۱۳۸۷ /۱۲/ ۱۷

۱۰۱۸۵۷

دانشگاه پیام نور – کتابخانه مرکزی
بخش نشریات
شماره ثبت QH
شماره دستگاه ۸۰۰
شماره راکورد ۵۲۶/۱۴

دانشگاه پیام نور

مرکز تهران

دانشکده علوم پایه

گروه زیست شناسی

عنوان پایان نامه : بررسی بیان فاکتور آغاز کننده ترجمه eIF4E در سلول های توموری مغز انسان

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

رشته: بیوشیمی

نگارش : حمزه نژادمسگر ضیابری

اساتید راهنما : دکتر فرهاد مشایخی

دکتر زیور صالحی

۱۳۸۷ /۲/ ۱۴

شهریور ۱۳۸۵

۱۰۱۸۵۷

دانشگاه پیام نور

بررسی بیان فاکتور آغازگر ترجمه یوکاریوتی EIF4E در سلولهای توموری مغز انسان

تاریخ دفاع : ۸۵ / ۶ / ۱۹ نمره: ۱۹/۵ درجه: عالی

اعضای هیات داوران

نام و نام خانوادگی	هیات داوران	مرتبه علمی	امضاء
۱- جناب آقای دکتر فرهاد مشایخی	استاد راهنما	استادیار	
۲- سرکار خانم دکتر زیور صالحی	استاد راهنما	استادیار	
۳-جناب آقای دکتر بهزاد لامع راد	استاد داور خارجی	استادیار	
۴- جناب آقای دکتر رضا حاجی حسینی	استاد داور داخلی		
۵-جناب آقای دکتر حاجی حسینی	نماینده گروه		

از خداوند بزرگ بخاطر این توفیق متشکرم

از استاد ارجمند **جناب آقای دکتر فرهاد مشایخی** بخاطر راهنمایی استادانه متشکر و ممنونم.

از استاد گرانقدر **سرکار خانم دکتر زیور صالحی** بخاطر زحمات بی شائبه و راهنمائی های بی دریغ متشکرم.

از **جناب آقای دکتر رضا حاج حسینی** بخاطر پذیرفتن داوری پایان نامه و کمک های ارزنده در طول دوره کارشناسی ارشد تشکر می نمایم.

از **جناب آقای دکتر بهزاد لامع راد** که زحمت داوری پایان نامه را پذیرفتند سپاسگزارم.

از آقای **دکتر یوسف زاده** و آقای **دکتر بهزاد نیا** متخصصین مغز و ستون فقرات و پرسنل بخش جراحی اعصاب بیمارستان پور سینا ،خانم ها **گلشاهی** ، **طوسی نژاد** و..... بخاطر کمک هایشان در تهیه نمونه ها متشکرم.

از **آقای دکتر قناد زاده** بخاطر فراهم نمودن امکان استفاده از دستگاه اندازه گیری غلظت پروتئین متشکرم.

از **آقای دکتر رضا حسن ساجدی** که همیشه وقت گرانبهای خود را در اختیار بنده می گذاشتند متشکرم.

از **خانم مهندس فاطمه شاه حسینی** بخاطر همراهی و همکاری در طول پایان نامه قدر دانی می نمایم.

از آقای **مهندس علوی** ، آقای **مهندس گلچین** ، خانم **مهندس شایگان**، خانم **مهندس هادوی** و خانم **مهندس معتدل** بخاطر زحماتشان متشکرم.

از آقایان **مهندس سیدهاشم میربهاری** و **مهندس نیما مسیب پور** بخاطر کمک هایشان در زمینه رایانه سپاسگزارم.

فهرست مطالب

عنوان	شماره صفحه
چکیده فارسی	ص
چکیده انگلیسی	ط
فصل اول / مقدمه	
۱- ۱ . تکثیر سلولی	۱
۱ – ۲ . ژنوم یوکاریوتی و پروکاریوتی	۳
۱ – ۳ . رونویسی	٤
۱ – ٤ . متیلاسیون mRNA و انواع مختلف کلاهک	٦
۱ – ٥ . نقش کلاهک m^7G	۸
۱ –٦ .پلی آدنیلاسیون انتهای ´ ۳ mRNA	۸
۱ – ۷ . اعمال دم پلی A	۹
۱ – ۸ . ریبوزوم یک ماشین مافوق مولکولی پیچیده	۱۰
۱ – ۹ . مولکول های tRNA	۱۱
۱ – ۱۰ . پروتئین ها	۱۲
۱ – ۱۰– ۱ . مرحله ۱ ، فعال شدن اسید های آمینه	۱٤
۱ – ۱۰ – ۲ . مرحله ۲ ، آغاز	۱٤
۱ – ۱۰ – ۳ . مرحله ۳ ، طویل سازی یا ادامه	۱٥
۱ – ۱۰ – ٤ . مرحله ٤ ، پایان و رها سازی	۱٥
۱ – ۱۰– ٥ . مرحله ٥ ، تا شدن و پر دازش پس از ترجمه	۱٥
۱ – ۱۱ . اهمیت مرحله آغازوفاکتور های آغاز گر ترجمه در یوکاریوت ها	۱٥
۱ – ۱۲ . جدائی ریبوزوم 80S	۱٦

۱ – ۱۳ . تشکیل کمپلکس ابتدائی در آغاز ترجمه ۱۷

۱ – ۱٤ . مکانیزم جابجائی فاکتور ها ۲۰

۱ – ۱۵ . کمپلکس اتصال به کلا هک ۲۱

۱ – ۱٦ . eIF4E ۲۳

۱ – ۱۷ . eIF4G ۲٤

۱ – ۱۸ . eIF4A ۲۵

۱ – ۱۹ . mRNA قوی و عمل eIF4E ۲۷

۱ – ۲۰ . تنظیم فعالیت eIF4E ۲۷

۱ – ۲۰ – ۱ . تنظیم eIF4E از طریق مقدار رونویسی ۲۸

۱ – ۲۰– ۲ . تنظیم eIF4E توسط خانواده ای از پروتئین های بازدارنده ترجمه ۲۹

۱ – ۲۰ – ۳ . تنظیم eIF4E از طریق فسفریلاسیون ۳۱

۱ – ۲۱ . تنظیم 4E-BPs ۳۳

۱ – ۲۲ . کینتیک رشد سلول های توموری ۳۳

۱–۲۳ . عروق سازی تومور ۳٤

۱ – ۲٤ . eIF4E و تنظیم فاکتورهای رگ سازی ۳٦

۱ – ۲۵ . پیشرفت و ناهمگونی تومور ها ۳٦

۱ – ۲٦ . مکانیسم های تهاجم و متاستاز ۳۷

۱–۲٦–۱. تهاجم به بستر خارج سلولی ۳۸

۱ – ۲۷ . انتشار رگی و لانه گزینی سلول های توموری ٤۰

۱ – ۲۸ . ژنتیک مولکولی متاستاز ها ٤۰

۱ – ۲۹ . انکوژنها و مرگ برنامه ریزی شده سلول ٤۰

۱ – ۳۰ . eIF4E و کنترل ترجمه انکو پروتئین ها ٤۲

۱ – ۳۱ . eIF4E و ممانعت از مرگ برنامه ریزی شده سلول ٤۳

۱ – ۳۲. eIF4E و کنترل رشد سلول ٤٤

۱ – ۳۳ . نقش eIF4E در تغییر شکل سلول ٤٥

۱ – ۳٤. افزایش بیان eIF4E در سرطان ها ٤٥

۱-۳٤-۱. سرطان پستان ٤٥

۱ – ۳٤ – ۲ . سرطان سر و گردن ٤٦

۱ – ۳٤ – ۳ . سرطان دستگاه گوارش ٤٦

۱ – ۳٤ – ٤ . سرطان شش ٤٧

۱ – ۳٥ . تومور های مغزی ٤٧

۱ – ۳٦ . علل ایجاد تومور های مغزی ٤٨

۱ – ۳۷ . علائم بالینی تومور های مغزی ٤٨

۱ – ۳۷– ۱ . علائم موضعی ٤٩

۱ – ۳۷ – ۲ . علائم عمومی ٤٩

۱ – ۳۸ . انواع تومور های مغزی ٥۰

۱ – ۳۸ – ۱ . آسترو سایتوما ٥۲

۱ – ۳۸ – ۲ . آسترو سایتومای آنا پلاستیک (آسترو بلاستوما) ٥۳

۱ – ۳۸ – ۳ . گلیو بلاستوم مولتی فرم ٥۳

۱ – ۳۸– ٤ . آپاندیموما ٥٤

۱ – ۳۸ – ٥ . اولیگو دندرو گلیوما ٥٤

۱ – ۳۸ – ٦ . مدولوبلاستوما ٥٤

۱ – ۳۸ – ۷ . شوانوما ٥٥

۱ – ۳۸ – ۸ . نوروفیبروما ٥٥

۱ – ۳۸ – ۹ . مننژیوما ٥٥

۱ – ۳۸– ۱۰ . همانژیو بلاستوما ٥٦

۱ – ۳۹. تومورهای ناشی از متاستاز ۵۶

۱ – ٤۰ . هدف از این مطالعه ۵۷

فصل دوم / مواد و روش ها

دستگاه های مورد نیاز ۵۸

مواد مورد نیاز ۵۹

۲ – ۱ . تهیه نمونه ها ۶۰

۲ – ۲ . آماده سازی نمونه ها ۶۰

۲ – ۳ . تهیه بافر ۶۱

۲ – ۳ – ۱ . تهیه محلول های استوک مورد نیاز برای تهیه بافر های ۱ و ۲ ۶۱

۲ – ۳ – ۲ . تهیه بافر ۱ ۶۳

۲ – ۳ – ۳ . تهیه بافر ۲ ۶۳

۲ – ٤ . تهیه عصاره سلولی ۶٤

۲ – ۵ . بافر های الکتروفورز ۶٤

۲ – ۵ – ۱ . بافر مخزن یا بافر الکترود ۶٤

۲ – ۵ – ۲ . بافر نمونه ۶۵

۲ – ۵ – ۳ . بافر ژل بالا ۶۶

۲ – ۵ – ٤ . بافر ژل پائین ۶۶

۲ – ۶. تهیه آکریلامید ۳۰ ٪ و بیس آکریلامید ۰/۸ ٪ ۶۷

۲ – ۷ . تهیه APS ٤۰ ٪ ۶۷

۲ – ۸ . آماده کردن دستگاه ژل الکتروفورز ۶۷

۲ – ۹ . ژل پائین ۶۸

۲ – ۱۰ . ژل بالا ۶۹

۲ – ۱۱ . آماده سازی نمونه ها ٦٩

۲ – ۱۲ . انجام ژل الکتروفورز SDS-PAGE ۷۰

۲ – ۱۳ . رنگ آمیزی ژل پلی آکریلامید با نیترات نقره ۷۱

۲ – ۱۳ – ۱ . تهیه بافرهای رنگ آمیزی ۷۱

۲ – ۱۳ – ۱ – ۱ . تهیه محلول تثبیت کننده ۷۱

۲ – ۱۳ – ۱ – ۲ . تهیه محلول حساس گر ۷۱

۲ – ۱۳ – ۱ – ۳ . تهیه محلول رنگ آمیزی ۷۲

۲ – ۱۳ – ۱ – ٤ . تهیه محلول احیاء گر ۷۲

۲ – ۱۳ – ۱ – ٥ . تهیه محلول متوقف کننده ۷۲

۲ – ۱۳– ۲ . رنگ آمیزی ۷۲

۲ – ۱٤ . عکسبرداری از ژل ۷٤

۲ – ۱٥ . اندازه گیری غلظت پروتئین ۷٤

۲ – ۱٥ – ۱ . تهیه محلول برادفورد ۷٤

۲ – ۱٥ – ۲ . تهیه استوک ۷٤

۲ – ۱٥ – ۳ . تهیه محلول های استاندارد ۷٥

۲ – ۱٥ – ٤ . آماده سازی نمونه ها ۷٥

۲ – ۱٦ . کروماتوگرافی تمایل به کلاهک ۷٦

فصل سوم / نتایج

۳ – ۱ . وزن مناسب نمونه برای تهیه عصاره سلولی ۷۸

۳ – ۲ . تشخیص بافر مناسب برای تهیه عصاره سلولی ۷۸

۳ – ۳ . تهیه عصاره سلولی و مقایسه نوار مربوط به eIF4E در رسوب و مایع روئی ۸۰

۳ – ٤ . مقایسه نوار مربوط به eIF4E نمونه های توموری با توجه به درجه بدخیمی ۸۱

٣ – ٥ . نتایج تعیین غلظت پروتئین توسط Bio – Rad protein assay ٨٣

٣ – ٦ . نتایج کروماتوگرافی تمایل به کلاهک ٨٦

فصل چهارم / بحث

٤ – ١ . eIF4E وعوامل پیشرفت سرطان ٨٨

٤ – ٢ . پیشنهادات ٩٢

فصل پنجم / منابع ٩٤

فهرست جدول ها

عنوان	شماره صفحه
جدول ۱-۱ . فاکتور های شروع ترجمه ، تعداد زیر واحد ها و عمل آنها در یوکاریوت ها	۱۶
جدول ۲-۱ . مواد لازم برای تهیه بافر ۱	۶۳
جدول ۲-۲ . مواد لازم برای تهیه بافر ۲	۶۳
جدول ۲-۳ . مواد مورد نیاز برای تهیه بافر مخزن	۶۵
جدول ۲-٤ . مواد مورد نیاز برای تهیه بافر نمونه	۶۵
جدول ۲-۵ . مواد مورد نیاز برای تهیه بافر ژل بالا	۶۶
جدول ۲-۶ . مواد مورد نیاز برای تهیه بافر ژل پائین	۶۶
جدول ۲-۷ . مواد لازم برای تهیه آکریلامید	۶۷
جدول ۲-۸ . مواد لازم برای ساختن ژل پائین	۶۸
جدول ۲-۹ مواد لازم برای ساختن ژل بالا	۶۹
جدول ۳-۱ . اطلاعات مربوط به نمونه	۷۸
جدول ۳-۲ . محاسبه جذب نمونه های BSA با غلظت های متفاوت	۸٤
جدول ۳-۳ . غلظت و جذب متوسط نمونه های خوش خیم و بد خیم	۸٤

فهرست علائم اختصاری

4 E –BP : 4E Binding Protein
APS : Amonium Per Sulphat
ATP : Adenosine Tri Phosphate
BCC : Basal Cell Carcinoma
BFGF:Basic Fibroblast Growth Factor
BSA : Bovine Serum Albumine
CBP : Cap Binding Protein
DTT : Di Tio Tritole
ECM : Extra Cellular Matrix
EDTA : Ethylene Diamine Tetra Acetate
eIF4E : eukaryotic Initiation Factor 4E
eIFs : eukaryotic Initiation Factors
EMCV:Encephalo Myo Carditis Virus
ERK : Extra cellular signal Regulated kinase
FADD : Fas Associated Death Domain
FGF2 : Fibroblast Growth Factor 2
GTP : Guanosine Tri Phosphate
IFs : Initiation Factors
IGF : Insuline Growth Factors
JNK : Jun N – terminal Kinase
MAPK : Mitogen – Activated Protein Kinase
Met – tRNAi : Metaionine tRNA initiation
MMP: Matrix Metallo Proteinase
MNK –1 : MAP Kinase signal integrating kinase 1
mRNA : messenger Ribo Nucleic Acid
MTOR : Mammalian Target Of Rapamycin
NGF : Nerve Growth Factor
NMR : Nuclear Magnetic Resonance
ODC : Ornitine Decarboxylase
PABP : Poly Adenylate Binding Protein
PRb:Retinoblastoma Protein
PMSF : Poly Methyl Sulphonyle Fluride
RRM: RNA Recognition Motif
SDS : Sodium Dodecyl Sulphate
SDS – PAGE : Sodium Dodecyl Sulphate Poly Acrylamide Gel Electrophresis
TEMED : N , N , N′ , N′ – Tetra methyle – Ethylendiamine
TNF:Tumor Necrosis Factor
tRNA : transfer Ribo Nucleic Acid
TRADD:TNF Receptor – Associated Death Domain
UTR : Un Translated Region
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

فهرست شکل ها

عنوان	شماره صفحه
شکل ۱-۱ . هسته مرکزی زیست شناسی مولکولی	۳
شکل ۱-۲ . اسپلایسینگ ، حذف اینترون ها و به هم پیوستن اگزون ها	۵
شکل ۱-۳ . کلاهک انتهای 5´mRNA	۷
شکل ۱-٤ . حلقوی شدن مولکول mRNA	۱۰
شکل ۱-۵ . مقایسه ریبوزومهای یوکاریوتی و پروکاریوتی	۱۱
شکل ۱-٦ . ساختمان برگ شبدری tRNA	۱۲
شکل ۱-۷ . جدائی ریبوزوم های 40S و 60S	۱۷
شکل ۱-۸ . کمپلکس پیش از شروع 43S	۱۸
شکل ۱-۹ . کمپلکس پیش از شروع 48S	۱۹
شکل ۱-۱۰ . بر همکنش PABP با eIF4G و حلقوی شدن mRNA	۲۳
شکل ۱-۱۱ . بر همکنش 4E-BP با eIF4E	۳۰
شکل ۱-۱۲ . مسیر های آبشاری تنظیم فسفریلاسیون eIF4E	۳۲
شکل ۳-۱ . بررسی مایع روئی مربوط به دو عصاره سلولی با ژل آکریلامید ۱۲/۵ ٪ که بطور جداگانه با بافرهای ۱و۲ تهیه شده بودند	۷۹
شکل ۳-۲ . بررسی رسوب و محلول روئی نمونه های تومـوری و مقایسه بـافر ۱و۲ در چگـونگی ظهـور و تفکیـک باندهای پروتئینی	۸۱
شکل ۳-۳ . بررسی مایع روئی ٤ نمونه توموری با درجات مختلف بد خیمی	۸۲
شکل ۳-٤ . بررسی الگوی پروتئینی ۵ نمونه توموری با درجات متفاوت بدخیمی	۸۳
شکل ۳-۵ کروماتوگرافی تمایل به کلاهک	۸٦

شکل ۳-٦ . بررسی الگوی پروتئینی محلول های elution و flowthrow در دو نمونه توموری با درجات متفاوت بدخیمی ۸۷

شکل ۳-۷ . بررسی الگوی پروتئینی محلول washing 2,3 در نمونه های خوش خیم و بد خیم و محلول elution 2,3 در همان دو نمونه ۸۸

فهرست نمودارها

عنوان **شماره صفحه**

نمودار ۱-۱ . مقایسه mRNA ضعیف و قوی در سطوح مختلف eIF4E ۲۸

نمودار ۳-۱ . منحنی استاندارد BSA در غلظت های متفاوت همراه با معادله خط و ضریب همبستگی ۸٤

نمودار ۳-۲ .محاسبه غلظت نمونه های خوش خیم و بدخیم از روی نمودار استاندارد BSA ۸۵

نمودار ۳-۳ .مقایسه غلظت نمونه های خوش خیم و بد خیم ۸۵

چکیده فارسی

بررسی بیان فاکتور آغاز کننده ترجمه eIF4E (eukaryotic initiation factor 4E) درتومورهـای مغـزی انسان.

حرکت سلول ها از حالت سکون و خاموشی به سمت تقسیم و تکثیر که یکی از ویژگیهای اصـلی سـلول هـای زنـده است، نیازمند افزایش سرعت سنتز پروتئین ها است. در یوکاریوت ها بیان ژن در سطوح مختلف تنظـیم مـی گـردد و تحقیقات نشان داده است که کنترل پروتئین سازی یا ترجمه، دارای نقش مهمی در تنظیم بیان ژن بـوده و در بـین سـه مرحله آغاز، ادامه و پایان، بیشترین تنظیم سنتز پروتئین در مرحله آغاز و توسط فاکتور های آغازکننده ترجمه یا eIFs (eukaryotic initiation factors) انجام می گیرد.

انتهای ´۵ بیشتر mRNA های یوکاریوتی توسط یک کلاهک ۷ – متیـل گوانـوزین تـری فسفات یـا m^7GPPPN پوشیده شده است که برای ترجمه بیشتر mRNA ها ضروری است. مهم ترین فاکتور در بین فاکتور هـای آغازکننـده ترجمه یک کمپلکس سه گانه به نام eIF4F است که شـامل eIF4E ، پروتئینـی ۲۵ کیلودالتـونی متـصل شـونده بـه کلاهک، eIF4G یک پروتئین آداپتور و eIF4A یک RNA هلیکاز وابسته بـه ATP مـی باشـد. شـواهد، حمایـت کننده این نظر است که به علت سطح پائین eIF4E نسبت به سایر فاکتورها، تغییر مقدار آن باعـث تغییـر در سـرعت سنتز پروتئین می شود و افزایش بیان eIF4E می تواند باعـث تغییـر شـکل سـلولی، افـزایش فاکتورهـای رگ زائـی، افزایش بیان انکوژنها و در نتیجه رشد غیر قابل کنترل سلول شود.

با توجه به افزایش بیان eIF4E در سرطان های سینه، مری، شش، سر و گردن، کولون و پوست، هدف از این مطالعه بررسی افزایش بیان eIF4E در تومورهای مغز انسان است. بدین منظور تعداد ۲۵ نمونه توموری از بیمـاران مختلـف تهیه گردید و پس از تهیه عصاره سلولی سطح eIF4E در نمونه هـای بـا درجـه بـد خیمـی متفـاوت درمحـدوده ژل ۱۲/۵٪ پلی آکریلامید به روشSDS-PAGE ، با یکدیگر مقایسه گردید. علاوه بر این، غلظت پروتئین در نمونه های توموری به روش Bio-RAD protein assay وسطح eIF4E به روش کروماتوگرافی تمـایلی، انـدازه گیـری و بـا یکدیگر مقایسه شد. نتایج بیانگر افزایش سطح eIF4E در نمونه های بدخیم نسبت به انواع خوش خیم است و میزان این فاکتور با درجه بدخیمی تومور نسبت مستقیم دارد، بدین ترتیب کـه در تومـور هـائی بـا درجـه بـدخیمی بیـشتر،

eIF4E بیشتری در عصاره سلولی قابل مشاهده است. بنابراین پیشنهاد می گردد که eIF4E دارای نقش کلیدی در افزایش تعداد سلول ها و ایجاد تومور خصوصا در فرم بدخیم باشد.

کلمات کلیدی : فاکتور آغازکننده ترجمه eIF4E ، تکثیر سلولی، تومورهای مغزی، سنتز پروتئین.

فصل اول

مقدمه

۱-۱. تکثیر سلولی

توانایی تکثیر یکی از ویژگیهای اصلی سلول های زنده است. تکثیر سلولی برای وقوع تمایزسلولی، تشکیل بافت ها، سازماندهی بدن جانداران پرسلولی ، رشد و ترمیم سلول ها و در نهایت امکان پایداری نسل جانداران لازم می باشد. با در نظر گرفتن اینکه بدن یک انسان بالغ از حدود $۱۰^{۱۴}$ سلول تشکیل شده است که همه آنهادر نتیجه تقسیمات یک سلول تخم اولیه ایجاد شده اند لذا اهمیت تکثیر سلولی مشخص می شود (Hunt *et al.*,1993).

زمان و مجموعه تغییراتی که از آغاز یک تقسیم سلولی تا رسیدن به شروع تقسیم متوالی بعدی در سلول صورت می گیرد، چرخه سلولی[1] نام دارد که زمان آن بر حسب نوع و سن سلول و شرایط محیطی، متغیر است. در چرخه سلولی دو مرحله مشخص در نظر گرفته می شود. مرحله M که در طی آن تقسیم سلول صورت می گیرد که این تقسیم میتواند به صورت میتوز و یا میوز باشد و مرحله دیگر اینتر فاز نام دارد که بخش عمده بیوسنتز ها، رشد سلول، ازدیاد اندامک های سلولی و همانند سازی ماده ژنتیکی سلول، در این مرحله انجام می شود.

اینتر فاز خود شامل سه مرحله G1[2] ، S[3] و G2[4] می باشد. در G1 ، سلول رشد سریعی دارد وریبوزوم ها، پیش ساز های DNA[5] و پروتئین های مختلف سنتز می شوند. در مرحله S ،که پس از رسیدن سلول به اندازه بحرانی خود شروع می شود، با استفاده از آنزیم ها و پیش ساز های DNA که در G1 آماده شده است، همانند سازی DNA در واحد های مستقل همانند سازی (رپلیکون ها) باعث افزایش DNA می شود. در G2 سلول برای میتوز آماده می شود، آنزیم ها و عوامل تنظیم کننده لازم برای تقسیم فراهم می شوند، اندامک های سلولی تقریبا تا دو برابر زیاد می شوند و اجزاء لازم برای تقسیم بویژه میکروتبول های دارای ساختار پروتئینی به مقدار زیاد ساخته شده و ذخیره می شوند (Cavenee 1995 ; McIntosh *et al.*, 1989).

در تمام مراحل چرخه سلولی که بطورمختصر به آنها اشاره گردید سنتز پروتئین انجام می شود بنابر این آنچه واضح و مشخص است آن است که برای پیشبرد سلول ها به سمت تقسیم و ازدیاد تعداد آنها، افزایش سنتز پروتئین های سلولی که پیچیده ترین فعالیت سلولی در یک سلول است، لازم و ضروری است (Breathnach *et al.*,1981).

1.cell cycle 2.Gap 1 3.Synthesis 4. Gap 2 5.Deoxy Ribo Nucleic Acid

تحقیقات در دهه گذشته نشان داده است که کنترل پروتئین سازی یا ترجمه[1] در تنظیم بیان ژن دارای نقش مهمی است. شواهد نشان می دهد که کنترل ترجمه دارای نقش اولیه در پیشرفت سیکل سلولی، تمایز سلولی و القاء اعمال ویژه سلولی بازی می کند و از طرف دیگر اختلال در مکانیسم ترجمه و اجزاء آن با ایجاد سرطان ارتباط نزدیکی دارد. به عبارتی دیگر ترجمه mRNA [2] آخرین مرحله از بیان ژن است و تنظیم این پدیده مجوز تطبیق سطح پروتئین را با شرایط سلولی صادر میکند (Calkhoven *et al.*, 2002).

سنتز پروتئین یا ترجمه دارای سه مرحله آغاز[3]، طویل شدن[4] و پایان[5] است. بیشترین تنظیم سنتز پروتئین در مرحله آغاز ترجمه (مرحله محدود کننده سرعت) و توسط فاکتور های آغاز گر ترجمه یا IFs [6] انجام می گیرد. در یوکاریوت ها، فاکتور های پروتئینی مختلف، مرحله آغاز ترجمه را تحت کنترل و تنظیم دارند که فاکتور های آغاز کننده یوکاریوتی eIFs نامیده می شوند (Sonenberg *et al.*, 1979).

شواهد زیادی نشان می دهد که میزان ترجمه و فعالیت یکی از فاکتور های آغاز گر ترجمه در یوکاریوت ها، دارای نقش کلیدی در شروع ترجمه می باشد. این فاکتور پروتئینی دارای وزن مولکولی ۲۵ کیلو دالتون است و فاکتور آغاز کننده یوکاریوتی 4E یا eIF4E[7] نامیده می شود. درحال حاضر افزایش بیان یا افزایش فسفریلاسیون eIF4E بعنوان یک پروتو انکوژن که به افزایش بیان پروتو انکوژنهای اصلی مانند فاکتور رشد، پروتئین های وابسته به سیکل سلولی مانند اورنیتین دکربوکسیلاز، C-myc ، ras ، فاکتور اصلی رشد فیبرو بلاست و سایکلین[8] نوع D1 منجر می شود، تحت بررسی است(Rosenwald *et al.*,1999).

ژن ها توالی های اسید نوکلئیک حفظ شده اند که با بیان به صورت پروتئین، فعالیت خود را انجام می دهند. عمل همانندسازی مسئول توارث اطلاعات ژنتیکی است و مجموع مفاهیم همانند سازی، رونویسی و ترجمه ژن و تولید رشته پلی پپتیدی تحت عنوان عقیده بنیادی یا هسته مرکزی در زیست شناسی مولکولی بیان می شود (شکل۱-۱).

1.Translation 2. messenger Ribo Nucleic Acid 3.Initiation 4.Elongation 5. Termination
6. Initiation Factors 7. eukaryotic Initiation Factor 4 E 8. Cyclin