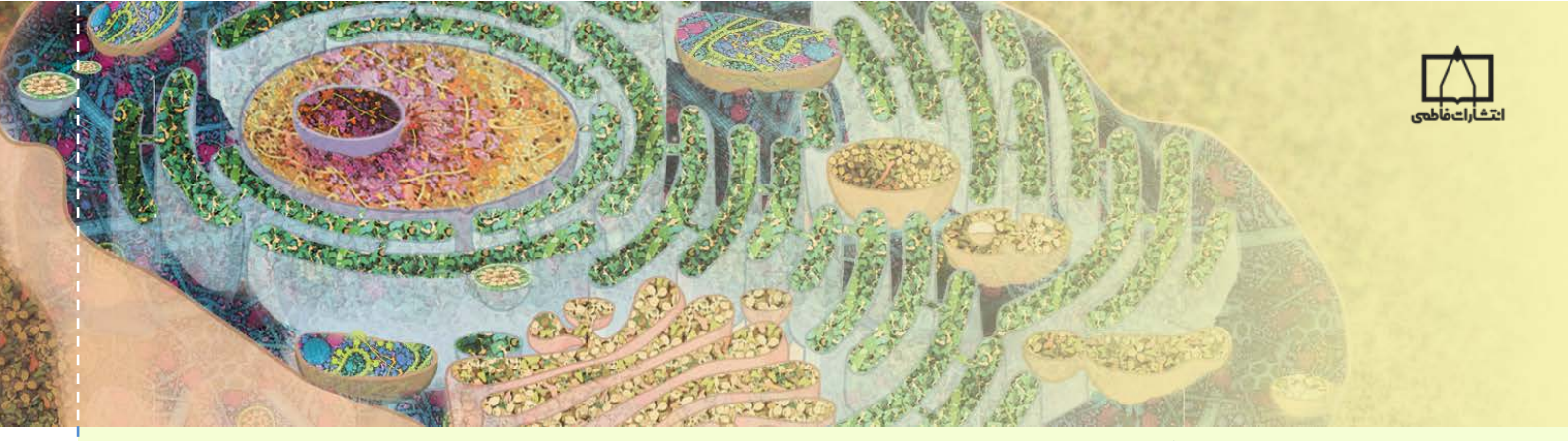


زیست‌شناسی سلولی مولکولی

محمدحسین امیری

محتوای تکمیلی

پاسخ پرسش‌های انتهای فصل‌ها

این جزوه‌ی تکمیلی شامل پاسخ‌های پیشنهادی، توضیحات جانبی و ارجاع شکل‌ها برای پرسش‌های انتهای فصل از کتاب «زیست‌شناسی سلولی مولکولی» نگارش محمدحسین امیری است.

منابع شکل‌ها در انتهای پاسخنامه آورده شده‌اند. در بیشتر موارد، مطالعه‌ی منبع معرفی‌شده به درک بهتر مطلب مورد پرسش کمک می‌کند. با این وجود، لطفاً توجه کنید که بسیاری از آزمایش‌های مورد پرسش که از منابع دیگر اخذ شده‌اند، نسبت به آزمایش اصلی تغییر یافته‌اند و فرض‌ها و یا توصیف‌های متفاوتی دارند؛ بنابراین، نتیجه‌گیری نگارندگان منابع مورد استفاده لزوماً در مورد این آزمایش‌های تغییریافته صدق نمی‌کند. در برخی موارد، پاسخ، توجیه و یا استدلال آن به خوانندگان واگذار شده است تا به اختصار کمک شود. در مورد پرسش‌هایی که درست/نادرست یا قابل‌قبول/غیرقابل‌قبول‌بودن مجموعه‌ای از گزاره‌ها را آزموده‌اند، گزاره‌های درست/قابل‌قبول با (د) و گزاره‌های نادرست/غیرقابل‌قبول با (ن) مشخص شده‌اند. در مورد این پاسخ‌ها توجه کنید که در مواردی شیوه‌ی بیان گزاره اظهارنظر قطعی درباره‌ی پاسخ را دشوار می‌کند و بسته به برداشت از واژه‌ها و درجه‌ی «سخت‌گیری» می‌توان یک گزاره را درست یا نادرست قلمداد کرد. به عنوان یک قاعده‌ی عمومی، یک گزاره‌ی درست/قابل‌قبول باید توسط آزمایش پرسش بررسی شده باشد و بر اساس آن آزمایش، درستی این گزاره قابل رد نباشد. اگر گزاره‌ای کلّی در برخی حالاتِ قابل‌تصور صادق است و در برخی دیگر نقض می‌شود، عمدتاً نادرست/غیرقابل‌قبول در نظر گرفته می‌شود. در پایان لازم به توضیح است که به طور حتم این پاسخنامه کاستی‌هایی در پاسخ‌ها و یا روشنی توضیحات آن‌ها دارد. نظرات خوانندگان محترم مایه‌ی خرسندی خواهد بود.

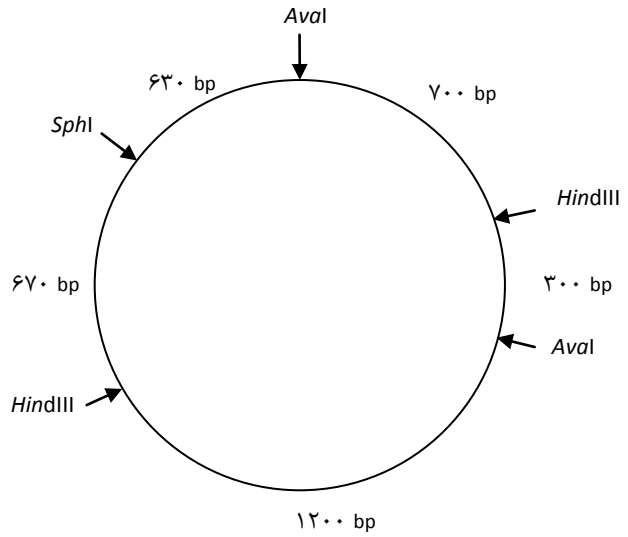
فصل ۱

۱. DNAی اولیه دورشته بوده است و برای توالی‌یابی تک‌رشته شده است. برای آسانی، توالی رشته‌ای را به دست می‌آوریم که در امتداد پرایمر قرار دارد. توالی رشته مقابل آن (یعنی الگو) مکمل این توالی خواهد بود. به این ترتیب، رنگ سنگین‌ترین نواری که با الکتروفورز تشخیص داده می‌شود، مربوط به رشته‌ای است که در انتهای '۳ آن ddNMP جفت‌شده با این رنگ قرار دارد. پس توالی متناظر با الکتروفوروگرام نشان‌داده‌شده این است:

5'- TCAGCGTGGAGGCGTTATGT-3'

۲. یک روش برای این برآورد این است که از حجم و جرم متوسط یک انسان بالغ و تقسیم آن بر تعداد متوسط سلول‌های بدن استفاده کنیم. آیا روش‌های دیگری پیشنهاد می‌کنید؟

۳. الف) جرم مولکولی هر جفت نوکلئوتید ۶۶۰ دالتون و بنابراین جرم مولی پلازمید ۲٫۳۱ مگاگرم بر مول است. پس یک میکروگرم از این پلازمید معادل با ۰٫۴۳ پیکومول است.
ب) (لطفاً شکل را اصلاح کنید: برای باریکه‌ی *Ava*I+*Hin*dIII، علاوه بر سه نوار (باند) رسم‌شده، یک نوار هم باید در موقعیت ۷۰۰ bp وجود داشته باشد که رسم نشده است.) تحرک الکتروفورزی قطعه‌های محصول هضم با این نقشه محدودکنندگی هم‌خوانی دارد: (راه حل شما چیست؟)



۴. تأمین انرژی در سلول‌های گیاهی و جانوری عمدتاً در میتوکندری صورت می‌گیرد. وزیکول‌های ترشحی محتوی انتقال‌دهنده‌های عصبی پپتیدی در جسم سلولی نورون‌ها از دستگاه گلژی آزاد می‌شوند و سپس برای رسیدن به پایانه‌ی عصبی، مسیری طولانی را در طول آکسون طی می‌کنند. در مقابل، بیشتر «وزیکول‌های سیناپسی» که حاوی انتقال‌دهنده‌های عصبی کوچک مثل استیل‌کولین هستند، نه از گلژی بلکه از غشای پایانه‌های عصبی منشأ می‌گیرند. این وزیکول‌ها در زمان تکانه‌ی عصبی با غشای پلاسمایی الحاق می‌یابند و سپس بلافاصله دوباره با اندوسیتوز از غشا بازیافت می‌شوند و انتقال‌دهنده‌های عصبی کوچک را از سیتوزول توسط پروتئین‌های حامل خود وارد می‌کنند. مواد غذایی اندوسیتوزشده غالباً در نهایت در لیزوزوم‌ها تحت هیدرولیز قرار می‌گیرند. در دانه‌های گیاهی، چرخه‌ی گلی‌اکسیلات اجازه می‌دهد لیپیدهای ذخیره‌شده در دانه برای تولید کربوهیدرات‌ها در مسیرهای آنابولیک مورد استفاده قرار گیرند. این فرآیند در پراکسی‌زوم‌هایی تخصصی در سلول‌های بافت‌های ذخیره‌ای دانه‌ی در حال رشد انجام می‌شود که گلی‌اکسی‌زوم نام دارند. علاوه بر رونویسی، پردازش عمده‌ی mRNAی سلول در هسته صورت می‌گیرد. در گیاهان، تثبیت کربن به شکل قندهای ساده طی فرآیند فتوسنتز در کلروپلاست‌ها انجام می‌شود.

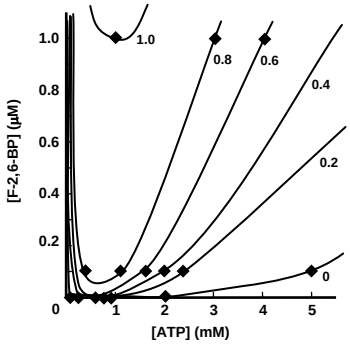
۵. الف) $۱٫۴۵\times۱۰^{۸}$ سلول بر دقیقه. (راه حل بر عهده‌ی خوانندگان گرامی) ب) از آنجا که عمر سلول‌ها تغییری نمی‌کند، در مقادیر زیاد n می‌توان فرض کرد تغییر در نرخ حذف تا مدت‌ها قابل صرف‌نظرکردن می‌ماند. تغییر تعداد سلول‌ها طی t دقیقه برابر است با تعداد سلول‌هایی که در این t دقیقه تولید می‌شوند منهای تعداد سلول‌هایی که حذف می‌شوند، یعنی برابر است با: $۱٫۴۵\times۱۰^{۸} \times (n-۱) \times t$. برای این که تعداد سلول‌ها m برابر شود، باید این عدد معادل $m-۱$ برابر تعداد کل سلول‌ها ($۲٫۵\times۱۰^{۱۳}$) باشد. پس در این صورت t بر حسب دقیقه برابر است با $۱٫۷۳\times۱۰^{۵} \times (m-۱)/(n-۱)$.

پ) حدود ۱٪ سلول‌های قرمز یعنی معادل $۵٫۲۱\times۱۰^{۷}$ در هر میلی‌لیتر خون رتیکولوسیت هستند. ت) قاعده‌ی کلی بیان‌شده (این که زمان سپری‌شده در هر مرحله با فراوانی نسبی سلول‌هایی که در آن مرحله‌اند متناسب است) وقتی صادق است که همه سلول‌ها به طور یکسان از همه‌ی مراحل بگذرند. برخلاف مرحله‌ی رتیکولوسیت که این شرط را تأمین می‌کند (هر RBC به طور متوسط ۳۰ ساعت در این مرحله است)، HSCها پیش‌ساز RBCها هستند و مستقلاً تکثیر می‌شوند. خط زندگی HSC و RBC مشترک نیست و هر HSC می‌تواند چندین RBC تولید کند.

فصل ۲

۱. دی‌نیتروفنول: E؛ سوکسینات: C؛ آمیتال: B؛ ADP: A؛ الیگومایسین: D. برای جزئیات، پژوهشی مختصر صورت دهید.

۲. برای رسم خطوط هم‌شدت یا کانتوری، می‌توانیم ابتدا در نمودار بالایی، برای هر مقدار از محور عمودی (فعالیت آنزیم)، مقادیر محور افقی (غلظت ATP) و منحنی‌ها (غلظت F2,6-BP) را ثبت کنیم، و متناظر این مقادیر ثبت‌شده، نقطه‌ای در نمودار پایینی قرار دهیم. وصل‌کردن این نقاط، خطی کانتوری برای آن مقدار فعالیت آنزیم را به دست می‌دهد. همین کار را برای مقادیر دیگر انجام می‌دهیم. در اینجا، ۶ خط کانتوری فعالیت آنزیم از ۰ تا ۱ رسم شده است.



۳. کمترین اکسایش در $R\text{-}CH_3$ و سپس $R\text{-}CH_2OH$ (الکل)، R-CHO (آلدهید)، R-COOH (اسید)، و CO_2.

۴. PFK با افزایش نرخ گلیکولیز (جبران کاهش تنفس هوازی) و VEGF با افزایش اکسیژن‌رسانی.

۵. الف) به طور خالص ۱۶٫۵ تا ۱۸٫۵. ب) ۲۶ (در فعال‌سازی و ۷ بار تکرار قدم‌های بتا-اکسیداسیون)+ ۸۰ (در TCA) = مجموعاً ۱۰۶.

فصل ۳

۱. علاوه بر تفاوت شیمیایی، ساختار دورشته‌ای RNA و DNA تفاوت دارد: اولی مارپیچ نوع A و دومی نوع B تشکیل می‌دهد که توسط سیستم پردازش سیتوپلاسمی شناسایی نمی‌شود. تحقیق کنید.

۲. آسیب DNA (و در نتیجه‌ی آن، واردکردن نوکلئوتید رادیواکتیو برای ترمیم) می‌تواند به چند شکل در ژنوم توزیع شود. از این توزیع می‌توان برای آزمودن فرضیه‌های مربوط به سازمان‌دهی کروموزوم‌ها استفاده کرد. از آنجا که آسیب DNA در تعداد محدودی از کروموزوم‌ها دیده شده است (یعنی توزیع یکنواخت نبوده است)، می‌توان حدس زد که سازمان‌دهی کروموزوم‌ها کاملاً تصادفی و درهم‌تنیده نبوده است.

۳. الف) افزایش در میزان DNAی پروموتری که با روش ChIP با آنتی‌بادی ضد PA از سلول‌های آلوده (+) و غیرآلوده (−) رسوب داده و تکثیر شده است، برای پروموتر ژن‌های مرتبط با پلیمراز II معنی‌دار است ($p < ۰/۰۵$). پس به نظر می‌رسد RdRP با این پروموترها برهمکنش داشته باشد. ولی لزومی ندارد که مستقیماً به این پروموترها متصل شود و ممکن است به واسطه‌ی پلیمراز II یا پروتئین‌های دیگر به آن‌ها مربوط شود. ب) با اتصال به CTD فسفریله، RdRP در نزدیکی رونوشت‌های تازه‌سنتزشده قرار می‌گیرد و می‌تواند از آن‌ها به عنوان پرایمر برای تولید RNAهای ویروسی استفاده کند.

۴. پروتئین‌های ۱ تا ۵ به ترتیب D، A، B، C و E هستند. استدلال بر عهده‌ی خوانندگان گرامی.

۵. الف) وجود پروتئین GST به صورت ملحق‌شده به پروتئین موردنظر، تخلیص پروتئین الحاقی را با ستون کروماتوگرافی تمایلی گلوتاتیون به آسانی ممکن می‌کند و می‌تواند برای تثبیت پروتئین مثلاً بر روی دانه‌های آگاروز پوشیده‌شده با گلوتاتیون به کار آید. الحاق GST ایجاب می‌کند که اثبات شود هرگونه اثر مشاهده‌شده در آزمایش، مربوط به پروتئین موردنظر و نه GST ملحق‌شده به آن است. بنابراین، از GST ملحق‌نشده به عنوان شاهد (کنترل) منفی استفاده می‌شود. ب) export% نسبت کمّی‌شده‌ی RNAهای

نشان‌دار سیتوپلاسمی به کل RNA های نشان‌دار است که با سنجش رادیواکتیویته در بخش‌های سیتوپلاسمی و هسته‌ای معلوم می‌شود و شاخصی از میزان خروج هسته‌ای این RNA هاست. دقت کنید که این نسبت برای GST در قسمت A و B یکسان نیست که حاکی از نوعی تفاوت در روش آزمایش است. پ) نتیجه‌ی آزمایش A نشان می‌دهد حذف دومین پایانه‌ی Cی 9G8 خروج mRNAهای پیرایش‌شده از هسته را کاهش می‌دهد، ولی جهش مورد مطالعه در پایانه‌ی N تأثیر معنی‌داری در خروج ندارد. نتیجه‌ی B نشان می‌دهد که افزودن TAP، کاهش مذکور را جبران می‌کند. نتیجه‌ی C نشان می‌دهد 9G8 با mRNAهایی که توسط TAP انتقال داده می‌شوند، برهمکنش دارد. این داده‌ها با مدلی سازگار است که در آن، عامل محدودکننده‌ی خروج mRNAهای موردنظر غلظت TAP است، TAP با 9G8 برای اتصال به یک لیگاند مشترک مرتبط با mRNA رقابت می‌کند، و وجود دومین پایانه‌ی C توان رقابتی 9G8 را کاهش می‌دهد. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(ن)(ن)(د)(ن)(د)(ن)(د))

فصل ۴

۱. می‌توان تصور کرد آرگونات با این دومین برای اتصال به سرپوش با eIF4 رقابت کند و به این ترتیب بر آغاز ترجمه اثر منفی داشته باشد. لازم به ذکر است که اخیراً مشخص شده است که با وجود توانایی این دومین آرگونات در اتصال به سرپوش، هومولوژی با eIF4E در آن وجود ندارد.

۲. روشن است که میزان بیان Hsc70 با شوک گرمایی افزایش می‌یابد. در مورد دو پروتئین دیگر نمی‌توان به طور قطعی اظهارنظر کرد؛ ولی انتظار می‌رود با توجه به کاهش بیان ژن در کلیه‌ی سطوح آن در نتیجه‌ی شوک گرمایی، تأثیر منفی در پروتئین‌های پرمقدار و با فعالیت عمومی ساختاری مثل توبولین بیشتر باشد و سطح پروتئین‌هایی مثل هیستون‌استیل‌ترنسفراز تغییر چندانی نکند، هرچند «فعالیت» این پروتئین‌ها نیز می‌تواند با روش‌های گوناگون تغییر داده شود.

۳. با توجه به غیرمبهم‌بودن کد، در چارچوب صفر باید ریشه‌های چهارم و هشتم یکسان باشند. به همین ترتیب در چارچوب دو، باید دو ریشه‌ی اول با هم و دو ریشه‌ی آخر با هم یکسان باشند. فقط چارچوب یک با توالی پروتئین هم‌خوانی دارد. دقت کنید که به دلیل دجنریت‌بودن کد، دو ریشه‌ی لوسین پایانه‌ی کربوکسی الزاماً توسط کدون‌های یکسان رمز نمی‌شوند. کدون هشتم در چارچوب یک (رمزکننده‌ی Glu) BCB است.

۴. الف) فرمول RMSD شاخص مناسبی برای تفاوت دو ساختار است و در آن، انحراف‌های منفی و مثبت یکدیگر را خنثی نمی‌کنند. (تحقیق کنید.) مجذور متوسط مربعِ (Root mean square) مقادیر انحراف جزئی جفت اتم‌ها به طور گسترده برای مقایسه‌ی ساختارهای پروتئین‌ها (مثلاً در حالت‌های مختلف) مورد استفاده می‌شود. یکی از راه‌های برهم‌نهی دو مدل پروتئینی، کمینه‌کردن RMSD با حرکت و چرخش یک مدل نسبت به دیگری است. ب) در این شبیه‌سازی MD (دینامیک مولکولی)، به نظر می‌رسد مارپیچ II تقریباً مستقل از I و III (که وابسته به آن هستند) تا می‌شود، زیرا غالب مولکول‌هایی که RMSD برای مارپیچ I یا IIIای آن‌ها کم است، همچنین RMSD کمی برای مارپیچ II دارند؛ در مقابل، مولکول‌هایی که RMSD کمی برای II دارند، طیفی از مقادیر RMSD را برای دو مارپیچ دیگر نشان می‌دهند.

۵. الف) توضیح بر عهده خوانندگان گرامی. این شکل‌ها اساس روش FRET را توضیح می‌دهند. ب) برای ایجاد سیگنال FRET، CFP در طول موج تحریکی‌اش برانگیخته و سیگنال فلورسنت در طول موج نشری YFP سنجیده می‌شود. هر نقطه در نمودار خروجی FACS نماینده‌ی یک سلول است و مختصات آن نشان‌دهنده‌ی شدت سیگنال مربوط به هریک از CFP، YFP یا FRET است. با توجه به نمودارهای سمت چپ، فقط در ردیف‌های ۲ و ۳ کسر قابل توجهی از سلول‌ها سیگنال FRET قابل ملاحظه‌ای نشان می‌دهند. به علاوه، در این دو ردیف، در نمودارهای سمت راست، بسیاری از سلول‌هایی که سیگنال YFP شدیدی تابش می‌کنند، سیگنال CFP چندان شدیدی (در مقایسه با ردیف ۱) ندارند. این می‌تواند نشان‌دهنده‌ی کاهش سیگنال نشری CFP به دلیل FRET باشد.

فصل ۵

۱. الف) قرارگرفتن کاردیولیپین در یک برگچه‌ی غشایی باعث تقعر یا خم‌شدگی منفی (Negative curvature) این برگچه می‌شود. چرایی را استنباط کنید. خم‌شدگی منفی یعنی برگچه به سمت فضای کوچک‌تر قرار می‌گیرد. ب) کاردیولیپین دو بار منفی در بخش سر آب‌دوست خود دارد که اجازه نمی‌دهد سرهای کاردیولیپین‌ها به صورت فشرده در نزدیک هم قرار گیرند. کلسیم می‌تواند این بارهای منفی را خنثی کند و اجازه دهد خم‌شدگی منفی شدیدتری ایجاد شود. پ) نتیجه‌ی منطقی تمایل کاردیولیپین به ایجاد خم‌شدگی منفی، تمرکز آن در مکان‌هایی است که خم‌شدگی منفی دارند؛ مثل برگچه‌ی متوجه فضای بین غشایی در تیغه‌های میتوکندری. این می‌تواند به تجمع سیتوکروم c در این تیغه‌ها کمک کند.

۲. الف) منحنی‌های ۱ تا ۳ به ترتیب مربوط به فسفاتیدیل‌کولین، فسفاتیدیل‌کولین+کلسترول، و فسفاتیدیک‌اسید هستند. (چرا؟) موقعیت هر قله در نمودار رسم‌شده، دمای گذار را مشخص می‌کند که طی آن غشا «ذوب» می‌شود. ب) زنجیره‌های اسیدچربی که غشا را سیال‌تر می‌کنند (به دلیل کوتاه‌تر بودن یا داشتن پیوندهای دوگانه) دمای گذار را کاهش می‌دهند. پ) برای غشاهای طبیعی که ترکیبی از انواع لیپیدها هستند، قله‌ی گذار فاز مانند غشاهای ساده تیز نیست و موقعیت آن وابسته به ترکیب لیپیدی است.

۳. کاهش فلورسنت نشان‌دهنده‌ی بروز فسفاتیدیل‌سرین در برگچه‌ی اگزوپلاسمی غشای پلاسمایی است که شاخصی از فعال‌شدن برنامه‌ی مرگ سلولی است. ظاهراً این کاهش در بیماران مبتلا به MCI (Mild cognitive impairment) بیشتر است.

۴. الف) ریشه‌های آب‌گریز در بخش‌های غیرغشایی پروتئین‌ها نیز به صورت پراکنده توزیع شده‌اند. استفاده از پنجره با طول بیشتر، نوعی میانگین‌گیری است. این میانگین در بخش‌های تراغشایی متشکل از مارپیچ آلفا به طور قابل تشخیصی افزایش می‌یابد. معمولاً بهترین تفکیک بین بخش‌های غشایی و غیرغشایی با اندازه‌ای از پنجره به دست می‌آید که نزدیک به تعداد ریشه‌های لازم برای عبور یک مارپیچ از عرض غشا (۲۰~) باشد. ب) هفت.

۵. منحنی بالایی در شکل مربوط به آزمایش D (کشت پس از دو روز) است که با توجه به ریزنگارها بازیافت (FRAP) سریع و کامل‌تری نشان می‌دهند. مقایسه B با C نشان می‌دهد که سلول‌های قطبیده در محل اتصالات سلولی، بازیافت کمی نشان می‌دهند که نماینده‌ی آزادی تحرک کمتر است. مقایسه با A نشان می‌دهد که تحرک IP3R در سلول‌های غیرقطبیده در مجموع محدودتر و کندتر است. مقایسه موضع‌گیری IP3R پیش از رنگ‌بری در کشت‌های ۲ و ۱۰ روزه، تمرکز بیشتر این پروتئین در غشای پلاسمایی سلول‌های قطبیده را در برابر توزیع سیتوپلاسمی در سلول‌های غیرقطبیده نشان می‌دهد. با توجه به این آزمایش نمی‌توان درباره‌ی مجموع سطح ER به غشای پلاسمایی نتیجه‌گیری کرد. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(د)(د)(ن)(ن)(د)(ن))

فصل ۶

۱. الف) حجم این لیزوزوم (با قطر ۰٫۲ میکرومتر) حدود ۴٫۱۹ اتولیتر است که در محیط پیرامونی بسیار بزرگ‌تری قرار دارد. برای رسیدن غلظت پروتون (یا هیدرونیوم) از $۱۰^{-۷}$ به $۱۰^{-۴}$ مولار (pH از ۷ به ۴) باید $۴٫۱۹\times۱۰^{-۲۲}$ مول پروتون معادل حدود ۲۵۲ پروتون به درون آن پمپ شود که بخشی از آن توسط پمپ‌های V کاتالیز می‌شود. ب) با توجه به جفت‌شدگی هیدرولیز ATP به ترابری پروتون در چرخه‌ی مکانوشیمیایی پمپ رده‌ی V، انتظار می‌رود هیدرولیز ۱۰۰~ مولکول ATP با انتقال ۲۰۰~ پروتون همراه باشد. انرژی آزاد مورد نیاز برای انتقال هر پروتون طی کاهش pH تغییر می‌کند، ولی میانگین آن نزدیک به مقدار نهایی‌اش (زمانی که غلظت درون میکروزوم ۱۰۰۰ برابر شود) است که از رابطه‌ی $\Delta G_{(out>in)}=RT\ln(C_{in}/C_{out})$ برابر با ۱۷٫۸~ کیلوژول بر مول محاسبه می‌شود. بنابراین انتقال ۲۰۰ مول پروتون حدود ۳۵۶۰ کیلوژول انرژی نیاز دارد که باید از هیدرولیز ۱۰۰ مول ATP (۵۰۰۰~ کیلوژول) تأمین شود. به این ترتیب بازده پمپ در تبدیل انرژی در این شرایط ٪۷۱~ محاسبه می‌شود که البته، به دلیل تقریبی که در بالا برای میانگین انرژی آزاد به کار بردیم، بالاتر از مقدار واقعی است. عامل مهم دیگری که می‌تواند بازده را کاهش دهد، حذف جفت‌شدگی در چرخه‌ی پمپ است که بیشتر در اختلاف پتانسیل‌های بالا رخ می‌دهد و باعث می‌شود با ۱۰۰ ATP کمتر از ۲۰۰ پروتون پمپ شود. این پدیده در محاسبه‌ی فوق لحاظ نشده است.

۲. الکتروژنیک‌بودن NCX باعث می‌شود فعالیت آن هم وابسته به پتانسیل‌های شیمیایی و هم پتانسیل الکتریکی باشد. در هر غلظت کلسیم (و سدیم)، Encx پتانسیل الکتریکی تعادل مربوط به این ناقل را نشان می‌دهد: اگر Encx بیشتر (مثبت‌تر) یا کمتر از پتانسیل غشا باشد، ناقل به ترتیب در حالت مستقیم (خروج کلسیم) و وارونه (ورود کلسیم) عمل می‌کند. چرایی را استنباط کنید. این ناقل طی پتانسیل عمل به ورود سریع کلسیم به سلول کمک می‌کند و در زمان رپلاریزاسیون، باعث خروج سریع کلسیم می‌شود. پمپ‌های کلسیم در غشای پلاسمایی و شبکه‌ی سارکوپلاسمی نقش حیاتی در بازگرداندن غلظت کلسیم به سطح اولیه دارند، ولی NCX در مقایسه با این پمپ‌ها ده‌ها بار سریع‌تر است.

۳. بر اساس مقایسه‌ی الکتروگرام‌ها، دپلاریزاسیون غشا باعث می‌شود کانال با احتمال بیشتری باز شود و به طور متوسط بیشتر باز بماند و در مجموع زمان بیشتری را در حالت باز سپری کند. جریان (ناشی از شار یون‌ها) نیز با دپلاریزاسیون افزایش می‌یابد. در الکتروگرام بالایی، به نظر می‌رسدگاهی دو کانال همزمان باز هستند. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(د)(ن)(د))

۴. الف) از الگوی تفکیک TfR و LBPA که به ترتیب ویژه‌ی غشای اندوزوم‌های اولیه و تأخیری هستند، به عنوان شاخصی از میزان قابل اعتمادبودن روش جداسازی استفاده شده است که نشان می‌دهد این غشاها با «تمیزی» کافی از هم جدا شده‌اند. ب) LBPA یک فسفولیپید غشایی است. پ) داده‌های قسمت A نشان می‌دهد اسمبلی زیرواحدهای پمپ در LE در مقایسه با EE بیشتر است. در LE زیرواحد V1B بیشتری در ارتباط با غشا است. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(ن)(ن)(د)(د))

۵. کانال فاقد توالی پایانه‌ی N فاقد توانایی بسته‌شدن خودبه‌خود است و تا زمانی که ولتاژ مناسب برقرار باشد، باز می‌ماند. این دومین غیرفعال‌کنندگی پایانه‌ی N مطابق مدلی موسوم به «گلوله و زنجیر» (Ball and chain) عمل می‌کند که در آن، این دومین می‌تواند آزادانه گردش کند و به طور تصادفی باعث مسدودشدن دهانه‌ی کانال شود. به این ترتیب، حتی اگر این دومین (گلوله) با ادامه‌ی پلی‌پپتید (زنجیره) به کانال متصل نشده باشد، همچنان می‌تواند (با بازده کمتر) کانال را ببندد. ۱: کانال جهش‌یافته؛ ۲: کانال جهش‌یافته به علاوه دومین غیرفعال‌کنندگی؛ ۳: کانال نوع وحشی.

فصل ۷

۱. Ran: ۵ و ۷؛ ایمپورتین آلفا: ۲ و ۶؛ ایمپورتین بتا: ۱ و ۸؛ محموله‌ی ورود: ۳؛ CAS: ۴.

۲. هیدرولیز ATP در Hsp70 ماتریکس باعث اتصال محکم این پروتئین به Tim44 و سوبسترای ورود می‌شود. سپس این چپرون تغییر صورت‌بندی می‌دهد تا سوبسترا را به درون ماتریکس بکشاند. ADP آزاد می‌شود و با ATP جایگزین می‌شود. این نیازمند تسهیل توسط فاکتور تعویض نوکلئوتید است که اکنون به Hsp70 تمایل اتصالی دارد. در نتیجه، Hsp70 منفذ و سوبسترا را رها می‌کند و به حالت آزاد متصل به ATP بازمی‌گردد و می‌تواند چرخه را تکرار کند.

۳. الف) بر عهده‌ی خوانندگان گرامی. ب) با توجه به A و آزمایش‌های شاهد در B، پروتئین Rev در صورتی که بتواند به Crm1 متصل شود، ترشح اینترفرون را مهار می‌کند. آزمایش‌های قسمت C نشان می‌دهند که این با کاهش نسبی خروج mRNAی اینترفرون از هسته به سیتوپلاسم همراه است. این توانایی Rev وابسته به توانایی اتصال آن به RRE نیست. بنابراین احتمالاً اتصال Rev به Crm1 مانع از اتصال mRNAی اینترفرون به Crm1 برای خروج از هسته و در نتیجه ترجمه و ترشحش می‌شود. GAPDH یک آنزیم متابولیک و از جمله‌ی پروتئین‌هایی است در سلول نقش «خانه‌داری» (Housekeeping) را ایفا می‌کنند، میزان بیان آن ثابت است و به عنوان شاهد استفاده می‌شود. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(ن)(ن)(ن)(د)(ن)(ن)(ن)(د))

۴. فعالیت کاتالیتیک PDI در نوآرایی پل‌های دی‌سولفید وابسته به ریشه‌های سیستئین در این آنزیم است که می‌توانند با یکدیگر یا با ریشه‌های سیستئین در سوبستراها پیوند دی‌سولفید تشکیل دهند. با این حال، به نظر می‌رسد فعالیت ضدچپرونی PDI وابسته به تشکیل این پیوندها نیست؛ DTT در آزمایش A احتمالاً با تأثیر در ساختار ADH باعث تسهیل تجمع نامحلول می‌شود و نه به واسطه‌ی احیای پل‌های دی‌سولفید. وجود پروتئین در رسوب (P) در قسمت B نشان‌دهنده‌ی تشکیل تجمع نامحلول است. ADH و DTT به تنهایی نیز پس از ۲۰ دقیقه در دمای ۴۰ درجه‌ی سانتیگراد رسوب قابل توجهی ایجاد می‌کنند که در حضور PDI در غلظت کم و زیاد به ترتیب افزایش و کاهش داده می‌شود. PDI خود نیز در رسوب ظاهر می‌شود. (بهترین پاسخ‌ها برای قسمت (پ): (د)(ن)(ن)(د)(ن))

۵. الف) خط افقی که در بعد دوم متناظر با وزن مولکولی Erp57 (بین ۴۵ و ۶۶) حرکت کرده است وجود Erp57 در تمام دی‌سولفیدهای مخلوط جداشده را نشان می‌دهد. خط قطری مربوط به پروتئین‌هایی است که به طور غیرکوالان و بدون پل دی‌سولفید به Erp57 (یا به طور غیراختصاصی به دانه‌های آگاروز) متصل شده‌اند؛ زیرا چنین پروتئین‌هایی در بعد اول و دوم با سرعت نسبی یکسانی حرکت می‌کنند. ب) افزودن DTT در بعد دوم باعث جداشدن Erp57 و پروتئین‌هایی می‌شود که با آن دی‌سولفید مخلوط تشکیل داده بودند. هر یک از این اجزای جداشده کوچک‌تر از کمپلکس متناظرشان در بعد اول هستند و بنابراین در بعد دوم سریع‌تر حرکت می‌کنند. پ) علت تیمار با NEM جلوگیری از تبادل تیول و نوآرایی بین مولکولی پل‌های دی‌سولفید پس از تجزیه‌ی سلول‌ها و طی آزمایش است. به این ترتیب، دی‌سولفیدهای مخلوط بدون تغییر باقی می‌مانند. ت) Erp57 نوع وحشی فقط به طور آنی با سوبستراهایش دی‌سولفید تشکیل می‌دهد. برای «گیرانداختن» این پروتئین به همراه سوبستراهایش، از جهش‌یافته‌ی موردنظر استفاده شده است. این جهش‌یافته با وجود یکی از ریشه‌های سیستئین قادر به تشکیل دی‌سولفید مخلوط هست، ولی پس از آن به دلیل نبود ریشه‌ی سیستئین دیگر، نمی‌تواند کاتالیز را ادامه دهد و در این حالت گذار «منجمد» می‌شود.

فصل ۸

۱. الف) اگر تعداد پنج‌ضلعی‌ها و شش‌ضلعی‌های یک شبکه‌ی کلاترینی بسته به ترتیب m و n باشد، تعداد رأس‌ها (تریسکلیون‌های کلاترین) برابر با $(5\times m + 6\times n)/3$ است. (راه حل بر عهده‌ی خوانندگان گرامی.) تعداد پنج‌ضلعی‌های شبکه‌های بسته‌ی کلاترینی همواره ۱۲ تاست. (پاسخ (ب) را ببینید.) بنابراین تعداد شش‌ضلعی‌ها از شبکه‌ی ۲۰ رأسی تا ۶۰ رأسی در جدول به ترتیب ۰، ۲، ۵، ۸ و ۲۰ است. ب) یک چندوجهی با رأس‌هایی که t-ظرفیتی‌اند ($t=3,4,5$) دارای $\Sigma_k(k.f_k)/t$ رأس، $\Sigma_k(k.f_k)/2$ یال، و $\Sigma_k(f_k)$ وجه است. بنابراین جفت (A,B) برای t معادل ۳ تا ۵ به ترتیب برابر است با (۶,۱۲) و (۴,۸) و (۳,۳۳,۶,۶۶) است. (اثبات بر عهده‌ی خوانندگان گرامی.) برای شبکه‌های کلاترینی بسته‌ای که از پنج‌ضلعی‌ها و شش‌ضلعی‌ها تشکیل شده‌اند، داریم: $f_5\times(5-6) + f_6\times(6-6) = 12$. در نتیجه، f_5 در این شبکه‌ها همواره ۱۲ تاست.

۲. شکل (الف) در سمت راست مربوط به پس از افزودن GTP است. الیگومریزه‌شدن داینامین غشاها را نازک و کشیده می‌کند. (بهترین پاسخ‌ها: (د)(د)(د))

۳. اگر بتوان سیسترنای منفرد گلژی را با میکروسکوپی فلورسنت طی زمان دنبال کرد، مدل بلوغ سیسترنی پیش‌بینی می‌کند که سیگنال فلورسنت هر کیسه ابتدا متمایل به سبز است و به تدریج قرمز می‌شود. در مقابل، مدل انتقال وزیکولی پیش‌بینی می‌کند که رنگ هر کیسه (سبز یا قرمز) با گذشت زمان تغییر نمی‌کند. فکر می‌کنید اگر مدلی تلفیقی (هیبرید) را در نظر بگیریم که در آن هم بلوغ و هم انتقال وزیکولی روبه‌جلو در گلژی رخ می‌دهد، چه پیش‌بینی‌ای برای نتیجه‌ی این آزمایش خواهد داشت؟ چطور می‌توان مدل هیبرید را تأیید یا رد کرد؟

۴. الف) برای مشاهده‌ی موضعی‌شدن درون‌سلولی پروتئین‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی می‌توان از روش ایمونوشیمیایی پرکاربردی موسوم به رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنس (Immunofluorescence staining) استفاده کرد که در قسمت (ج) نمونه‌ای از آن معرفی شده است. ب) صورت‌بندی پروتئین جهش‌یافته در دمای بالا (ناپذیرا) طوری تغییر می‌کند که فعالیت نشان خروج از ER را مختل کرده و مانع از ورود مؤثر به وزیکول‌های COPII می‌شود. پ) با داشتن نشان خروج در VSV G و نشان KKXX در گیرنده‌ی KDEL، انتظار می‌رود این پروتئین بین دو اندامک رفت و آمد کند. ت) برای پروتئین نوترکیب که در هر دو جهت حرکت می‌کند، مهار حرکت روبه‌جلو در دمای ناپذیرا برای VSV G، باعث محدودشدن ترافیک این پروتئین به جهت روبه‌عقب مربوط به گیرنده‌ی KDEL می‌شود. ث) به نظر می‌رسد انتقال روبه‌عقب (با COPI) وابسته به p28 نیست؛ زیرا مهار p28 با siRNA تأثیر معنی‌داری روی موضعی‌شدن به ER در دمای ناپذیرا (و همچنین به گلژی در دمای پذیرا) ندارد. ج) معمولاً ER در سرتاسر سیتوپلاسم گسترده است و دستگاه گلژی در نزدیکی سانتروزوم متمرکز شده است. بنابراین منطقی است که شکل سمت چپ مربوط به دمای پذیرا باشد.

۵. بر عهده‌ی خوانندگان گرامی.

فصل ۹

۱. الف) توجه کنید که جهت پیشرفت زمان در شکل B از چپ به راست است. ستون سمت چپ در جدول به ترتیب با شماره‌های زیر پر می‌شود: ۲، ۱، ۵، ۴، ۶ و ۳. ب) لبه‌ی لاملی‌پودیوم یک سلول به سمت بالای تصویر پیشرفت می‌کند. همزمان، زیرواحدهای اکتین کورتکسی در زیر غشا وارد رشته‌های جدید می‌شوند و از غشا دور می‌شوند (خطوط با شیب منفی). اکتین‌های نواحی پایین‌تر ثابت هستند (خطوط افقی). نزدیک‌تر به مرکز سلول، برخی زیرواحدهای اکتین در حرکت روبه‌جلو مشاهده می‌شوند (خطوط با شیب مثبت). تراکم رشته‌های اکتین در لبه‌ی پیش‌رونده‌ی لاملی‌پودیوم بالاست. می‌توان حرکت روبه‌عقب اکتین در این ناحیه را به راه‌رفتن پیوسته‌ی اکتین نسبت داد.

۲. *درشیشه*: ۲؛ *درجاندار*: ۱؛ اینترفاز: ۳؛ میتوز: ۴. توجیه بر عهده‌ی خوانندگان گرامی.

۳. الف) شیب هر خط نماینده‌ی ثابت سرعت پلیمریزاسیون مربوطه است. طول از مبدأ هر خط، غلظت بحرانی مربوطه را نمایندگی می‌کند؛ عرض از مبدأ وابسته به ثابت سرعت دپلیمریزاسیون است. بهترین تقریب‌ها: یک: ۳ و ۱؛ دو: ۳ و ۱؛ سه: ۳ و ۱؛ چهار: ۱ و ۲؛ پنج: ۳ و ۱. توجیه شما چیست؟ چه جفت حالت دیگری را می‌توان تصور کرد که نمودارهایش ۱ و ۲ باشد؟ چه جفت حالتی را می‌توان تصور کرد که نمودارهایشان ۲ و ۳ باشد؟ ب) در «یک»، در محدوده‌ی غلظت بین طول از مبدأ خطوط ۱ و ۳ راه‌رفتن پیوسته مشاهده می‌شود. در نقطه‌ای از این محدوده که سرعت رشد در انتهای مثبت با سرعت کوتاه‌شدن در انتهای منفی برابر است، راه‌رفتن پیوسته بدون تغییر در طول پایای رشته همراه است. پ) در حالات «یک» تا «پنج» به روش‌های مختلف، ثابت‌های سرعت و یا غلظت‌های بحرانی تلفیق شده‌اند که لازم است به آن‌ها توجه شود. برای نمونه، در «یک» منظور از غلظت بحرانی در هر حالت، تلفیق C_C برای ADP و ATP-اکتین است؛ در «دو» منظور از غلظت بحرانی در هر حالت، تلفیق C_Cی انتهای مثبت و منفی است؛ در «سه» منظور از غلظت بحرانی در هر حالت، C_C برای کل پلیمر است. در مورد ثابت‌های سرعت، مقدار تلفیقی وابستگی زیادی به بزرگ‌ترین ثابت دارد؛ مثلاً عاملی مثل تروپوماجولین (در «چهار») که ثابت رشد در انتهای مثبت را تغییر نمی‌دهد، تأثیر زیادی در ثابت رشد کل پلیمر ندارد.

۴. (لطفاً متن پرسش را اصلاح کنید: در سطر ششم، «سایکلین-CDK فاز M» درست است.) نمودار سمت چپ نشان می‌دهد که ویسکوزیته‌ی شبکه‌ی اکتین با افزایش فیلامین افزایش می‌یابد. این با نقش فیلامین در اتصال متقابل و سازمان‌دهی شبکه‌ی اکتین سازگاری دارد. در نمودار سمت راست، افزایش سایکلین-CDK باعث کاهش پیوستگی این شبکه و کاهش ویسکوزیته شده است. الف) BSA به عنوان شاهد استفاده شده تا نشان دهد اثر کمپلکس سایکلین-CDK اختصاصی است. شاهدهای دیگر می‌توانند از جمله یک کیناز دیگر یا یک کمپلکس سایکلین-CDK غیرفعال باشند تا نشان دهد اثر سایکلینB-CDK1 فسفریلاسیون اختصاصی است. ب) سایکلینB-CDK1 در میتوز باعث فروپاشی شبکه‌های اسکلت سلولی اینترفازی در آمادگی برای تقسیم سیتوپلاسم می‌شود.

۵. تصاویر سمت راست نشان می‌دهند که تزریق آنتی‌بادی ضد کاینزین، جریان سیتوپلاسمی سریع را در نوع وحشی و جهش‌یافته‌ها مهار می‌کند؛ این نشان می‌دهد فعالیت کاینزین برای این جریان ضروری است. تصاویر A تا D در سمت چپ نشان می‌دهند مهار فعالیت داینئین با آنتی‌بادی ضد DIC باعث القای زودرس جریان سریع در نوع وحشی می‌شود. تصاویر E و F در سمت چپ نشان می‌دهند این القا وابسته به فعالیت کاینزین است. در مجموع، این داده‌ها با مدلی سازگارند که در آن فعالیت کاینزین باعث القای جریان سریع می‌شود، ولی این تا زمان مناسب توسط داینئین مهار می‌شود. آیا می‌توانید مکانیزمی مولکولی برای این اثر تنظیمی یک موتور روی موتور دیگر پیشنهاد کنید؟ (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(د)(د)(ن)(ن))

فصل ۱۰

۱. الف) بخش مهمی از انجام آزمایش‌های علمی، استفاده از شاهدهای مناسب است تا اثر متغیرهای مختلف روی متغیر مورد مطالعه را کنترل کند. در اینجا، اثبات تأثیر اسکلت سلولی و سیستم غشایی درونی روی اتصالات رخنه‌ای وابسته به این است که نشان داده شود داروهای موردنظر در این آزمایش «کار می‌کنند» و باعث عارضه‌ی مورد انتظار (از بین‌رفتن سازمان‌دهی اسکلت سلولی با Noco و CytoB یا سیستم غشایی درونی با BFA) می‌شوند. D آزمایش کنترل دیگری است که نشان می‌دهد این داروها به طور غیرمستقیم و به واسطه‌ی تغییر در بیان کانکسین باعث فنوتیپ‌های مشاهده‌شده در B

نمی‌شوند. ب) بر اساس داده‌های کمّی در D، مهار شبکه‌ی ریزرشته‌ها با CytoB بیشترین کاهش تشکیل اتصالات رخنه‌ای را نسبت به سلول‌های شاهد سبب می‌شود. بنابراین احتمالاً سازمان‌دهی طبیعی ریزرشته‌ها برای تشکیل این اتصالات بااهمیت‌تر است. پ) تیمار با BFA تولید و پردازش پروتئین‌ها در مسیر ترشحی پس از ER را متوقف می‌کند؛ نتایج تیمار با BFA پیشنهاد می‌کند که با وجود غشایی‌بودن Cx30، این پروتئین با مکانیزمی ویژه و مستقل از گلژی در غشا جای می‌گیرد.

۲. تصاویر A نشان می‌دهند که هم E-کدهرین طبیعی و هم جهش‌یافته‌ی Ep120AAA قادر به برقراری اتصال بین‌سلولی هستند. وسترن‌بلات B نشان می‌دهد دو ایزوفرم p120 در سلول‌های نوع وحشی (فاقد E-کدهرین) و سلول‌های بیان‌کننده‌ی Ep120AAA دفسفریله‌اند، ولی در سلول‌های بیان‌کننده‌ی E-کدهرین طبیعی فسفریله می‌شوند. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(د)(ن))

۳. الف) سلول‌های فاقد FAK. ب) تأثیر منفی. در واقع، حضور FAK در چسبندگی‌های کانونی، باعث ازهم‌پاشیدن این چسبندگی‌ها می‌شود. پ) گسترده‌شدن سلول و مهاجرت آن وابسته به تشکیل و سپس ازهم‌پاشیدن چسبندگی‌های کانونی است. ت) سلول طبیعی. ث) افزایش؛ در نتیجه، سلول‌های توموری توانایی مهاجرت بیشتری پیدا می‌کنند.

۴. (لطفاً متن پرسش را اصلاح کنید: در سطر یازدهم AGE نادرست است و باید به جای آن AGD قرار بگیرد.) جذب بیشتر در نمودار نشان‌دهنده‌ی اتصال سلول‌ها به چاهک است. نمودار نشان می‌دهد که این اتصال وابسته به اینتگرین و وجود توالی RGD در لیگاند آن است. تغییر حتی یک ریشه در این موتیف (حتی با آمینواسید مشابه: D به E) اتصال را به شدت تضعیف می‌کند. با اینکه وجود گلایسین در این موتیف برای اتصال لازم است، «لزوم» آن در این آزمایش بررسی نشده است، ولی نتیجه‌ی این آزمایش ثابت می‌کند که وجود گلایسین برای اتصال «کافی» نیست. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(ن)(ن))

۵. الف) روش غیرمستقیم با وجودِ داشتن مراحل بیشتر، هم به حساسیت روش کمک می‌کند و هم از نظر اقتصادی برای پژوهشگران و تولیدکنندگان این آنتی‌بادی‌ها به‌صرفه‌تر است. (چرا؟) ب) کلاژن نوع II.

فصل ۱۱

۱. به ترتیب از راست به چپ: تکرار، حذف/اضافه، و هیچ‌کدام. توجیه شما چیست؟

۲. الف) انتظار می‌رفت منحنی به یک خط راست با شیب حدواسط نزدیک شود. ب) طول تعاونی بیشتر، نشان‌دهنده‌ی همکاری مثبت بیشتر است. اگر طول تعاونی یک باشد، تعاونی وجود ندارد. پ) سخت‌تر و انعطاف‌ناپذیرترشدن رشته، همکاری را افزایش می‌دهد و طول تعاونی را بیشتر می‌کند. ت) RNase A در حالت طبیعی به علت داشتن تمایل اتصالی به DNAی تک‌رشته (که شبیه سوبسترای طبیعی آنزیم، یعنی RNAی تک‌رشته است)، باعث ناپایدارشدن دورشته‌ی DNA و کاهش T_m آن می‌شود. با این حال، این آنزیم در دمای بالاتر واسرشت می‌شود و اکنون تمایل اتصالی بیشتری برای DNAی دورشته پیدا می‌کند و در نتیجه دورشته را پایدار می‌کند. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(ن)(ن))

۳. منحنی ۱: ناهم‌جهت؛ منحنی ۲: هم‌جهت.

۴. الف) کیناز به طور دائمی فعال خواهد شد. (چرا؟) ب) داده‌های A و B نشان می‌دهند (چگونه؟) که فعالیت کینازی Hck باعث مهار رشد سلول‌ها می‌شود و این فعالیت Hck خود توسط Csk و با فسفریلاسیون تیروزین پایانه‌ی C در Hck مهار می‌شود. داده‌های C و D نشان می‌دهند که Nef اثر Hck را تشدید می‌کند و مانع از مهار آن توسط Csk می‌شود و این که این نقش‌ها وابسته به موتیف PXXP است. (بهترین پاسخ‌ها: (د)(ن)(ن)(ن)(ن)(ن)(ن)(ن)(د))

۵. یک پاسخ ممکن برای ستون سمت چپ در جدول از این قرار است: ۱، ۱، ۲، ۱، ۲، ۱، ۱، و ۱.

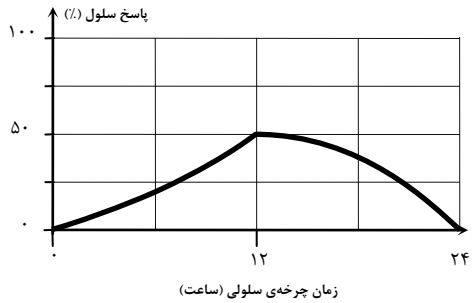
فصل ۱۲

۱. در این حالت فرضی، فعالیت پروتئین‌های مهارکننده وابسته به دوز (مقدار) آن‌هاست و جهش در این پروتئین‌ها در حالت هتروزیگوس نمی‌تواند روی همه‌ی مولکول‌های پروتئین فرودست اثر بگذارد و همواره در شرایط هتروزیگوس، کسری از این پروتئین‌های فرودست فعال وکسری غیرفعال خواهند بود. بنابراین، اگر پروتئین‌های مسیر در فرودست یک جهش، همگی مهارکننده باشند، (یا فعال‌کننده‌ای باشند که با این جهش دائماً فعال می‌شود) چنین جهشی غالب ناقص (یا غالب) خواهد بود (چرا؟) و اگر یک یا چند تای آن‌ها فعال‌کننده باشند و در نتیجه‌ی جهش غیرفعال شوند، جهش مغلوب است. به عبارت دیگر، در اینجا هر جهشی غالب است مگر این که باعث غیرفعال‌شدن یک فعال‌کننده در مسیر شود. بهترین پاسخ‌ها: جهش شماره‌ی ۱: نوع ۲، غالب؛ جهش شماره‌ی ۲: نوع ۱، مغلوب؛ جهش شماره‌ی ۳: نوع ۲، غالب؛ جهش شماره‌ی ۴: نوع ۲، غالب؛ جهش شماره‌ی ۵: نوع ۱، مغلوب؛ جهش شماره‌ی ۶: نوع ۱، غالب؛ جهش شماره‌ی ۷: نوع ۲، غالب؛ جهش شماره‌ی ۸: نوع ۱، غالب؛ جهش شماره‌ی ۹: نوع ۲، غالب؛ جهش شماره‌ی ۱۰: نوع ۲، غالب.

۲. وجود Hst پاسخ سلول به EGF (یعنی تکثیر سلولی که با میزان جذب تریتیوم اندازه‌گیری می‌شود) را مهار می‌کند. این اثر احتمالاً به واسطه‌ی مهار Akt اعمال می‌شود، چراکه فسفریلاسیون Akt برخلاف MAPK در حضور Hst مهار می‌شود. نتیجه‌ی IP در قسمت C نشان می‌دهد که حتی در حضور Hst، کمپلکس سیگنالینگ گیرنده‌ی EGF با حضور Grb2 و Shc تشکیل می‌شود. دو ایزوفرم Shc در این کمپلکس در صورت وجود EGF در بود یا نبود Hst فسفریله می‌شوند. این آزمایش نشان می‌دهد فعال‌شدن MAPK توسط EGF برای رشد قابل ملاحظه‌ی سلول‌ها «کافی» نیست، ولی نشان نمی‌دهد آیا «لازم» هست یا نه. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(د)(ن)(د)(ن)(ن)(ن)(ن)(د)(ن)(ن)(د))

۳. الف) A NOT IMPLIES B. ب) (لطفاً جدول را اصلاح کنید: ورودی B برای پروتئین شماره‌ی ۴ باید «۲ فعال» باشد. این تأثیری در پاسخ پیشنهادی ندارد.) یک پاسخ ساده‌ی ممکن: ۴: TRUE؛ ۵: A XNOR B؛ ۶: A AND B؛ ۷: TRUE؛ ۸: A AND B.

۴. هرچند می‌توان بدون بررسی کمّی و تنها با اختیار چند نقطه‌ی زمانی، شکل منحنی حاصل را با دقت کافی برآورد کرد، در اینجا رابطه‌ی دقیق آن را ارائه می‌کنیم. با توجه به نمودار بالایی، پاسخ سلول (R) در هر مقدار مشخص از سه پارامتر R_{max}، C_C، و C_D به این صورت محاسبه می‌شود: اگر C در بازه‌ی $[0,C_C]$ باشد، آنگاه خواهیم داشت: $R=R_{max}\times C/C_C$. اگر C در بازه‌ی $[C_C,C_D]$ باشد، آنگاه خواهیم داشت: $R= R_{max} - R_{max}\times(C-C_C)/(C_D-C_C)$. با توجه به نمودار میانی، R_{max} در هر زمان t (از ۰ تا ۲۴) از رابطه‌ی $=(۱۰۰/۲۴)\times t$ به دست می‌آید؛ به همین ترتیب برای C_C و C_D داریم: $C_C=۳۰-(۲۰/۲۴)\times t$ و $C_D=۴۰-(۲۰/۲۴)\times t$. با ادغام این روابط، R به صورت تابعی از t محاسبه می‌شود: اگر t در بازه‌ی [۰,۱۲] باشد، آنگاه $R=۱۰۰\times t/(۳۶-t)$ و اگر در بازه‌ی [۱۲,۲۴] باشد، $R = -(۲۵/۷۲)\times t^۲+(۲۵/۳)\times t$ که نمودار آن به صورت زیر است:



۵. پروتئین‌های مسیر به ترتیب از ۱ تا ۵ عبارتند از E، A، C، B و D. فسفریلاسیون C و B باعث غیرفعال‌شدنشان می‌شود. راه حل بر عهده‌ی خوانندگان گرامی.

فصل ۱۳

۱. الف) حدود ۸۲ میکرومتر مربع. ب) حدود ٪۲۶ افزایش می‌یابد.

۲. اگر آن طور که در پرسش فرض شده است، HSET به ریزرشته‌های پادموازی متصل شود، فعالیت آن باعث نزدیک‌شدن دو قطب به یکدیگر و کوتاه‌ترشدن دوک خواهد شد. در واقع در یک مدل پیشنهادی، در شرایط طبیعی، HSET مانع از آن می‌شود که دو قطب بیش از حد از یکدیگر دور شوند و تمامیت دوک از بین برود. این مدل پیش‌بینی می‌کند مهار فعالیت HSET، این توازن بین Eg5 و HSET را بر هم می‌زند و باعث ایجاد دوک‌های بلندتر می‌شود. لازم به توضیح است که برخی آزمایش‌ها درست عکس این پیش‌بینی را نشان داده‌اند. اکنون به نظر می‌رسد HSET به رشته‌های دوکی موازی (و نه پادموازی) متصل و با کمک به دسته‌کردن آن‌ها باعث تمرکز انتهاهای منفی در قطب می‌شود، رشته‌های آزاد را به سمت قطب هدایت می‌کند، و سرانجام خود در قطب موضعی می‌شود.

۳. الف) پروفاز، اوایل و میانه‌ی پرومتافاز، اوایل و اواخر متافاز، آنافاز. ب) قطب‌های دوک. پ) از پروفاز تا زمانی که کینتوکوری در حرکت همایش شرکت می‌کند، Mad2 به آن موضعی می‌شود. Mad2 همچنین در پرومتافاز به قطب‌ها موضعی می‌شود. پس از این که تمام Mad2 در متافاز از همه‌ی کینتوکورها حذف شد، سلول وارد آنافاز می‌شود.

۴. آزمایش بالایی نشان می‌دهد که هسته‌ی Mad1-Mad2 در پی رنگ‌بری به خودی خود بازیافت فلورسنس ندارد. وقتی Mad2ی فلورسنت در محیط وجود دارد و هسته فلورسنت است (آزمایش میانی) در مقایسه با وقتی که هسته فلورسنت نیست (آزمایش پایینی) بازیافت نهایی (با توجه به نمودارهای سمت راست) حدود نصف است. این حاکی از آن است که Mad2ی آزاد احتمالاً با نسبت ۱:۱ به هسته متصل می‌شود، و در عین حال، Mad2 در هسته توسط Mad2ی آزاد جایگزین نمی‌شود. این با نقش Mad1-Mad2 به عنوان یک «الگوی» پایدار برای تغییر صورت‌بندی Mad2ی آزاد سازگار است.

۵. الف) توبولین هم موقعیت و وضعیت دوک‌ها را نشان می‌دهد و هم برای نرمالیزه‌کردن سیگنال کاینزین در دوک‌ها استفاده می‌شود. ب) مستقیم. پ) بهترین پاسخ‌ها: (ن)(د)(ن)(د).

فصل ۱۴

۱. بهترین پاسخ‌ها: (د)(د)(ن)(د).

۲. نتایج این آزمایش‌ها سازگار با مدلی است که در آن Rad9 یک پروتئین حس‌گر دخیل در نقطه‌ی وارسی آسیب به DNA است و در صورت آسیب به DNA در نتیجه‌ی جهش در Cdc9، باعث توقیف چرخه می‌شود. ممکن است در شرایط طبیعی به این پروتئین احتیاجی نباشد و جهش در آن فنوتیپی بروز ندهد. ولی جهش دوگانه در Rad9 و Cdc9 باعث کشندگی می‌شود. (بهترین پاسخ‌ها: (د)(د)(ن)(ن))

۳. الف) ۱: Evi5؛ ۲: Emi1؛ ۳: سایکلین A. استدلال بر عهده‌ی خوانندگان گرامی. ب) پس از کاهش فعالیت کیناز شبه‌پولو Plk1 در اوایل G_1، Evi5 فعال می‌شود. در پروفاز میتوز، افزایش فعالیت Plk1 منجر به مهار دوباره‌ی فعالیت Evi5 (و Emi1) می‌شود. APC طی G_2 و S غیرفعال است و فعالیت آن برای آنافاز و سپس خروج از میتوز ضروری است.

۴. با توجه به نمودار سمت راست، مهار آرورا A با siRNA باعث افزایش معنی‌دار شاخص میتوزی می‌شود که حاکی از توقیف چرخه سلولی در میتوز است. این توقیف وابسته به حضور آرورا B است. با توجه به داده‌های فلوسایتومتری در سمت چپ، مهار آرورا A باعث افزایش نسبت سلول‌های 4n می‌شود که احتمالاً سلول‌هایی هستند که در میتوز توقیف شده‌اند. مهار آرورا B باعث افزایش سلول‌های 4n و 8n می‌شود که احتمالاً ناشی از پیشرفت در میتوز حتی در صورت اختلال در تشکیل دوک است. مهار همزمان آرورا A و B باعث افزایش زیاد کسر سلول‌های دارای محتوای بالای DNA (پلی‌پلویید) می‌شود. زیرا این سلول‌ها به دلیل مهار آرورا A در تشکیل دوک اختلالات متعدد دارند و همزمان به دلیل مهار آرورا B نمی‌توانند نقطه‌ی وارسی تشکیل دوک را فعال کنند. به عبارت دیگر، مهار آرورا B باعث می‌شود پیشرفت میتوز نیازمند آرورا A نباشد. البته همچنان آرورا A برای انجام درست میتوز ضروری است. (بهترین پاسخ‌ها: (ن)(ن)(ن)(د)(د)(د))

۵. الف) b و c. ب) اتصال Bora به Plk1 هم برای فعال‌شدن آن توسط آرورا A مورد نیاز است (a) و هم مانع فعال‌شدن بیشتر Plk1 می‌شود (b). بنابراین اثر Bora در فعالیت Plk1 با پیش‌خورد ناهم‌جهت همراه است. پ) یک توجیه این است که این سطوح فعالیت Plk1 به پیشرفت سوئیچ‌مانند میتوز در میانه و اواخر آن کمک می‌کنند: ابتدا، فعالیت اندک Plk1 باعث آغاز چرخه‌ی بازخوردی

CDK1 و Cdc25 می‌شود. پس از آن، با عبور از نقطه‌ی وارسی تشکیل دوک، نیاز به فعالیت بیشتر Plk1 با هدف‌گیری تجزیه‌ی Bora توسط SCF تأمین می‌شود. این با بازخورد مثبت، باعث فعال‌شدن Plk1 می‌شود. سرانجام، برهمکنش Plk1 با سوبستراهای فسفریله‌اش در یک بازخورد مثبت دیگر، باعث شدت بالاتری از فعالیت آن در اواخر میتوز می‌شود.

فصل ۱۵

۱. این نتایج به روشنی اثر تعاونی جهش‌های آنکوژنی مختلف در القای تومور را نشان می‌دهد: اثر هریک از دو جهش به تنهایی بسیار خفیف‌تر از اثر توأم آن‌هاست. با این که در این حالت، عملاً تمام موش‌های مورد آزمایش مبتلا به سرطان شدند، هنوز تومورزایی با تأخیر همراه است که نشان می‌دهد برای تشکیل تومور باید جهش‌های پیکری بیشتری کسب و انباشته شود.

۲. دقت کنید که بزرگنمایی در تصاویر مربوط به IHC کمتر از CISH است. سلول‌های سالم در IHC در سمت راست و در CISH در سمت چپ نشان داده شده‌اند. چه ملاکی برای این تمایز در نظر گرفته شده است؟

۳. الف) جمعیت نقطه‌های متناظر با FSC یا SSC بسیار کم، مربوط به قطعات سلولی و «زباله‌های» کشت هستند که پژوهشگر می‌تواند با اعمال دریچه‌ی A، آن‌ها را از داده‌های مرحله‌ی بعد حذف کند. این قطعات ممکن است خود حاصل نکروز یا آپوپتوز در سلول‌های کشت‌داده‌شده باشند. در این صورت، حذف آن‌ها باعث می‌شود که داده‌های فلوسایتومتریِ فلورسنس (دو نمودار بعدی) فقط نماینده‌ی سلول‌هایی باشد که در *حال* نکروز یا آپوپتوز هستند و نه شامل قطعات نهایی تولیدشده طی این فرآیندها. ب) بر عهده‌ی خوانندگان گرامی. سلول‌های آپوپتوزی برخلاف سلول‌های سالم، فسفاتیدیل‌سرین را در سطح بیرونی خود بروز می‌دهند و برخلاف سلول‌های نکروزی، هنوز غشای پلاسمایی سالمی دارند که نفوذپذیر انتخابی است. پ) باعث افزایش آپوپتوز (و نکروز) شده است. ت) به دلیل دو ظرفیتی‌بودن آنتی‌بادی، اتصال آن به گیرنده‌های غشایی می‌تواند باعث تجمع و دسته‌شدن این گیرنده‌ها در سطح سلول شود. نتیجه‌ی این آزمایش تأیید می‌کند که فعال‌شدن گیرنده احتمالاً ناشی از تجمع (الیگومریزه‌شدن) آن در سطح غشاست: با این که پیام‌رسانی گیرنده به طور طبیعی با لیگاند Fas القا می‌شود، ولی «دور زدن» لیگاند Fas از طریق القای مستقیم الیگومریزاسیون هم می‌تواند پیام‌رسانی را فعال کند.

۴. ۱: گرنزایم B؛ ۲: Bid؛ ۳: tBid؛ ۴: پروکاسپاز ۳؛ ۵: Smac/Diablo؛ ۶ و ۷: Bcl-2 یا $Bcl\text{-}x_L$؛ ۸ و ۹: Bak یا Bax؛ ۱۰: کاسپاز ۳؛ ۱۱: کاسپاز ۹؛ ۱۲: XIAP؛ ۱۳: APAF؛ ۱۴: سیتوکروم c؛ ۱۵: کمپلکس آپوپتوزوم؛ ۱۶: پروکاسپاز ۹.

۵. آزمایش A نشان می‌دهد که کاسپاز ۳ در سلول‌های طبیعی در نتیجه‌ی حضور GrB یا پیام‌رسانی Fas فعال می‌شود، ولی این کاسپاز در سلول‌هایی که کاسپاز ۹ غالب منفی را بیان می‌کنند، فقط در حضور GrB فعال می‌شود. این نشان می‌دهد که فعال‌شدن کاسپاز ۳ توسط GrB و Fas توسط دو مسیر جداگانه صورت می‌گیرد که اولی مستقل و دومی وابسته به کاسپاز ۹ است. سیگنال TUNEL، شاخصی از آپوپتوز است. (چرا؟) بنابراین، نمودار B نشان می‌دهد که آپوپتوز ناشی از GrB توسط XIAP مهار می‌شود. الف) LacZ به عنوان یک شاهد (کنترل) منفی استفاده شده است. ب) بهترین پاسخ‌ها: (ن)(ن)(د)(د).

ارجاع شکل‌ها

۲.۲

Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L., *Biochemistry*. 6th ed.; W.H. Freeman, 2007; ISBN: 0716787245

۲.۴

Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L., *Biochemistry*. 6th ed.; W.H. Freeman, 2007; ISBN: 0716787245

۳.۲

1 - *Ergito Website*, Jones and Bartlett Publishers, Available from: www.ergito.com.

2 - Cremer, T., & Cremer, C. (2006). Rise, fall and resurrection of chromosome territories: a historical perspective. Part II. Fall and resurrection of chromosome territories during the 1950s to 1980s. Part III. Chromosome territories and the functional nuclear architecture: experiments and models from the 1990s to the present. *European journal of histochemistry : EJH*, *50*(4), 223-72. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213034.

۳.۳

Chan, A. Y., Vreede, F. T., Smith, M., Engelhardt, O. G., & Fodor, E. (2006). Influenza virus inhibits RNA polymerase II elongation. *Virology*, *351*(1), 210-7. doi: 10.1016/j.virol.2006.03.005.

۳.۵

Huang, Y., Gattoni, R., Steitz, J. A., Haven, N., & Cedex, I. (2003). SR Splicing Factors Serve as Adapter Proteins for TAP-Dependent mRNA Export. *Molecular cell*, *11*, 837-843.

۴.۵

1 - *Ergito Website*, Jones and Bartlett Publishers, Available from: www.ergito.com.
2 - He, L., Olson, D. P., Wu, X., Karpova, T. S., Mcnally, J. G., & Lipsky, P. E. (2003). A Flow Cytometric Method to Detect Protein-Protein Interaction in Living Cells by Directly Visualizing Donor Fluorophore Quenching During CFP3 YFP Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET). *Cytometry Part A*, *85*, 71- 85. doi: 10.1002/cyto.a.10073.

۵.۳

Bader Lange, M. L., Cenini, G., Piroddi, M., Abdul, H. M., Sultana, R., Galli, F., et al. (2008). Loss of phospholipid asymmetry and elevated brain apoptotic protein levels in subjects with amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurobiology of disease*, *29*(3), 456-64. doi: 10.1016/j.nbd.2007.11.004.

۵.۴

Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P.,*Molecular biology of the cell*. 5th ed.; Garland Science, 2008; ISBN: 9780815341055

۵.۵

Hilly, M., Tunwell, R. E. A., & Mauger, J.-pierre. (2005). Dynamics of the Ins(1,4,5)P3 receptor during polarization of MDCK cells. *Biology of The Cell*, *97*, 699-707. doi: 10.1042/BC20040503.

۶.۲

Lewin, B.; Cassimeris, L.; Lingappa, V. R.; Plopper, G., *Cells*. Jones and Bartlett Publishers, 2007; ISBN: 0763739057

۶.۳

Lodish, H. F.; Berk, A.; Kaiser, C. A.; Krieger, M.; Scott, M. P.; Bretscher, A.; Ploegh, H., *Molecular cell biology*. 6th ed.; W.H. Freeman, 2008; ISBN: 0716743663

۶.۴

Sobo, K., & Kieffer-jaquinod, S. (2008). Regulation of the V-ATPase along the Endocytic Pathway Occurs through Reversible Subunit Association and Membrane Localization. *PloS one*, *3*(7). doi: 10.1371/journal.pone.0002758.

۶.۵

Lodish, H. F.; Berk, A.; Kaiser, C. A.; Krieger, M.; Scott, M. P.; Bretscher, A.; Ploegh, H., *Molecular cell biology*. 6th ed.; W.H. Freeman, 2008; ISBN: 0716743663

۷.۱

Molecule of the Month, Protein Data Bank Website, Available from: www.pdb.org

۷.۲

Horst, M., Oppliger, W., Feifel, B., Schatz, G., & Glickv, B. S. (1996). The mitochondrial protein import motor : Dissociation of mitochondrial hsp70 from its membrane anchor requires ATP binding rather than ATP hydrolysis. *Protein Science*, 759-767.

۷.۳

1 - Lodish, H. F.; Berk, A.; Kaiser, C. A.; Krieger, M.; Scott, M. P.; Bretscher, A.; Ploegh, H., *Molecular cell biology*. 6th ed.; W.H. Freeman, 2008; ISBN: 0716743663
2 - Kimura, T., Hashimoto, I., Nagase, T., & Fujisawa, J.-ichi. (2004). CRM1-dependent , but not ARE-mediated , nuclear export of IFN-α1 mRNA. *Journal of Cell Science*. doi: 10.1242/jcs.01076.

۷.۴

Primm, T. P., Walker, K. W., & Gilbert, H. F. (1996). Facilitated Protein Aggregation. *Biochemistry*, *271*(52), 33664 -33669.

۷.۵

Jessop, C. E., Chakravarthi, S., Garbi, N., Lovell, S., & Bulleid, N. J. (2007). ERp57 is essential for efficient folding of glycoproteins sharing common structural domains. *EMBO Journal*, *26*(1), 28-40. doi: 10.1038/sj.emboj.7601505.

۸.۱

Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P.,*Molecular biology of the cell*. 5th ed.; Garland Science, 2008; ISBN: 9780815341055

۸.۲

۸.۳

Losev, E., Reinke, C. A., Jellen, J., Strongin, D. E., Bevis, B. J., & Glick, B. S. (2006). Golgi maturation visualized in living yeast. *Nature*, *441*(June). doi: 10.1038/nature04717.

۸.۴

Koegler, E., Bonnon, C., Mitrovic, S., & Hauri, H.-peter. (2010). p28 , A Novel ERGIC / cis Golgi Protein , Required for Golgi Ribbon Formation. *Traffic*, (June 2009), 70-89. doi: 10.1111/j.1600-0854.2009.01009.x.

۹.۱

Ergito Website, Jones and Bartlett Publishers, Available from: www.ergito.com.

۹.۲

Lewin, B.; Cassimeris, L.; Lingappa, V. R.; Plopper, G., *Cells*. Jones and Bartlett Publishers, 2007; ISBN: 0763739057

۹.۴

Cukier, I. H., Li, Y., & Lee, J. M. (2007). Cyclin B1 / Cdk1 binds and phosphorylates Filamin A and regulates its ability to cross-link actin q. *FEBS letters*, *581*, 1661-1672. doi: 10.1016/j.febslet.2007.03.041.

۹.۵

Serbus, L. R., Cha, B.-jik, Theurkauf, W. E., & Saxton, W. M. (2005). Dynein and the actin cytoskeleton control kinesin-driven cytoplasmic streaming in Drosophila oocytes. *Development*, 3743-3752. doi: 10.1242/dev.01956.

۱۰.۱

Qu, C., Gardner, P., & Schrijver, I. (2009). The role of the cytoskeleton in the formation of gap junctions by Connexin 30. *Experimental Cell Research*, *315*(10), 1683-1692. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.03.001.

۱۰.۲

Fukumoto, Y., Shintani, Y., Reynolds, A. B., Johnson, K. R., & Wheelock, M. J. (2007). The regulatory or phosphorylation domain of p120 catenin controls E-cadherin dynamics at the plasma membrane. *Experimental cell research*, *4*. doi: 10.1016/j.yexcr.2007.07.024.

۱۰.۴

Annes, J. P., Rifkin, D. B., & Munger, J. S. (2002). The integrin K V L 6 binds and activates latent TGFL3. *FEBS letters*, *511*, 65-68.

۱۰.۵

1 - *Ergito Website*, Jones and Bartlett Publishers, Available from: www.ergito.com.
2 - Downs, J. T., Lane, C. L., Nestor, N. B., Mclellan, T. J., Kelly, M. A., Karam, G. A., et al. (2001). Analysis of collagenase-cleavage of type II collagen using a neoepitope ELISA. *Journal of Immunological Methods*, *247*, 25-34.

۱۱.۱

Bjo, K., Ekman, D., Light, S., Frey-sko, J., & Elofsson, A. (2005). Domain Rearrangements in Protein Evolution. *Journal of molecular biology*, 911-923. doi: 10.1016/j.jmb.2005.08.067.

۱۱.۲

Libonati, M., & Gotte, G. (2004). Oligomerization of bovine ribonuclease A : structural and functional features of its multimers. *Biochemical Journal*, *327*, 311-327.

۱۱.۳

Mangan, S., & Alon, U. (2003). Structure and function of the feed-forward loop network motif. *PNAS*, *100*(21).

۱۱.۴

Trible, R. P., Emert-sedlak, L., & Smithgall, T. E. (2006). HIV-1 Nef Selectively Activates Src Family Kinases Hck , Lyn , and c-Src through Direct SH3 Domain Interaction *. *Journal of Biological Chemistry*, *281*(37), 27029 -27038. doi: 10.1074/jbc.M601128200.

۱۱.۵

۱۲.۲

Papers, J. B. C., M, D. O. I., Justman, Q. A., & Clinton, G. M. (2002). Herstatin , an Autoinhibitor of the Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Tyrosine Kinase , Modulates Epidermal Growth Factor Signaling Pathways Resulting in Growth Arrest. *Biochemistry*, *277*(23), 20618 -20624. doi: 10.1074/jbc.M111359200.

۱۲.۲

Wikipedia Website, Entry for logic gates, Available from: en.wikipedia.org/wiki/logic_gate.

۱۳.۳

Howell, B. J., Hoffman, D. B., Fang, G., Murray, A. W., & Salmon, E. D. (2000). Visualization of Mad2 Dynamics at Kinetochores , along Spindle Fibers , and at Spindle Poles in Living Cells 7. *The Journal of cell biology*, *150*(6), 1233-1249.

۱۳.۴

Vink, M., Simonetta, M., Transidico, P., Ferrari, K., Mapelli, M., Antoni, A. D., et al. (2006). Article In Vitro FRAP Identifies the Minimal Requirements for Mad2 Kinetochore Dynamics. *Current Biology*, 755-766. doi: 10.1016/j.cub.2006.03.057.

۱۳.۵

Brust-mascher, I., Sommi, P., Cheerambathur, D. K., & Scholey, J. M. (2009). Kinesin-5 – dependent Poleward Flux and Spindle Length Control in Drosophila Embryo Mitosis. *Molecular Biology of the Cell*, *20*, 1749 -1762. doi: 10.1091/mbc.E08.

۱۴.۳

Eldridge, A. G., Loktev, A. V., Hansen, D. V., Verschuren, E. W., Reimann, J. D. R., & Jackson, P. K. (2006). The Evi5 Oncogene Regulates Cyclin Accumulation by Stabilizing the Anaphase- Promoting Complex Inhibitor Emi1. *Cell*, 367-380. doi: 10.1016/j.cell.2005.10.038.

۱۴.۴

Yang, H., Burke, T., Dempsey, J., Diaz, B., Collins, E., Toth, J., et al. (2005). Mitotic requirement for aurora A kinase is bypassed in the absence of aurora B kinase. *FEBS letters*, *579*, 3385-3391. doi: 10.1016/j.febslet.2005.04.080.

۱۴.۵

Pomerening, J. R. (2009). Positive-feedback loops in cell cycle progression. *FEBS Letters*, *583*(21), 3388-3396. doi: 10.1016/j.febslet.2009.10.001.

۱۵.۱

Lodish, H. F.; Berk, A.; Kaiser, C. A.; Krieger, M.; Scott, M. P.; Bretscher, A.; Ploegh, H., *Molecular cell biology*. 6th ed.; W.H. Freeman, 2008; ISBN: 0716743663

۱۵.۲

۱۵.۳

Vermes, I., Haanen, C., & Reutelingsperger, C. (2000). Flow cytometry of apoptotic cell death. *Journal of Immunological Methods*, *243*, 167-190.

۱۵.۴

Schütze, S., Tchikov, V., & Schneider-brachert, W. (2008). Regulation of TNFR1 and CD95 signalling by receptor compartmentalization. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *9*(AuguST).

۱۵.۵
Goping, I. S., Barry, M., Liston, P., Sawchuk, T., Constantinescu, G., Michalak, K. M., et al. (2003). Granzyme B-Induced Apoptosis Requires Both Direct Caspase Activation and Relief of Caspase Inhibition. *Immunity*, *18*, 355-365.