پیشگفتار

دهمین ویرایش نقطه عطف مهمی در حیات یک کتاب درسی به حساب می‌آید. اینک زمان مناسبی برای نگاه کردن به خاستگاه‌های پاتولوژی پایه است که به بهترین شکل در گفتاری از استنلی رابینز در پیشگفتار ویرایش نخست (۱۹۷۱) خلاصه شده است:

«در مقولهٔ کتاب نیز همانند روندی که در مورد بشر صادق است، گهگاه می‌توان شاهد بود که کتاب‌های حجیم‌تر، کتاب‌هایی با حجم کمتر را در خود جای می‌دهند که می‌کوشند از دل کتاب‌های حجیم‌تر بیرون آیند. بدین لحاظ، کتاب حاضر دارای چنین رابطه‌ای با جد بزرگ خود یا همان «آسیب‌شناسی رابینز» است. این کتاب پس از آشکار شدن معضلات دانشجویان پزشکی معاصر بود که پا به عرصهٔ وجود نهاد. امروزه برنامهٔ درسی به‌گونه‌ای تجدید ساختار یافته است که تأکید بیشتری بر تجربیات بالینی مبذول می‌شود و از این‌رو، مدت زمانی که برای مطالعه وجود دارد نیز به همان نسبت کاهش می‌یابد. در نگارش این کتاب، ضایعات نادر و مبهم بدون هیچ‌گونه عذرخواهی حذف شده‌اند، و ضایعات ناشایع یا جزئی نیز فقط به اختصار شرح داده شده‌اند. با این حال، به‌نظر ما مهم بود که بحثی کم‌وبیش کامل را برای بیماری‌های عمده ارائه دهیم».

اگرچه دیدگاه‌های استنلی رابینز در مورد اهداف این «بچه رابینز» نیز صادق هستند اما این ویرایش در مورد چند اصل بنیادین اضافه مورد بازنگری قرار گرفته است:

- نخست، واضح است که درک مکانیسم یک بیماری بیش از هر زمان دیگری به پایه‌ریزی قوی علوم پایه استوار است. در همراهی با این مطلب، همواره مطالب زیست‌شناسی سلول و مولکولی پایه را در قسمت‌های پاتوفیزیولوژی فصل‌های گوناگون گنجانده‌ایم. در این ویرایش یک گام به پیش‌گذاشته‌ایم و فصل جدیدی تحت‌عنوان «سلول به‌عنوان واحدی از سلامتی و بیماری» را در ابتدای کتاب قرار داده‌ایم. در این فصل تلاش کرده‌ایم تا جنبه‌هایی از زیست‌شناسی سلولی و مولکولی که باور داریم در آماده‌سازی خوانندگان برای بحث پیرامون بیماری‌های خاص نقش دارند را بشکافیم. این فصل در ذات خود یک دوره بازآموزی زیست‌شناسی سلول است.
- دوم، ما به عنوان معلم حقیقتاً آگاهیم که دانشجویان پزشکی در مقابل رشد سریع اطلاعات در زمینه اساس مولکولی بیماری‌ها احساس ضعف و سردرگمی می‌کنند. بنابراین آن دسته از «پیشرفت‌های» جدیدی که در آزمایشگاه به دست آمده‌اند ولی هنوز به بالین راه نیافته‌اند را حذف کردیم. بنابراین به عنوان نمونه داروهایی که برای هدف‌گیری جهش‌های سرطانی در حال گسترش هستند و هنوز در مرحله کارآزمایی بالینی قرار دارند مورد بحث قرار نگرفته‌اند، به جز در موارد نادری که شواهدی از اثربخشی آنها در شرف دستیابی است. به‌طور مشابه در اختلالات ناهمگون ژنتیکی، بیشتر بر روی جهش‌های شایع‌تر تمرکز کرده‌ایم بدون اینکه فهرستی از تمام ژن‌ها و پلی‌مورفیسم‌های دخیل ارائه کنیم. بنابراین سعی کرده‌ایم بین مباحث پیشرفت علوم و نیازهای دانشجویان در مراحل ابتدایی کارشان تعادل برقرار کنیم. این امر نیازمند تلاش ما برای مطالعه هر فصل بود هرچند که این فصل به تازگی نگارش شده بود، تا در بسیاری از موارد بخش‌هایی را که در ویراست‌های قبلی حضور داشتند را حذف کنیم. امیدواریم که این تغییرات باری از دوش دانشجویان بردارند و ویرایش دهم علاوه بر سادگی در درک، کتابی به روز باشد.
- سوم، از آنجایی که تصاویر درک مطالب دشوار همچون کنترل چرخه سلول و عملکرد ژن‌های سرطانی را تسهیل می‌کنند، این هنر به شکل چشمگیری مورد بازنگری قرار گرفت و با افزودن عمق به تصاویر (به طوری که تصاویر با چهار رنگ و در سه بعد هستند) ارتقا یافت.
- درنهایت، گروهی از مشاورین بالینی را به تیم افزودیم که به ما در حفظ صحت و به‌روزرسانی مطالب بالینی کمک کنند.

به عنوان «ابزار» کمکی دیگری برای دانشجویان جهت تمرکز بر نکات اساسی، به استفاده از کادرهای خلاصه ادامه دادیم؛ این کادرها برای جمع‌بندی نکات اساسی طراحی شده‌اند. این کادرها علی‌رغم وجود خطر افزوده شدن صفحاتی به کتاب، حفظ شدند چرا که دانشجویان به شکلی یکپارچه به ما گفته بودند که این کادرها مفید هستند.

اگرچه وارد عصر ژنومیک شده‌ایم اما ابزارهای قدیمی و با ارزش تجزیه و تحلیل کلی و میکروسکوپی همچنان مفید هستند و تغییرات ریخت‌شناسی در مرجع حاضر نیز برجسته شده‌اند. تأکید قوی بر روابط آسیب‌شناسی بالینی حفظ شده است و هر جا که ممکن بوده است اثر آسیب‌شناسی مولکولی بر روی طب بالینی مورد تأکید قرار گرفته است. خوشحالیم که تمام این اقدامات بدون افزودن شدن قطر کتاب صورت گرفته‌اند.

همچنان بر این باوریم که شفافیت در نگارش و استفاده مناسب از زبان درک کتاب را تقویت و فرآیند یادگیری را تسهیل می‌نماید. افرادی که با نگارش‌های قبلی کتاب آشنایی دارند مشاهده خواهند کرد که سازماندهی مجدد چشمگیری در بسیاری از فصول کتاب رخ داده است تا جریان اطلاعات بهبود یابد و منطقی‌تر شود. اینک در عصر دیجیتال قرار دادیم و به همین خاطر متن کتاب به صورت آنلاین در دسترس است. به‌علاوه بیش از ۱۰۰ مورد به‌روزرسانی شده و بازنگری شده توسط یکی از ما (VK) نیز در دسترس قرار دارد و به نسخه الکترونیک کتاب ضمیمه شده است. امیداوریم که این موارد تعاملی موجب بهبود و تقویت یادگیری آسیب‌شناسی از طریق کاربرد موارد بالینی بشود.

ویرایش این کتاب امتیاز بزرگی برای ماست و اعتماد قابل‌توجه دانشجویان و اساتید آسیب‌شناسی نسبت به خود را درک می‌کنیم. نسبت به مسئولیت خود آگاهیم و امیدواریم که این ویرایش به سودمندی و احتمالاً بهتر از اجداد پیشین خود باشد.

سپاسگزاری

هر تلاش بزرگی از این جنس، بدون کمک افراد بسیاری به نتیجه نخواهد رسید. از همکاران فصل‌های گوناگون سپاسگزاریم. بسیاری از ایشان همکاران ویراست‌های پیشین این کتاب یا همان «رابینز بزرگ» هستند که در فهرست مطالب به ترتیب آورده شده‌اند و تشکر ویژه‌ای از تک‌تک ایشان به عمل می‌آوریم. علاوه بر این از مشاورین بالینی نیز به خاطر اطلاعاتی که در اختیار ما گذاشتند قدردانی می‌کنیم. نام آنها به شکل جداگانه بعد از نام همکاران فهرست شده است. از ادامه همکاری‌مان با جیم پرکینز بسیار خوشحالیم؛ فردی که طراحی‌هایش ایده‌ای انتزاعی از زندگی است و مفاهیم دشوار را شفاف می‌سازد. از اعضای تیم مشاوره بالینی‌مان که فصل‌های گوناگون را برای اطمینان یافتن از صحت و کفایت محتوای بالینی مطالعه نمودند، سپاسگزاریم؛ نام ایشان در صفحه جداگانه‌ای آورده شده است. دستیاران ما ترین نو و تلما رایت از شیکاگو، آنا نارویز از سان‌فرانسیسکو، و موریل گوتاس از بوستون در انجام کارها با ما همکاری کردند و از ایشان ممنونیم.

همکاران بسیاری با ارائه نقدهای کمک‌کننده در مباحث مورد علاقه‌شان، موجب بهبود متن کتاب شدند. این افراد عبارتند از: دکتر ریک آستر که آخرین اخبار در زمینه علم تغییر آب‌وهوا را در اختیار ما قرار داد؛ بسیاری دیگر نقدهایی به فصل‌های گوناگون ارائه کردند ازجمله دکتر هاجری ترنر، جرمی سگال، نیکول سیپریانی، و آلکس گالان در دانشگاه شیکاگو. آلکس گالان به تنهایی بیش از ۱۰۰ مورد بالینی را مورد بازخوانی و به‌روزرسانی قرار داد که به صورت آنلاین در دسترس می‌باشند. سایرین با ارسال عکس‌های ارزشمندی از مجموعه‌های شخصی‌شان به ما کمک کردند؛ از تک‌تک ایشان به دلیل همکاری ارزشمندشان سپاسگزاریم. بابت هرگونه از قلم‌افتادگی سهوی پوزش می‌طلبیم.

افراد بسیاری در Elsevier برای تولید این کتاب نقش داشته‌اند. خوشبختانه این کتاب در دستان ربکا گرولیو بوده است (مدیر، توسعه محتوا)، شخصی که در چندین ویرایش با ما همکاری می‌کرده است. بیل اشمیت، استراتژیست اجرایی محتوا که دوست و مشوق ما در بسیاری از ویرایش‌ها بوده است نیز سزاوار تشکر است. به مجرد بازنشستگی، مبلغی را به جیم مریت پرداخت کرد؛ جیم مریت پیش از این بر روی کتاب ایمنی‌شناسی که توسط یکی از ما (AKA) نگاشته شده بود، کار کرده بود. جیم یک فرد حرفه‌ای تمام‌عیار است و مسئولیت کتاب را پذیرفت. همچنین از تمام تیم تولید نیز سپاسگزاریم به‌خصوص کِلی بروکر، متخصص تولید کتاب به خاطر تحمل درخواست‌های بعضاً «غیرممکن» و شیوه‌های خاص ما در طی دوره‌های بی‌نهایت دشوار که بعضاً تمام‌نشدنی به نظر می‌رسید. به خاطر به اشتراک گذاردن اشتیاق ما برای تعالی از همه تیم Elsevier تشکر می‌کنیم. ازجمله کارن گیاکوموکی، بریان سالیبوری، تیم سانتز، کریستین مک‌کرچر، و میلسا دارلینگ. همچنین از دانشجویان و اساتید متعددی که در سراسر جهان با مطرح کردن پرسش‌هایی درباره شفافیت مطلب، همچون ویراستارانی عمل نمودند سپاسگزاریم. تلاش‌های ایشان به ما ثابت کرد که این کتاب جداً توسط ایشان مطالعه شده است.

سرمایه‌گذاری‌هایی همچون این، بار سنگینی را به خانواده نویسندگان تحمیل می‌کند. به همین خاطر از ایشان بابت تحمل غیبت جسمی و روحی‌مان تشکر می‌کنیم. عشق و حمایت‌های بی‌قید و شرط ایشان از ما و نیز باور مشترک‌شان با ما درخصوص سودمند و باارزش بودن تلاش‌هایمان به ما نیرو بخشید و ما را ممنون خودشان کرد. به‌خصوص از همسرانمان رامیندر کومار، آن عباس و ارین مالون به خاطر ادامه حمایت استوارشان سپاسگزاریم.

و در نهایت ما نویسندگان از یکدیگر سپاسگزاریم به خاطر پیشرفت مشترکمان در سایه دید برتر مشترک در تدریس، فارغ از عقاید و روش‌های گوناگون.

VK

AKA

JCA

منابع آنلاین برای اساتید و دانشجویان

منابع اساتید

منابع پیش‌رو برای اساتید زمانی که از طریق Evolve تدریس می‌کنند در دسترس است. برای کسب اطلاعات بیشتر با فروشندگان محلی خود تماس بگیرید یا مستقیماً به وب سایت Evolve به آدرس https://evolve.elsevier.com مراجعه کنید. توجه: پس از تنظیم ابتدایی حساب کاربری برای دسترسی و تأیید نهایی حساب کاربری به ۱ تا ۳ روز زمان نیاز است.

مجموعه تصاویر

برای راحتی در کلاس درس، تصاویر را در اختیار اساتید قرار داده‌ایم تا برای اهداف تدریس به کار بگیرند. تصاویر در قالب‌های JPEG، Powerpoint، و PDF، با و بدون زیرنویس جهت استفاده در اسلایدهای سخنرانی در دسترس هستند.

بانک سؤالات

اساتید به بانک کاملی از سؤالات چندگزینه‌ای (بالغ بر ۲۵۰ سؤال) برای استفاده در تدریس دسترسی دارند.

منابع دانشجویان

منابع پیش‌رو برای دانشجویانی که دهمین ویرایش کتاب آسیب‌شناسی پایهٔ رابینز را خریده‌اند در StudentConsult.com در دسترس قرار دارند.

کتاب آنلاین

متن کامل کتاب در StudentConsult.com به صورت آنلاین در دسترس است. نسخه آنلاین کاملاً قابل جستجو است و تمامی تصاویر کتاب چاپی را در بر می‌گیرد و قابلیت‌های بیشتری همچون بزرگنمایی و نمایش اسلایدی تصاویر چندقسمتی را در اختیار می‌گذارد.

کادرهای درمان هدفمند

دانشجویان در StudentConsult.com به صورت آنلاین به ۱۴ کادر درمان هدفمند در بخش‌های درمان بالینی دسترسی دارند ازجمله استاتین‌ها، درمان هدفمند سرطان پستان، ویتامین D، آسپرین و NSAIDها، درمان سندرم مارفان، و غیره. این موارد به‌طور نمونه نشان می‌دهند که چگونه شناخت آسیب‌زایی مولکولی موجب پیشرفت درمانی می‌شود.

فیلم‌ها

دانشجویان در StudentConsult.com می‌توانند به ۳۰ ویدیوی آنلاین دسترسی داشته باشند. این فیلم‌ها شامل این موارد هستند: آپاندیسیت حاد، آدنومیوز، آترواسکلروز، مری بارت، کارسینوم سلول بازال، سرطان پستان، پیلونفریت انسدادی مزمن، CML، سیستمیک فیبروزیس همراه با برونشکتازی، گلومرولواسکلروز دیابتی، حاملگی خارج‌رحمی، درماتیت اگزمایی، سندرم پولیپوز آدماتوز خانوادگی، ژیاردیاز، هموکروماتوز، بیماری هیرشپرونگ، کاردیومیوپاتی ایسکمیک، نکروز گسترده هپاتوسلولار، تراتوم کیستیک بالغ، کارسینوم متاستاتیک سلول سنگفرشی، آدنوکارسینوم جانبی موسینی، اسکلروز مولتیپل، واسکولیت نکروزان، اوستئوآرتریت، سرطان پانکراس، کارسینوم سلول کلیوی، سارکوئیدوز، سمینوما، توبرکولوز، و کولیت اولسرو.

موارد بالینی

دانشجویان می‌توانند بیش از ۱۰۰ مورد بالینی که در StudentConsult.com به صورت آنلاین در دسترس هستند را مطالعه کنند. این موارد بالینی به گونه‌ای طراحی شده‌اند که ارتباط آسیب‌شناسی بالینی و پاتوفیزیولوژی را تقویت کنند.

پرسش‌های خودارزیابی

دانشجویان می‌توانند به کمک پرسش‌های تعاملی چندگزینه‌ای مرتبط با هر فصل در StudentConsult.com به شکل آنلاین خود را بیازمایند و به خود نمره دهند.

مقدمه

به نام آن که اندیشه و خرد را به انسان ارزانی داشت

می‌کوش به هر ورق که خوانی
تـــا مـــعنی آن تـــمام دانـــی

حدود چهل سال پیش یعنی دهه پنجاه شمسی اولین بار کتاب بسـیار جـالب Robbins Basic Pathology تـوسط عـده‌ای از همکاران به من ارائه شد تا با هـدایت و سـرپرستی ایـن‌جانب آن را بـه فـارسی بـرگردانـند. مـن قـبلاً کـتاب دیگـری از پـروفسور اسـتانلی رابـینز (Stanley Robbins) تـحت عـنوان Robbins Pathologic Basis of Disease که توسط همکاران و دانشجویان دیگری زیر نظرم با اجازه خود آقای پروفسور رابینز به زبان فارسی ترجمه شده بود آشنا بودم ولی از این کتاب جدید بی‌خبر بودم. پس از بررسی دقیق که حدود یک هفته مرا مشغول داشته بود دیـدم الحـق کـتاب مـفیدی است و بـرای آمـوزش دانشجویان در دوره عمومی پزشکی بسیار آسان‌تر و عملی‌تر از کتاب اصلی است. خود دکتر رابینز این کتاب را Baby Robbins نامیده بود. در مقدمه کتاب در سال ۱۹۷۱ نوشته بود:

"it arose from an appreciation of the modern medical student's dilemma. As the curriculum has become restructured to place greater emphasis on clinical experience, time for reading is correspondingly curtailed..."

بر این پایه Baby Robbins به سـرعت هـم مـورد قـبول اسـتادان مسـئول آمـوزش پـاتولوژی دانشـجویان و هـم خـود دانشجویان علوم پزشکی قرار گرفت. هر چهار یا پنج سال کتاب تجدید نظر و با فزونی‌ها و کاستی‌هایی که مورد نظر استادان بود چاپ می‌شود و اکنون چاپ دهم (۲۰۱۸) آن منتشر و در اختیار دانشجویان و پاتولوژیست‌ها قرار می‌گیرد. چون این کتاب بسیار استقبال شده بود و استادان پاتولوژی نیز به آن علاقمند بودند. هیئت آسیب‌شناسان در کمیته برنامه‌ریزی پزشکی عمومی نیز کوریکولوم آموزش آسیب‌شناسی برای دانشجویان رشته عمومی پزشکی کتاب Basic Pathology را در برنامه قرار داده و آن را مأخذ و مرجع اصلی برای آمـوزش پـاتولوژی و امـتحانات لازم پیشنهاد نمود که این پیشنهاد عملی شد. باید اضافه کنم که تمام چاپ‌های نه‌گانه این کتاب که در سالیان مـتمادی مـنتشر شـد توسط دانش‌پژوهان ایرانی علاقمند، به فارسی ترجمه و ناشرین کتاب پزشکی آن را به سرعت منتشر کرده‌اند و در اکثریت قریب بـه اتـفاق تـرجـمه آنـها ایـنجانب نـظارت مسـتقیم داشـته‌ام. همان‌طوری که در بالا اشاره کردم در سال‌های مـتمادی فـقط تجدید چاپ نشد بلکه در هر نوبت تغییرات اساسی هماهنگ با پیشرفت دانش پزشکی و به ویژه پـاتولوژی در آن داده شـده است. و چنانچه فرصت کرده باشید با مراجعه به کـتابخانه‌ها و مشاهده چاپ‌های قبلی به تفاوت‌های هر دوره پی خواهید برد. این تفاوت‌ها نه تنها در متون نوشتاری دیده می‌شود بـلکه در فرمت کتاب و آسان یادگیری آن نیز تأثیر گذاشته است.

همگان می‌دانند دانش و عـملکرد در رشـته‌های پـزشکی به‌طور دائم و حتی روزمره در حال تغییر است و هم زمان کـه پژوهش‌های جدید و تجربیات تازه وسعت مـی‌گیرد بـه هـمان اندازه و به سرعت توانایی‌ها و فهم ما در علوم نظری و عملی افزایش می‌یابد و بالتبع این فزونی‌ها در علوم پزشکی به میزان زیادی در برخورد با بیماری و بیماران و نـحوه اداره بـیماری‌ها تأثیرگذار است و به همین مناسبت نوشته‌هایی که ما برپایه آنها خدمت و عمل می‌کنیم تغییر می‌یابد و اینجا است که کتاب‌های پزشکی به خصوص آن گروه کـه بـا Science and Research سروکار دارند که در رأس آنها پاتولوژی قرار دارد متحول و حتی گاهی به صورت بنیادی تغییر می‌یابند.

کتاب حاضر که توسط مؤسسه انتشاراتی ارجمند در اختیار شما قرار می‌گیرد تمام ویژگی‌هایی که یک ناشر خوب در ترجمه و انتشار کتب پزشکی ملحوظ می‌دارد رعایت کرده است. در چاپ ویرایش دهم چند نکته مورد توجه قرار گرفته است.

از آنجا که امروزه درک مکانیسم بیماری‌ها فقط و بیش از گذشته مبتنی بر داشتن درک کافی و پایه قوی در علوم پایه (علوم اساسی) است، لذا در این کتاب بسیار بر این علوم تکیه شده است و به این منظور توجه کاملی به شناخت سلول و نماهای مولکولی آن گردیده و حتی برای اولین بار بخشی تحت عنوان سلول به عنوان واحدی از سلامتی و بیماری "The cell as a unit of health and disease" اضافه گردیده است و یادمانی از پدر آسیب‌شناسی یعنی رودولف ویرشو (Virchow) آلمانی است که بیش از یکصد سال پیش این موضوع را تحت عنوان (سلول پایه اصلی سلامت و بیماری‌ها است) را مطرح کرده بود. این بخش که فصل اول کتاب را تشکیل می‌دهد حاوی مسایل بسیار جدید در حوزه سلول، ژن و مولکول است که با ۲۲ تصویر رنگی گویا به‌طور ساده و قابل فهم ارائه گردیده است.

در سال‌های اخیر این تفکر بنیادی به قدری مورد توجه قرار گرفته است که برنامه‌ریزان پزشکی تغییر آموزش کلاسیک را به پزشکی سلولی و مولکولی "Cellular and Molecular Medicine" پیشنهاد می‌نمایند و ما در فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران در این باره مشغول بررسی هستیم. کتاب رابینز در این بخش مروری اجمالی بر اصول پایه و باز نمایاندن پیشرفت‌های اخیر است که به مکانیسم بیماری‌ها در ارتباط با ژنوم ـ توالی‌های DNA ویژگی‌های RNAs و مشتقات آن و آنچه را که یک دانشجوی دوره عمومی پزشکی نیاز دارد می‌آموزد. البته در ادامه کار در بقیه فصول هر جا لازم باشد به این مطالب به صورت تکمیلی می‌پردازد.

شکی نیست که درک این مفاهیم در پزشکی اگرچه بسیار مهم است ولی شاید تمامی آن در دوره آموزش پزشکی لازم نباشد لذا نویسندگان کتاب سعی کرده‌اند آن مقدار که مرتبط به توانایی آموختن در دوره دانشجویی باشد مطرح نمایند به همین دلیل موارد بسیار زیادی در این پژوهش‌ها وجود دارد که بسیار مهم‌اند و نویسندگان عنوان New Breakthrough به آنها داده‌اند ولی در این کتاب به آن نپرداخته‌اند چون بسیاری از آنها در مرحله عملی قرار نگرفته‌اند و در حد پژوهش‌اند. مشابه این عملکرد در بررسی همه بیماری‌ها نیز عمل شده است فقط آن عده از بیماری‌ها که بیشتر در دسترس آموزش پزشکی عمومی است مثلاً از بین تعداد بیشمار عیوب ژنتیکی هتروژن و یا انواع بسیار گوناگون بیماری‌های ناشی از نقص ایمنی فقط تعداد اندکی که شایع‌تراند مطرح شده است. علاوه بر آن مواردی که در چاپ‌های گذشته بوده که کاربرد بالینی چندانی نداشته‌اند و در این چاپ حذف گردیده‌اند.

نکته دیگری که در این کتاب مورد توجه قرار گرفته ایجاد ارتباط بیشتر و تنگاتنگ‌تر بین پزشکان بالینی و دانش پاتولوژی است و بر این اصل دو نکته عمیقاً مورد توجه قرار گرفته است اول آنکه اکثر نویسندگان بخش‌ها علاوه بر استادی در رشته پاتولوژی MD-Pathologist دارای تحصیلات PhD هستند. به این معنی که علاوه بر تشرف بر پزشکی عمومی و آسیب‌شناسی در رشته‌ای از علوم پایه دارای تحصیلات دکتری اضافی هستند. نکته دوم در این کتاب استفاده از محضر تعداد زیادی از متخصصان رشته‌های مختلف بالینی که اکثریت آنها از استاد تمام‌های دانشگاه‌های معتبر هستند. این مشاوره به مزیت کتاب بسیار افزوده است زیرا آن مطالبی را دانشجوی پزشکی باید بداند که بتواند ارتباط آنها را با کارهای بالینی درک کرده باشد، در این کتاب این موضوع مد نظر قرار گرفته است.

یکی از نکات مهم در این کتاب استفاده از تصاویری است که عالمانه و هنرمندانه و در چهار رنگ و برای فهم آسان‌تر مطالب کتاب به تصویر کشیده شده است. این موضوع از اهمیت خاص برخوردار است. در بعضی نکات ممکن است تنها خواندن مطالب نوشتاری تکافو نکند و اگر در تصویرها نمایانده شوند دانشجو بهتر و ساده‌تر مطلب را می‌گیرد. در تمام فصل‌ها (کتاب رابینز عمومی ۹ فصل و کتاب رابینز اختصاصی ۱۵ فصل) از آخرین اطلاعات به دست آمده درباره بیماری‌ها بدون اطاله کلام استفاده شده است. در این رابطه مؤلفین کوشیده‌اند بیشتر در نوشته‌های قبلی تجدیدنظر کنند و مطالب تازه بیان کنند برای مثال در میان انواع حالات مرگ سلولی دو نوع نسبتاً تازه Necroptosis and Pyroptosis را مطرح کرده‌اند (فصل دوم) و این تجدیدنظرها و دوباره‌خوانی‌ها و کم و زیاد کردن مطالب هر فصل کار بسیار عظیمی است که کتاب رابینز را از سایر کتب پزشکی که هرچند سال یکبار تجدید چاپ می‌شوند مستثنی می‌کند. بخش مراجعه به مستندات اضافی دیگر و "مشق شب" یکی دیگر از ویژگی‌های کتاب حاضر که کمک بسیاری در فهم مطالب می‌کند.

سخن در هر یک فصول کتاب بسیار است که می‌بایست گفته شود، ولی وقت عزیز خوانندگان اجازه نمی‌دهد که ویژگی‌های هر یک از فصول را ذکر کنم و آن را به خود خوانندگان عزیز واگذار می‌نمایم. مؤسسه انتشاراتی به زعامت دوست عزیز آقای دکتر ارجمند از من خواستند ضمن بررسی

کامل ترجمه (که تمامی ۹ فصل بخش عمومی را در اختیار اینجانب قرار دادند و حدود دو هفته آنها را بررسی کرده‌ام) چند کلمه‌ای در باب کتاب و ترجمه آن بنویسیم. مترجمین تا آنجا که بررسی کردم با دقت زایدوالوصف مباحث را خصوصاً فصل اول که برای اولین بار در ویرایش دهم وارد شده و حاوی نکات بسیار تازه است ترجمه روان کرده‌اند.

نکته‌ای که شاید تذکر آن لازم باشد خیلی از اصطلاحات به کار برده شده در این ترجمه که با حروف فارسی لغت خارجی آن نوشته شده از طرف فرهنگستان زبان و ادب فارسی معادل‌های زیبایی برای آنها معرفی شده‌اند و من و عده زیادی از همکارانم در این واژه‌گزینی‌ها با فرهنگستان همکاری داریم جا دارد و این واژه‌ها از طرف فرهنگستان چاپ و منتشر شده‌اند لذا بهتر است مترجمین عزیز از واژه‌های فارسی فرهنگستان بهره گیرند که به غنای علمی (خصوصاً پزشکی) زبان شیرین فارسی کمک نمایند. البته من دقت مترجمین محترم را ارج می‌نهم. و امیدوارم این خواهش در آینده هم از طرف ناشر و هم مترجمین مورد قبول قرار گیرد. مجدداً و از صمیم قلب امیداورم این خدمت فرهنگی مؤسسه انتشاراتی ارجمند مرضی‌حق بوده و دانشجویان عزیز از آن بهره گیرنده. موفقیت همه شما را در خدمت به مردم محروم آرزومندم.

دکتر مسلم بهادری
استاد ممتاز آسیب‌شناسی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
تهران ـ ششم شهریور ۱۳۹۶

فهرست

فصل ۱ سلول به عنوان واحدی از سلامتی و بیماری ۱۳

ریچارد ن. میشل

فصل ۲ آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری سلول ۵٤

فصل ۳ التهاب و ترمیم ۹۱

فصل ٤ اختلالات همودینامیک، ترومبوز، و شوک ۱٤۷

فصل ۵ بیماری‌های دستگاه ایمنی ۱۸۰

فصل ۶ نئوپلازی ۲۷۲

فصل ۷ بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان ۳٤٤

آنیربان مایترا

فصل ۸ بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای ٤۱۹

فصل ۹ آسیب‌شناسی کلی بیماری‌های عفونی ٤۷۵

الکساندر جی. مک‌آدام، کارن م. فرانک

نمایه ۵۰۳

فصل

۱

سلول به عنوان واحدی از سلامتی و بیماری

رئوس مطالب فصل

ژنوم، ۱۳
DNAی غیرکدکننده، ۱۳
سازمان‌دهی هیستون، ۱۶
میکرو RNA و RNAی بلند غیر کدکننده، ۱۸
خانه‌داری سلولی، ۲۰
غشای پلاسمایی: حفاظت و به دست آوردن مواد مغذی، ۲۲
اسکلت سلولی، ۲۷
برهم‌کنش‌های سلول ـ سلول، ۲۸
ماشین بیوسنتزی: شبکه اندوپلاسمی و دستگاه گلژی، ۲۹
دفع مواد زائد: لیزوزوم‌ها و پروتئازوم‌ها، ۳۱
متابولیسم سلولی و عملکرد میتوکندریایی، ۳۳
فعال‌سازی سلولی، ۳۴
پیام‌رسانی سلول، ۳۵
مسیرهای هدایت پیام، ۳۷
پروتئین‌ها، پیوستگاه‌ها، و گره‌های تنظیمی
پیام‌رسانی، ۳۸
عوامل رونویسی، ۳۹
عوامل رشد و گیرنده‌ها، ۳۹
ماتریکس خارج‌سلولی، ۴۲
اجزای ماتریکس خارج‌سلولی، ۴۴
حفظ جمعیت‌های سلول، ۴۷
تکثیر و چرخه سلول، ۴۷
سلول‌های بنیادی، ۵۰
نتیجه‌گیری، ۵۳

از لحاظ لغوی پاتولوژی به معنی آسیب‌هاست (در یونانی *pathos* به معنی آسیب و *logos* به معنی مطالعه است)؛ و آن‌طور که در طب نوین به کار برده می‌شود، به معنی مطالعه بیماری است. یقیناً ادعای ویرشو[1] مبنی بر اینکه بیماری از سطح سلولی آغاز می‌شود صحیح بود، اما اینک فهمیده‌ایم که آشفتگی‌های سلولی از تغییرات مولکول‌هایی (ژن‌ها، پروتئین‌ها، و سایر مولکول‌ها) منشأ می‌گیرند که بر ادامه حیات و رفتار سلول‌ها اثر می‌گذارند. بنابراین اساس آسیب‌شناسی نوین بر درک اختلالات سلولی و مولکولی‌ای استوار است که منجر به بروز بیماری‌ها می‌شوند. در نظر گرفتن این اختلالات در چهارچوب ساختار و عملکرد طبیعی سلولی (که موضوع این فصل مقدماتی است) کمک‌کننده است.

خلاصه کردن عرصه وسیع و شگفت‌انگیز زیست‌شناسی سلول در قالب یک فصل، امری غیرواقع‌بینانه و حتی نامطلوب است. درنتیجه به جای تلاش برای انجام مروری جامع، هدف ما در اینجا مروری اجمالی بر اصول پایه و برجسته کردن پیشرفت‌های اخیری است که به مکانیسم بیماری‌هایی که در خلال ادامه کتاب مورد تأکید قرار گرفته‌اند، مرتبط می‌باشند.

ژنوم

توالی‌یابی ژنوم انسان در اوایل قرن بیست‌ویکم، نشانگر دستاوردی برجسته در علم زیست پزشکی بود. از آن پس، کاهش سریع هزینه توالی‌یابی و ایجاد ظرفیت کامپیوتری تجزیه و تحلیل مقادیر زیادی از اطلاعات، نویدبخش انقلابی در درک ما از سلامتی و بیماری بود. در همان زمان، اطلاعات به دست آمده سطحی شگفت‌انگیز از پیچیدگی را آشکار کردند که فراتر از توالی‌یابی خطی ژنوم بود. توانایی این ابزارهای قدرتمند جدید در گسترش درک ما از بیماری‌زایی و به پیش بردن نوآوری‌های درمانی، دانشمندان و مردم عادی را به یک اندازه به‌هیجان آورد.

DNAی غیرکدکننده

ژنوم انسان شامل ۳/۲ میلیارد جفت‌باز DNA است. با این حال، درون ژنوم تنها حدود ۲۰،۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین وجود دارند

1- Virchow

که معادل ۱/۵٪ ژنوم می‌باشد. پروتئین‌های رمزگذاری شده توسط این ژن‌ها اجزای اصلی تشکیل‌دهنده سلول‌ها هستند و به عنوان آنزیم‌ها، اجزای ساختاری، و مولکول‌های پیام‌رسان ایفای نقش می‌کنند. هرچند که عدد ۲۰,۰۰۰ تعداد واقعی پروتئین‌های رمزگذاری شده را کمتر از میزان واقعی تخمین می‌زند (بسیاری از ژن‌ها رونوشت‌های متعددی از RNA تولید می‌کنند که ایزوفرم‌های پروتئینی مجزایی را رمزگذاری می‌کنند)، با این حال این موضوع شگفت‌انگیز است که کرم‌هایی که از کمتر از ۱۰۰۰ سلول تشکیل شده‌اند و ژنومی ۳۰ برابر کوچک‌تر دارند نیز از حدود ۲۰,۰۰۰ ژن رمزگذاری‌کننده پروتئین شکل گرفته‌اند. شاید عجیب‌تر این باشد که بسیاری از این پروتئین‌ها، هومولوگ‌های قابل شناسایی مولکول‌های بیان شده در انسان هستند. پس چه چیزی موجب تمایز انسان‌ها از کرم‌ها می‌شود؟

پاسخ این سؤال کاملاً مشخص نیست اما شواهد از این ادعا حمایت می‌کنند که تفاوت موجود، در ۹۸/۵٪ ژنوم انسان که پروتئین‌ها را رمزگذاری نمی‌کند نهفته است. عملکرد این قطعات بلند DNA (که «ماده تاریک»[1] ژنوم نیز نامیده می‌شوند) برای سال‌ها به صورت رازی باقی مانده بود. با این حال هم اکنون مشخص شده است که در نهایت بیش از ۸۵٪ ژنوم انسان رونویسی می‌شود و حدود ۸۰٪ آن به تنظیم بیان ژن اختصاص می‌یابد. همچنین با وجود اینکه پروتئین‌ها قطعات ساختمانی و سخت‌افزاری موردنیاز برای هم‌گذاری سلول‌ها، بافت‌ها، و موجودات زنده را فراهم می‌کنند، اما این نواحی غیر رمزگذاری‌کننده ژنوم هستند که «برنامه‌ریزی ساختاری»[2] حیاتی را به وجود می‌آورند.

گروه‌های اصلی عملکردی توالی‌های DNAی غیرکدکننده پروتئین که در ژنوم انسانی یافت شده‌اند عبارتند از (شکل ۱-۱):

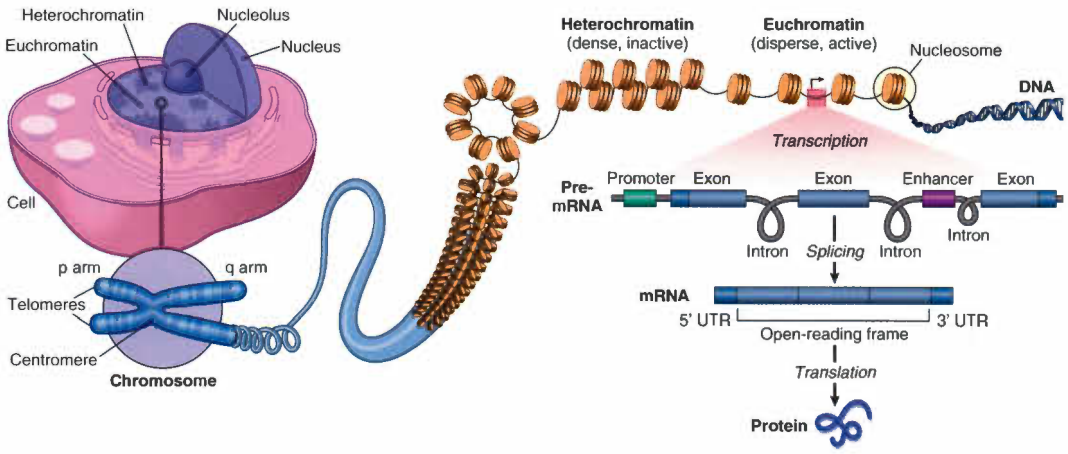
- مناطق آغازگر[3] و تقویت‌کننده[4] که به عوامل رونویسی پروتئین متصل می‌شوند.
- جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌هایی که درجه بالاتری از ساختارهای کروماتین را سازمان‌دهی و حفظ می‌کنند.
- *RNA*های تنظیمی غیررمزگذاری‌کننده. بخش اعظم ۸۰٪ ژنوم اختصاص‌یافته به عملکردهای تنظیمی به صورت RNAها رونویسی می‌شود (میکروRNAها و RNAهای بلند غیررمزگذاری‌کننده که در ادامه توصیف خواهند شد)، که این RNAها هرگز به پروتئین ترجمه نمی‌شوند اما می‌توانند بیان ژن را تنظیم کنند.
- عناصر ژنتیک متحرک (مثل ترانس پوزون‌ها[5]). نکته قابل توجه اینکه بیش از یک‌سوم ژنوم انسان از چنین «ژن‌های جهنده‌ای» تشکیل یافته است. این قطعات می‌توانند پیرامون ژنوم حرکت کنند و در تنظیم ژن و سازمان‌دهی کروماتین مشارکت نمایند.
- مناطق خاص ساختاری DNA شامل تلومرها[6] (انتهاهای کروموزوم) و سانترومرها[7] («افسار» کروموزوم[8]).

نکته مهم اینکه بسیاری از گوناگونی‌های ژنتیکی (چندشکلی‌ها[9]) همراه با بیماری‌ها در مناطقی از ژنوم قرار گرفته‌اند که رمزگذاری‌کننده پروتئین نیستند. بنابراین، گوناگونی در تنظیم ژن احتمالاً نقش مهم‌تر از تغییرات ساختاری در پروتئین‌های خاص در ایجاد بیماری دارد. نکته شگفت‌آور دیگری که از توالی‌یابی ژنوم حاصل شد این است که هر دو انسانی معمولاً در بیش از ۹۹/۵٪ از DNA با هم یکسان هستند (و ۹۹٪ توالی با شامپانزه‌ها یکسان است)! بنابراین گوناگونی افراد ازجمله حساسیت متمایز آنها نسبت به بیماری‌ها و مواجهات محیطی در کمتر از ۰/۵ درصد DNAی ما رمزگذاری شده‌اند (مهم اینکه این میزان هنوز معادل حدود ۱۵ میلیون جفت باز می‌باشد).

دو شکل شایع‌تر گوناگونی DNA در ژنوم انسانی عبارتند از: چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی[10] *(SNPs)* و گوناگونی‌های تعداد نسخه[11] *(CNVs)*.

- SNPها گوناگونی‌هایی در موقعیت‌های تک‌نوکلئوتیدی هستند و تقریباً همیشه دوآللی هستند (در یک جایگاه مشخص درون جمعیت تنها دو گزینه وجود دارد، مثل A یا T). بیش از ۶ میلیون SNP انسانی شناسایی شده است که بسیاری از آنها دارای طیف وسیعی از فراوانی در جمعیت‌های مختلف هستند. جنبه‌های زیر حائز اهمیت هستند:
  - SNPها در طول ژنوم واقع می‌شوند؛ درون اگزون‌ها، اینترون‌ها، نواحی بین ژنی، و نواحی کدکننده.
  - حدود ۱٪ SNPها در مناطق کدکننده واقع می‌شوند که تقریباً برابر با میزانی است که انتظار داریم به صورت شانسی رخ دهد، چرا که نواحی کدکننده حدود ۱/۵٪ ژنوم را تشکیل می‌دهند.
  - SNPهایی که در مناطق غیرکدکننده قرار می‌گیرند می‌تواند در عناصر تنظیمی درون ژنوم قرار بگیرند و

1- dark matter
2- architectorial planning
3- promoter
4- enhancer
5- transposons
6- telomeres
7- centromeres
8- chromosome tethers
9- polymorphisms
10- single-nucleotide polymorphisms
11- copy number variations



شکل ۱-۱ سازماندهی DNAی هسته‌ای. در سطح میکروسکوپ نوری، ماده ژنتیک هسته‌ای به صورت یوکروماتین پراکنده و فعال از نظر رونویسی یا هتروکروماتین که به‌طور فشرده بسته‌بندی شده و از نظر رونویسی غیرفعال می‌باشد، سازماندهی شده است؛ کروماتین همچنین می‌تواند به صورت مکانیکی به غشای هسته‌ای متصل گردد و اختلال غشای هسته‌ای می‌تواند بر رونویسی اثر بگذارد. کروموزوم‌ها (همان‌طور که نشان داده شده است) تنها در طی تقسیم سلولی با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده هستند. در طی میتوز، به صورت کروماتیدهای جفت شده که در سانترومرها به یکدیگر متصل شده‌اند، سازمان می‌یابند؛ سانترومرها به عنوان محلی برای شکل‌گیری کمپلکس پروتئینی کینتوکور[1] عمل می‌کنند که تفکیک کروموزوم در متافاز را تنظیم می‌نماید. تلومرها توالی‌های نوکلئوتیدی تکراری هستند که انتهاهای کروماتیدها را می‌پوشانند و اجازه همانندسازی‌های مکرر کروموزومی بدون از دست رفتن DNA در انتهاهای کروموزوم را فراهم می‌کنند. کروماتیدها به بازوهای کوتاه «P» («petite») و بلند «Q» («حرف بعدی در ترتیب الفبا») تقسیم‌بندی می‌شوند. الگوی اتصالی خاص کروماتیدها به محتوای نسبی GC (محتوای GC کمتر در باندها نسبت به بین باندها)، با ژن‌هایی که تمایل دارند در مناطق بین باندی قرار بگیرند نسبت داده شده است. رشته‌های منفرد کروماتین از رشته‌ای متشکل از نوکلئوزوم‌ها (DNAی پیچ خورده پیرامون هسته‌های اکتامری هیستون) تشکیل شده‌اند که این نوکلئوزوم‌ها به وسیله قطعات اتصالی DNA به یکدیگر متصل شده‌اند. آغازگرها مناطقی غیرکدکننده از DNA هستند که رونویسی از ژن را آغاز می‌کنند؛ آغازگرها بر روی همان رشته و در بالادست ژن مربوطه قرار دارند. تقویت‌کننده‌ها مناطقی تنظیمی هستند که می‌تواند از ورای فاصله‌ای ۱۰۰ کیلوبازی یا بیشتر بیان ژن را تنظیم کنند؛ این کار را با حلقه زدن به سمت آغازگرها و فراخوانی عوامل اضافی موردنیاز برای به پیش راندن بیان گونه‌های pre-mRNA انجام می‌دهند. در ادامه توالی‌های اینترونی از pre-mRNA برش خورده و خارج می‌شوند تا پیام قطعی‌ای را تولید کنند که شامل اگزون‌ها (که به پروتئین ترجمه می‌شوند) و نواحی ترجمه نشده ۳′ و ۵′ (UTR) (که احتمالاً دارای عملکردهای تنظیمی هستند) می‌باشد. علاوه بر توالی‌های تقویت‌کننده، آغازگر، و UTR، عناصر غیرکدکننده در سرتاسر ژنوم یافت می‌شوند؛ این عناصر عبارتند از: تکرارهای کوتاه، نواحی اتصالی به عامل تنظیمی، RNAهای غیرکدکننده تنظیمی، و ترانس پوزون‌ها.

بنابراین بیان ژن را دستخوش تغییر نمایند؛ در چنین مواردی ممکن است SNP اثری مستقیم بر روی حساسیت به بیماری داشته باشد.

- SNPها همچنین می‌توانند یک گوناگونی «خنثی» باشند و هیچ اثری بر روی عملکرد ژن یا فنوتیپ ناقل نداشته باشند.
- حتی SNPهای «خنثی» نیز در صورت توارث همزمان با یک ژن مرتبط با بیماری (درنتیجه نزدیکی فیزیکی به آن ژن)، می‌توانند نشانگرهای مفیدی باشند. به بیانی دیگر، SNP و عامل ژنتیکی مسبب در ارتباطی نامتوازن قرار دارند.
- اثر بیشتر SNPها بر روی حساسیت نسبت به بیماری، ضعیف است و این مطلب هنوز در دست بررسی است که آیا شناسایی چنین گوناگونی‌هایی (به تنهایی یا در ارتباط با هم‌دیگر) می‌تواند برای توسعه راهبردهای مؤثر پیش‌بینی یا پیشگیری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرد؟
- CNVها شکلی از گوناگونی ژنتیک هستند که شامل تعداد

1- Kinetochore

متفاوتی از قطعات بزرگ و به‌هم پیوسته DNA می‌باشند؛ این قطعات طیفی از ۱۰۰۰ جفت باز تا میلیون‌ها جفت باز را شامل می‌شوند. در برخی موارد این موقعیت‌ها مانند SNPها دو آللی هستند و به سادگی در زیرگروهی از جمعیت مضاعف شده یا حذف می‌شوند. در سایر موارد بازآرایی پیچیده‌ای از ماده ژنتیک وجود دارد که دارای آلل‌های متعددی در جمعیت انسانی می‌باشد. CNVها مسئول تفاوت چندمیلیون جفت بازی توالی بین هر دو فرد می‌باشند. حدود ۵۰٪ CNVها توالی‌های کدکننده ژن را درگیر می‌کنند؛ بنابراین ممکن است CVNها زمینه‌ساز قسمت اعظم تنوع فنوتیپی انسان باشند.

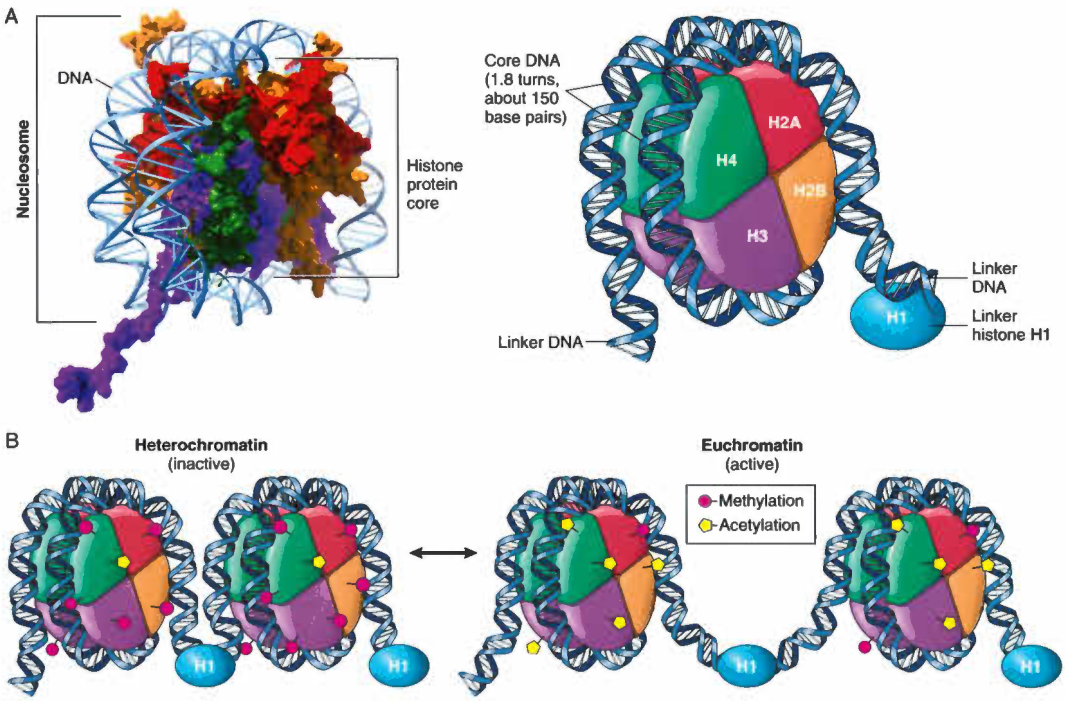
توجه به این نکته حائز اهمیت است که دگرگونی‌های موجود در توالی *DNA* به خودی خود نمی‌توانند تنوع فنوتیپی موجود در جمعیت‌های انسانی را شرح دهند؛ به علاوه توارث کلاسیک ژنتیک نیز نمی‌تواند تفاوت‌های فنوتیپی دوقلوهای تک‌تخمکی را شرح دهد. پاسخ این معماها احتمالاً در اپی‌ژنتیک نهفته است ـ تغییرات موروثی در بیان ژن که توسط تغییرات توالی DNA ایجاد نشده‌اند (ادامه متن را ببینید).

سازمان‌دهی هیستون

با وجود اینکه تقریباً تمامی سلول‌های بدن ترکیب ژنتیکی یکسانی دارند، سلول‌های تمایزیافته دارای ساختارها و عملکردهای مجزایی هستند که از برنامه‌های بیان ژن مختص یک رده منشأ می‌گیرند. چنین تفاوت‌هایی در رونویسی و ترجمه DNA که به نوع سلول اختصاص دارند، به وسیله تغییرات اپی‌ژنتیک تنظیم می‌گردند؛ این تغییرات اپی‌ژنتیک شامل تغییرات متعددی می‌باشد که عمیقاً بیان ژن را تحت تأثیر قرار می‌دهند و عبارتند از:

- سازمان‌دهی کروماتین (شکل ۲-۱). DNAی ژنومی در قالب نوکلئوزوم‌هایی بسته‌بندی شده است که از قطعاتی ۱۴۷ جفت بازی تشکیل یافته‌اند که پیرامون یک هسته مرکزی پروتئینی به نام هیستون‌ها پیچ خورده‌اند. نوکلئوزوم‌ها مشابه دانه‌های تسبیح هستند که توسط DNAهای کوتاه اتصالی به یکدیگر متصل گشته‌اند؛ کل ساختار عموماً کروماتین نامیده می‌شود. مهم اینکه پیچ‌خوردگی و متراکم شدن کروماتین در هر سلول خاص در مناطق ژنومی مختلف متفاوت است. بنابراین کروماتین هسته‌ای به دو شکل پایه وجود دارد (که توسط بافت‌شناسی استاندارد قابل مشاهده است): (۱) هتروکروماتین[1] که از نظر هیستوشیمیایی متراکم و از نظر رونویسی غیرفعال است و (۲) یوکروماتین[2] که از نظر هیستوشیمیایی پراکنده و از نظر رونویسی فعال می‌باشد. از آنجایی که تنها یوکروماتین اجازه بیان ژن را می‌دهد و لذا هویت و فعالیت سلول را معین می‌کند، دسته‌ای از فرآیندها وجود دارند که به شدت وضعیت کروماتین را تنظیم می‌کنند (در زیر توضیح داده شده است).
- متیلاسیون *DNA*. سطوح بالای متیلاسیون DNA در عناصر تنظیمی ژن، به‌طور معمول منجر به تراکم کروماتین و خاموش شدن رونویسی می‌گردد. همانند تغییرات هیستون (در ادامه خواهید دید)، متیلاسیون DNA به شدت توسط متیل‌ترانسفرازها، آنزیم‌های دمتیله‌کننده، و پروتئین‌های متصل‌شوند به DNAی متیله شده تنظیم می‌گردد.
- عوامل تغییردهنده هیستون. نوکلئوزوم‌ها ساختارهایی بسیار پویا هستند که توسط آرایه‌ای از پروتئین‌های هسته‌ای و تغییرات پساترجمه‌ای تنظیم می‌شوند:
  - کمپلکس‌های بازسازی کروماتین[3] می‌توانند نوکلئوزوم‌ها را بر روی DNA تغییر موقعیت بدهند، عناصر تنظیمی ژن مانند آغازگرها را آشکار یا پنهان نمایند.
  - کمپلکس‌های «نگارنده کروماتین[4]» حامل بیش از ۷۰ تغییر کووالان هیستون هستند که عموماً تحت عنوان نشانه‌ها از آنها یاد می‌شود. این موارد شامل متیلاسیون، استیلاسیون، و فسفریلاسیون ریشه‌های اسید آمینه‌ای خاص هیستون می‌باشند: متیلاسیون هیستون ریشه‌های لیزین و آرژینین به وسیله آنزیم‌های نگارنده اختصاصی انجام می‌شود؛ متیلاسیون ریشه‌های لیزین هیستون می‌تواند منجر به فعال‌سازی یا سرکوب رونویسی بگردد که به این نکته بستگی دارد که کدام ریشه هیستون «نشانه‌گذاری» شده است. استیلاسیون هیستون ریشه‌های لیزین (که توسط هیستون استیل ترانسفراز صورت می‌گیرد) تمایل دارد کروماتین را باز کرده و رونویسی را افزایش دهد؛ داستیلازهای هیستون (HDAC) این فرآیندها را معکوس می‌کنند و منجر به متراکم شدن کروماتین می‌گردند. فسفریلاسیون هیستون ریشه‌های سرین می‌تواند کروماتین را باز یا متراکم کند، تا رونویسی را به ترتیب افزایش یا کاهش دهد.

1- heterochromatin 2- euchromatin
3- chromatin remodeling complexes
4- chromatin writer complexes

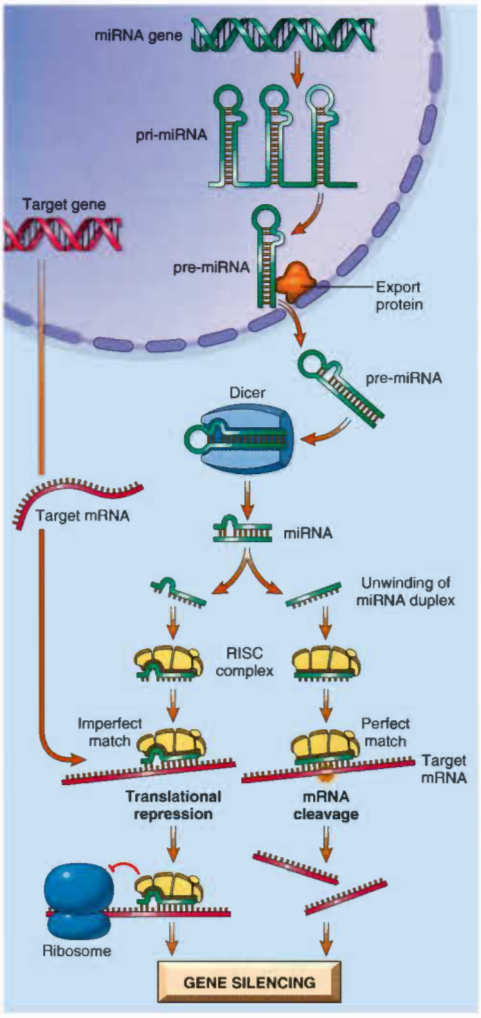


شکل ۲-۱ سازمان‌دهی کروماتین. **(A)** نوکلئوزوم‌ها از اکتامرهای پروتئین‌ها تشکیل شده‌اند (دو تا از هر زیرواحد هیستون H2A، H2B، H3، و H4) که به وسیله ۱/۸ حلقه ۱۴۷ جفت بازی DNA احاطه گشته‌اند؛ هیستون H1 بر روی DNAی اتصالی ۲۰ تا ۸۰ نوکلئوتیدی بین نوکلئوزوم‌ها قرار می‌گیرد و به پایدارسازی کل ساختار کروماتین کمک می‌کند. زیرواحدهای هیستون دارای بار مثبت هستند و به این ترتیب به DNAی دارای بار منفی اجازه متراکم شدن می‌دهند. **(B)** موقعیت نسبی باز شدن تاب‌خوردگی DNA (و درنتیجه قرارگرفتن در دسترس عوامل رونویسی) توسط تغییرات هیستون تنظیم می‌شود، به عنوان نمونه توسط استیلاسیون، متیلاسیون، و/یا فسفریلاسیون (که «نشانه‌ها[1]» نیز نامیده می‌شوند)؛ نشانه‌ها به شکلی پویا نوشته شده و پاک می‌شوند. نشانه‌های به‌خصوصی مثل استیلاسیون هیستون ساختار کروماتین را «باز می‌کنند»، درحالی که سایرین مانند متیلاسیون ریشه‌های به‌خصوصی از هیستون تمایل دارند DNA را متراکم کرده و منجر به خاموش شدن ژن شوند. خود DNA نیز می‌تواند متیله گردد، تغییری که با غیرفعال شدن از نظر رونویسی همراه است.

- نشانه‌های هیستون با فعالیت «پاک‌کن‌های کروماتین[2]»، قابل برگشت هستند. سایر پروتئین‌ها به عنوان «خواننده‌های کروماتین[3]» عمل می‌کنند و هیستون‌های حامل نشانه‌هایی خاص را به هم متصل می‌کنند و به این ترتیب بیان ژن را تنظیم می‌کنند.

روش‌های درگیر در تنظیم اپی‌ژنتیک سازمان‌دهی ژنومی و بیان ژن اختصاصی سلول، به شکل غیرقابل انکاری پیچیده هستند. با وجود این پیچیدگی‌ها، یادگیری دستکاری این فرآیندها احتمالاً منجر به فواید درمانی قابل‌توجهی خواهد شد چرا که بسیاری از بیماری‌ها با تغییرات اپی‌ژنتیک موروثی یا اکتسابی همراه هستند و اختلال در تنظیم «اپی‌ژنوم» نقشی مرکزی در ایجاد نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم دارد (فصل ۶). علاوه بر این (برخلاف تغییرات ژنتیک)، تغییرات اپی‌ژنتیک (مانند استیلاسیون هیستون و متیلاسیون DNA) به راحتی برگشت‌پذیرند و لذا قابل مداخله هستند؛ در واقع مهارکننده‌های HDAC و مهارکننده‌های متیلاسیون DNA در حال حاضر در درمان اشکال مختلف سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند.

1- marks
2- chromatin erasers
3- chromatin readers



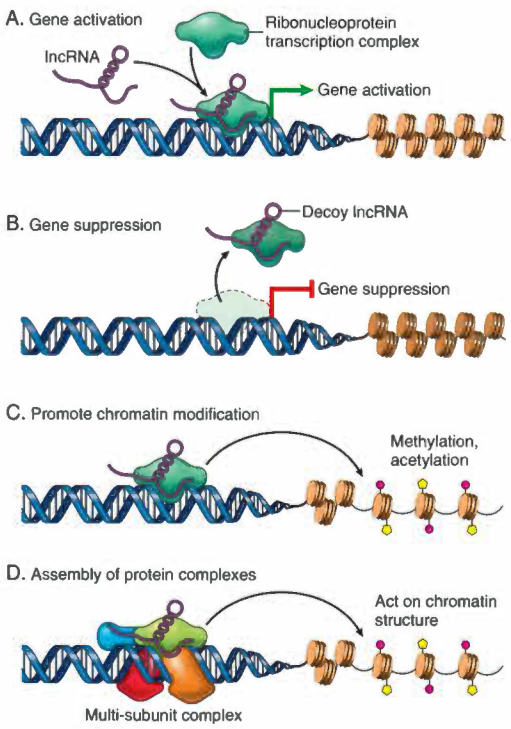
شکل ۳-۱ تولید میکرو RNAها (miRNA) و نحوه فعالیت آنها در تنظیم عملکرد ژن. ژن‌های miRNA برای تولید یک miRNA اولیه (pri-miRNA) رونویسی می‌شوند؛ این pri-miRNA درون هسته پردازش می‌شود تا تولید pre-miRNA بنماید. pre-miRNA از یک رشته RNAی منفرد با ساختارهای حلقوی سنجاق‌سری ثانویه تشکیل شده است که قطعات RNAی دورشته‌ای ایجاد می‌کنند. پس از خارج شدن pre-miRNA از هسته از طریق پروتئین‌های ناقل اختصاصی، آنزیم سیتوپلاسمی دایسر pre-miRNA را برش می‌زند تا miRNAهای بالغ دورشته‌ای با ۲۱ تا ۳۰ نوکلئوتید را تولید کند. در ادامه پیچ‌خوردگی miRNA باز می‌شود و رشته‌های منفرد حاصل شده به *RISC* چند پروتئینی وارد می‌شوند. تشکیل جفت‌های بازی بین miRNA تک‌رشته‌ای و mRNAی هدفش باعث می‌شود RISC، mRNAی هدف را برش زده یا ترجمه آن را سرکوب کند. در هر حالت، ژن mRNA هدف به صورت پسارونویسی خاموش می‌شود.

میکرو RNA و RNAی بلند غیرکدکننده

یک مکانیسم دیگر برای تنظیم ژن به عملکرد RNAهای غیرکدکننده وابسته است. همان‌طور که از نام آنها مشخص است این RNAها توسط ژن‌هایی رمزگذاری میشوند که رونویسی می‌گردند اما ترجمه نمی‌شوند. هرچند که خانواده‌های مجزای بسیاری از RNAهای غیرکدکننده وجود دارند، در اینجا تنها دو نمونه مورد بحث قرار می‌گیرند: مولکول‌های کوچک RNA به نام میکرو *RNA*ها و *RNA*های بلند غیرکدکننده با طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید.

- میکرو *RNA*ها *(miRNAs)*، RNAهایی نسبتاً کوتاه هستند (به‌طور متوسط دارای ۲۲ نوکلئوتید) که عملکرد آنها در درجه اول تنظیم ترجمه mRNAهای هدف به پروتئین‌های متناظرشان است. **خاموش‌سازی بیان ژن پس از رونویسی به وسیله miRNA، مکانیسمی بنیادین و حفاظت شده در طی تکامل برای تنظیم ژن است که در تمامی یوکاریوت‌ها (گیاهان و حیوانات) وجود دارد.** حتی باکتری‌ها نیز دارای نسخه‌ای ابتدایی از همان مکانیسم کلی هستند که از آن برای محافظت از خود در مقابل DNAی بیگانه (مانند DNAی فاژها و ویروس‌ها) استفاده می‌کنند.
- ژنوم انسان حاوی حدود ۶۰۰۰ ژن miRNA است، که تنها ۳/۵ برابر کمتر از تعداد ژن‌های رمزگذاری‌کننده پروتئین می‌باشد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد miRNAهای منفرد ژن‌های متعدد کدکننده پروتئین را تنظیم می‌کنند، که به هر miRNA این امکان را می‌دهد تا تمام برنامه‌های بیان ژن را همزمان تنظیم کند. رونویسی ژن‌های miRNA موجب تولید یک رونوشت اولیه (pri-miRNA) می‌کند که طی فرآیندی پردازشی به شکلی پیش‌رونده به قطعات کوچک‌تری تبدیل می‌شود؛ این فرآیند پردازش شامل پیرایش توسط آنزیم دایسر[1] می‌باشد. این فرآوری، miRNAهای تک‌رشته‌ای بالغی با ۲۱ تا ۳۰ نوکلئوتید را تولید می‌کند که با یک توده چند پروتئینی به نام کمپلکس خاموش‌سازی القا شده توسط RNA[2] (RISC؛ شکل ۳-۱)، مرتبط می‌باشند. در ادامه تشکیل جفت‌های بازی بین رشته miRNA و mRNAی هدف آن موجب هدایت RISC برای القای برش mRNA یا سرکوب ترجمه آن می‌گردد. به این طریق mRNAی هدف به صورت پسارونویسی خاموش می‌شود.

1- Dicer
2- RNA-induced silencing complex



شکل ۴-۱ نقش‌های RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNAs). (A) RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNAs) می‌توانند موجب تسهیل اتصال عامل رونویسی و درنتیجه فعال‌سازی ژن شوند. (B) برعکس، lncRNAها می‌توانند به شکلی پیشگیرانه به عوامل رونویسی متصل‌شوند و به‌این‌ترتیب مانع رونویسی ژن شوند. (C) تغییرات هیستون و DNA به‌وسیله استیلازها یا متیلازها (یا داستیلازها و دمتیلازها) ممکن است به‌وسیله اتصال lncRNAها هدایت شود. (D) در سایر موارد ممکن است lncRNAها به عنوان داربستی عمل کنند که ساختارهای دوم و سوم و / یا کمپلکس‌های چند زیرواحدی را پایدار نمایند؛ این امر ساختمان کلی کروماتین یا فعالیت ژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

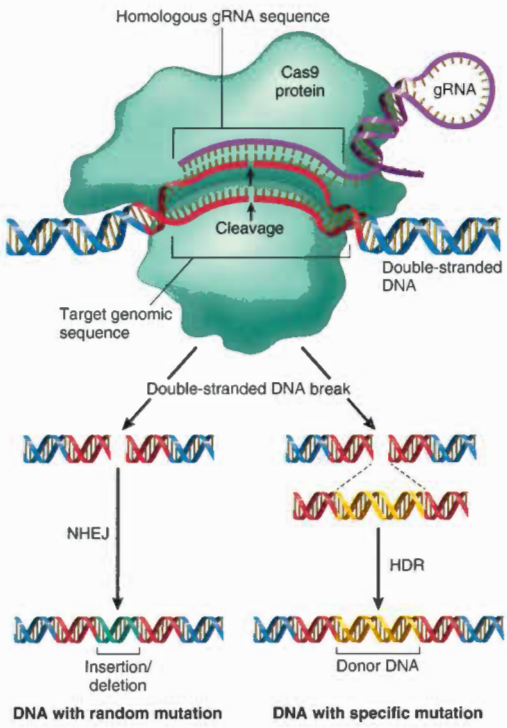
با فواید همان مسیر، *RNA*های کوچک مداخله‌گر[1] *(siRNAs)* که توالی‌های کوتاه RNAای می‌باشند را می‌توان به سلول‌ها شناساند. این RNAها به عنوان سوبستراهای دایسر عمل می‌کنند و با مجموعه RISC برهم‌کنش می‌کنند؛ این برهم‌کنش به شیوه‌ای مشابه miRNAهای درون‌زا صورت می‌گیرد. به این ترتیب siRNAهای صناعی که می‌توانند گونه‌های خاصی از mRNA را هدف‌گیری نمایند، ابزارهای آزمایشگاهی قدرتمندی برای مطالعه عملکرد ژن هستند (فن‌آوری ضربه کاری[2] نیز نامیده می‌شود)؛ همچنین امید است این siRNAها به عنوان مواد درمانی برای خاموش کردن ژن‌های بیماری‌زا مانند انکوژن‌های دخیل در تغییر شکل نئوپلاسمی، مورد استفاده قرار گیرند.

- *RNA*ی بلند غیرکدکننده[3] *(lncRNA)*. ژنوم انسان همچنین دارای تعداد بسیار زیادی از lncRNAها می‌باشد ـ حداقل ۳۰,۰۰۰ تا که تعداد کلی آنها به‌طور بالقوه ۱۰ تا ۲۰ برابر بیش‌تر از mRNAهای کدکننده می‌باشد. lncRNAها به روش‌های فراوانی بیان ژن را تنظیم می‌کنند (شکل ۴-۱)؛ به عنوان مثال، آنها می‌توانند به مناطقی از کروماتین متصل گردند و دسترسی RNAی پلیمراز به ژن‌های کدکننده موجود در آن ناحیه را محدود کنند. بهترین نمونه شناخته شده از عملکرد سرکوب‌کنندگی، XIST می‌باشد که از کروموزوم X رونویسی می‌شود و در غیرفعال‌سازی فیزیولوژیک کروموزوم X نقشی اساسی ایفا می‌کند. XIST از فرآیند غیرفعال‌سازی X فرار می‌کند، اما بر روی کروموزوم X (جایی که از آن رونویسی شده است)، یک «پوشش» سرکوب‌کننده تشکیل می‌دهد که منجر به خاموش شدن ژن می‌گردد. برعکس، دیده شده است که بسیاری از تقویت‌کننده‌ها جایگاه‌های سنتز lncRNAها می‌باشند و lncRNAها از طریق مکانیسم‌های گوناگونی موجب گسترش رونویسی آغازگرهای ژن می‌شوند (شکل ۴-۱). مطالعاتی که در حال انجام هستند نقش lncRNAها در بیماری‌هایی مانند آترواسکلروزیس و سرطان را مورد کاوش قرار می‌دهند.

ویرایش ژن

پیشرفت‌های جدید مهیج که به ما اجازه ویرایش بسیار پیچیده و اختصاصی ژنوم را می‌دهند، نویدبخش دورانی از انقلاب مولکولی هستند. این پیشرفت‌ها از یک منشأ کاملاً غیرمنتظره به دست آمده‌اند: کشف تکرارهای پالیندرومی کوتاه با فواصل منظم خوشه‌ای[4] (CRISPRs) و Cas (یا ژن‌های مرتبط با CRISPR). اینها عناصر ارتباطی ژنتیکی هستند که نوعی از ایمنی اکتسابی در مقابل فاژها و پلاسمیدها را به پروکاریوت‌ها اعطا می‌کنند. باکتری‌ها از این سیستم برای نمونه‌برداری از DNAی عوامل آلوده‌کننده و جای دادن آن به شکل CRISPRها درون ژنوم میزبان استفاده می‌کنند. CRISPRها

1- small interfering RNAs
2- knockdown technology
3- long noncoding RNA
4- clustered regularly interspaced short palindromic repeats



شکل ۵-۱ ویرایش ژن به وسیله تکرارهای پالیندرومی کوتاه با فواصل منظم خوشه‌ای (CRISPRs)/Cas9. در باکتری‌ها توالی‌های DNAی دارای CRISPRها به RNAهای راهنما (gRNAs) رونویسی می‌شوند که دارای یک ناحیه ثابت و یک توالی متغیر با حدود ۲۰ باز می‌باشند. نواحی ثابت gRNAها به Cas9 متصل می‌شوند و به نواحی متغیر این اجازه را می‌دهند تا با توالی‌های DNAی هومولوگ در سلول میزبان، هترودوپلکس‌هایی را تشکیل دهند. سپس نوکلئاز Cas9، DNAی متصل شده را برش می‌دهد و یک شکاف DNA دورشته‌ای ایجاد می‌کند. برای انجام ویرایش ژن، gRNAها با نواحی متغیری طراحی می‌شوند که هومولوگ یک توالی DNAی هدف مورد نظر باشند. بیان همزمان gRNA و Cas9 در سلول‌ها موجب برش مؤثر توالی هدف می‌گردد. در نبود DNAی هومولوگ، DNAی شکسته شده با اتصال انتهایی غیرهومولوگ (NHEJ) ترمیم می‌شود؛ روشی که مستعد خطاست و اغلب موجب ورودها یا حذف‌های مخرب (ایندل‌ها[1]) می‌گردد. در مقابل، در حضور DNAی «دهنده» هومولوگ پوشاننده ناحیه هدف‌گذاری شده توسط CRISPR/Cas9، سلول‌های ممکن است در عوض برای ترمیم شکاف DNA از نوترکیبی DNAی هومولوگ (HDR) استفاده کند. HDR نسبت به NHEJ کارآمدی کمتری دارد، اما این ظرفیت را دارد که تغییراتی دقیق در توالی DNA ایجاد کند. کاربردهای بالقوه CRISPR/Cas9 در همراهی با HDR عبارتند از ترمیم نقایص ژنتیکی موروثی و ایجاد جهش‌های بیماری‌زا.

رونویسی شده و به شکل توالی RNAای پردازش می‌شوند که با اتصال به نوکلئاز Cas9 آن را به سمت یک توالی (مثل فاژ) هدایت می‌کند و منجر به برش خوردن و تخریب فاژ می‌گردد. ویرایش ژن با استفاده از RNAهای راهنمای مصنوعی (gRNAs) که به Cas9 متصل می‌شوند و مکمل یک توالی مورد نظر DNA هستند، کاربرد این فرآیند را تغییر می‌دهد. Cas9 به محض هدایت شدن توسط gRNA به سمت توالی هدف، موجب القای شکاف‌های DNA دورشته‌ای می‌شود.

ترمیم جایگاه‌های برش بسیار اختصاصی ایجاد شده می‌تواند منجر به تولید برخی جهش‌های مخرب تصادفی در توالی‌های هدف بشود (از طریق اتصال انتهایی غیرهومولوگ[2] [NHEJ]) و یا اینکه موجب معرفی دقیق توالی‌های جدید مورد نظر بگردد (به وسیله نوترکیبی هومولوگ). هم RNAgها و هم آنزیم Cas9 می‌توانند از طریق یک پلاسمید منفرد که ساخت آسانی دارد به سلول‌ها رسانده شوند (شکل ۵-۱). با این حال زیبایی حقیقی این سیستم (و پتانسیل عجیب آن در مهندسی ژنتیک) از انعطاف‌پذیری و اختصاصیت چشمگیر آن سرچشمه می‌گیرد که به شکل قابل ملاحظه‌ای بهتر از تمام سیستم‌های ویرایش قبلی می‌باشد. کاربردهای این شیوه عبارتند از وارد کردن جهش‌هایی خاص به داخل ژنوم سلول‌ها جهت الگوسازی از سرطان‌ها و سایر بیماری‌ها، و تولید سریع حیوانات تراریخته[3] از سلول‌های بنیادین جنینی ویرایش شده. در آن روی سکه، اینک «اصلاح» انتخابی جهش‌های مسبب بیماری‌های موروثی، یا (شاید با نگرانی بیشتر) تنها حذف صفات کمتر «مورد علاقه» امکان‌پذیر است. قابل پیش‌بینی است که فن‌آوری براساس کاربردش باعث درگرفتن بحثی شدید می‌گردد.

خانه‌داری سلولی[4]

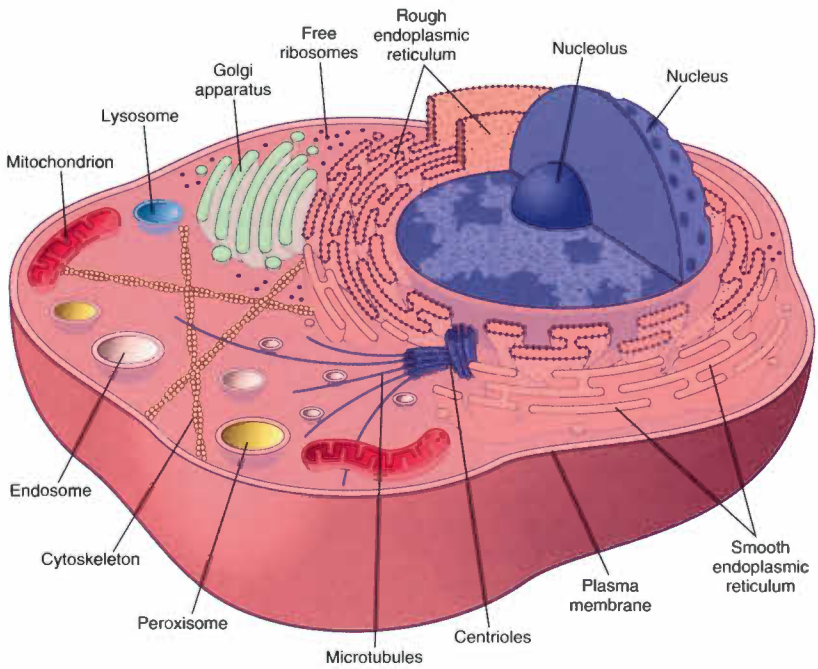
حیات و فعالیت طبیعی سلول‌ها به گستره‌ای از عملکردهای پایه‌ای خانه‌داری وابسته است که تمامی سلول‌های تمایزیافته باید آنها را انجام دهند.

بسیاری از عملکردهای خانه‌داری طبیعی درون اندامک‌های درون سلولی غشادار تقسیم‌بندی شده‌اند (شکل ۶-۱). با جداسازی فعالیت‌های معین سلولی درون بخش‌های مجزا، می‌توان آنزیم‌های تخریبی یا متابولیت‌های واکنش‌گر بالقوه خطرناک را تغلیظ کرد و یا درون اندامک‌های ویژه‌ای در غلظت‌های بالا ذخیره نمود؛ بدون اینکه خطر آسیب رسیدن به

1- indels
2- nonhomologous end joining
3- trasgenic
4- cellular housekeeping

Relative volumes of intracellular organelles (hepatocyte)

Compartment	% total volume	number/cell	role in the cell
Cytosol	54%	1	metabolism, transport, protein translation
Mitochondria	22%	1700	energy generation, apoptosis
Rough ER	9%	1*	synthesis of membrane and secreted proteins
Smooth ER, Golgi	6%	1*	protein modification, sorting, catabolism
Nucleus	6%	1	cell regulation, proliferation, DNA transcription
Endosomes	1%	200	intracellular transport and export, ingestion of extracellular substances
Lysosomes	1%	300	cellular catabolism
Peroxisomes	1%	400	very long-chain fatty acid metabolism



شکل ۶-۱ اجزای زیرسلولی پایه‌ای سلول. جدول تعداد اندامک‌های مختلف و حجم آنها درون سلول را در یک سلول معمول هپاتوسیت نشان می‌دهد. شکل نشان‌دهنده ارتباطات جغرافیایی است اما براساس مقیاس‌های واقعی رسم نشده است. * شبکه اندوپلاسمی خشن و صاف یک قسمت منفرد را شکل می‌دهند؛ دستگاه گلژی به صورت مجموعه‌ای از مخازن مجزای انباشته شده سازمان یافته است که به وسیله وزیکول‌های انتقالی به یکدیگر مرتبط شده‌اند.

سایر اجزای سلولی وجود داشته باشد. علاوه بر این، قسمت‌بندی کردن این اجازه را می‌دهد که محیط‌های درون سلولی منحصر به فردی ایجاد شوند (مثلاً pH پایین یا کلسیم بالا) که شرایط بهینه برای آنزیم‌ها یا مسیرهای متابولیک به‌خصوصی را فراهم می‌آورند.

پروتئین‌های جدیدی که مقصدشان غشای پلاسمایی یا ترشح شدن می‌باشد، در شبکه اندوپلاسمی خشن[1] *(RER)* سنتز می‌شوند و هم‌گذاری فیزیکی‌شان در دستگاه گلژی[2] صورت می‌گیرد؛ پروتئین‌های در نظر گرفته شده برای سیتوزول بر روی ریبوزوم‌های آزاد سنتز می‌شوند. شبکه اندوپلاسمی صاف[3] *(SER)* ممکن است در برخی انواع سلول‌ها مانند گنادها و کبدی به وفور یافت شود که در این سلول‌ها به عنوان جایگاه سنتز هورمون استروئید و لیپوپروتئین و همچنین محل تغییر دادن اجزای آب‌گریزی مانند داروها به مولکول‌های محلول در آب برای خارج‌سازی‌شان، عمل می‌کند.

سلول‌ها طیف وسیعی از مولکول‌هایی را که اندوسیتوز کرده‌اند و نیز ذخایر پروتئین‌ها و اندامک‌هایشان را کاتابولیزه

1- rough endoplasmic reticulum
2- Golgi apparatus
3- smooth endoplasmic reticulum

می‌کنند ـ تمامی آنها به‌طور مداوم در حال تخریب و نوسازی هستند. شکسته شدن این اجزا در سه جایگاه متفاوت صورت می‌گیرد که در نهایت عملکردهای متفاوتی دارند.

- پروتئازوم‌ها[1] مجموعه‌هایی «در دسترس» هستند که پروتئین‌های سیتوزولی تغییر ماهیت یافته یا به بیانی دیگر «برچسب‌گذاری شده» را تخریب می‌کنند و پپتیدهای کوتاه را آزاد می‌نمایند. در برخی موارد پپتیدهایی که به این شکل تولید شده‌اند در چارچوب کلاس I مولکول‌های اصلی سازگاری بافتی عرضه می‌گردند تا به پیش رفتن پاسخ ایمنی انطباقی کمک کنند (فصل ۵). در سایر موارد، تخریب پروتئازومی پروتئین‌های تنظیمی یا عوامل رونویسی می‌تواند موجب تحریک یا خاموش شدن مسیرهای پیام‌رسانی سلولی بشود.
- لیزوزوم‌ها[2] اندامک‌هایی درون سلولی هستند که حاوی آنزیم‌هایی می‌باشند که این آنزیم‌ها گستره وسیعی از ماکرومولکول‌ها شامل پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها، و اسیدهای نوکلئیک را هضم می‌کنند. لیزوزوم‌ها اندامک‌هایی هستند که درونشان میکروب‌های فاگوسیت شده و اندامک‌های سلولی آسیب دیده یا ناخواسته، تخریب و حذف می‌شوند.
- پراکسی‌زوم‌ها[3] اندامک‌های تخصص‌یافته سلولی هستند که حاوی کاتالاز، پراکسیداز و سایر آنزیم‌های اکسیداتیو می‌باشند. پراکسی‌زوم‌ها نقشی تخصص‌یافته در شکستن اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر ایفا می‌کنند و در طی این فرآیند، پراکسید هیدروژن تولید می‌نمایند.

محتویات و موقعیت اندامک‌های سلولی نیز تحت تنظیم قرار می‌گیرد. وزیکول‌های اندوزومی مواد وارد شده را به سمت جایگاه‌های درون سلولی مناسب جابه‌جا می‌کنند یا مواد تازه سنتز شده را به سمت سطح سلول یا اندامک هدف هدایت می‌کنند. حرکت اندامک‌ها و پروتئین‌ها درون سلول و نیز حرکت سلول در داخل محیط اطرافش به‌وسیله اسکلت‌سلولی هماهنگ می‌شود. این پروتئین‌های ساختاری همچنین شکل سلولی و سازماندهی درون سلولی را که برای حفظ قطبیت سلول مورد نیاز است، تنظیم می‌کنند. این امر به‌طور مشخص در اپی‌تلیوم حائز اهمیت است، چرا که در آنجا سطوح بالای سلول (رأس) و پایین و اطراف سلول (قاعده‌ای ـ جانبی) اغلب در معرض محیط‌های متفاوتی قرار دارند و عملکردهای مجزایی دارند.

بیشتر آدنوزین تری‌فسفاتی (ATP) که به سلول نیرو می‌بخشد از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری‌ها تولید می‌شود. با این حال، میتوکندری‌ها به عنوان یک منبع مهم از مواد حد واسط متابولیک که برای متابولیسم آنابولیک مورد نیاز هستند، نیز عمل می‌کنند. میتوکندری‌ها همچنین جایگاه‌هایی برای سنتز برخی ماکرومولکول‌ها (مانند هِم) هستند. میتوکندری‌ها حاوی حسگرهای مهم آسیب سلول می‌باشند که می‌توانند فرآیند مرگ سلولی آپوپتوزی را آغاز و تنظیم کنند.

رشد سلول و حفظ آن نیازمند تأمین مداوم انرژی و واحدهای ساختاری‌ای است که برای سنتز ماکرومولکول‌ها موردنیاز هستند. در سلول‌های در حال رشد و تقسیم، تمامی این اندامک‌ها باید همانندسازی شوند (بیوژنز اندامکی) و به دنبال میتوز به شکلی صحیح در سلول‌های دختری تقسیم شوند. علاوه بر این، به دلیل اینکه ماکرومولکول‌ها و اندامک‌ها طول عمر محدودی دارند (مثلاً میتوکندری‌ها تنها ۱۰ روز دوام می‌آورند)، مکانیسم‌هایی باید وجود داشته باشند که امکان شناسایی و تخریب اجزای سلولی «فرسوده» را فراهم کنند. کاتابولیسم نهایی در لیزوزوم‌ها رخ می‌دهد.

با این مقدمه به بحث در مورد اجزای سلولی و عملکردشان با جزئیات بیشتر می‌پردازیم.

غشای پلاسمایی: حفاظت و به دست آوردن مواد مغذی

غشاهای پلاسمایی (و تمام غشاهای اندامکی دیگر) چیزی بیش از یک صفحه لیپیدی ساکن هستند، بلکه آنها دو لایه‌هایی سیال از فسفولیپیدهای دوگانه‌دوست (آمفی‌پاتیک) هستند که دارای گروه‌های سر آب‌دوست هستند که به سمت محیط آبی قرار می‌گیرند و دُم‌های لیپیدی آب‌گریزی دارند که با یکدیگر برهم‌کنش می‌کنند تا در مقابل انتشار غیرفعال مولکول‌های بزرگ یا باردار سدی را به وجود آورند (شکل ۷A–۱). این ساختار دولایه از مجموعه‌ای ناهمگون از فسفولیپیدهای متفاوت تشکیل یافته است که به صورت نامتقارن پخش شده‌اند؛ به عنوان مثال، برخی از لیپیدهای غشایی به صورت ترجیحی با سطح‌های خارج‌سلولی یا سیتوزولی همراهی دارند. تقسیم‌بندی نامتقارن فسفولیپیدها در چندین فرآیند سلولی، حائز اهمیت است:

- فسفاتیدیل اینوزیتول[4] بر روی سطح داخلی غشا می‌تواند فسفریله شود و به عنوان داربستی الکترواستاتیک برای پروتئین‌های داخل‌سلولی ایفای نقش کند؛ از طرفی دیگر پلی‌فسفواینوسیتیدها می‌توانند به وسیله فسفولیپاز C هیدرولیز شوند و پیام‌های ثانویه داخل سلولی مانند دی‌اسیل‌گلیسرول و اینوزیتول تری‌فسفات را تولید کنند.

1- proteasomes
2- lysosomes
3- peroxisomes
4- phosphatidylinositol