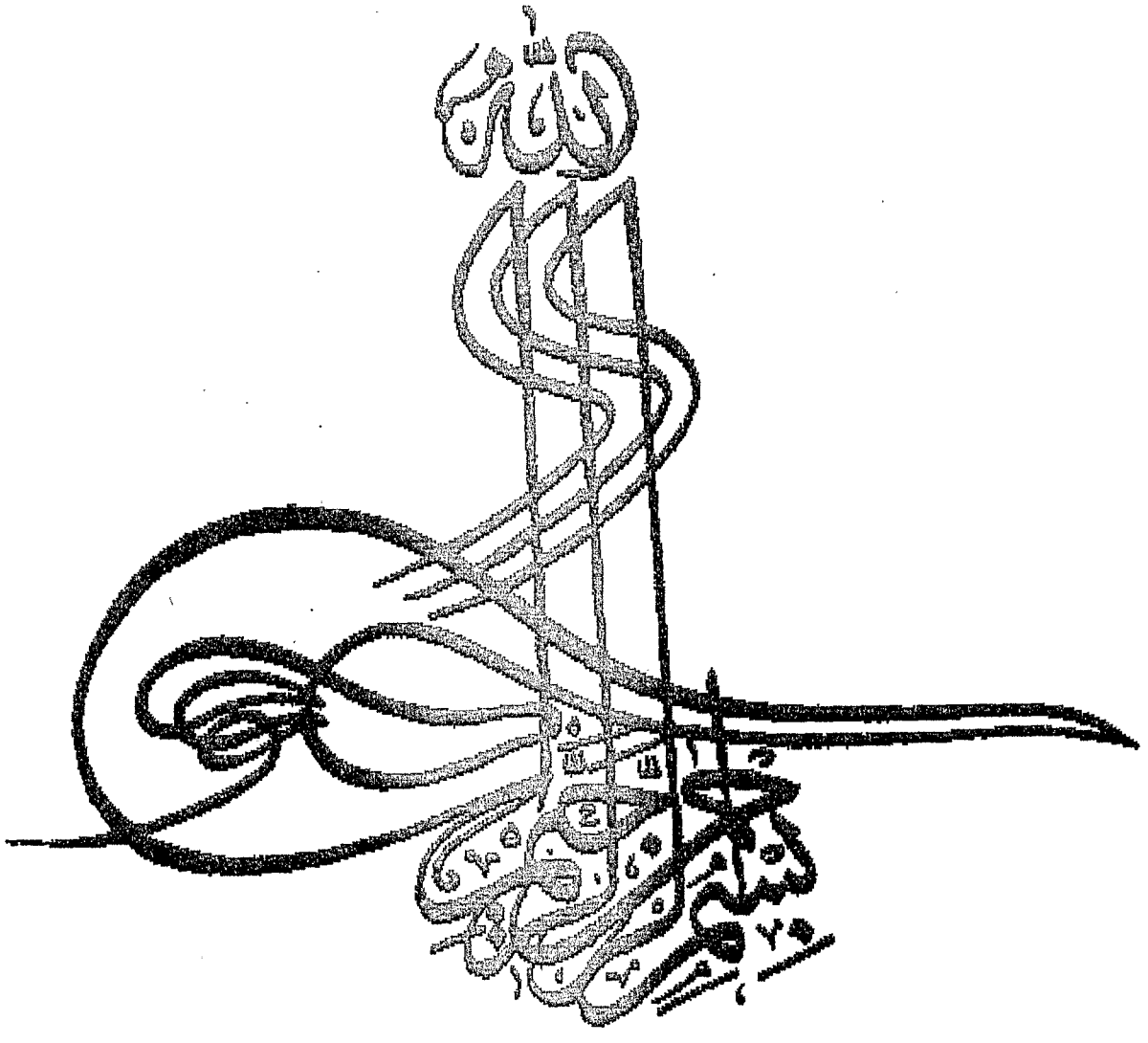


١٢٤٥٠

دانشگاه رازی

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی گرایش تکوینی

بررسی اثر فاکتور رشد شبه انسولینی I– (IGF-I) روی سلول‌های تمایز یافته PC12 پس از اعمال فشار هیدروستاتیک

اساتید راهنما:

دکتر مهری آزادبخت

دکتر علی امینی

نگارش:

اسماعیل تحملی رودسری

۱۳۸۸/۷/۶

اسفند ۱۳۸۷

۱۲۶۰۵۰

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات ، ابتکارات و
نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه
متعلق به دانشگاه رازی است .

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی

گرایش تکوینی

اسماعیل تحملی رودسری

تحت عنوان:

بررسی اثر فاکتور رشد شبه انسولینی یک روی سلول‌های تمایز یافته PC12 پس از اعمال فشار هیدرواستاتیک

در تاریخ ۸۷/۱۲/۱۰ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسیده است.

۱-استاد راهنما	دکتر مهری آزادبخت	با مرتبه علمی استادیار	امضاء
۲-استاد راهنما	دکتر علی امینی	با مرتبه علمی دانشیار	امضاء
۳-استاد داور داخلی	دکتر نصراله رستگار پویانی	با مرتبه علمی استاد	امضاء
۴-استاد داور خارجی	دکتر رستم قربانی	با مرتبه علمی دانشیار	امضاء

باتشکر وسپاس از

اساتید ارجمند و محترم جناب آقای دکتر امینی و خانم دکتر مهری آزادبخت که در تمامی مراحل تحقیق باتلاش، مهربانی و راهنمایی مستمر خویش همواره مایه امیدواری و دلگرمی من بودند.

جناب آقای دکتر نصرالله رستگار پویانی که به عنوان ممتحن داخلی زحمت قرائت پایان نامه و حضور در جلسه دفاع را کشیدند.

جناب آقای دکتر رستم قربانی که به عنوان استاد مدعو از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه زحمت قرائت پایان نامه و حضور در جلسه دفاع را کشیدند.

اساتید محترم گروه زیست شناسی آقایان دکتر شریفی، دکتر یوسف وند، دکتر قبادی و نجفی مهر که در این مدت مطالب فراوانی از آنها آموختم.

سرکار خانم زهرا مختاری مسئول دفتر دوست داشتنی گروه زیست شناسی.

همکلاسی های عزیز و مهربانم خانم ها آزاده رئوفی، ریحانه معتمدی، زهرا رشیدی، پریسا کمانگر بهرامی، نازنین کریمی و مریم مومنی که همواره مرا شرمنده محبت‌های خود نموده‌اند و در تمام مراحل کار یار و یاور من بوده‌اند.

دوستان بسیار عزیزم آقایان داریوش سمیعی، بهروز برنده، علی بازدار و خانم محدثه افروشه که هیچگاه محبت خود را از من دریغ ننمودند.

دوستان عزیز در بخش‌های مختلف زیست شناسی به خصوص آزمایشگاه تکوین و بیوسیستماتیک.

و با سپاس فراوان از تک تک اعضای خانواده که از جان و دل مرا در این دوره همراهی نمودند.

تقدیم به

مادرم که زندگی ام از اوست

همسرم که هستی من است

وخانواده عزیزم که دوستشان دارم

چکیده

فاکتور رشد شبه انسولینی یک به عنوان یک فـاکتور مهـم در افـزایش رشـد و مهـاجرت سـلولی بـوده و همچنین عامل نگهدارنده سلول‌ها در مقابل مرگ سلولی و استرس‌ها است و نوریـت‌زایـی را در سـلولهای عـصبی تحریک می کند. یکی از عوامل استرس‌زا برای سلول افزایش میزان فشار هیدرواستاتیک بیش از حـد فیزیولوژیـک است که سبب اختلال در عملکرد آن می‌شود. باتوجه به اختلالی که فشار هیدرواستاتیک در اتصال سلولها به بستر ایجاد می کند پیشنهاد شده که مرگ سلولی حاصل از آن از نوع آنویکیز است. این تحقیق برای بررسی اثر جبرانـی IGF-I در مقابل استرس فشار هیدرواستاتیک بر سلول‌های عصبی طراحی شد. در این مطالعه سلول های عـصبی PC12 در محیط کشت RPMZ1640 کشت داده شده و تحت تیمار با غلظت ۲۱۴ نانومولار استئورسـپورین به نورون های بالغ تمایز یافتند. سلولهای تمایز یافته در دو گروه مطالعه شدند. گـروه اول سـلول‌هـایی کـه فـشار هیدرواستاتیک بر آن‌ها اعمال نشد و گروه دوم بـه اتاقـک فـشار منتقـل شـده و بـه مـدت ۲ سـاعت در معـرض ۱۰۰میلیمتر جیوه فشار هیدروستاتیک قرار گرفتند. در هر گروه دو تیمار انجام شد که به تیمارI محیط کشت بـدون IGF-I و به تیمارII محیط کشت ۱۰ نانو مولار IGF-I اضافه شد.

نتایج حاصل از اثر IGF-I بر نورون های PC12 نشان داد، در گروه۱ که در معرض فشار هیدرواستاتیک نبودند، نورون‌هایی که به محیط کشت آنها IGF-I اضافه شده بود میزان زنده ماندن ،مورفولوژی (TNL)، توانایی چسبندگی به بستر و توانایی مهاجرت نورون‌ها نسبت به نورون‌هایی با محیط کشت بدون IGF-I افزایش نشان داد($P<0.05$). در گروه۲ که در معرض فشار هیدروستاتیک بودند نورون‌هایی که به محیط کشت آنها IGF-I اضافه شده بود کاهش میزان زنده ماندن ،میزان رشد زواید نورونی (TNL)، توانایی چسبندگی به بستر و توانایی مهاجرت نورون‌ها که ناشی از استرس فشار هیدرواستاتیک بود توسط IGF-I جبران شد و نسبت به نورون‌هایی که محیط کشت آن‌ها بدون IGF-I بود افزایش نشان دادند($P<0.05$).

به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت IGF-I آسیب‌های حاصل از افزایش میزان فشارهیدروستاتیک که سبب ایجاد استرس در نورون ها شده بود را جبران کرد. فشار هیدرواستاتیک با ایجاد تغییر در مورفولوژی نورون و کاهش طول نوریت های آن و کم کردن توانایی اتصال سلول به بستر و کم کردن توانایی مهاجرت نورون ها همراه بود. IGF-I اتصال سلول به بستر را تقویت و مهاجرت سلولی را افزایش داده و از بروز مرگ سلولی که به نظر می‌رسد از نوع آنویکیز باشد جلوگیری کرد. همچنین IGF-I نوریت‌زایی را در سلول‌ها تحریک کرده و سبب افزایش طول نوریت‌ها شد.

کلید واژه ها : فشار هیدرو استاتیک ، رده سلولی PC12 ، IGF-I

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول - مقدمه ۱

۱-۱- فاکتور رشد شبه انسولینی(IGF) ۲

۱-۱-۱- رسپتور فاکتورهای رشد شبه انسولینی (IGF-IR and IGF-IIR) ۴

۱-۱-۲- پروتئینهای متصل شونده به فاکتوررشد شبه انسولینی (IGFBP) ۵

۱-۱-۳- فعالیت های فاکتور رشد شبه انسولینی ۵

۱-۲- نقش فاکتور های رشد شبه انسولینی در مهاجرت سلولی ۶

۱-۲-۱- مهاجرت لنفوسیت T ۷

۱-۲-۲- حرکت اسپرم ۸

۱-۲-۳- لانه گزینی جنین ۸

۱-۲-۴-ترمیم پوست ۹

۱-۲-۵- ترمیم استخوان ۱۰

۱-۲-۶-تکوین و ترمیم سیستم عصبی ۱۱

۱-۲-۷- تکوین وترمیم عضله اسکلتی ۱۱

۱-۲-۸- مهاجرت سلولهای عضلانی رگ ۱۲

۱-۲-۹- مهاجرت سلولهای اندوتلیال در هنگام آنژیوژنزیس ۱۳

۱-۲-۱۰- مهاجرت سلولهای نوروبلاست ۱۴

۱-۲-۱۱- تاثیر IGF-Iبر مهاجرت وبقاء سلولهای پیشساز سلولهای جنسی Zebra fish ۱۵

۱-۳- IGF-I میانجی مسیرهای حیاتی در سلولها ۱۶

۱-۳-۱-آپوپتوز، مرگ سلولی برنامه ریزی شده (PCD) ۱۸

۱-۳-۲- Anokis ۱۹

۱-۳-۳- ژنها تنظیم کنندهٔ آپوپتوز: ۲۱

۱-۳-۳-۱- P 53 : ۲۲

۱-۳-۳-۲- پروتئین های خانوادهٔ Bcl-2: ۲۳
۱-۴- مهار آپوپتوز توسط IGF-I با فعال کردن مسیر PI_3.K/AKT ۲۴
۱-۵- IGFها محافظت کننده در مقابل استرس سلولی ۲۶
۱-۵-۱-فقدان سرم ۲۷
۱-۵-۲-سیتوکینها ۲۸
۱-۵-۳-استرس اکسیداتیو ۲۹
۱-۵-۴- هیپوکسیا/ایسکمیا ۳۰
۱-۵-۵-اشعه ماوراءبنفش(U.V) ۳۱
۱-۵-۶- سرامید ۳۱
۱- ۵-۷- نفوذ کلسیم ۳۲
۱-۵-۸- استرس گلوکز ۳۳
۱-۵-۹- کاهش چسبندگی به سوبسترا ۳۳
۱-۶- نیروهای مکانیکی در سیستمهای بیولوژیک ۳۵
۱-۶-۱ – هدایت مکانیکی از طریق کانال های دریچه مکانیکی ۳۶
۱-۶-۲ – هدایت مکانیکی بوسیله کمپلکس اسکلت سلولی – ماتریکس خارج سلولی ۳۶
۱-۷- پاسخ های سلولی به محرک واسترسها ۳۷
۱- ۸ - فشار هیدرواستاتیک در سیستم های بیولوژیک ۳۸
۱-۹- فرضیات تحقیق ۴۰
فصل دوم – مواد و روشها ۴۲
۲-۱- مواد و محلول های آزمایش ۴۳
۱- محیط کشت پایه (RPMI 1640) ۴۳
۲- FBS ۴۳
۳- محلول Trypsin /EDTA ۴۴
۴- آنتی بیوتیک Pen / Strep ۴۴
۵- محلول(100x) Non- Essential Amino Acids ۴۴

۶- محلول(L-Glutanin 200mM(100x ۴۵
۷- استئوروسپورین ۴۵
۸- IGF-I ۴۵
۹- BSA ۴۵
۱۰-محلول DMSO ۴۶
۱۱- محلول تریپان بلو0.4%..... ۴۶
۱۲- محلول کریستال ویولت2%:..... ۴۶
۱۳- بافر PBS (بدون Ca^{++} و Mg^{++}) ۴۷
۱۴- محلول فیکساتیوپارافرمالدهید۴٪(w/v)..... ۴۷
۲-۲- وسایل اولیه مورد نیاز:..... ۴۷
۲-۳- تجهیزات بنیادی : ۴۸
۲-۴- تقسیم بندی مراحل تحقیق ۴۸
۲-۴-۱- رده سلولی PC12:..... ۴۹
۲-۴-۲- کشت سلولهای رده PC-12..... ۵۰
۲-۴-۲-۱- تحویل سلول به صورت زنده..... ۵۰
۲-۴-۲-۲- مراقبت روزمره و تعویض محیط کشت ۵۰
۲-۴-۲-۳- پاساژ و حفظ ذخیره سلولی ۵۰
۲-۴-۲-۴- ذخیره سلولها به صورت منجمد..... ۵۱
۲-۴-۳- شمارش سلولی ۵۱
۲-۴-۴- تمایزسلولهای رده PC12..... ۵۲
۲-۴-۶- سیستم اعمال فشار هیدرواستاتیک ۵۲
۲-۴-۷- تیمار نورونها با IGF-I..... ۵۳
۲-۴-۸- بررسی مورفولوژی نورونها ۵۵
۲-۴-۹- بررسی توانایی چسبندگی نورونها به سوبسترا ۵۷
۲-۴-۱۰- بررسی توانایی مهاجرت نورونها ۵۸

۲-۵ – روشهای آماری ۶۰
فصل سوم- نتایج ۶۱
نتایج ۶۲
۳-۱- طرح تحقیق ۶۲
۳-۲ - اثر IGF-I روی نورونهای تمایز یافته PC12 پس از اعمال فشار هیدرواستاتیک ۶۳
۳-۲-۱- اثر IGF-I بر میزان زنده ماندن نورونهای تمایز یافته PC12 ..... ۶۳
۳-۲-۲- اثرIGF-I برمورفولوژی نورون های تمایز یافته PC12 ..... ۶۵
۳-۲-۳ - اثر IGF-I بر توانایی چسبندگی به بستر نورونهای تمایز یافته PC12 ..... ۶۸
۳-۲-۴- اثر IGF-I بر توانایی مهاجرت نورون های تمایز یافته PC12 ..... ۶۹
فصل چهارم - بحث ۸۰
بحث ۸۱
نتیجه گیری و پیشنهاد ۸۷
منابع ۸۸
فهرست مطالب ..... أ
فهرست شکل ها ..... ج
فهرست جداول ..... ح
فهرست نمودارها ..... خ

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱- نمایی از ترشح IGF-I توسط کبد وکنترل فیدبکی GH در هیپوفیز قدامی..... ۳

شکل ۱-۲- فعالیت IGF-IR و IGF-IIR پس از اتصال لیگاند..... ۴

شکل ۱-۳- آبشار سیگنالی و دو مسیر اصلی مشخص که توسط فعالیت این IGF-IR راه اندازی می‌شود..... ۶

شکل ۱-۴- تاثیر IGF-I بر مهاجرت سلولهای SH-SY5Y ۱۴

شکل ۱-۵- IGF-IR برای حرکت و بقا سلول‌های پیش ساز جنسی لازم است ۱۶

شکل ۱-۶ – تنظیم رونویسی پروتئین‌هایی که در بقا سلول نقش دارند..... ۱۷

شکل ۱-۷ – کمپلکس ارتباطی سلول- ماتریکس خارجی سلولی (ECM) در محل پلاک های اتصالی..... ۱۹

شکل ۱-۸- انواع ژن های مهار کنندهٔ وتشدید کنندهٔ آپوپتوزاز خانوادهٔ Bcl-2..... ۲۴

شکل ۱-۹- مسیرهای سیگنالی که توسط اتصال لیگاند به IGF-IR ایجاد می‌شود..... ۲۵

شکل ۱-۱۰- همکاری میان اینتگرین و IGF-IR..... ۳۵

شکل ۲-۱- نحوه شمارش سلولی بر روی لام نئوبار..... ۵۲

شکل ۲-۲- سیستم اعمال فشار هیدرواستاتیک..... ۵۳

شکل ۲-۳- بررسی مورفومتریک سلولها از طریق قرار دادن تصویر سلول در پس زمینه های با خطوطی با فاصله های مشخص و شمارش intersection ها ۵۶

شکل۲- ۴ – تک لایه سلولی نرون های تمایز یافته PC12 پیش از تیغ زدن و علامتگذاری ۵۹

شکل ۳-۱- اثر IGF-I بر مورفولوژی(طول نوریتها) نرون های تمایز یافته PC12 بدون اعمال فشار هیدرواستاتیک ۷۵

شکل ۳-۲- اثر IGF-I بر مورفولوژی(طول نوریتها) نرون های تمایز یافته PC12 پس از اعمال فشار هیدرواستاتیک..... ۷۶

شکل ۳-۳- اثر IGF-I برتوان چسبندگی به بستر نرون های تمایز یافته PC12 بدون اعمال فشار هیدرواستاتیک ۷۷

شکل ۳-۴- اثر IGF-I برتوان چسبندگی نرون های تمایز یافته PC12 به بستر پس از اعمال فشار هیدرواستاتیک ۷۸

شکل۳-۵- اثر IGF-I بر توانایی مهاجرت نرون های تمایزیافته PC12 از خط نشانه..... ۷۹

فهرست جداول

عنوان صفحه

جدول (۱-۱) ژن‌های تنظیم کننده مثبت و منفی آپوپتوز..... ۲۲
جدول ۳-۱- اثر IGF-I بر میزان زنده ماندن نورون‌های تمایز یافته PC12 در زمان‌های مختلف پس از اعمال فشارهیدرواستاتیک..... ۷۱
جدول ۳-۲- اثر IGF-I بر مورفولوژی(طول نوریتها برحسب میکرومتر) در نورون‌های تمایز یافته PC12 در زمان‌های مختلف پس از اعمال فشار هیدرواستاتیک..... ۷۲
جدول ۳-۳- اثر IGF-I بر توانایی چسبیدن به بستر نورون های تمایز یافته PC12..... ۷۳
جدول ۳-۴- اثر IGF-I بر توانایی مهاجرت نورون های تمایز یافته PC12 ..... ۷۴

فهرست نمودارها

عنوان صفحه

نمودار ۳-۱- اثر IGF-I بر میزان زنده ماندن نورون‌های تمایز یافته PC12 در زمان‌های مختلف پس از اعمال فشارهیدرواستاتیک..... ۷۱
نمودار ۳-۲- اثر IGF-I بر مورفولوژی(طول نوریتها برحسب میکرومتر) در نورون‌های تمایز یافتهPC12 در زمان-های مختلف پس از اعمال فشار هیدرواستاتیک..... ۷۲
نمودار ۳-۳- اثر IGF-I بر توانایی چسبیدن به بستر نورون های تمایز یافتهPC12..... ۷۳
نمودار ۳-۴- اثر IGF-I بر توانایی مهاجرت نورون های تمایز یافته PC12 ..... ۷۴

فصل اول

مقدمه

۱-۱- فاکتور رشد شبه انسولینی[1](IGF)

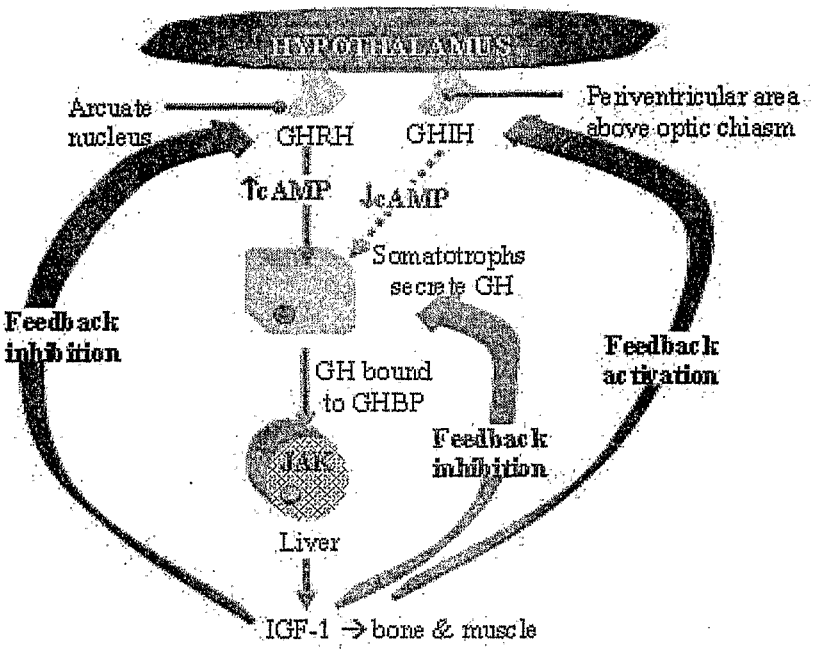
درسال ۱۹۸۷ نام فاکتور رشد شبه انسولینی برای دو پپتید فیزیولوژیکال مشابه که توالی‌های اسیدآمینه آن به ظاهر حدود پنجاه درصد با پرو انسولین همولوژی داشت انتخاب شد(Daughaday et al., 1987). فاکتور رشد شبه انسولینی یک (IGF-I) ۶/۷ کیلو دالتون و فاکتور رشد شبه انسولینی دو (IGF-II) ۷/۵ کیلو دالتون جرم مولکولی داشته و دارای ساختار مشابه و سیر تکاملی پروتئینی محافظت شده می‌باشند. توالی فاکتور رشد شبه انسولینی یک و دو انسانی تا ۶۲٪ شباهت دارد(Jin Chan & Steiner, 2000). مقایسه ساختار IGF-I با پرو انسولین و تشابه آنها پیشنهاد می کند که زمان جدا شدن ژنهای آنها همزمان با پیدایش مهره داران است(Rindernecht & Humbel, 1978). در پستانداران مانند انسان ، گوساله ، خوک و سگ در IGF-I بیش از ۹۵ ٪ تشابه دیده می‌شود. ساختار IGF-II نیز در پستانداران بسیار مشابه است. ژن IGFها به غیر از پستانداران در پرندگان ، دوزیستان، ماهیها، نماتود و مگس نیز بیان می‌شود.

سالهاست نقش IGFها در رشد و تکوین عمومی انواع بافتهای مختلف شناخته شده است. دو فعالیت اصلی برای IGFs در نظر می گیرند که شامل فعالیت شبیه انسولین و فعالیت افزایش رشد می‌باشد. به نظر می‌رسید IGF-II برای تکوین جنینی لازم است در حالی که IGF-I برای قسمتهای بعدی زندگی مورد نیاز است (Sara & Hall, 1990). آزمایش بر روی موش نشان داد هر دو IGF برای تکوین نرمال جنین لازم است (Allan, Flint, & Patel, 2001). علاوه بر این هر دو فاکتور رشد در سیستم گردش خون، در مایع زیستی و بافت‌های کامل در افراد بالغ وجود دارند(Lund et al., 1986). میزان کلی IGFها در سیستم گردش خون با افزایش سن تا زمان بلوغ افزایش می‌یابد به طوری که به محدوده ۵۰۰ نانو گرم در میلی لیترتا ۷۰۰ نانو گرم در میلی لیتر می‌رسد و سپس به آهستگی میزان آن به ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانو گرم در میلی

[1] - Insulin-like growth factor

لیتر کاهش می‌یابد. بیشترین منبع IGF-I در خون بعد از تولد کبد است اگر چه ممکن است به وسیله بسیاری از بافت‌های دیگر به روش پاراکرینی ترشح شود(Yu et al., 1999).

ترشح IGF-I از کبد نتیجه تحریک توسط هورمون رشد(GH)[1] است (شکل ۱-۱). IGF-I برای فعالیت‌های فیزیولوژیکی طبیعی و همچنین در حالت‌های پاتولوژیکی مانند سرطان مهم است. این فاکتور نقش خود را در نگهداری ، ترمیم وتکثیر سلولی ، جلوگیری از آپوپتوز ، مهاجرت سلولی ، رشد وتکوین و همچنین سنتز DNA در سلول‌ها نشان داده است. تقریباً تمام سلول‌های بدن انسان به ویژه سلول‌های غضروف، استخوان، کبد، کلیه، عصب، پوست و شش‌ها از IGFها متاثر می‌شود(Xiang et al., 2005).

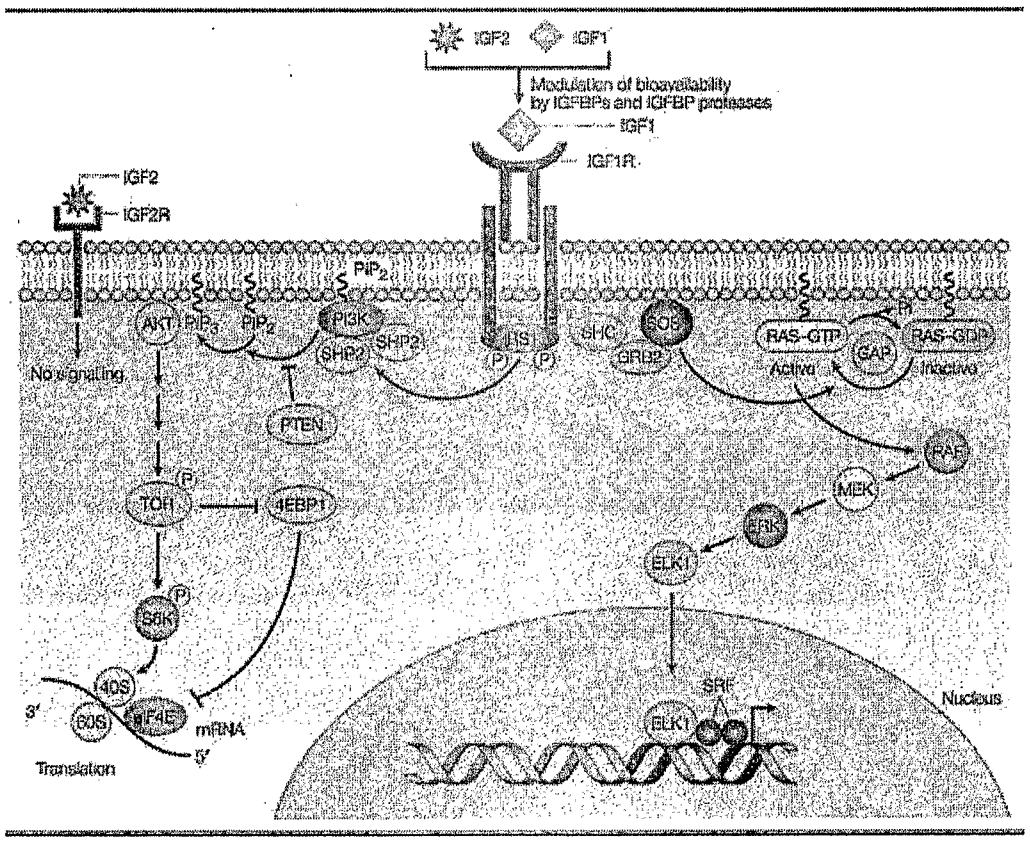


شکل ۱-۱- نمایی از ترشح IGF-I توسط کبد وکنترل فیدبکی GH در هیپوفیز قدامی(Yu et al., 1999)

[1] - Growth hormon

۱-۱-۱- رسپتور فاکتورهای رشد شبه انسولینی[1] (IGF-IR and IGF-IIR)

IGF-I به رسپتورهای انسولین، IGF-IR و IGF-IIR متصل می‌شود اما بیشترین میزان تمایل آن به IGF-IR است. این رسپتور یک رسپتور تیروزین کینازی است که سبب اضافه شدن مولکول فسفات برروی قسمتهای تیروزینی پروتئین‌ها می‌شود و سیگنال‌های سلولی را ایجاد می‌کند. IGF-IIR رسپتوری است که هیچ فعالیت داخل سلولی را به راه نمی اندازد و فقط با IGF-II فعالیت خود را انجام می‌دهد. به این رسپتور، رسپتور مانوز-۶-فسفات نیز می‌گویند. هر دو رسپتور در مهره داران وجود دارند. هرلیگاند فاکتور رشد شبه انسولینی به طور متمایز به رسپتور هم‌جنس خود متصل می‌شود اگر چه IGF-II می‌تواند به IGF-IR متصل شود (شکل ۱-۲)(Guvakova & Surmacz, 1997).



شکل ۱-۲- فعالیت IGF-IR و IGF-IIR پس از اتصال لیگاند (Guvakova & Surmacz, 1997)

[1]- Insulin-like growth factor receptors

۱-۱-۲- پروتئین‌های متصل شونده به فاکتوررشد شبه انسولینی ۱ (IGFBP)

خانواده‌ای از پروتئین ها که به IGFs متصل و نیمه عمر آنها را افزایش می دهند ودر مسیر راه آنها را مهار کرده تا فعالیت زیستی انجام ندهند و در مقصد به تحویل آنها کمک می‌کنند. شش نوع پروتئین متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولینی وجود دارد و حدود ۹۸٪ از فاکتورها همیشه به یکی از این شش نوع پروتئین متصل هستند. IGFBP3 بیشترین پروتئینی است که حدود ۸۰٪ IGF به آن متصل است و نسبت مولار آن با IGF نیز یک به یک است. IGF-I در کبد همیشه به صورت متصل با این پروتئین است وقتی که هورمون رشد به کبد می‌رسد آن دو از یکدیگر جدا شده وفاکتور رشد شبه انسولینی آزاد می‌شود که در رشد ونمو استخوان وعضلات اهمیت زیادی دارد. همچنین پروتئین‌های متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولینی می‌توانند فاکتورها را از رسپتور آن جدا کرده و فعالیت آنها را مهار کند (Duan & Xu, 2005) .

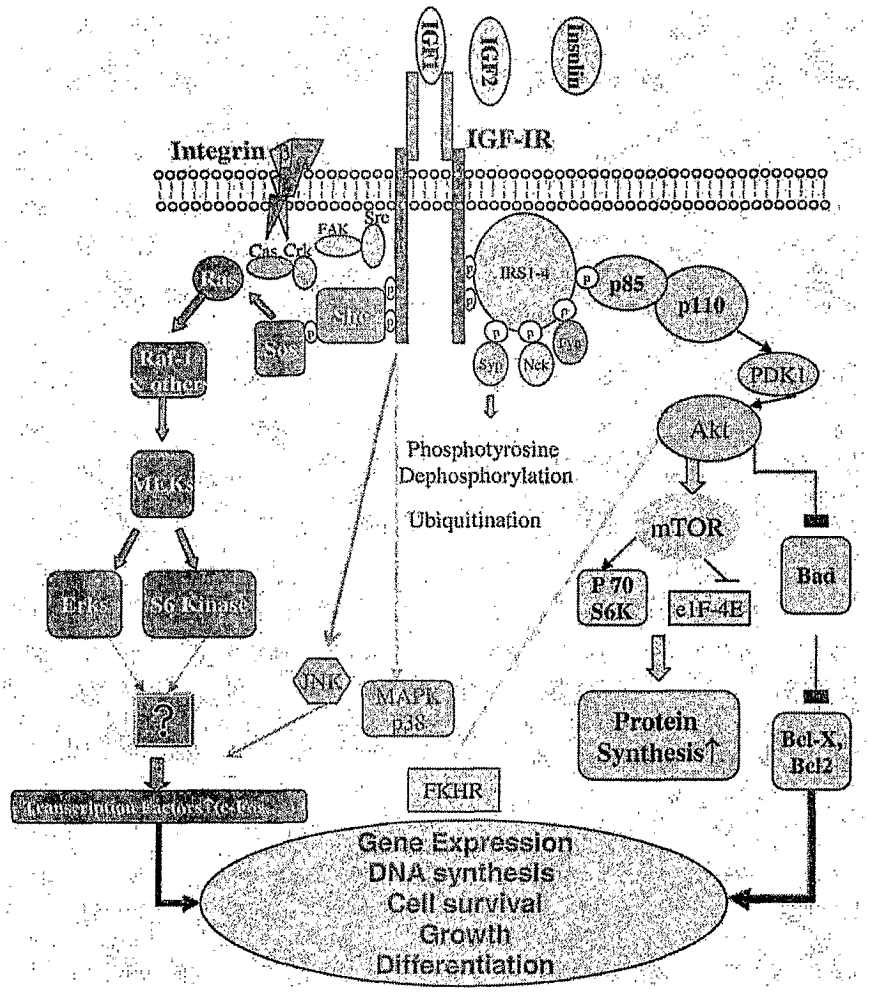
۱-۱-۳- فعالیت های فاکتور رشد شبه انسولینی

IGF-I ، IGF-II ،رسپتورهای آنها وپروتئین‌های متصل شونده به آنها اجزای یک شبکه تنظیمی شناخته شده به نام سیستم IGF هستند. در سیستم IGF مولکول اصلی که سیگنالها را ایجاد می‌کند از اتصال IGF به IGF-IR که یک گلیکو پروتئین ترانسممبرین با فعالیت تیروزین کینازی ذاتی است ایجاد میشود القا فعالیت IGF-IR سبب فسفریلاسیون سه باقیمانده تیروزینی در توالی ۱۱۳۱-۱۱۳۵-۱۱۳۶شده فسفریله شدن دم سیتوپلاسمی رسپتور سبب آغاز آبشار سیگنالی می‌شود و دو مسیر اصلی مشخص که توسط فعالیت این رسپتورها راه اندازی می‌شود .

به طور کلی فاکتور رشد شبه انسولینی در بقا سلولها ، جلوگیری از مرگ برنامه ریزی شده سلولی ،مهاجرت سلولی ، نگهداری سلول‌ها در مقابل استرس وسنتز مولکول DNA نقش دارد(شکل ۱-۳) .

---

[1] - Insulin-like growth factor binding protein



شکل ۱-۳- آبشار سیگنالی و دو مسیر اصلی مشخص که توسط فعالیت این IGF-IR راه اندازی می‌شود (Samani et al., 2007)

۱-۲- نقش فاکتور های رشد شبه انسولینی در مهاجرت سلولی

نقش فیزیولوژیکی IGF-I در مهاجرت سلولی به اثبات رسیده است.ارتباط میان IGF-IR و FAK[1] در این میان اهمیت بالایی دارد.FAK یک پروتئین سیتوپلاسمی تیروزین کینازی غیر رسپتوری است که فعالیت مهم آن فسفوریلاسیون پروتئین‌های اتصالی مرکزی و تنظیم چسبندگی سلول است (Mitra et al., 2005).مطالعات نشان داد فسفوریلاسیون FAK در پاسخگویی به IGF-I هم افزایش وهم کاهش را نشان می‌دهد.اثر دوگانه IGF-I بر فسفوریلاسیون FAK بستگی به سلولی دارد که در معرض IGF-I قرار گرفته است. زمانی که سلولها کنده شده‌اند و یا به طور ضعیفی متصل شده‌اند میزان کلی فسفوریلاسیون FAK

[1] - Focal adhesion kinase