و منجربه اختلالات نورولوژیک شوند (فصل ۱۰)
- تالاسمی معمولاً در اثر جهش‌هایی در محل‌های اتصال ژن گلوبین رخ می‌دهد که تأثیر اتصال را کم می‌کنند ولی از ارتباط pre-mRNA با snRNPs جلوگیری نمی‌کنند (فصل ۱۰)

- ژن‌هایی که اجزای مسیر mTORC1 را رمزگزاری می‌کنند در بسیاری از کانسرها جهش می‌یابند و مهارکننده‌های mTOR در ترکیب با سایر درمان‌ها می‌توانند رشد تومور را متوقف سازند (فصل ۱۰)
- سطوح آکوا پورین ۲ سرعت باز جذب آن از ادراری که توسط کلیه تشکیل می‌شود را کنترل می‌کنند (فصل ۱۱)
- بعضی بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک توسط نوعی ریز مولکول تحت درمان قرار می‌گیرد که به یک پروتئین جهش یافته اجازه می‌دهد که به صورت طبیعی به سطح سلول راه بیابد (فصل ۱۱)
- مهارکننده‌های SGLT2 در دست تکوین هستند و برای درمان دیابت نوع ۲ به تصویب رسیده‌اند (فصل ۱۱)
- ضدافسردگی‌ها و سایر داروها و همچنین مواد مخدر، به علت نقششان در باز جذب و بازسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی، Na^+-powered symporters را هدف قرار می‌دهند.
- داروهایی که Na^+/k^+ ATPase را در سلول‌های عضلانی قلب مهار می‌کنند در درمان نارسایی احتقانی قلب مورد استفاده قرار می‌گیرند (فصل ۱۱)
- درمان خوراکی هیدراسیون مجدد، روش ساده و مؤثری برای درمان و باو سایر بیماری‌های ناشی از پاتوژن‌های روده‌ای می‌باشد (فصل ۱۱)
- جهش‌هایی که در CLC-7 (نوعی کانال یونی کلر) رخ می‌دهند منجربه نقص بازجذب استخوان در استئوپروز، اختلال ارثی استخوان می‌شوند (فصل ۱۱)
- حساسیت ریبوزوم‌های میتوکندریایی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های دستهٔ آمینوگلیکوزید مانند کلرامفتیکل می‌توانند منجربه ایجاد سمیت در بیماران شوند (فصل ۱۲)
- جهش‌ها و حذف‌های بزرگ و MtDNA منجربه ایجاد بیماری‌های خاصی مانند نوروپاتی‌اپتیک ارثی لبر و سندرم Kearns-Sayre می‌شود (فصل ۱۲)
- از آنجا که سیانید تولید ATP را در میتوکندری مهار می‌کند، مسمومیت‌زا می‌باشد (فصل ۱۲)
- کاهش میزان کاردیولیپین و ساختار طبیعی کاردیولیپین منجربه نقایص عضلات اسکلتی و قلبی و سایر اختلالات مربوط به سندرم بارت می‌شوند (فصل ۱۲)
- گونه‌های واکنشگر اکسیژن محصولات جانبی انتقال الکترون می‌باشند که می‌توانند به سلول آسیب برسانند (فصل ۱۲)
- فعالیت آنتی‌پورت ATP/ADP بیش از ۲۰۰۰ سال پیشتر برای اولین بار در بررسی تأثیر گیاهان سمی تحت مطالعه قرار گرفته است (فصل ۱۲)
- دوز پرگروه مرتبط سلول‌های چربی ترموژن وجود دارند (فصل ۱۲)
- فرم ارثی آمفیزم در اثر بد پیچ‌خوردن پروتئین‌ها در شبکهٔ اندوپلاسمی رخ می‌دهد.
- جهش‌های اتوزوم مغلوبی که منجربه نقص روی هم سوار شدن پروکسیزوم می‌شوند می‌توانند منجربه نقایص تکاملی متعددی شوند. این نقایص اغلب با ناهنجاری‌های کرانیوفاسیال در ارتباطند مانند سندرم Zellweger (فصل ۱۳)
- بعضی موارد فیبروز کیتیک در اثر جهش‌های پروتئین CFTR رخ می‌دهد. این جهش‌ها از حرکت این کانال کلرید از شبکهٔ آندوپلاسمی به سطح سلول جلوگیری می‌کنند (فصل ۱۴)
- مطالعهٔ بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزوم، اجزای اصلی مسیر دسته‌بندی لیزوزومی را آشکار ساخته است (فصل ۱۴)
- بیماری ارثی هیپرکلسترولمی خانوادگی در اثر انواعی از جهش‌ها در ژن ***LDLR*** رخ می‌دهد (فصل ۱۴)
- داروهایی که دومن‌های اتصالی TNFα در گیرندهٔ TNFα را تحت تأثیر قرار می‌دهد برای درمان آرتریت و سایر بیماری‌های التهابی استفاده می‌شوند (فصل ۱۵)
- آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که به HER2 متصل شده و در نتیجه پیام‌رسانی توسط EGF را مهار می‌کنند در درمان تومورهای پستانی که HER2 را بیش از حد بروز می‌دهند کاربرد دارند (فصل ۱۵)
- آگونیست اینروپروترنول، کمتر از اپی‌نفرین به گیرنده‌های پاسخ‌دهنده به اپی‌نفرین بر روی سلول‌های عضلات صاف برونشیال متصل می‌شود. از این دارو برای درمان آسم برونشیال، برونشیت مزمن، و آمفیزم استفاده می‌شود.
- بعضی توکسین‌های باکتریایی (مانند بوردتل‌پرتوزیس، وبریوکلره، سوش‌های خاصی از ***E.Coli***) نوعی از G پروتئین را در سلول‌های روده‌ای کاتالیزه کرده و CAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد که در نتیجه منجربه از دست رفتن الکترولیت‌ها و مایع می‌شود (فصل ۱۵)
- نیتروگلیسیرین به NO تبدیل می‌شود که نوعی مولکول

- پیام‌رسانی طبیعی است و در هنگام استفاده برای درمان آنژین، جریان خون قلب را افزایش دهد (فصل ۱۵)
- مهار کننده‌های PDE، cGMP را در سلول‌های عضلات صاف عروق افزایش داده و برای درمان اختلال نعوذ استفادهٔ می‌شود (فصل ۱۵)
- بسیاری از تومورها حاوی جهش‌های غیرفعال‌کننده در گیرنده‌های TGF-β یا پروتئین‌های Smad بوده و نسبت به مهار رشد توسط TGF-β مقاومت دارند (فصل ۱۶)
- از Epo برای افزایش تولید RBC در مغز استخوان بیماران مبتلا به مشکل کلیه؛ و از G-CSF برای افزایش تولید نوتروفیل در مغز استخوان در حین درمان کانسر استفاده می‌شود (فصل ۱۶)
- بسیاری از موارد SCID در اثر نقص زنجیرهٔ گامای گیرندهٔ IL-2 ایجاد شده و از طریق ژن تراپی قابل درمان می‌باشند (فصل ۱۶)
- پروتئین‌های Ras جهش یافته به GTP متصل می‌شوند اما نمی‌توانند آن را هیدرولیز کنند و در نتیجه در شرایط فعال متصل به GTP باقی مانده و منجربه تبدیل انکوژن می‌شوند (فصل ۱۶)
- مهارکننده‌های انتخابی و قوی Raf، در بیماران مبتلا به ملانوم ناشی از پروتئین‌های Raf جهش یافته، تحت بررسی بالینی می‌باشند (فصل ۱۶)
- حرف ژن *PTEN* در انواع متعددی از سرطان‌های پیشرفته منجربه از دست رفتن پروتئین PTEN شده و باعث رشد غیرقابل کنترل سلول‌های شود (فصل ۱۶)
- سطوح بالای B-catenin آزاد، ناشی از پیام‌رسانی Wnt بیش‌فعال نابجا موجب فعال‌سازی ژن‌های پیش‌برندهٔ رشد در بسیاری از سرطان‌ها می‌شود (فصل ۱۶)
- فعال‌سازی نادرست پیام‌رسان Hh در ارتباط با مژک اولیه، علت انواع مختلفی از تومورهاست (فصل ۱۶)
- افزایش فعالیت ADAMs می‌تواند موجب پیشرفت ایجاد سرطان و بیماری قلبی شود (فصل ۱۶)
- پلاک‌های آمیلوئید حاوی تجمعاتی از پپتید $A\beta_{42}$ در مغز بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر تجمع می‌یابند.
- دیابت ملیتوس در اثر اختلال در تنظیم گلوکز خون به وجود می‌آید و در صورت عدم درمان، می‌تواند منجربه عوارض عمده‌ای شود (فصل ۱۶)
- آنمی‌اسفروسیتیک ارثی می‌تواند در اثر جهش در اسپکترین، باند ۴/۱، و آنکیرین رخ دهد (فصل ۱۷)
- دیستروفی عضلانی دوش بر پروتئین دیستروفین تأثیر گذاشته و منجربه ضعف پیشروندهٔ عضلات اسکلتی می‌شود (فصل ۱۷)
- کاردیومیوپاتی‌های هیپرتروفیک در اثر جهش‌های مختلف در پروتئین‌های ماشین انقباض قلب رخ می‌دهند (فصل ۱۷)
- تست‌های خونی‌ای که سطح تروپونین اختصاص قلب را اندازه می‌گیرند برای تعیین شدن حملهٔ قلبی به کار برده می‌شوند (فصل ۱۷)
- بعضی داروها (مانند کلشی‌سیمن) به دیمرهای توبولین متصل شده و از پلی‌میریزه شدن آنها به میکروتوبول‌ها جلوگیری می‌کنند در حالی‌که بقیه (مانند تاکسول) به میکروتوبول‌ها متصل شده و از دی‌پلمیریزه شدن جلوگیری می‌کنند (فصل ۱۸)
- نقایص LIS1 در مراحل اولیهٔ تکامل مغز منجربه لیستسفالی Miller-Dieker شده و ناهنجاری‌هایی را به وجود می‌آورند.
- بعضی بیمارها مانند ADPKD و سندرم Bardet-Biedl در اثر نقایصی در انتقال بین فلاژلی و مژک اولیه رخ می‌دهد (فصل ۱۸)
- فیلامان‌های کراتین با محکم کردن مکانیکی اتصالات بین سلول‌ها در حفظ یکپارچگی ساختاری بافت اپی‌تلیال اهمیت دارند (فصل ۱۸)
- جهش‌هایی که در ژن انسانی لامین A رخ می‌دهند منجربه بیماری‌های متنوعی می‌شود که لامینوپاتی نامیده می‌شوند (فصل ۱۸)
- در کوهزینوپاتی‌ها[1]، جهش‌هایی که در زیر واحدهای کوهزین یا فاکتورهای بارگیری کوهرین رخ می‌دهند، بیان ژن‌هایی که برای تکامل ضروری هستند را مختل کرده و منجربه ناهنجاری‌های کرانیوفاسیان و اندام و ناتوانی‌های ذهنی می‌شود (فصل ۱۹)
- آنوپلوئیدی منجربه اختلال تنظیم ژن‌ها و در نتیجه ایجاد سرطان می‌شود (فصل ۱۹)
- تخم‌های آنوپلوئید عمدتاً در اثر اختلال تفکیک کروموزومی در میوز I یا عدم انفصال به وجود آمده و منجربه سقط یا سندرم داون می‌شوند (فصل ۱۹)
- پروتئین CDHR3 ریبو ویروس‌های کلاس C (RV-C) را

1- cohesiopathies

قادر می‌سازد که به سلول‌های اپی‌تلیال راه هوایی متصل شده، وارد شود و تکثیر یابد و منجربه بیماری‌های تنفسی و تشدید آسم شود (فصل ۲۰)

- دسموگلین کادهرین هدف غالب اتوآنتی‌بادی‌های بیماری پوستی پمفیکوس و ولگاریس می‌باشد (فصل ۲۰)
- بعضی پاتوژن‌ها مانند ویروس هپاتیت C و باکتری روده‌ای ویبریولکره، به گونه‌ای تغییر یافته‌اند که مولکول‌ها را در اتصالات محکم به کار می‌برند (فصل ۲۰)
- جهش‌های ژن‌های کانکسین منجربه بیماری‌های متنوعی می‌شوند (فصل ۲۰)
- نقایص غشای پایهٔ گلومرولار می‌تواند منجربه نارسایی کلیه شود (فصل ۲۰)
- در سلول‌هایی که از آسکوربات محروم می‌شوند، زنجیره‌های کلاژن pro-α به اندازهٔ کافی هیدروکسیله نمی‌شوند که حمایت ساختاری لازم برای پوست، تاندون‌ها، و عروق خونی را تشکیل دهند و منجربه اسکوروی می‌شوند (فصل ۲۰)
- جهش‌هایی که بر کلاژن نوع I و پروتئین‌های همراهش تأثیر می‌گذارند منجر به بیماری‌های متنوعی شامل استئوژنز ایمبرفکتا می‌شوند (فصل ۲۰)
- تعدادی از بیماری‌ها در اثر جهش‌هایی در ژن‌های رمزگزاری کنندهٔ پروتئین‌های ساختاری فیبرهای الاستیک یا پروتئین‌هایی که در مونتاژ صحیح آنها شرکت می‌کنند رخ می‌دهند که اغلب منجربه ناهنجاری‌های اسکلتی و قلبی عروقی (مانند سندرم مارفان) می‌شوند (فصل ۲۰)
- ارتباطات بین ماتریکس خارج سلولی و سیتواسکلتون در دیستروفی عضلانی ناقص است (فصل ۲۰)
- نقص چسبندگی لوکوسیت در اثر نوعی نقص ژنتیکی به وجود می‌آید که منجربه ناتوانی لکوسیت در مبارزه با عفونت شده و بنابراین استعداد عفونت‌های باکتریایی مکرر را افزایش می‌دهد (فصل ۲۰)
- سلول‌های بنیادی موجود در مغز استخوان پیوندی می‌توانند تمامی انواع سلول‌های خونی عملکردی را تولید کنند؛ به همین دلیل پیوند مغز استخوان برای بیماران مبتلا به بیماری‌های خونی ارثی خاص و همچنین بیماران سرطان که تحت رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی قرار گرفته‌اند کاربرد دارد (فصل ۲۱)
- کانالوپاتی‌ها (مانند بعضی انواع صرع) در اثر جهش در ژن‌هایی رخ می‌دهد که کانال‌های یونی را رمزگزاری می‌کنند (فصل ۲۲)
- لیدوکائین به عنوان یک بی‌حس کنندهٔ موضعی از طریق اتصال به ریشه‌های آمینواسیدی در راستای کانال سدیمی با واسطهٔ ولتاژ عمل می‌کند و آن را در حالت باز اما مسدود نگه می‌دارد (فصل ۲۲)
- علت اسکروز مولتیپل شناخته شده نیست اما به نظر می‌رسد که تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی در بدن که با پروتئین پایه‌ای میلین واکنش نشان می‌دهند یا ترشح پروتئازهایی که پروتئین‌های میلین را تخریب می‌کنند در ایجاد این بیماری دخیل باشند (فصل ۲۲)
- میلین محیطی هدفی برای بیماری خودایمنی است و عمدتاً تولید آنتی‌بادی علیه P_0 در این مسئله دخیل است (فصل ۲۲)
- نقش کلیدی VAMP در اگزوسیتوز نوروترانسمیتر را می‌توان در مکانیسم فعالیت توکسین بوتولینوم مشاهده کرد (فصل ۲۲)
- انتقال دهنده‌های نوروترانسمیترها به عنوان هدفی برای تعدادی از موادمخدر (مانند کوکائین) و همچنین داروهایی که به‌صورت شایع در روان‌پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند (مانند Prozc، Zoloft، Paxil) مطرح می‌باشند (فصل ۲۲)
- گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین که در نورون‌های مغز تولید می‌شوند در یادگیری و حافظه اهمیت دارند؛ از دست رفتن این گیرنده‌ها را می‌توان در اسکیزوفرنی، صرع، اعتیاد، و بیماری آلزایمر مشاهده کرد (فصل ۲۲)
- مطالعات نشان داده‌اند که کانال سدیمی با واسطهٔ ولتاژ Nav1.7 جزء کلیدی در درک درد می‌باشد (فصل ۲۲)
- تفاوت قابل توجهی در درک بوها در میان انسان‌ها وجود دارد (فصل ۲۲)
- ترجمهٔ سیناپس mRNAهای لوکالیزه در تشکیل و انعطاف‌پذیری وابسته به تمرین چرخه‌های عصبی، ضروری است و تغییراتی که در این فرایند رخ می‌دهند منجربه اختلالات شناختی و تکامل عصبی می‌شوند (فصل ۲۲)
- سیکلوسپورین به عنوان نوعی داروی سرکوب ایمنی: از طریق تشکیل کمپلکس سیکلوسپورین – سنکیوفیلین،

فعالیت کلسی‌نورین را مهار کرده و بدین ترتیب پیوند بافت آلوژنیک موفقیت‌آمیز را امکان‌پذیر می‌سازد (فصل ۲۳)

- واکسن‌ها علیه تعدادی از پاتوژن‌ها ایمنی حفاظتی ایجاد می‌کنند (فصل ۲۳)
- درک بیشتر از بیولوژی سلولی مولکولی تومورها، در حال ایجاد انقلابی در زمینهٔ راه‌های تشخیص و درمان سرطان‌ها می‌باشد (فصل ۲۴)

ارتباطات بیولوژی گیاهی

پیشرفت‌هایی که در زمینهٔ کشاورزی، علم محیط زیست و تولید انرژی جایگزین رخ داده است ثابت کرده‌اند که بیولوژی سلولی مولکولی گیاهان به صورت فزاینده‌ای با زندگی ما در ارتباط است. درک فتوسنتز و کلروپلاست‌ها تنها مقدمهٔ بیولوژی گیاهی است. در این کتاب، ما بر مباحث مربوط به گیاهان تأکید کرده‌ایم که شامل موارد زیر می‌باشد: جنبه‌های عملکرد در ساختار سلولی که مختص گیاهان می‌باشد، نمو گیاهان، و کاربرد بیوتکنولوژی گیاهی در حل مسائل کشاورزی و پزشکی. ■

- گیاهان آوندی دیوارهٔ سلولی محکمی دارند و از فشار آماسی برای مستقیم ایستادن رشد استفاده می‌کنند.
- گیاهان ترانس ژنتیکی تولید شده‌اند که آنتی‌پرت Na^+/H^+ و اکوئلی را بیش از حد بیان می‌کنند و بنابراین در خاک‌های حاوی غلظت‌های بالای نمک به طرز موفقیت‌آمیزی رشد می‌کنند (فصل ۱۱)
- می‌توان از طریق ویرایش رونوشت‌های RNA میتوکندریایی گیاهان، ریشه‌های سیتوزین را به ریشه‌های اوراسیل تبدیل کرد (فصل ۱۲)
- فتوسنتز فرایند مهمی در سنتز ATP می‌باشد (فصل ۱۲)
- DNAهای کلروپلاست از نظر تکاملی جوان‌تر هستند و تنوع ساختاری کمتری نسبت به DNAهای میتوکندریایی دارند (فصل ۱۲)
- دگردیسی کلروپلاست منجربه ایجاد گیاهان مهندسی شده است که نسبت به عفونت‌ها مقاوم هستند و همچنین گیاهان که برای ساخت داروهای پروتئین مورد استفاده قرار می‌گیرند (فصل ۱۲)
- در جلبک‌های سبز بزرگ مانند ***Nitella***، به علت استفاده از میوزین V، سیتوزول به سرعت جریان می‌یابد (فصل ۱۷)
- تشکیل دوک و سیتوکینز، ویژگی‌های بی‌همتایی در گیاهان دارد (فصل ۱۸)
- مریستم‌ها (Meristems)، زیستگاهی برای سلول‌های بنیادی در گیاهان می‌باشند (فصل ۲۱)
- نوعی حلقهٔ پس‌خوراند منفی، اندازهٔ جمعیت سلول بنیادی رویش رأسی را حفظ می‌کند (فصل ۲۱)
- مریستم ریشه از نظر ساختار و عملکرد مشابه مریستم رأس می‌باشد (فصل ۲۱)

فصل

۱۳

انتقال پروتئین‌ها به داخل غشاها و اندامک‌ها

تصویر میکروسکوپ فلورسانس از یک سلول کشت شدهٔ پستانداران (COS-7) که نشان‌دهندهٔ توزیع شبکه (سبز)، دستگاه گلژی (قرمز) و هسته (آبی) است. پروتئین‌های ترشحی که به تازگی ساخته شده‌اند ابتدا به سمت ER می‌روند و در آن جا تا خورده و قبل از ورود به دستگاه گلژی اصلاح می‌شوند تا در آن به سمت مقاصد پایین دست، دسته‌بندی شوند.

یک سلول در پستانداران، دارای ۱۰ هزار نوع پروتئین مختلف بوده و این تعداد در سلول‌های مخمر تقریباً ۵۰۰۰ نوع است. بیشتر این پروتئین‌ها توسط ریبوزوم سیتوزولی ساخته شده‌اند و بیشتر آنها در سیتوزول باقی می‌مانند (فصل ۵). با این وجود نیمی از پروتئین‌های مختلف که در سلول‌های نمونه تولید می‌شوند، به اندامک‌های مختلفی که در داخل سلول و یا در سطح سلول به صورت متصل به غشاء یک سلول در پستانداران، دارای ۱۰ هزار نوع پروتئین

رئوس مطالب

۱۳.۱ هدف‌گیری پروتئین‌ها به سمت غشا ER و از خلال آن

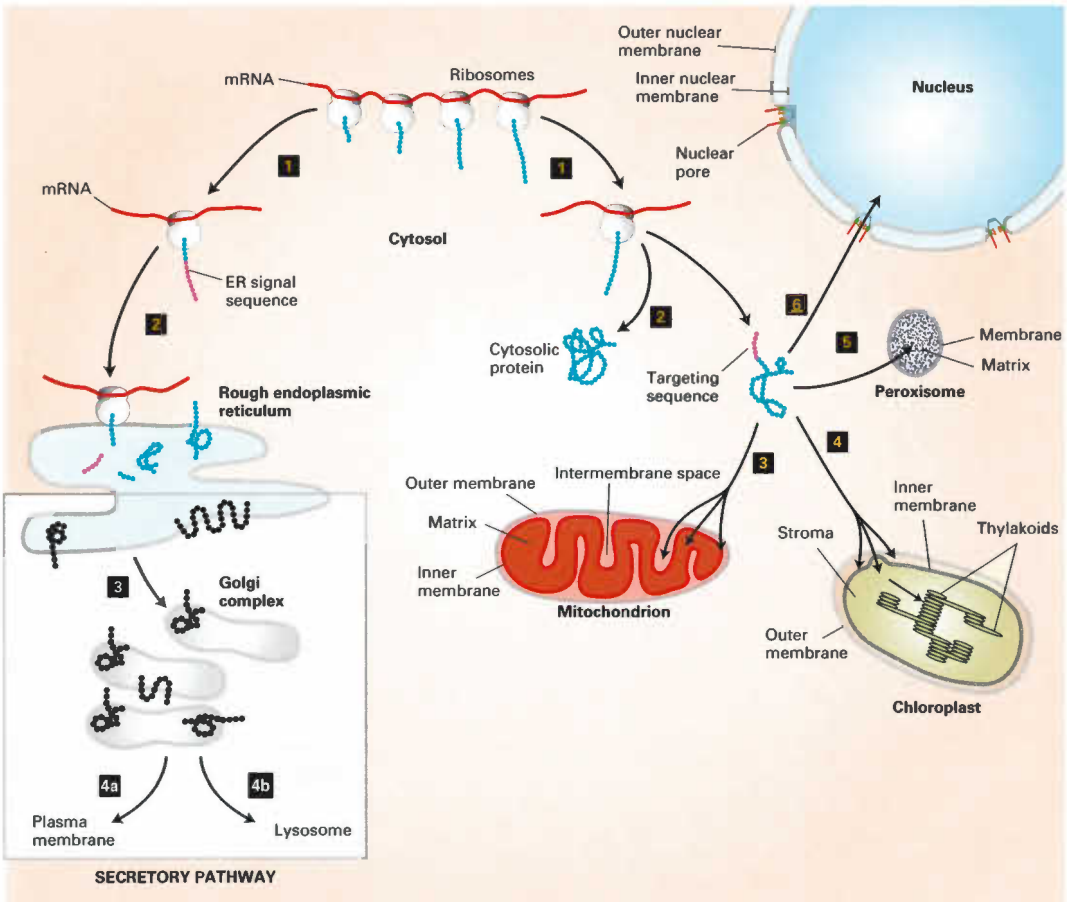
۱۳.۲ الحاق پروتئین‌ها به غشای ER

۱۳.۳ تغییرات پروتئینی، تاخوردن پروتئین‌ها و کنترل کیفیت در ER

۱۳.۴ هدف‌گیری پروتئین‌ها به میتوکندری‌ها و کلروپلاست‌ها

۱۳.۵ هدف‌گیری پروتئین‌های پراکسی‌زوم

۱۳.۶ انتقال به داخل و خارج از هسته



شکل ۱-۱۳ بررسی اجمالی مسیرهای عمده دسته‌بندی پروتئین‌ها در یوکاریوت‌ها. تمام mRNAهای کد شده توسط DNA هسته‌ای روی ریبوزوم‌های سیتوزولی ترجمه شده‌اند. سمت راست (مسیرهای غیرترشحی: تولید پروتئین‌های فاقد سیگنال ER روی ریبوزوم آزاد، تکمیل می‌شود. (مرحله 1). پروتئین‌هایی که هیچ توالی هدف‌گیری نداشته‌اند، به درون سیتوزول آزاد شده و همانجا باقی می‌مانند (مرحله 2). پروتئین‌های دارای توالی هدف‌گیری خاص اندامک‌ها (رنگ صورتی) در ابتدا به درون سیتوزول رها می‌شوند (مرحله 2) اما بعد وارد میتوکندری، کلروپلاست، پروکسیزوم یا هسته می‌گردند (مرحله 3 تا 6). پروتئین‌های کلروپلاست و میتوکندری مشخصاً از خلال غشای داخلی و خارجی عبور می‌کنند تا به ترتیب وارد ماتریکس یا فضای استرومایی شوند. دیگر پروتئین‌های مربوط به فضاهای فرعی دیگر در این اندامک‌ها از طریق مراحل دسته‌بندی اضافی، جدا می‌گردند. پروتئین‌های هسته‌ای از خلال منافذ قابل رؤیت در پوشش هسته‌ای وارد و خارج می‌گردند. سمت چپ (مسیرهای ترشحی): ریبوزوم‌ها، پروتئین‌های در حال تولید را در مسیر ترشحی از طریق توالی سیگنال ER به سمت شبکه اندوپلاسمی خشن هدایت می‌کنند (صورتی؛ مراحل 1 و 2). بعد از تکمیل ترجمه روی ER این پروتئین‌ها می‌توانند از طریق وزیکول‌های انتقالی به دستگاه گلژی منتقل شوند (مرحله 3). پیشتر رفتن مراحل دسته‌بندی باعث تحویل پروتئین‌ها به غشای پلاسمایی یا لیزوزوم می‌شود. (مرحله 4a و 4b). بخشی از مسیر ترشحی که مبتنی بر حضور وزیکول‌هاست (مراحل 3 و 4)، جعبه‌های خاکستری)در فصل ۱۴ مورد بحث قرار گرفته است.

مختلف بوده و این تعداد در سلول‌های مخمر تقریباً ۵۰۰۰ نوع است. بیشتر این پروتئین‌ها توسط ریبوزوم سیتوزولی ساخته شده‌اند و بیشتر آنها در سیتوزول باقی می‌مانند (فصل ۵). با این وجود نیمی از پروتئین‌های مختلف که در سلول‌های نمونه تولید می‌شوند، به اندامک‌های مختلفی که در داخل سلول و یا در سطح سلول به صورت متصل به غشاء سلول منتقل می‌شوند. برای مثال بسیاری از پروتئین‌های گیرنده و پروتئین‌های ناقل باید به غشای پلاسمایی انتقال داده شوند، بعضی آنزیم‌های محلول در آب نظیر DNA و RNA پلیمراز باید به هسته و اجزای سازنده ماتریکس خارج سلولی و هم چنین مولکول‌های سیگنال‌دهنده پلی‌پپتیدی و آنزیم‌های گوارشی باید برای ترشح از سلول به سطح سلول هدایت شوند. اینها و تمام پروتئین‌های دیگر تولید شده توسط سلول باید به موقعیت صحیحشان منتقل شوند تا سلول عملکرد خود را به درستی انجام دهد.

انتقال پروتئین‌های جدیداً ساخته شده به مقصد سلولی مناسب آنها معمولاً دسته‌بندی[1] و هدف‌گیری پروتئین[2] نامیده می‌شوند و شامل دو روند مختلف مختلف می‌شوند: هدف‌گیری براساس پیام و نقل و انتقال وابسته به وزیکول. روند هدف‌گیری براساس پیام شامل انتقال پروتئینی که تازه ساخته شده از سیتوپلاسم به یک اندمک داخل سلولی می‌شود. این روند می‌تواند طی ترجمه یا کمی بعد از این که سنتز پروتئین کامل شد، رخ دهد. در مورد پروتئین‌های غشأیی، هدف‌گیری منجر به الحاق پروتئین‌ها به دو لایه لیپید غشأ می‌شود در حالی که این امر برای پروتئین‌های محلول در آب منجر به جابجایی کامل پروتئین از خلال غشأ به محیط آبی داخلی اندامک می‌شود. این فرآیند عمومی باعث می‌شود که پروتئین‌ها بین شبکه اندوپلاسمی (ER)، میتوکندری، کلروپلاست، پراکسیزوم‌ها و هسته توزیع شوند (شکل ۱-۱۳).

روند کلی دوم به عنوان مسیر ترشحی[3] شناخته شده و شامل انتقال پروتئین‌ها از ER به هدف نهایی آن‌ها از طریق وزیکول‌های غشایی است. در مورد بسیاری از پروتئین‌ها، شامل آن‌هایی که ماتریکس خارج سلولی را می‌سازند، مقصد نهایی خارج از سلول است (همان طور که از اسم آن‌ها بر می‌آید)؛ پروتئین‌های اینتگرال غشایی نیز از همین طریق به دستگاه گلژی، لیزوزم‌ها و غشای پلاسمایی منتقل می‌شوند.

این روند در ER آغاز می‌شود و بنابراین تمام پروتئین‌ها، جهت واردشدن به مسیر ترشحی ابتدا باید به این اندامک برسند.

معمولاً پروتئین‌هایی که هنوز ساخته شدنشان بر روی ریبوزوم ادامه دارد در همان حال به سمت ER هدف‌گیری می‌شوند و در نتیجه پروتئین‌هایی که تازه ساخته شده‌اند مستقیماً از ریبوزوم خارج شده و به غشاء ER می‌چسبند. زمانی که پروتئین‌ها پس از انتقال از خلال غشأ ER توسط کاتالیزور چین‌دهندهٔ پروتئین مستقر در لومن ER به شکل اصلی خود همگذاری می‌شوند. در حقیقت، ER محلی است که حدود یک‌سوم پروتئین‌ها در یک سلول نمونه به اشکال اصلی خود تا می‌خورند و اکثر پروتئین‌های مقیم ER، مستقیماً و یا به‌طور غیرمستقیم، در روند تا خوردن سهیم هستند. به‌عنوان بخشی از روند تاخوردن در ER پروتئین‌ها دستخوش برخی اصلاحات پس از ترجمه نیز می‌شوند. این اعمال به دقت پایش شده، و تنها پس‌از تاخوردن و تکمیل فرآیند همگذاری به پروتئین‌ها اجازهٔ انتقال به خارج از ER و رفتن به سایر مقاصد داده می‌شود. پروتئین‌هایی که مقصد نهایی آن‌ها دستگاه گلژی، لیزوزوم، غشاء سلولی و یا سطح سلول است، در قالب مسیر ترشحی ازطریق وزیکول‌های کوچکی منتقل می‌شوند که از غشای یک اندامک جوانه زده و با غشای دیگری ترکیب می‌شوند (شکل ۱-۱۳، خانهٔ تیره‌تر). ما درخصوص انتقال پروتئین‌ها ازطریق وزیکول در فصل بعد، بحث می‌کنیم زیرا ازنظر سازوکار به طور چشمگیری با هدف‌گیری پروتئین به غشای اندامک‌های داخل سلولی (که در آن، وزیکول‌ها نقشی ندارند) متفاوت است.

در این فصل توضیح می‌دهیم که چگونه پروتئین‌ها به سمت پنج اندامک درون سلولی (شامل ER، میتوکندری، کلروپلاست، پراکسی‌زوم[4] و هسته) هدف‌گیری می‌شوند. دو تا از ویژگی‌های این روند دسته‌بندی پروتئین در ابتدا قابل توجیه نبود: چگونه پروتئین مورد نظر می‌تواند تنها به یک غشای خاص هدایت شده و چگونه مولکول‌های پروتئین نسبتاً بزرگ می‌توانند از خلال غشا بدون مختل‌کردن دو لایه به عنوان مانعی برای یون‌ها و مولکول‌های کوچک جابجا شوند. زیست‌شناسان سلولی با استفاده از ترکیبی از روش‌های

1- protein sorting
2- protein targeting
3- secretory pathway
4- peroxisome

خالص‌سازی بیوشیمیایی و غربالگری ژنتیکی برای شناسایی موارد جهش‌یافته‌ای که قادر به اجرای مراحل خاصی از مسیر انتقالی نیستند، تعداد زیادی اجزای سازنده سلولی را که جهت جابجایی از خلال غشاهای داخل سلولی مختلف لازم هستند مشخص کرده‌اند. علاوه بر آن، بیشتر روندهای جابجایی عمده در سلول با قراردادن اجزای سازنده پروتئینی خالص‌سازی شده درون دو لایهٔ لیپیدی مصنوعی ساخته شده‌اند. این شرایط آزمایشگاهی را می‌توان آزادانه دستکاری کرد.

این مطالعات نشان داده‌اند که علی‌رغم برخی تنوع‌ها، مکانیسم‌های بنیادی مشابهی، دسته‌بندی پروتئین‌ها را در تمامی انواع اندامک‌های درون سلولی، هدایت می‌کنند. به عنوان مثال امروزه مشخص شده است که اطلاعاتی که منجر به هدف‌گیری یک پروتئین به سمت یک اندامک خاص می‌شوند معمولاً داخل توالی آمینواسیدی خود پروتئین کدگذاری شده‌اند. این توالی معمولاً شامل ۲۰ اسیدآمینه بوده و تحت عنوان ژنریک توالی هدف‌گذاری شناخته می‌شود (شکل ۱-۱۳). نام دیگر این توالی‌ها، پیام[1]، یا پپتیدهای پیام است. این توالی‌های پیام معمولاً در انتهای N پروتئین قرار دارند و بنابراین اولین بخش از پروتئین هستند که ساخته می‌شوند. ندرتاً ممکن است توالی‌های هدف‌گیری در انتهای C و یا در میانه یک توالی پروتئینی قرار بگیرند. هر اندامک مجموعه‌ای از پروتئین‌های گیرنده دارد که تنها به انواع ویژه‌ای از توالی‌های پیام متصل می‌شوند، بنابراین اطلاعات کد شده در یک توالی پیام، اختصاصی‌بودن هدف‌گیری را تضمین می‌کند. هنگامی که یک پروتئین حاوی یک توالی پیام، با گیرندهٔ مربوط واکنش می‌دهد، زنجیرهٔ پروتئین به نوعی کانال انتقال[2]، منتقل می‌شود که به پروتئین اجازهٔ انتقال از دو لایهٔ غشا را می‌دهد. انتقال یک طرفهٔ یک پروتئین به درون یک اندامک، بدون برگشتن آن به درون سیتوپلاسم، معمولاً از طریق فرآیندی بدون نیاز به انرژی یا نیازمند به صرف انرژی ناچیز، همانند هیدرولیز ATP یا GTP، به دست می‌آید. برخی پروتئین‌ها، در ادامه، برای رسیدن به قسمت خاصی از اندامک هدف، تحت دسته‌بندی بیشتر قرار می‌گیرند؛ این چنین دسته‌بندی‌هایی نیز به دیگر توالی‌های پیام و دیگر پروتئین‌های گیرنده وابسته است. در نهایت، توالی‌های پیام توسط پروتئازهای ویژه از روی پروتئین تکمیل شده برداشته شوند.

برای هر یک از روندهای هدف‌گیری پروتئین که در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند، به دنبال پاسخ‌گویی به چهار سؤال اساسی هستیم:

۱. ماهیت توالی پیام چیست و چه چیزی آن را از سایر انواع توالی‌های پیام مجزا می‌کند؟
۲. گیرنده برای توالی پیام چیست؟
۳. ساختار کانال انتقال که اجازهٔ انتقال پروتئین‌ها را از خلال غشای دو لایه می‌دهد چیست؟ به عبارت دیگر، آیا این کانال به اندازه‌ای باریک است که تنها پروتئین‌ها بتوانند در یک وضعیت تانخورده، از آن عبور کنند، یا این که دومین‌های پروتئین تا خورده را در خود جای می‌دهد؟
۴. منبع انرژی که انتقال یک طرفه از خلال غشا را پیش می‌برد چیست؟

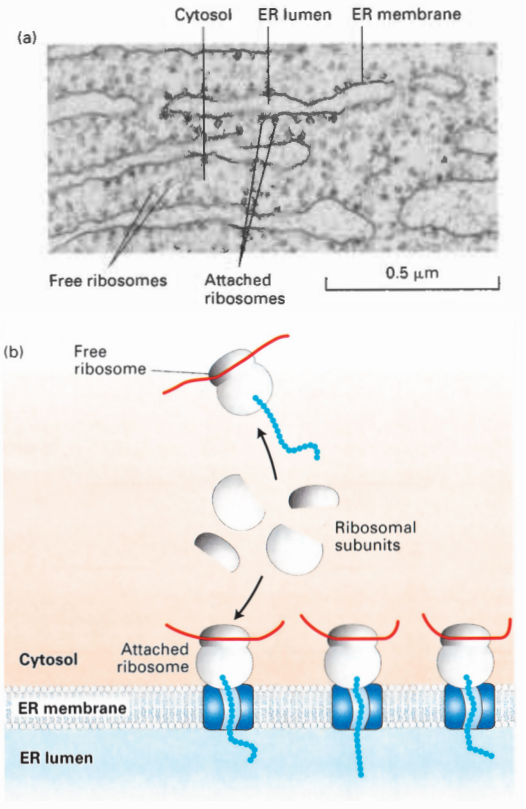
در قسمت اول فصل، هدف‌گیری پروتئین‌ها به ER (شامل تغییرات پس از ترجمه که در مورد پروتئین‌ها رخ می‌دهند، قبل از آنکه وارد مسیر ترشح شوند) را مورد بررسی قرار می‌دهیم. هدف‌گیری پروتئین‌ها به سمت ER بهترین مثال شناخته شده از هدف‌گیری پروتئین‌ها است و می‌تواند به عنوان نمونه‌ای مثالی از این روند در نظر گرفته شود. سپس هدف‌گیری پروتئین‌ها به میتوکندری، کلروپلاست‌ها و پروکسی‌زوم‌ها را توصیف می‌کنیم و در آخر، انتقال پروتئین‌ها به داخل و خارج از هسته از طریق منافذ هسته‌ای را توضیح خواهیم داد.

۱۳.۱ هدف‌گیری پروتئین‌ها به سمت غشا ER و از خلال آن

تمامی سلول‌های یوکاریوتی یک شبکهٔ اندوپلاسمی (ER) دارند. ER یک اندامک بزرگ و پیچ‌خورده است که از توبول‌ها و کیسه‌های صاف تشکیل شده است که غشای آن‌ها با غشای هسته در یک امتداد است. ER معمولاً سطح بسیار وسیعی داشته و غشای آن جایی است که لیپیدهای سلولی ساخته می‌شوند (فصل ۷). ER هم‌چنین محلی است که اکثر پروتئین‌های غشایی (شامل پروتئین‌های غشای پلاسمایی،

1- signal sequence
2- translocation channel

غشای لیزوزوم‌ها، ER و دستگاه گلژی) روی هم سوار می‌شوند. به علاوه، تمامی پروتئین‌های محلول که در نهایت از سلول ترشح می‌شوند، همچنین کلیه پروتئین‌هایی که در نهایت به داخل سلول ترشح خواهند شد و همچنین پروتئین‌هایی که قرار است به مجرای ER، دستگاه گلژی و یا لیزوزوم‌ها تحویل داده شوند، در ابتدا به لومن ER وارد می‌شوند (شکل ۱-۱۳ را ببینید). از آن جایی که ER نقش مهمی را در ترشح پروتئین‌ها برعهده دارد، به روند انتقال پروتئینی که از طریق ER انجام می‌شود، مسیر ترشحی می‌گوییم. همچنین برای تسهیل بیان به تمامی پروتئین‌هایی که ابتدا به ER وارد می‌شوند، پروتئین‌های ترشحی گفته می‌شود، اما این به این معنا نیست که تمامی این پروتئین‌ها از سلول ترشح می‌شوند. در قسمت اول این بخش، بیان می‌کنیم که چگونه پروتئین‌ها در ابتدا به عنوان پروتئین‌های ترشحی شناخته می‌شوند و چگونه این پروتئین‌ها از خلال غشای ER جابجا می‌شوند. ابتدا پروتئین‌های محلول را توضیح می‌دهیم، که از خلال غشای ER تا داخل لومن، جابجا می‌شوند. در بخش بعدی، پروتئین‌های اینتگرال غشایی را توضیح می‌دهیم که به درون غشای ER الحاق می‌شوند.



شکل ۲-۱۳ ساختار ER خشن. (a) تصویر میکروسکوپ الکترونی ریبوزوم‌های متصل به ER خشن در سلول آسینار لوزالمعده. بیشتر پروتئین‌هایی که توسط این نوع سلول‌ها تولید شده، ترشح می‌شوند، روی ریبوزوم‌های متصل به غشأ شکل گرفته‌اند. تعداد کمی ریبوزوم‌های (آزاد) اتصال نیافته به غشأ مشخص هستند و احتمالاً این‌ها پروتئین‌های غیر ترشحی و سیتوزولی را تولید می‌کنند. (b) طرح نمایش‌دهندهٔ تولید پروتئین روی ER. توجه کنید که ریبوزوم‌های سیتوزولی آزاد و متصل به غشا، یکسان هستند. ریبوزوم‌های متصل به غشاء ER هنگام تولید پلی‌پپتید حاوی توالی سیگنال ER، به این غشاء اتصال می‌یابند.

آزمایش پالس نشان‌دار[1] بر روی غشای ER خالص شده نشان داده است که پروتئین‌های ترشحی از غشای ER عبور می‌کنند

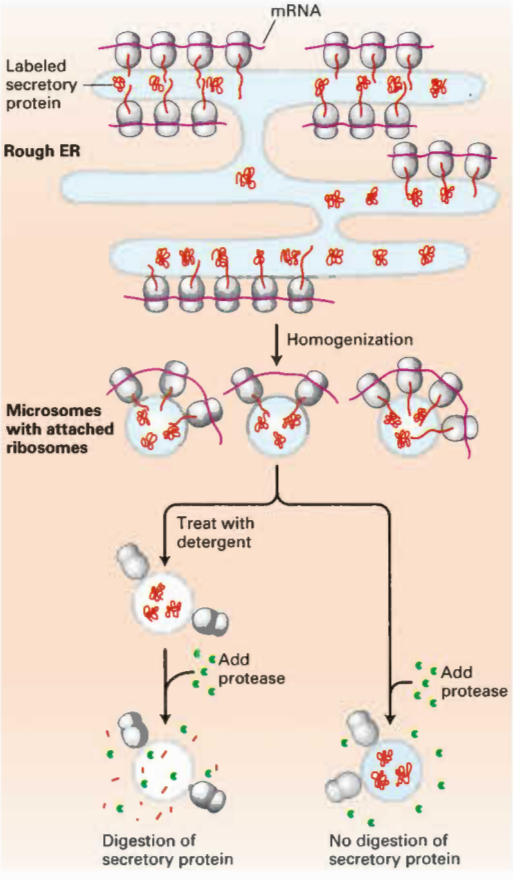
با وجود آن که تمام سلول‌ها انواع گوناگونی از پروتئین‌ها را ترشح می‌کنند، (مثلاً پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی)، اما انواع ویژه‌ای از سلول‌ها برای ترشح مقادیر زیادی از پروتئین‌های ویژه، اختصاصی شده‌اند. برای مثال، سلول‌های آسینار پانکراس، مقادیر فراوانی از انواع آنزیم‌های گوارشی را سنتز می‌کنند، که به درون مجاری ترشح می‌شوند و به روده می‌رسند. از آن جایی که چنین سلول‌های ترشحی حاوی تعداد زیادی از اندامک‌های مسیر ترشحی (برای مثال ER و گلژی) هستند، از آن‌ها به طور گسترده‌ای برای مطالعه این مسیر، به‌ویژه مراحل اولیه که در غشای ER رخ می‌دهد استفاده می‌شود.

توالی وقایعی که بلافاصله پس از سنتز یک پروتئین

1- Pulse-Chase Experiments

ترشحی روی می‌دهد، اولین بار توسط آزمایش‌های پالس نشان‌دار در سلول‌های آسینار پانکراس، روشن شد. در چنین سلول‌هایی، آمینواسیدهای نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو، در حین سنتز پروتئین‌های ترشحی در ریبوزوم‌هایی که به سطح ER چسبیده‌اند، به درون آن‌ها وارد می‌شوند. بخشی از ER که پروتئین‌های مسیر ترشحی را دریافت می‌کند، *ER* خشن نامیده می‌شود، زیرا سطح آن به طور متراکمی با ریبوزوم‌ها پوشیده شده است و از لحاظ ظاهری کاملاً با سایر بخش‌های غشای ER متفاوت است (شکل ۲-۱۳). از طریق این آزمایش‌ها مشخص شد که در طی یا بلافاصله پس از ساخته‌شدن روی ریبوزوم، پروتئین‌های ترشحی ازخلال غشای ER به‌داخل لومن آن منتقل می‌شوند.

برای روشن‌شدن مراحل روند انتقال، جداسازی ER از بقیهٔ سلول الزامی است. جداسازی ER به طور دست نخورده، به‌علت ساختار ظریف نخ مانند آن و درهم‌رفتگی با سایر اندامک‌ها، آسان نیست. با این وجود، دانشمندان دریافتند که هنگامی که سلول هوموژنیزه می‌شود، ER خشن به صورت وزیکول‌های کوچکی درمی‌آید که ریبوزوم‌ها به سطح بیرونی آن چسبیده‌اند (در این حالت، **میکروزوم**[1] نامیده می‌شوند) و اکثر ویژگی‌های بیوشیمیایی ER را (از جمله توانایی انتقال پروتئین) حفظ می‌کند. آزمایش‌ها در شکل ۳-۱۳، که در آن میکروزوم‌های جدا شده از سلول‌های نشان‌دار شده تحت یک پروتئاز تأثیر قرار گرفته‌اند نشان می‌دهد که اگر چه پروتئین‌های ترشحی، روی ریبوزوم‌های متصل به سطح سیتوزولی غشای ER، ساخته می‌شوند، پلی‌پپتیدهای تولید شده توسط این ریبوزوم‌ها، در نهایت در داخل لومن ER قرار می‌گیرند. آزمایش‌هایی همانند این، این سؤال را ایجاد کرد که چگونه پلی‌پپتیدها بلافاصله پس از ساخته‌شدن به عنوان پروتئین‌های ترشحی شناخته می‌شوند و چگونه پروتئین‌های ترشحی جدید از غشای ER عبور می‌کنند.



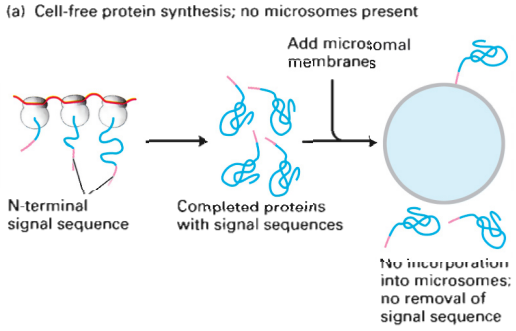
شکل ۳-۱۳ پروتئین‌های ترشحی وارد ER می‌شوند. آزمایشات نشان‌دارسازی نشان می‌دهند که پروتئین‌های ترشحی‌مدت کمی پس از تولید در لومن ER متمرکز شده‌اند. سلول‌ها به مدت محدودی با اسید آمینه رادیواکتیو نشاندار[2] انکوبه می‌شوند و در نتیجه فقط پروتئین‌هایی که به تازگی تولید شده‌اند نشان‌دار خواهند شد. سپس سلول‌ها، هوموژنیزه شده، غشای پلاسمایی از آنها جدا می‌گردد، به طوری که ER خشن به صورت کیسه‌های کوچک به نام میکروزوم، در می‌آید. میکروزوم‌ها به خاطر اینکه ریبوزوم‌ها به آنها چسبیده‌اند چگالی بیشتری نسبت به دیگر اندامک‌های غشایی داشته و می‌توانند

یک توالی پیام آب‌گریز در انتهای N، پروتئین‌های ترشحی جدید را به سوی ER هدایت می‌کند

پس از این که ساخت یک پروتئین ترشحی بر روی ریبوزوم‌های آزاد در سیتوزول آغاز می‌شود، یک توالی ۱۶ تا ۳۰ آمینواسیدی (که توالی هدف ER است) در پروتئین

1- microsome 2- radiolabled

از طریق ترکیب سانتریفیوژ شیب تراکم ساکاروز و افتراقی، مجزا گردند (فصل ۹). میکروزوم‌های تصفیه شده، در حضور و یا بدون حضور مواد شوینده تحت تأثیر پروتئاز قرار می‌گیرند. پروتئین‌های ترشحی نشاندار مرتبط با میکروزوم‌ها تنها در صورتی توسط پروتئاز هضم می‌شوند که موانع نفوذپذیری غشای میکروزومی قبلاً با عمل مواد شوینده از بین رود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که پروتئین‌های تازه ایجاد شده درون میکروزوم (که هم‌ارز لومن ER خشن است) قرار گرفته‌اند.

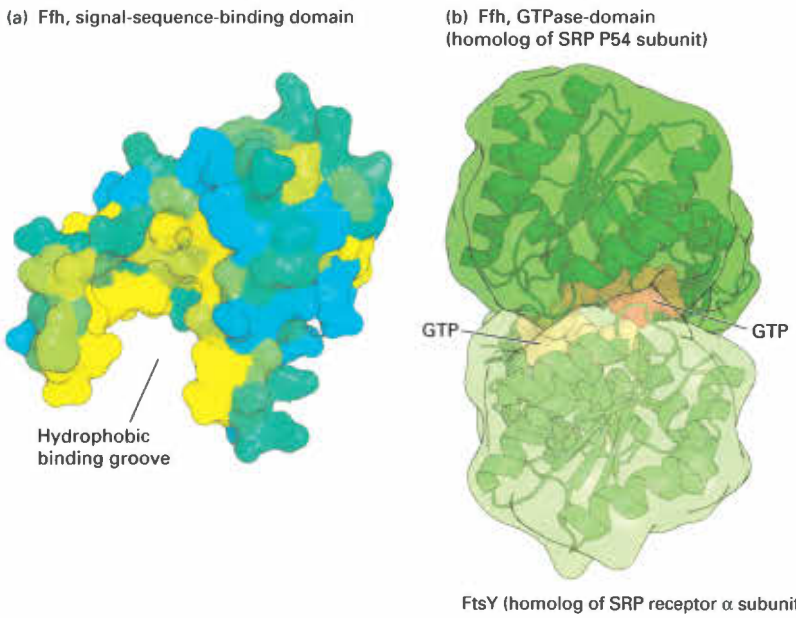


شکل ۴-۱۳ جابجایی و انتقال همزمان رخ می‌دهد. آزمایشات بدون سلول نشان می‌دهند که جابجایی پروتئین‌های ترشحی به درون میکروزوم با روند ترجمه ترکیب یافته‌اند. عمل‌آوری میکروزوم‌ها با EDTA (که باعث شلاته‌شدن یون Mg می‌شود) آنها را از ریبوزوم‌ها جدا کرده و تولید میکروزوم‌های فاقد ریبوزوم را امکانپذیر می‌سازد که مشابه غشای ER هستند. تولید پروتئین در سیستم بدون سلول انجام می‌شود که شامل ریبوزوم عملکردی، tRNA، ATP و GTP و آنزیم‌های سیتوزولی است که به آن mRNA مربوط به پروتئین ترشحی افزوده شده است. پروتئین ترشحی در نبود میکروزوم، تولید می‌شود (a) اما تنها در صورتی توالی سیگنال خود را از دست می‌دهد و از خلال غشای میکروزوم انتقال می‌یابد که میکروزوم‌ها در حین سنتز پروتئین وجود داشته باشند (b).

جدید، ریبوزوم را به غشای ER منتقل کرده، و انتقال پلی‌پپتید در حال رشد را از خلال غشای ER آغاز می‌نماید (شکل ۱-۱۳ چپ را ببینید). توالی هدف ER که مشخصاً در انتهای N پروتئین قرار دارد معمولاً به نام توالی پیام شناخته می‌شود. توالی‌های پیام پروتئین‌های ترشحی متفاوت، همگی حاوی یک یا چند آمینواسید با بار مثبت، در نزدیکی یک رشتهٔ نامنقطع از ۶ تا ۱۲ اضافه آب‌گریز (به نام هسته آب‌گریز) هستند، و غیر از این وجه اشتراک اندکی دارند. در اکثر پروتئین‌های ترشحی، توالی پیام، از پروتئین هنگامی که هنوز بر روی ریبوزوم در حال طویل‌شدن است، جدا می‌شود؛ بنابراین توالی‌های پیام معمولاً در پروتئین‌های بالغ درون سلول‌ها وجود ندارند.

هستهٔ آب‌گریز توالی‌های پیام ER، برای فعالیت آن‌ها ضروری است. برای مثال، حذف چندین آمینواسید آب‌گریز به طور خاص، از یک توالی پیام و یا واردکردن آمینواسیدهای باردار به درون هستهٔ آب گریز توسط جهش می‌تواند فعالیت توالی انتهای N از یک پروتئین را به عنوان یک توالی پیام مختل کند. در نتیجه، پروتئین تغییر یافته، درون سیتوزول باقی می‌ماند و قادر به انتقال از غشا ER به درون لومن نخواهد بود. از سوی دیگر می‌توان با استفاده از تکنیک‌های DNA نوترکیب، توالی پیام را به پروتئین‌های سیتوزولی طبیعی اضافه کرد. در صورتی که توالی اضافه شده به اندازه کافی طولانی و آب‌گریز باشد، این پروتئین سیتوزولی تغییر یافته می‌تواند به لومن ER منتقل شود. بنابراین، اضافه‌های آب‌گریز در هستهٔ توالی‌های پیام ER یک محل اتصال را تشکیل می‌دهند که برای برهم‌کنش توالی‌های پیام با دستگاه مسؤول هدف‌گیری پروتئین به غشای ER حیاتی است.

مطالعات بیوشیمیایی با استفاده از یک سیستم سنتز پروتئین بدون سلول، mRNA کدکنندهٔ یک پروتئین ترشحی، و میکروزوم‌هایی که از ریبوزوم‌ها پاک شده‌اند،



شکل ۵-۱۳ ساختار ذرات شناسایی سیگنال. (a) حوزه متصل شونده به توالی پیام پروتئین Efh باکتری، مشابه پروتئین P54 است که به توالی سیگنال ER اتصال می‌یابد. این مدل سطحی نشان‌دهندهٔ حوزه اتصال در Efh است که از شیار بزرگی پوشیده از اسید آمینه‌های آب‌گریز تشکیل شده (رنگ بنفش) که زنجیره‌های جانبی آن‌ها با توالی سیگنال در کنش می‌باشند. (b) حوزه متصل‌شونده به GTP و گیرنده: ساختار GTP متصل به FtsY (مولکول باکتریایی مشابه زیرواحد α از گیرنده SRP) و پروتئین Efh در باکتری Thermus aquaticus نشان می‌دهد که چگونه اثرات متقابل بین این پروتئین‌ها از طریق هیدرولیز و اتصال GTP کنترل می‌شود. Efh و FtsY هر کدام می‌توانند به یک مولکول GTP متصل شوند، سپس دو مولکول GTP که به هم متصل شده‌اند در سطوح مشترک بین زیرواحدهای پروتئین جای گرفته و دیمر را تثبیت می‌کنند. همگذاری دیمر نیمه متقارن اجازهٔ شکل‌گیری به جایگاه فعال برای هیدرولیز هر ۲ مولکول GTP متصل را می‌دهد. هیدرولیز GTP، باعث عدم پایداری سطوح مشترک شده، منجر به جداشدن دیمر می‌گردد.

عملکرد و سرنوشت توالی‌های پیام ER را روشن ساخته‌اند. آزمایش‌های اولیه این سیستم نشان می‌دهد که یک پروتئین ترشحی نمونه به درون میکروزوم‌ها وارد می‌شود و تنها در صورتی که میکروزوم‌ها طی سنتز پروتئین حضور داشته باشند، توالی پیام آن جدا خواهد شد. اگر میکروزوم‌ها، پس از تکمیل سنتز پروتئین به سیستم اضافه شوند، هیچ انتقال پروتئینی به درون میکروزوم‌ها انجام نخواهد شد (شکل ۴-۱۳). آزمایش‌های بعدی برای تعیین مرحلهٔ دقیقی از سنتز پروتئین که در آن حضور میکروزوم‌ها جهت رخ دادن انتقال ضروری است، طراحی شد. در این آزمایش‌ها، میکروزوم‌ها در زمان‌های متفاوت پس از آغاز سنتز پروتئین به مخلوط واکنش اضافه شدند. این آزمایش‌ها نشان دادند که میکروزوم‌ها باید پیش از اضافه‌شدن حدود ۷۰ آمینواسید اول به مخلوط واکنش اضافه شوند تا پروتئین ترشحی کامل شده، درون لومن میکروزوم قرار بگیرد. در این زمان حدوداً ۴۰ آمینواسید اول، شامل توالی پیام که بعداً جدا خواهد شد، از ریبوزوم بیرون زده‌اند، و حدود ۳۰ آمینواسید بعدی هنوز درون کانال داخل ریبوزوم هستند (شکل ۲۶-۵ را ببینید). بنابراین، انتقال اکثر پروتئین‌های ترشحی به درون لومن ER هنگامی آغاز می‌شود که پروتئین در حال سنتز (نوزاد)، هنوز

به ریبوزوم متصل است. این روند **انتقال همزمان با ترجمه**[1] نامیده می‌شود.

انتقال همزمان با ترجمه توسط دو پروتئین هیدرولیزکنندهٔ GTP آغاز می‌شود

از آن جایی که پروتئین‌های ترشحی در ارتباط با غشای ER و نه هیچ غشای سلولی دیگری، سنتز می‌شوند، مکانیسم شناسایی توالی پیام آن‌ها باید در این محل مستقر باشد. دو جزء کلیدی در این هدف‌گیری، **ذره شناسایی‌کننده پیام**[2] **(SRP)** و گیرندهٔ آن، در غشای ER می‌باشند. SRP یک ذرهٔ ریبونوکلئوپروتئینی سیتوزولی است، که به طور موقت به توالی پیام ER در یک پروتئین جدید و هم چنین زیرواحد بزرگ ریبوزومی متصل می‌شود و یک کمپلکس بزرگ را تشکیل می‌دهد. سپس SRP، کمپلکس ریبوزوم ـ پروتئین جدید را توسط اتصال به گیرندهٔ SRP روی غشاء، به سمت غشای ER هدف‌گیری می‌کند.

SRP از شش پلی‌پپتید مجزا تشکیل می‌شود که به یک RNA ۳۰۰ نوکلئوتیدی متصل هستند و به عنوان یک داربست برای هگزامر عمل می‌کند. یکی از پروتئین‌های SRP (P54) می‌تواند به طور شیمیایی با توالی پیام ER، اتصال متقاطع پیدا کند و این موضوع نشان می‌دهد که این پروتئین ویژه، زیرواحدی است که به توالی پیام در یک پروتئین ترشحی جدید متصل می‌شود. بخشی از P54 به نام حوزه M (حاوی تعداد زیادی اضافه متیونین و سایر آمینواسیدهایی که زنجیره‌های جانبی آب‌گریز دارند) حاوی یک شکاف است که سطح داخلی آن با زنجیره‌های آب‌گریز پوشیده شده است (شکل ۵-۱۳). هستهٔ آب‌گریز این پپتید پیام به این شکاف از طریق واکنش‌های آب‌گریز متصل می‌شود. سایر پلی‌پپتیدها در SRP با ریبوزوم واکنش می‌دهند یا برای انتقال پروتئین به درون لومن ER موردنیاز هستند.

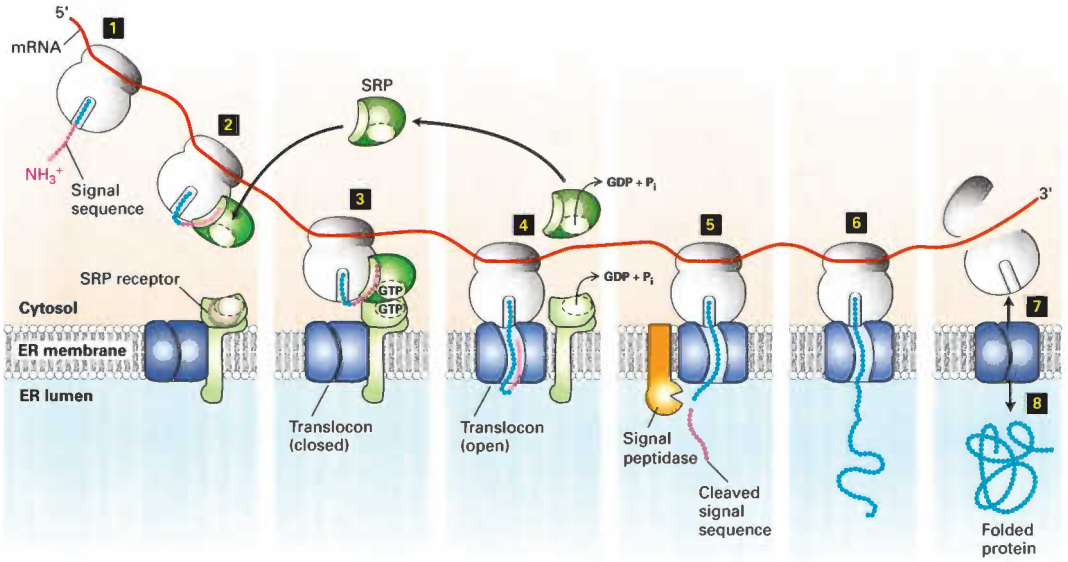
SRP و مجموعه زنجیره پلی‌پپتیدی تازه ساخته شده ـ ریبوزوم از طریق گیرندهٔ SRP به غشای ER متصل می‌شوند. گیرنده، یک پروتئین اینتگرال در غشا ER است که از یک زیرواحد α و یک زیرواحد کوچک‌تر β ساخته شده است. واکنش SRP ـ زنجیرهٔ جدید ـ کمپلکس ریبوزوم، با گیرندهٔ SRP هنگامی تقویت می‌شود که هر دو زیرواحد P54 از SRP و α از گیرندهٔ SRP متصل به GTP باشند. ساختار مولکول‌های مشابه زیرواحد P54 از SRP و زیرواحد α از گیرندهٔ SRP (FtsY) از آرکه‌باکتر ترموس آکوآتیکوس[3]، بینشی را در این مورد که چگونه یک چرخه از اتصال و هیدرولیز GTP می‌تواند اتصال و جداشدن این پروتئین‌ها را پیش ببرد به وجود آورد. شکل ۵b-۱۳ نشان می‌دهد که P54 و FtsY که هر کدام به یک مولکول منفرد GTP متصل هستند، جهت تشکیل یک هترودیمر شبه قرینه، نزدیک یکدیگر قرار می‌گیرند. هیچ کدام از زیرواحدها به تنهایی حاوی یک جایگاه فعال کامل برای هیدرولیز GTP نیست، اما هنگامی که دو پروتئین در کنار هم قرار می‌گیرند، دو جایگاه فعال کامل را که قادر به هیدرولیز هر دو مولکول GTP متصل هستند، ایجاد می‌کنند.

شکل ۶-۱۳، درک کنونی ما از ساخت پروتئین ترشحی و نقش SRP و گیرندهٔ آن را در این روند نمایش می‌دهد. هیدرولیز GTP متصل شده، با جداشدن SRP از گیرندهٔ SRP همراه است و به صورتی که شناخته نشده است، انتقال زنجیرهٔ جدید و ریبوزوم را به مکانی روی غشای ER که انتقال رخ خواهد داد، آغاز می‌کند. SRP و گیرندهٔ آن پس از جدا شدن از همدیگر هر کدام GDP متصل به خود را رها می‌کنند، SRP دوباره به سیتوزول بر می‌گردد، و هر دو آمادهٔ آغاز یک دور دیگر از واکنش بین ریبوزوم‌های در حال سنتز پروتئین‌های ترشحی جدید و غشای ER خواهند شد.

حرکت پلی‌پپتیدهای در حال رشد، از طریق ترانس لوکون توسط روند ترجمه پیش‌رانده می‌شود

هنگامی که SRP و گیرندهٔ آن، یک ریبوزوم سازندهٔ یک پروتئین ترشحی را به سوی غشای ER هدف‌گیری می‌کنند، ریبوزوم و زنجیرهٔ جدید به سرعت به **ترانس‌لوکون**[4] (یک کانال پوشیده از پروتئین درون غشا) منتقل می‌شوند. هم چنان که ترجمه ادامه پیدا می‌کند، زنجیرهٔ در حال طویل‌سازی به طور مستقیم از زیرواحد بزرگ ریبوزوم به منفذ مرکزی ترانس‌لوکون انتقال می‌یابد. زیرواحد بزرگ ریبوزومی به گونه‌ای در مقابل منفذ ترانس‌لوکون قرار گرفته است که زنجیرهٔ در حال رشد هرگز در معرض سیتوپلاسم

1- cotranslational translocation
2- signal-recognition particle
3- thermus aquaticus
4- translocon



شکل ۶-۱۳ انتقال همزمان با ترجمه. مراحل **1** و **2** : زمانی که توالی سیگنال ER از ریبوزوم نمایان می‌گردد، ذرات شناسایی پیام (SRP) به آن متصل می‌گردند، مرحله **3** : SRP کمپلکس پلی‌پپتید در حال پیدایش ریبوزوم را به گیرنده SRP در غشای ER تحویل می‌دهد. این واکنش از طریق اتصال GTP به SRP و گیرنده آن، تقویت می‌شود. مرحله **4** : انتقال پلی‌پپتید در حال رشد ـ ریبوزوم به ترانس‌لوکون منجر به بازشدن این کانال جابجایی و جایگیری توالی سیگنال و بخش مجاور پلی‌پپتید در حال رشد در منفذ آن می‌گردد. SRP و گیرنده آن، پس از آن که از یکدیگر جدا شدند، GTP متصل را هیدرولیز کرده، آمادهٔ آغاز جایگیری زنجیره پلی‌پپتید دیگری می‌شوند. **5** همانطور که زنجیره پلی‌پپتید طویل می‌شود، از مجرای ترانس‌لوکون به لومن ER انتقال می‌یابد که در آنجا توالی سیگنال از طریق سیگنال پپتیداز، جدا شده و سریعاً تجزیه می‌گردد. مرحله **6** زنجیره پلی‌پپتید همزمان با تداوم ترجمه mRNA به سمت انتهای 3′ طویل می‌شود. به این علت که ریبوزوم‌ها به ترانس‌لوکون متصل هستند، زنجیره در حال رشد از خلال ترانس‌لوکون به لومن ER وارد می‌شود. مراحل **7** و **8** زمانی که جابجایی کامل شد، ریبوزوم‌ها رها شده و بقیه پروتئین به لومن ER کشیده شده، ترانس‌لوکون بسته می‌شود و پروتئین، ساختار طبیعی خود را به دست خواهد آورد.

قرار ندارد و تا زمانی که به لومن ER برسد، از تاخوردن آن جلوگیری می‌شود (شکل ۶-۱۳).

ترانس‌لوکون اولین بار توسط جهش‌هایی در ژن مخمر کدکنندهٔ Sec61α شناخته شد که در انتقال پروتئین‌های ترشحی به درون لومن ER توقف ایجاد می‌کردند. در ادامه سه پروتئین به نام کمپلکس *Sec61* یافت شدند که ترانس شیمیایی ـ لوکون پستانداران را تشکیل می‌دهند: Sec61α یک پروتئین اینتگرال با ۱۰ مارپیچ α غشاءگذر، و دو پروتئین کوچکتر، به نام‌های Sec61β و Sec61γ. آزمایش‌های اتصال متقاطع در محیط فاقد سلول (که در آنها زنجیره پروتئینی تازه ساخته شده یک پروتئین ترشحی از طریق پیوند کووالانسی به زیرواحد Sec61α متصل می‌شوند) نشان دادند که زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی در حال انتقال، با پروتئین Sec61α تماس برقرار می‌کند و این یافته، عملکرد آن را به عنوان یک منفذ ترانس‌لوکون ثابت می‌کند (شکل ۷-۱۳).

هنگامی که میکروزوم‌ها در سیستم ترانس‌لوکون بدون