

İnsülin benzeri büyüme faktörleri

Ali Muhtar TİFTİK, Esmâ ÖZTEKİN

S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Organizmanın büyüme ve gelişmesi, hipotalamus-hipofiz eksenini boyunca bir dizi büyüme hormonları ve faktörleri tarafından regüle edilmesiyle gerçekleşir. Bu faktörlerden insülin benzeri büyüme faktörlerinin, hastalıkların teşhis ve tedavilerinde rol aldıkları, birçok araştırmacı tarafından belirtilmektedir. Sunulan derlemede; bu faktörlerin, reseptörlerinin ve bağlayıcı proteinlerinin kimyasal yapıları ve fonksiyonları hakkındaki bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), IGF reseptörleri, insülin benzeri büyüme faktörleri bağlayıcı proteinleri, büyüme hormonu.

SUMMARY

Insulin like growth factors

Growth and development of an organism were regulated by growth hormones and growth factors along the axis of hypothalamus-pituitary. It was expressed by lots of researchers that among these factors, insulin like growth factors take role in diagnosis and treatment of diseases. In this review, knowledges about chemical structures and functions of receptors and binding proteins of these factors have been reviewed.

Key Words: Insulin like growth factors (IGF), IGF receptors, insulin like growth factors binding proteins, growth hormone.

İzole edilmiş büyüme hormonuna (GH) bağımlı büyüme faktörü, kıkırdakta sülfat birleşmesini artırmasındaki özelliğinden dolayı ilk kez "Sülfasyon Faktörü" ardından da "Somatomedin" olarak adlandırılmıştır. Son yıllarda ise, insülin benzeri yapısal özellikleri nedeniyle, bu peptitler "İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri-IGF" olarak bilinmektedir (1-3).

Kimyasal Yapıları

İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'lerin) IGF-I ve IGF-II olmak üzere iki temel formu vardır:

Büyüme hormonuna bağımlı IGF-I (Somatomedin C) 70 aminoasit içeren bazik bir peptittir. Molekül ağırlığı 7649 kD'dir. İnsan proinsülini ile benzerlik gösterir. IGF-II ise yapı olarak IGF-I'e benzeyen 67 aminoasit içeren nötral bir peptittir. Molekül ağırlığı 7471 kD'dir. IGF-II, fareden çoğunlukla multiplikasyon stimülasyonu aktivitesi

(MSA) olarak da bilinen bir aktiviteye sahiptir (3, 4), gerek IGF-I ve gerekse IGF-II, üç disülfid köprüsü olan tek zincirli moleküllerdir (5).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri Bağlayıcı Proteinleri

IGF'ler plazma da bağlayıcı proteinlere (BP) bağlı olarak bulunurlar. Altı farklı insülin benzeri büyüme faktörleri bağlayıcı protein (IGFBPs) tanımlanmıştır. Yüksek affiniteli proteinler olan IGFBP'ler, bütün ekstrasetellüler sıvılarda ve dokularda mevcut olmakla beraber, dokular arasında spesifik etkileri açısından farklılıklar gösterirler. Kimyasal benzerliklerine rağmen, proinsülin, IGF-I ve IGF-II arasında bağlayıcı proteine olan affiniteleri yönünden farklılıklar vardır. Dolaşımda; IGF-I ve IGF-II, BP'lere yüksek affinite ile bağlanmış olarak bulunurken, proinsülinde bu yüksek affinite yoktur (5).

Biyolojik sıvılarda IGF'lerin transportunda rol alan BP'lerin türüne göre spesifitesi farklı olan serum proteazların aktiviteleri neticesinde BP-IGF kompleksi regüle edilir ve aktivite kazanır (6).

BP-1 (25 kdalton glikoprotein) ve BP-2 (31 kdalton glikoprotein) glikozillenmemiş proteinlerdir. IGF-I stimülasyonu ile her iki proteinin serum konsantrasyonları değişir. IGFBP-1'in serum konsantrasyonu serum insülin seviyeleri tarafından da kontrol edilir. Diabetiklerde IGFBP-1 konsantrasyonları yükselirken, insülinoma görülen hastalarda düşük kalır (5, 6).

BP-3 (45-54 kdalton glikoprotein ve 150 kdaltonluk asit-labil subünitesine sahiptir) konsantrasyonu IGF-I'e bağımlı olan bir bağlayıcı proteindir, glikozillenmemiştir. (5, 6) IGF-I, yarılanma ömrünü uzatan ve biyolojik aktivitesine etki eden BP-3'e bağlı olarak dolaşımda bulunur. (7)

BP-4'ün (24 kdalton glikoprotein) glikozillenmemiş ve glikozillenmiş formları vardır (6). Serum konsantrasyonları büyüme hormonu seviyelerinden etkilenmez (5). BP-3 ve BP-4'ün en önemli fonksiyonlarının, IGF'lerin reseptörlerine bağlanması için yeterli olan IGF-I ve IGF-II miktarlarını kontrol etmek olduğu söylenebilir (5).

BP-5 ve BP-6 yeni tanımlanan (6) bağlayıcı proteindir ve fonksiyonları henüz açıklanamamıştır.

Farklı doku hücreleri tarafından sentezlenen BP türleri de farklı olabilmektedir. İnsan fibroblastları BP-3,4 ve 5'i, düz kas hücreleri BP-2, 3 ve 4'ü endometriyum BP-1,2 ve 4'ü, meme epitel hücreleri BP-2,3 ve 4'ü sentezleyip salgırlar. (5)

Fetal ve yetişkin koroid pleksusu üzerinde yapılan çalışmalarda beyin dokusunda BP-2 mRNA'sına rastlanmıştır (6).

Reseptörleri:

IGF'ler biyolojik etkilerini hücre membranlarındaki reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirirler. IGF ile ilgili çalışmalarda üç farklı reseptör tanımlanmıştır: İnsülin reseptörü, Tip I IGF reseptörü ve Tip II IGF reseptörü.

İnsülin reseptörü, 2 a ve 2 b subünitesinden oluşan ve birbirlerine disülfid köprüleriyle bağlanan bir heterodimerdir (8).

Tip I IGF reseptörü, tıpkı insülin reseptörü gibi a2b2 yapılarından oluşmuş disülfid köprüleriyle birarada tutulan bir heterodimerdir ve tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (8, 9). IGF-I'in tip I reseptörüne affinitesi IGF-II'den 3 kat, insülininden ise 800 kat daha fazladır (5).

Gerek insülin gerekse Tip I IGF reseptörleri tirozin kinaz aktivitesine sahip oldukları için, hücre büyümesinde ve farklılaşmasında önemli ve neslin biyolojik özelliklerinden sorumludurlar (10,11). İmmunohistokimyasal metodlarla, büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin yerleri belirlenerek gebeliğin 19uncu ve 21inci haftalarında fetal endometriyum insülin, IGF-I ve insülin, Tip I IGF reseptörlerini içerdiği belirtilmiştir (12). Vasküler düz kas hücresi büyümesinde ise, Tip I IGF reseptör yoğunluğunun önem arzettiği ve IGF-I'in büyümeyi stimüle ettiği açıklanmıştır (13).

Tip II IGF reseptörü, tirozin kinaz aktivitesine sahip olmayan tek zincirli bir polipeptiddir, mannoz -6- fosfat aktivitesine sahiptir. Mannoz -6- fosfat, reseptörün IGF-II'ye olan affinitesini yükseltir. Ancak, mannoz -6- fosfatın IGF-II'nin faaliyetini inhibe edebilmesi ilginçtir. Tip II IGF reseptörünün, hücre büyümesi ve gelişmesindeki rolü henüz saptanmamıştır. Fakat, intrasellüler kalsiyumun IGF-kaynaklı mobilizasyonunu tip II reseptörünün etkilediği düşünülmektedir (5).

Sentez, Salınım ve Dolaşım Düzeyi

IGF'ler, büyüme hormonunun etkisi altında karaciğerde sentezlenirler (1); tümör hücreleri, akciğer, böbrek, beyin, barsak gibi farklı hücreleri tarafından da sentezlenebilirler (4).

IGF'lerin insülin benzeri metabolik etkileri vardır. İskelet ve kas dokularındaki protein sentezinde ve büyüme hormonunun anabolik etkilerinde mediatör olarak rol alır (9, 14).

IGF'ler hücrel farklılaşmanın kuvvetli stimulatörleridir. Miyoblastların farklılaşmasını stimüle ederler (15), osteoblast, adipositler ve oligodendrositler de IGF-I'in kontrolünde farklılaşırlar (5).

IGF-I lipolizi inhibe eder, adipoz dokuda glukoz oksidasyonunu artırır, diyafram ve kalp kasına glukoz ve aminoasit transportunu stimüle eder. Kollagen

ve proteoglikan sentezi IGF-I tarafından artırılır. Ayrıca; kalsiyum, magnezyum ve potasyum homeostazında pozitif etkiye sahiptir (1).

IGF'lerin Dolaşım Düzeylerinin Kontrolü

IGF-I'in serum seviyelerindeki değişim en başta besin alınımıyla ilişkilidir. IGF-I'in serum seviyelerinde kısa süreli ani değişim yoktur ve seviyeler oldukça stabildir (5). Dolayısıyla tek bir ölçüm kabul edilebilir (1).

Besin alınımı değişikliklerinde IGF-I, IGF-II'ye göre daha hassastır. Nitekim, yetişkinlerde 9 günlük aç kalma süresince IGF-II seviyelerinde düşme olmamıştır. Serum IGF-I seviyelerini korumak için, günde en az 1500 kcal alınmalıdır. Az kalori alınımı, büyüme hormonu regülasyonuna uyumluluğunun azalması ile sonuçlanır. Günde 800 kcal den daha az besin alınımında ise büyüme hormonuna cevap verilmez. Eğer, kişilerde kalori alınımı kısıtlanırsa, negatif azot dengesine girilir ve kalori alınımındaki kısıtlamalar devam etmesine rağmen, bu durum IGF-I'in anabolik cevabı ile sonuçlanır. Bundan dolayı, normal oranlarda protein desteği için; IGF-I, yeterli protein ve enerji verilmesinin çok önemli regülatör sinyali olabilir (5).

Kronik çinko beslenme yetersizliğinde ise, karaciğerde IGF-I sentezinde azalma, IGF-I serum seviyelerinde düşme ve büyümede gecikme görülür. Çinko, reseptör seviyelerinde rol oynadığı için, bu durum reseptörün IGF-I'e direnç göstermesinden kaynaklanır. Nitekim çinko ilavesiyle, reseptör sayılarında artış gözlenir (16).

Ratların embriyonik büyüme ve gelişmesi in vitro olarak incelendiğinde; düşük insülin seviyelerinin konjenital anomali riskini artırdığı, büyüme ve gelişme süresince yüksek insülin seviyesine ihtiyaç duyulduğu ve çinko, IGF-I ve IGF-II ilavelerinin ratların embriyonik büyümelerinde ve gelişmelerinde artırıcı yönde rol aldığı görülür (17).

Büyüme hormonunun sentez ve salınımı, hipotalamus faktörleri olarak bilinen GHRF (Growth Hormone Releasing Factor) ve GHIF (Growth Hormone Inhibiting Factor) tarafından kontrol edilir. IGF-I'in büyüme hormonu üzerine direkt etkisi yoktur, etkisini GHRF inhibisyonu ile gösterir (1,7).

Plazma IGF-I artışının büyüme hormonu sti-

mulasyonu neticesinde transkripsiyon artışından kaynaklandığı düşünülmektedir ve hipofizektomili hayvanlarda hepatik IGF-I mRNA düzeylerinin belirgin oranlarda azaldığı tespit edilmiştir. IGF-I düzeyleri, büyüme hormonunun pulzatif salınımına karşın daha stabildir. Bundan dolayı plazma büyüme hormonu düzeylerinin anlaşılmasında IGF-I düzeylerinin belirlenmesi daha yararlı olabilir (5). Serum büyüme hormonu ve IGF-I düzeyleri arasındaki ilişki Akromegali tedavisi ile ilgili çalışmalarda da kendini gösterir. Tedavi amaçlı kullanılan octreotide (bir somatostatin analogu) enjeksiyonundan sonra, tedaviden önce yüksek olan IGF-I ve büyüme hormonu seviyelerinin düştüğü görülür(18).

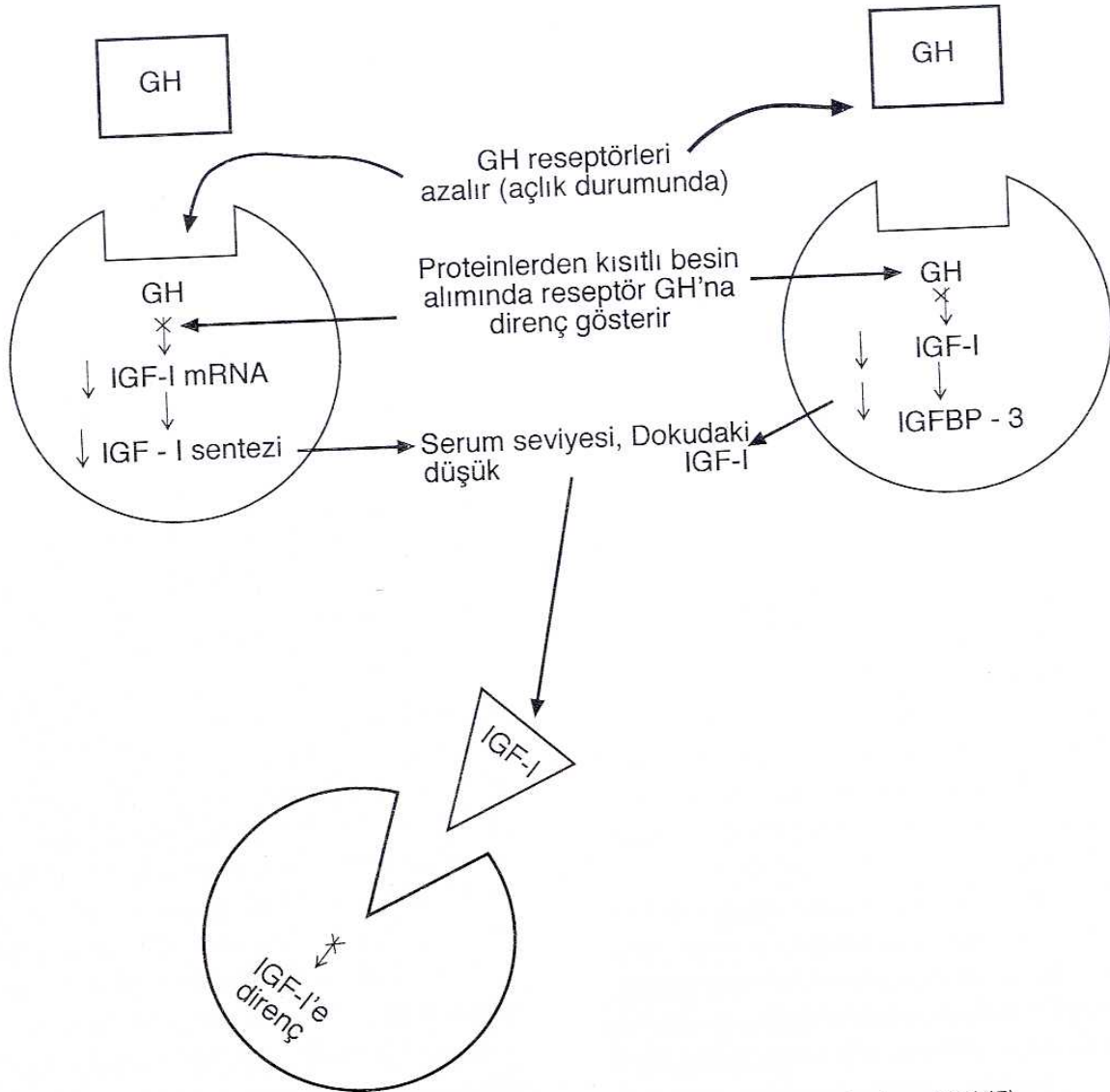
Besin alınımı ile büyüme hormonu arasında da güçlü bir ilişki vardır. Genç ratlar aç kaldıklarında, karaciğerdeki büyüme hormonu reseptörlerinin sayısı % 50 oranında azalır. Gelişmekte olan ratlara proteinden kısıtlı besin verilirse, karaciğerde transkripsiyon etkilenir ve IGF- I mRNA nın bulunabilirliğinde azalma görülür. Yaşlı ratlara proteinden kısıtlı besin ve ardından da büyüme hormonu verilirse; IGF- I için transkripsiyon hızlanır, ancak serum IGF-I seviyeleri yükselmez. Bu bulgular da translasyon düzeyinde kusur olduğunu göstermektedir (5). Besin alınımı ile GH arasındaki ilişkinin IGF biyosentezine etkisi şekil 1'de gösterilmiştir.

IGF-I seviyesi, büyüme hormonuna bağımlı olduğu için, yaş ile değişir. IGF-I seviyeleri bebeklik ve çocukluk döneminde düşük, pubertede yüksektir. Yaşlanma ile IGF-I seviyesi giderek azalır (6).

IGF-I'i renal patogenez içine dahil eden bulgular vardır. Büyüme hormonu yetersizliği olan kişiler, düşük renal plazma akışına ve düşük glomeruler filtrasyon hızına sahiptirler. Her iki durum da, büyüme hormonu enjeksiyonundan sonra IGF-I seviyelerindeki yükselmelere paralel şekilde normale dönerler (5).

DeneySEL diabette görülen erken ve geç renal değişikliklerde IGF reseptörlerinin, IGFBP'lerinin ve büyüme hormonunun, GHBP'lerinin, GHRF'lerin sorumluluğu söylenebilir (19).

Parakrin ve otokrin mekanizmaların somatik büyümedeki etkileri belirsiz olsa da, her iki mekanizmanın da, IGF'lerin sentez ve salınımlarına



Şekil 1. Besin alımı ile GH arasındaki ilişkinin IGF-I biyotensetizine etkisi (5)

yardım ettiği düşünülebilir. Deri fibroblast'ı, IGF-I sentezler ve salgılar. Salınım, PDGF (Trombosit kökenli büyüme faktörü) ve FGF (Fibroblast büyüme faktörü) tarafından stimule edilir. Granuloza hücrelerinde sentezlenen IGF-I ve IGF-II'nin salınımı FSH (Folikül stimule edici hormon) tarafından stimule edilir (5).

Klinik Önemi

Klinik öneminden dolayı, IGF ve IGFBP ölçümlerini yapmak amacıyla RIA (Radioimmunoassay) IRMA (Immunoradiometric assay) ve ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) gibi metodlar ortaya konulmuş (7) olmakla beraber son yıllarda TRACE tekniğinin kullanıldığı "Homogeneous Fluoroimmunoassay" metodu

geliştirilmiş ve metodun, IGF-I miktarının tayininde kullanılabileceği bildirilmiştir (20).

İki basamaklı kolorimetrik ELISA metodu ile IGF'ler IGFBP'lerden izole edilerek, BP'lerin incelenmesinde kolaylık sağlamıştır (21).

Plazma IGF-I seviyelerinin stabil ve tek ölçümün yeterli olmasından dolayı, bir çok hastalığın teşhisinde (özellikle büyüme hormonu fazlalığı ve eksikliği, protein malnütrisyon) IGF-I analizlerinin yararlı olabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Whittle RJ, Meikle AW, Watts NB. Pituitary function, In "Tietz fundamentals of clinical chemistry" 4th Ed, Burtis CA, Ashwood ER (Ed), W.B Saunders Company, Philadelphia, 1996; 626-39.
2. Frohman LA. Disease of the anterior pituitary, In "Endocrinology and Metabolism" 2nd Ed, Frohman LA (Ed), Mc Graw Hill Book Company, 1987; 265-6.
3. Granner DK. Pituitier ve hipotalamik hormonlar içinde "Harper'ın Biyokimyası" Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (Ed), Ersöz B, (Çev), Barış Kitabevi, İstanbul, 1993; 595-607.
4. Gluckman PD, Breier BH, Davis SR. Physiology of the somatotropic axis with particular reference to the ruminant, J Dairy Sci, 1987; 70: 442-66.
5. Clemmons DR. Peptide Growth Factors In "Joslin's Diabetes Mellitus" 13th Ed, Kahn CR, Gordon CW (Ed), A Waverly Company, Philadelphia, 1994; 177-92.
6. Cohen P, Ocran I, Fielder PJ, Neely EK, Gargosky SE, Deal CI et al. Insulin like growth factors (IGFs): Implications of aging, Psychoneuroendocrinology, 1992; 17: 335-42.
7. Henry JB, Alexander DR, Eng CD. Evaluation of endocrine function. In: Clinical diagnosis and management by laboratory methods" 19th Ed, Henry JB (Ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996; 322-8.
8. Granner DK. Pankreas ve GI traktus hormonları içinde: "Harper'ın biyokimyası" Murray PK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (Ed), Ersöz B, (Çev), Barış Kitabevi, İstanbul, 1993; 666-86.
9. Siddle K, Soos MA, Field CE, Nave BT. Hybrid and atypical insulin/insulin like growth factor I receptors, Horm Res, 1994; 41: 56-65.
10. Tartare S, Mothe I, Kowalski CA, Breittmayer JB, Ballotti R, Van OE. Signal transduction by a chimeric IGF-I receptor having the carboxyl-terminal domain of the insulin receptor, J Biol Chem, 1994; 269: 11449-55.
11. Takata Y, Kobayashi M. Insulin-like growth factor-I signalling through heterodimers of insulin and insulin-like growth factor I receptors, Diabete et Metabolisme, 1994; 20 : 31-6.
12. Thiet MP, Osathanondh R, Yeh J. Localization and timing of appearance of insulin, insulin-like growth factor-I and their receptors in the human fetal mullerian tract, Am J Obstrect Gynecol, 1994; 170: 152-6.
13. Du J, Meng XP, Delafontaine P. Transcriptional regulation of the insulin-like growth factor-I receptor gene: evidence for protein kinase C-dependent and independent pathways, Endocrinology, 1996; 137: 1378-84.
14. Clemmons DR, Underwood LE. Role of insulin-like growth factors and growth hormone in reversing catabolic states, Horm Res, 1992; 38: 37-40.
15. Coolican SA, Samuel DS, Ewton DZ, McWade FJ, Florini JR. The mitogenic and myogenic actions of insulin like growth factors utilize distinct signalling pathways, J Biol Chem, 1997; 272: 6653-62.
16. Ripa S, Ripa R. Zinc and the growth hormone system, Minerva Med, 1996; 87: 25-31.
17. Travers JP, Exell L, Huang B, Town E, Lammiman MJ, Pratten MK et al. Insulin and insulin like growth factors in embryonic development Diabetes, 1992; 41:318-24.
18. Chang TC, Chang CC, Tsai KS, Huang TS, Tsai WY, Lin MH et al. Clinical experience of octreotide in the treatment of acromegaly, J Formos Med Assoc, 1992; 91: 595-600.
19. Flivberg A. Role of growth hormone, insulin like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in renal complications of diabetes, Kidney Int Suppl, 1997; 60: 12-9.
20. Bellanger, Teulon J, Noel, Villette, Porquet. One-Step homogeneous fluoroimmunoassay for IGF-I using TRACE technology, Clinical Chemistry, 1997; 43 : 187.
21. Khosravi MJ, Diamandis A, Mistry J, Krishna RG, Khare A. Immunoassay of acid-labile subunit of human insulin-like growth factor binding protein complex in serum, Clinical Chemistry, 1997; 43:170.