

## İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-I'İN (IBF-I)YAPISI, İŞLEVİ VE BİYOKİMYASAL ÖNEMİ

İnan Kaya<sup>1</sup>, Aysel GÜVEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE

<sup>2</sup> Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars - TÜRKİYE

**YAYIN KODU: 2008-01D**

### Özet

Son zamanlarda bilimsel çabalar sağlıklı ve uzun ömürlü olmayı ele alan çalışmalar üzerine odaklanmıştır. Bu yüzden, vücutta metabolik faaliyetlerin düzenlenmesinde işbirliği içerisinde çalışan birçok molekülün yapısı, orijini ve aktivite yönü ile ilgili elde edilen sonuçlar buradaki kilit noktaların biyokimyasal açıdan yorumlanmasını olanaklı kılmıştır. İnsülin benzeri büyüme faktörleri memeli dokularında hemen hemen her kısımda bulunur. IBF-I çoğunlukla Tip-I IBF reseptörü (IBF-IR) ile bağ yapar. IBF-I birkaç IBF'ye özgül bağlayıcı proteinlerle ilişki içerisinde olup hem otokrin ve parakrin etkilere sahiptir hem de karaciğer tarafından dolaşıma verilir. IBF-I insülin ile yapısal olarak yakından ilişkilidir ve glukoz gerialımını artırma ve protein sentezini aktive etme gibi benzer işlevleri yerine getirir. IBF-I üretimi besinler, insülin ve steroid hormonlar tarafından düzenlenir fakat büyüme hormonu (BH) IBF-I salınımı için en güçlü uyarıcıdır. IBF-I, BH'nun birçok somatojenik ve metabolik etkileri için aracılık yapar. IBF-I farklı memeli türlerinde yüksek oranda korunur ve insanlarda belirli bir amino asit dizilimine sahiptir. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IBFBP'ler) IBF'lerin hücre dışı dağılımını, fonksiyonunu ve aktivitesini kontrol eder. IBF etkileri, bazıları IBF'den bağımsız etkilere de sahip olan altı yüksek affiniteli bağlayıcı protein (IBFBP'ler) ailesi tarafından düzenlenir. IBFBP'lerin her biri içten disülfid bağları bulunduran N- ve C- alanları çok iyi ölçüde korunur. IBFBP'lerin orta kısmında bağlayıcı L- alanları korunmaz. N- ve C- alanları yüksek ilgili IBF bağlayıcılığı için önemlidir. L- alanları, IBFBP proteolizinin merkezi olduğu kadar glikozilasyon ve fosforilasyon gibi posttranslasyonel modifikasyonların da merkezidir. Bu derlemede, büyüme ve gelişmede çok önemli rolü olan IBF-I'in kimyasal yapısını, reseptörlerini, bağlayıcı proteinlerini, metabolik aktivitelerini ve sinyalleme yolunu değerlendirdik.

**Anahtar sözcükler:** *IBF-I, IBF-I reseptörü, IBFBP, IBF-I metabolizması, IBF-I sinyalleme yolu*

### STRUCTURE, FUNCTION AND BIOCHEMICAL IMPORTANCE OF INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-I (IGF-I)

#### Abstract

Scientific efforts have been recently focused on studies dealing with healthy and long life expectancy. Therefore, the obtained results connected with the structure, the origin and the activity direction a lot of molecules into cooperation to regulate of metabolic activities in body had performed to comment on biochemistrally of here key points. Insulin-like growth factors is ubiquitous in mammalian tissues. IGF-I usually binds with the Type-I IGF receptor (IGF-IR). As well as having autocrine and paracrine actions, IGF-I is released into the circulation by the liver, in association with several IGF-specific binding proteins. IGF-I is closely related in structure to insulin and performs similar functions, such as increasing glucose uptake and activating protein synthesis. IGF-I production is regulated by nutritions, insulin and steroid hormones, but growth hormone (GH) provides the most potent stimulus to IGF-I release. IGF-I mediates many of the somatogenic and metabolic effects of GH. The structure of IGF-I is highly conserved across different mammalian species, with human versions having an identical amino acid sequence. Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) control the extracellular distribution, function, and activity of IGFs. IGF actions are regulated by a family of six high affinity binding proteins (IGFBPs), some of which also have IGF-independent actions. The IGFBPs have highly conserved N- and C-domains, each of which contains internal disulfide links. The middle, 'linker' L-domains of the IGFBPs are not conserved. The N- and C-domains are important for high affinity IGF binding. The L-domains are sites of posttranslational modifications such as glycosylation and phosphorylation as well as being sites of IGFBP proteolysis. In this review, we evaluated chemical structure, receptors, binding proteins, metabolic activities and signaling pathway of IGF-I that is very important role in growth and development.

**Keywords:** *IGF-I, IGF-I receptor, IGFBP, IGF-I metabolism, IGF-I signaling pathway*

İLETİŞİM (Corresponding author), e-mail: inankaya\_@hotmail.com

## GİRİŞ

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I moleküler yapısı, insüline % 40 oranında benzerlik gösteren, molekül ağırlığı yaklaşık 7,6 kilodalton (kDa) olan ve 70 aminoasitten oluşan bir peptiddir [1]. Kollagen sentezini de uyardığı için Somatomedin-C ile eş anlamlı olarak kullanılır [2]. Somatomedin-C ilk olarak 1957’de keşfedilmiş ve sülfatın kıkırdak dokuya geçişini uyardığı için “sülfasyon faktörü” adı verilmiştir. Rinderknecht ve Humbel, 1978’ de somatomedinleri insan serumundan saflaştırmış ve bunlara insülin benzeri büyüme faktörleri denmesi için ilk önemli aşamayı kaydetmişlerdir [3]. Başlangıçta bu faktörün büyüme hormonu (BH) etkisiyle oluştuğu ve kemik dokuda BH etkilerine aracılık ettiği görüşü savunulmuştur. IBF’lerin yapısı daha iyi anlaşıldıktan sonra bu faktörlerin yaygın olarak başka dokularda da oluştuğu ve oluşumlarında rolü olan tek faktörün BH olmadığı sonucuna varılmıştır [4, 5, 6].

### IBF-I’in Yapısı

IBF-I, hem yapısal hem de fonksiyonel olarak insülin ile ilişkilidir. Bazik bir peptid olan IBF-I, 67-70 amino asit kökü ile % 43 oranında proinsülin ile aynı yapıya sahiptir. Bu faktör A, B (insüline benzer), C (proinsüline birleşmiş peptidin analogu) ve D (insülinde mevcut değildir) şeklinde adlandırılan 4 alandan oluşur [7]. D alanı IBF-I’ in güçlü mitojenik etkisine katkıda bulunan karboksil (COOH) ucunun son bölgesindedir [1]. Proinsülinde bağlayıcı peptid olan C-peptitte 35 amino asit bulunduğu halde IBF-I’ in C-peptidinde 12 amino asit vardır [5]. Proinsülinde A, B ve C zinciri bağlı haldedir. C zinciri uzaklaştırıldı-

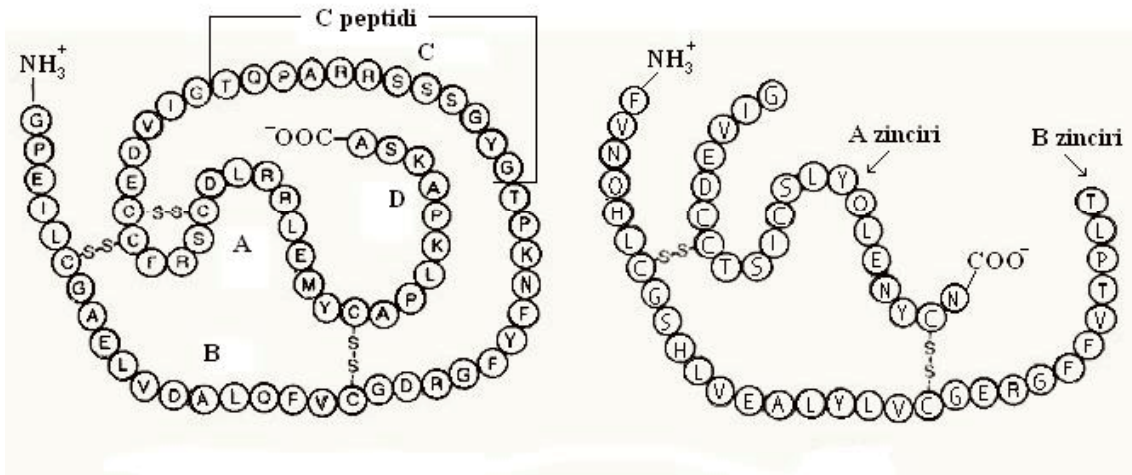
ğında aktif insülin iki disülfid bağı ile sahiptir ve heterodimerizm gösterir. IBF-I ise monomerizm gösterir Şekil 1, [3].

### IBF-I’ in Reseptörü

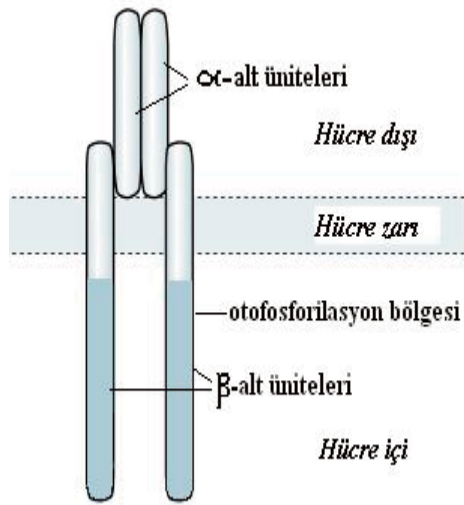
IBF-I, Tip-I ve Tip-II IBF reseptörleri (IBF-IR ve IBF-IIR) arasında esasen Tip-I IBF reseptörü ile bağ yaparken Tip-II IBF reseptörü ve insülin reseptörü (InR) ile daha az bağ yapar. IBF-IR yapısal olarak heterotetramerik insülin reseptörüne benzerdir [8]. Hücre zarında bulunan IBF-IR tipik bir spesifik tirozin protein kinaz olup iki  $\beta$  alt ünitesi (90 kDa) ve iki  $\alpha$  alt ünitesi (135 kDa) birbirlerine disülfid köprüsüyle bağlanmış ve yapıya glukoz molekülleri eklenerek glikozillenmiştir. Ligand tarafından aktifleştirilen  $\alpha$  alt üniteleri hücre dışı (ekstrasellüler) bağlanma alanından ibarettir ve hücre içi (intraseellüler) tirozin otofosforilasyonundan sorumludur Beta alt üniteleri zar üzerinde bulunan bir protein olup sitoplazmik bölgesinde bir tirozin kinaz alanı bulundurur Şekil 2, [9, 10, 11].

IBF-I reseptörü koordine edici özelliktedir. Büyüme sırasında BH-IBF-IR arasındaki ilişkinin, hormonal duruma, kalıtıma, yaşa ve beslenme şartlarına bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir [2, 12, 13]. IBF-I, IBF-IR’ne bağlanmakla birlikte, düşük bir ilgi ile insülin reseptörüne de bağlanabilir. IBF-I’in bu esnek davranışı B bölgesinin C-ucu ve A bölgesinin N-ucu birimlerinde konformasyonel değişiklik gerektirir [14].

IBF-IR benzeri proteinin daf-2 geni tarafından kodlandığı belirtilmiştir. Bu genin ürettiği proteinin



Şekil 1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IBF-I) ve insülinin yapısı [3].



Şekil 2: Hücre zarında "ters V" şeklinde bulunan IBF-I reseptörü (11, 12)

(DAF-2) % 34 oranında IBF-IR ile benzerlik göstermesi (homoloji) (İnsan insülin reseptörü ile ise % 35 benzerlik göstermektedir), IBF-I reseptörünün orjininin DAF-2 proteini olabileceğini düşündürmüştür [15].

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlerin proteolizi ile ligandlarını salıvermesi ve böylece IBF-IR'nun aktifleşmek için IBF-I'leri kabul etmesi güçlü ve fizyolojik bir mekanizma olarak çok önemlidir [16, 17]. Memeliler IBF-I'in farklı yolları ve yoğun fonksiyonları için çok spesifik reseptörlere sahiptirler [18].

#### *İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IBFBP) ve IBF-I İle İlişkileri*

IBF'lerin plazmadaki dolaşım oranı moleküler ağırlıklarına bağlı olarak değil de yüksek moleküler ağırlıklı bağlayıcı moleküllerin oluşturduğu komplekse bağlıdır. Serumda serbest IBF düzeyi çok düşüktür ve toplam serum IBF konsantrasyonunun yaklaşık olarak % 1-5'ini oluşturur [19]. Yüksek ilgiye sahip proteinler olan IBFBP'ler, dokulara özgü etkileri açısından farklılıklar gösterirler. Dolaşımında IBF'ler, IBFBP'lere yüksek ilgi ile bağlanmış olarak bulunurken, proinsülinde bu yüksek ilgi görülmez [20].

Dolaşımdaki IBF'lerin % 75-80'i 150 kDa'luk bir kompleks halinde bulunur. Bu molekülde bir molekül IBF-I veya IBF-II, bir molekül 85 kDa'luk aside dayanıksız protein alt ünitesi ve IBF bağlayıcı protein-

3 (IBFBP-3) yer alır. Geriye kalan IBF'ler (% 20-25 ) diğer proteinlerle 50 kDa'luk bir kompleks oluşturur [6].

IBF'lerin biyolojik etkileri IBF bağlayıcı protein-1 (IBFBP-1)'den IBF bağlayıcı protein-6 (IBFBP-6)'ya kadar etkin sıralı homolojisi ile IBF'ye yüksek affiniteli altı adet IBF bağlayıcı protein tarafından düzenlenir. Bunların dışında son zamanlarda düşük ilgiye sahip 4 adet IBFBP'den de bahsedilmektedir. IBFBP'ler, sirkülasyonda bulunan yüksek miktardaki IBF'lerin insüline benzer etkilerini azaltarak faaliyetlerini engellemenin yanı sıra IBF'lerin işlevlerini pozitif ya da negatif olarak düzenleme yeteneğine de sahiptirler. Çeşitli proteazlar ile IBFBP'lerin proteolitik parçalanması sonrasında IBFBP'lerin biyolojik etkinliği artarken, ilgileri de önemli derecede azalır [21]. IBFBP'lerin fosforilasyonu, hücelere ya da hücre dışı matrikse yapışma ve IBF'lere bağlanma ilgilerini etkiler [6].

IBFBP'ler, ortak bir yapıya sahip olup 216-289 amino asit kökünden oluşurlar. IBFBP'ler, hidrofobik olan N ve C uçlarında sistein amino asiti bakımından zengindirler. Proteinin N ve C uçları arasında ise proteoliz etkisine açık ve sentez sonrası (post-translasyonel) değişikliklere uğrayabilen bir alan (domain) bulunur. Sisteince zengin N ve C uçları IBF'ye olan ilgiyi artırır [22, 23].

IBFBP-I 25 kDa'luk glikoprotein yapısındadır [24]. IBFBP'lerin IBF'lerin hipoglisemi oluşturucu işlevlerini azaltıcı rolleriyle beraber, IBFBP-1'in karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesi açısından özel bir rolü vardır [25]. Burada IBFBP'nin moleküler ağırlığının büyük olması, kılcal damar engelini (kapiler bariyeri) geçmesini önler ve sonuçta IBF peptidlerini enzimatik yıkımdan korumuş olur. Böylece dolaşımında daha uzun süre kalarak yarı ömrü uzatmış olup IBF'nin hipoglisemi gibi akut metabolik etkisini de önlemiş olur [26].

Kanda en çok bulunan 31 kDa'luk glikoprotein yapısına sahip olan IBFBP-2'dir. Bu bağlayıcı protein IBF-1'le daha zayıf bağ yapar [27].

IBFBP-3'in serumdaki miktarı daha fazladır ve ilgi de yüksektir. IBFBP-3 (45-54 kDa'luk glikoprotein ve 150 kDa'luk asit hareketli bir alt birime sahiptir) konsantrasyonu IBF-I'e bağımlı olan bir bağlayıcı pro-

teindir. IBF-I, yarılanma ömrünü uzatan ve biyolojik aktivitesine etki eden IBFBP-3'e bağlı olarak dolaşımında bulunur [28].

IBFBP-4 24 kDa'luk glikoprotein yapısındadır [29]. Serum konsantrasyonları büyüme hormonu seviyelerinden etkilenmez. IBFBP-3 ve IBFBP-4'ün en önemli işlevlerinin, IBF'lerin reseptörlerine bağlanması için yeterli olan IBF miktarlarını kontrol etmek olduğu belirtilmiştir [24]. IBFBP-4 ilk olarak insan kemik dokusundan gelişen kötü huylu tümörden (osteosarkomadan) izole edilmiştir. Embriyonik gelişimde gelişmekte olan ekstremitte tomurcuklarında sentezlenir. Ayrıca kıkırdak dokunun gelişeceği yerde de saptanmıştır. IBF-1 en iyi bilinen antiapoptotik (programlanmış hücre ölümünü önleyici) faktördür. Embriyonik gelişim sırasında IBFBP-4'ün interdigital (parmak arası) dokulardaki sentezinin, IBF-1'in antiapoptotik etkisini kaldırmaya yönelik olduğu yorumu yapılmıştır [6].

IBFBP-5 kemikte en yaygın olarak bulunan bir bağlayıcı proteindir. IBFBP-5 ve -6, IBF-1 ile zayıf bağ yaparken IBF-II ile daha kuvvetli bağ yaparlar [6].

#### *IBF-I'in Sentezi, Salgılanması ve Kontrolü*

IBF-I, büyüme hormonu uyarımına karşı farklı dokularda üretilen anabolik bir hormondur. IBF-I'in sentezi besinsel faktörlerle de düzenlenir. Karaciğerde vücuttaki IBF-I miktarının yaklaşık % 90'ı sentez edilir [29].

IBF-I sentez ve sekresyonunun yetişkin hayvanlarda asıl kaynağı karaciğer olduğu halde hemen hemen bütün dokularda sentez edilir [30]. IBF-I, IBF'ye cevap veren dokularda otokrin ve parakrin mekanizmalarla lokal olarak da üretilebilirler. Bu mekanizmalar stromal ve epitel hücrelerinin alt toplulukları arası etkileşimlerdir [31].

IBF-I'in BH üzerine direkt etkisi yoktur, etkisini büyüme hormonu serbestleştirici faktör (BHSF) inhibisyonu ile gerçekleştirir. BH'un sentez ve salınımı, hipotalamus faktörleri olarak bilinen BHSF ve büyüme hormonu inhibe edici faktör (BHIF) tarafından kontrol edilir [32, 33]. BH; yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer gibi birçok organda IBF-I'in salınımını düzenler [32, 34]. IBF-I'in karaciğer ve yağ dokusundaki etkilerinin bariz olmamasının nedeninin,

bu dokularda IBF-I reseptörünün bulunmamasından kaynaklandığı bildirilmiştir [32]. Tavuk hepatositlerine yüksek oranda BH verildiğinde bu hücrelerde IBF-I salınımının arttığı gözlenmiştir. Bu durumda BH ve insülin kombinasyonunun da yeterli derecede arttığı gözlenmiştir [34].

Serum IGF-I seviyelerini korumak için günde en az 1500 kcal alınmalıdır. Az kalori alınımı büyüme hormonu düzenleyiciliğine uyumluluğun 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 alınımında da kısıtlamalar devam etmesine rağmen, bu durum IBF-I'in anabolik cevabı ile sonuçlanır. Bu yüzden normal oranlarda protein desteği için IBF-I, yeterli protein ve enerji verilmesinin çok önemli bir göstergesi olabilir [24].

Glukokortikoid ve protein yetersizliğinin plazmadaki IBF etkinliğini azalttığı ve yüksek dozdaki östrojenin, IBF-I yapımını baskıladığı belirtilmiştir. Tedavi edilmeyen şeker hastası olan hastalarda IBF'lerin salgılanmasının azaldığı ancak insülin tedavisi ile normale döndüğü saptanmıştır [35]. Organ perfüzyonu çalışmaları, hipofizektomize sıçanlarda normal sıçanlardan ve BH ile tedavi edilmiş sıçanlardan alınan karaciğerlerde IBF-I oluşumunun, hayvanların BH durumunu yansıttığını göstermiştir [2].

Bazı ilaçlar büyümeyi geciktiren ya da durduran mutasyonların uyarılmasına sebep olabilir. Bu şekilde hipofizden BH üretimi azalır ve karaciğerden IBF-I salınımı önlenir. Yine bu ilaçların hücre içi ya da hücre dışı hedefleri etkilemesi ile IBF-I sinyalleme azalır [36].

IBF-I'in BH ile uyarılması büyümeyi teşvik edici etkinlik olarak nitelendirilir. BH'un plazma derişiminin çocukluk çağında yükseldiği, ergenlikte doruğa ulaştığı ve sonra ileri yaşta düştüğü saptanmıştır [24]. IBF-I serum ve diğer biyolojik sıvılarla birlikte özellikle kolostrumda daha yüksek miktarda bulunmuştur. Ayrıca IBF-I seviyesi ile doğum ağırlığı ve gebelik yaşı arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir [37]. IBF-I'lerin tek bir salgı organından salınmamalarının anlamı da iyi bilinmemektedir. Çünkü araştırmalar IBF-I'lerin vücudun birçok kısmından salındığını ortaya koymaktadır. En yaygın olarak kabul edilen görüş bu peptidin lokal olarak etki ettiği ve büyümeyi lokal olarak uyardığı görüşüdür [12].

### *İnsülin/IBF-I Sinyalleme Yolu*

IBF-I reseptörü hem IBF-I hem de IBF-II'yi bağlayan bir tirozin kinaz hücre yüzeyi reseptörüdür. Bu ligandların biyolojik etkilerini gerçekleştirmelerinde IBFBP'ler ve IBFBP proteazları kilit roller oynar. IBF-IR'nün aktivitesini artırmak için potansiyel bir yeteneğe sahip olan IBFBP'ler IBF'lerin yarı ömrünü artırırlar. IBF-2R'nün tirozin kinaz alanı yoktur. IBF-II bu reseptöre bağlanır [38].

IBFBP proteazları IBFBP'lere etki ederek ligandların (IBF'ler) serbest kalmasına neden olur ve dolayısıyla IBF-I reseptörü aktivasyonu artar. IBF-IR'ne bağlanan ligandlar tirozin kinaz aktivitesini artırır. Bu durum, hücre çoğalması ve canlılığını düzenleyen hücre içi bağlantılardaki sinyal yollarının aktifleşmesine neden olur. Bağlantı ağlarındaki kilit noktalar PI3K (fosfoinositid-3-kinaz)-Akt (protein kinaz bağlayıcısı olarak da isimlendirilir, PKB) sistemi, guanin bağlayıcı faktörler (RAF) ve mitojen-aktivateli protein kinase (MAPK) sistemlerini içerir. PI3K-Akt kinaz yolu sıklıkla kanser hücrelerinde aktif olan önemli hücre içi sinyalleme yollarından biridir. PI3K fosfoinositid 3', fosfatidilinositol 3,4-difosfat, ve fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat formasyonunu katalize eder. PI3'lerin (fosfoinositid 3') artış seviyeleri serin/threonin protein kinaz Akt gibi efektörlerin membran translokasyonuna yol açar. Translokasyonda Akt fosforillenir ve aktifleşir ve sonuçta hücre büyümesi ile yaşamsal faaliyetler başlatılmış olur [39]. PI3K yolunun aktivasyonu IBF-I'nin antiapoptotik sinyalleri ve metabolik faaliyetleri için çok önemli iken MAPK yolunun aktivasyonu proliferasyonun uyarılması ve devam ettirilmesi için önemlidir. Tüm bu yolların aktifleştirilmesi, proliferasyonu uyarırken apoptozisin önlenmesi sağlar. RAS sisteminin birincil etkisi hücre çoğalmasının düzenlenmesi olurken Akt sinyal akışı da hücre canlılık ve mRNA translasyonunun düzenlenmesi ile ilişkili olarak faaliyet yürütür [31].

### *Hücrelerde İnsülin ve IBF-I ile Başlatılan Olaylar*

İnsülin ve IBF-I hormonları plazma zarındaki tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak lipid kinaz olan PI3K'ın aktivasyonuna neden olur [40]. PI3K plazma zarının iç yüzeyindeki fosfolipidleri sırayla fosforile eder. Bu fosfolipidler düzenli bir şekilde pek çok

hücre içi serin/threonin kinazların, Akt içeriği ve SGK (uyarılabilir serum glukokortikoid)'nin aktivasyonunu başlatır. Akt ve SGK transkripsiyon faktörlerini, fork-head transkripsiyon faktörünü (FOXO), apoptotik sistemin elemanlarını (BAD), hücre siklusu mekanizmasının elemanlarını (p27) ve diğer protein kinazları (GSK3, RAF) içeren substratların büyük bir kısmını fosforile edebilir. Biyokimyasal ve kalıtsal yaklaşım tarzları uzun ömürlülük üzerinde insülin/IBF-I etkisini aktarabilen Akt yolunun doğrudan önemli bir hedefi olan FOXO familyasını belirlemiştir. Bu yol ömrü düzenleyen genetik bir metod için çok önemli bir örnektir [6, 30].

FOXO familyası organogenezden dil kazanmaya kadar olan yolların kontrolünü sağlamak için gen ifadesini düzenler. Bu familyada FOXO alt tipinin transkripsiyon faktörleri evrimsel olarak korunur. FOXO familyasının, düşük organizasyonlu canlılarda genel uzun ömürlülüğe aracılık ettiği, ilk olarak solucanlarda keşfedilmiştir daha sonra bu yolun memelilerde de korunmuş olabileceği ihtimali gösterilmiştir [40, 41].

Memeli FOXO transkripsiyon faktörü FOXO3 (FKHRL1)'ün insülin/büyüme faktörünün aktive ettiği Akt sinyalleme yolu için önemli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca büyüme faktörlerinin yokluğunda FOXO3'ün önemli ölümcül genleri hızla etkileyerek apoptozisi sağlamak amacıyla hücre çekirdeğinde lokalize olduğu gösterilmiştir. BH varlığında protein kinazlar, Akt ve bununla bağlantılı çalışan SGK, nükleusta hücre döngüsünü kısıtlayan FOXO3'ü fosforile eder ve nükleusu terk etmesine neden olurlar [42]. Yazılım faktörlerinden olan FOXO'ların glukoz metabolizmasında ki rolü de çok önemlidir [43]. FOXO-1 karaciğer ve  $\beta$  hücrelerinde kodlanır fakat yağ ve iskelet kaslarında kodlanmayan bir proteindir. İnsülin PI3K/Akt sinyal kaskadındaki köprü yoluyla FOXO-1'i fosforile eder. Böylece FOXO-1'in sitozolde kalması ile hepatik glikoneogenezi sınırlayan enzim olan fosfoenolpürüvat karboksikinaz (PEPCK) ve glukoz-6 fosfataz yazılımı bloke olur. İnsülin direnci olan kritik hastalarda FOXO-1 fosforile edilemeyeceğinden glikoneogenez baskılanamaz. Kritik hastalarda insülin cevabı relatif olarak iskelet kası ve adipoz dokuya bağlıdır. Şeker hastalarında, glukoz üretiminin insüline bağlı olarak baskılanmasında meydana gelen düşük aktivite sonucu hiperglisemi durumu hızla gelişir [44].

### IBF-I'in Metabolik Etkileri

IBF'ler birçok hücre ve dokuda, in vitro olarak da etkindirler. Bu faktörlerin en iyi bilinen biyolojik etkileri DNA ve RNA'nın uyarılması, protein sentezinin uyarılması ve katabolizmanın azalmasıdır. IBF-I'ler kıkırdak dokuda aminoasit taşınmasını, RNA sentezini, protein sentezini, proteoglikan oluşumunu ve kollagen sentezini uyarırlar. Kas dokusunda aminoasit taşınmasını, glikojen oluşumunu ve protein sentezini artırır. Yağ dokusunda glukoz taşınmasını, glukozun karbondioksite oksidasyonunu ve glukoz molekülünün lipidlerin yapısına katılmasını uyarırken lipolizi inhibe ederler [5]. Hücre kültüründe mitogenezi ve hücre çoğalmasını artırır [45]. Kemik yapıda osteoklast sayısını azalttığı, osteoblastik proliferasyonu ve farklılaşmayı ise artırdığı bilinmektedir [26].

IBF-I kemik iliği, böbrek ve karaciğerde eritropoetin (EPO) salınımını uyarır. EPO salınması oksijen basıncı ile de kontrol edilir. Oksijen durumu ile IBF-I sistemi arasında ilişki vardır. IBF-I hücre içi kalsiyum artışını da sağlar. BH ve IBF-I'in bu etkileri adrenokortikotropik hormon (ACTH), folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile gözlenmemiştir [46].

Karaciğer sirozlu hastalarda serum IBF-I seviyesi düşük bulunmuştur. Daha sonra bu düşük IBF-I seviyesinin karaciğer hücre rejenerasyonu ile tekrar normale dönebileceği saptanmıştır [5]. IBF-I'in yüksek dozunun; hipoglisemiye, serum serbest yağ asidi seviyesinin düşmesine, lipogenezin artışına neden olarak insülin benzeri etki gösterdiği fakat insülininden daha az etkili olduğu bildirilmiştir [32].

İnsülinin hücre büyümesi ve çoğalması üzerine etkilerini IBF'lerin etkilerinden ayırmak güçtür. İnsülinin, muhtemelen IBF'lerin organogenezis ve gelişmedeki rolü nadir görülen leprekuanizm (bir çeşit cücelik) olgularında açıklanmıştır. Bu sendromun, düşük doğum kilosuna, azalmış kas kitlesi, azalmış cilt altı yağı, "şeytan yüzü" (elfin faciens), biyolojik aktif insülinin belirgin yükselmiş plazma düzeyleri ile birlikte insülin direnci ve erken ölüm ile ayırt edilmekte olduğu ifade edilmiştir [47].

IBF-I'in seviyeleri ile ortalama ömür uzunluğu arasında ters orantı vardır [31]. Yaşlanmanın mekanizması ve nedenleri hakkında kesin sonuçlar verebilecek teori bulunmamakla birlikte yaşlılık teorileri stokstatik (dış etkenler) ve kalıtsal olmak üzere temelde iki yol üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu teoriler serbest oksijen radikalleri ve mitokondrial teorilerinde olduğu gibi sonuçları birbirini tamamlayıcı özellikte olan teoriler değildir [48]. Bazı çalışmalarda, yaşlanma sürecinde ortaya çıkan anatomik ve fonksiyonel dejenerasyonların, stres ve toksik ajanlara maruz kalma sonucu oluşan serbest radikalleri önleyen mekanizmalarda meydana gelen işlev eksikliğine bağlı olduğu fikri desteklenmektedir [49]. Yaşlanmanın kanserden kurtulmanın bir bedeli olabileceği düşüncesi de gelişmekte olup bunun uzun zamandır hücrelerin bölünme sayısı (mevcut diğer faktörlerle beraber) ile ilgili olduğu bilinir [48]. Hücrelerin yenilenme oranı IBF-1R ya da ilgili reseptörlerin aktivasyonunun daha yüksek seviyeleri ile artar. Bu durumda reseptör aktivasyonu düşük olan bireylerin hücrelerine karşın belirli bir yaş aralığında IBF-I'e cevap veren hücrelerde daha fazla bölünme olur. Dolayısıyla düşük reseptör aktivasyonlu bireylerde yaşlanma daha yavaş olur ve böylelikle daha uzun ömürlü olurlar. Diğer bireylerde ise yaşlanma daha hızlıdır [31].

### KAYNAKLAR

- [1] Hill, D. J. 1996. Relationships of insulin-like growth factors and their binding proteins to embryonic development. *Journal of Animal Science*, 74(2), 85-93.
- [2] McMurtry, J. P., Francis, G. L., Upton, Z. 1997. Insulin-like growth factors in poultry. *Domestic Animal Endocrinology*, 14(4),199-229.
- [3] Rinderknecht, E., Humbel, R. E. 1978. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor-I and its structural homology with proinsulin. *Journal of Biological Chemistry*, 253, 2769-76.
- [4] Herington, A. C. 1991. Insulin-like growth factors: Biochemistry and Physiology. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 5, 531-561.
- [5] Hatemi, H. 1997. Endocrinoloji. Yüce A. Ş. Çevik Matbaası, 80700 İstanbul, 59-63.
- [6] Schneider, M. R., Lahm, H., Wu, M., Hoeflich, A., Wolf, E. 2000. Transgenic Mouse Models for Studying the Functions of Insulin Like

Growth Factor-Binding Proteins. *The Journal of the Federation of American Societies for experimental Biology*, 14, 629-640.

[7] **Humbel, R. E.** 1990. Insulin-like growth factors-I and -II. *European Journal of Biochemistry*, 190, 445-462.

[8] **Meyts, D. P., Whittaker, J.** 2002. Structural biology of insulin and IGF-I receptors: implications for drug design. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1, 769-783.

[9] **Kasuga, M., Obberghen, V. M., Nissley, S. P., Rechler, M. M.** 1981. Demonstration of two subtypes or insulin-like growth factor receptors by affinity cross-linking. *Journal of Biochemistry*, 256, 5305-5310.

[10] **Rubin, J. B., Shia, M. A., Pilch, P. F.** 1983. Stimulation of the tyrosine specific phosphorylation in vitro by IGF-I. *Nature*, 3005, 438-440.

[11] **McKern, N. M., Lawrence, M.C., Streltsov, V.A., Lou, M.Z., Adams, T.E., Lovrecz, G.O., Elleman, T.C., Richards, K.M., Bentley, J.D., Pilling, P.A. et al.** 2006. Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation. *Nature*, 443, 218-221.

[12] **Clemmons, D. R.** 1998. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 140, 19-24.

[13] **Ullrich, A., Gray, A., Tam, A. W., Yang-Feng, T., Tsubokawa, M., Collins, C., Henzel, W., Le Bon, T., Kathuria, S., Chen, E., et al.**: Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. *The Journal of the European Molecular Biology Organization*, 5, 2503-2512.

[14] **Geddes, S., Holst, P., Grotzinger, J., Gill, R., Nugent, P., Meyts, P. D., Wollmer, A., Wood, S., Pitts, J.** 2001. Structure-function studies of an IGF-I analogue that can be chemically cleaved to a two-chain mini-IGF-I. *Protein Engineering*, 14, 61-65.

[15] **Kimura, K. D., Tisenbaum, H. A., Liu, Y., Ruvkun, G.** 1997. Daf-2, an insulin receptor like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 277, 942-946.

[16] **Firth, S. M., Baxter, R. C.** 2002. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrinology Reviews*, 23, 824-854.

[17] **Lassarre, C., Duron, F., Binoux, M.** 2001. Use of the ligand immunofunctional assay for human insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 (IGFBP-3) to analyze IGFBP-3 proteolysis and IGF-I bioavailability in healthy adults, GH- deficient and acromegalic patients, and diabetics. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 1942-1952.

[18] **Rincon, M., Muzumdar, R., Atzmon, G., Barzilai, N.** 2004. The paradox of the insulin/IGF-I signaling pathway in longevity. *Mechanisms of Ageing and Development*, 125, 397-403.

[19] **Blum, W. F., Jenne, R. W., Reppin, F.** 1989. IGF binding protein complex is a better mitogen than free IGF-I. *Endocrinology*, 125, 766.

[20] **Clemmons, D. R., Underwood, L. E.** 1992. Role of insulin-like growth factors and growth hormone in reversing catabolic states. *Hormon Research*, 137,1378-84.

[21] **Bunn, R. C., Fowlkes, J. L.** 2003. Insulin-like growth factor binding proteolysis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 14, 176-181.

[22] **Kalus, W., Zweckstetter, M., Renner, C., Sanchez, Y., Georgescu, J., Grol, M., Demuth, D., Schumacher, R., Dony, C., Lang, K., Holak, T. A.** 1998. Structure of the IGF-binding domain of the insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5): implications for IGF and IGF-I receptor interactions. *The Journal of the European Molecular Biology Organization*, 17, 6558-6572.

[23] **Andress, D. L., Loop, S. M., Zap, J., Kiefer, M. C.** 1993. Carboxy-truncated insulin-like growth factor binding protein-5 stimulates mitogenesis in osteoblast-like cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 195, 25-30.

[24] **Clemmons, D. R., Kahn, C. R., Gordon, C. W.** 1994. *Peptide Growth Factors*, In "Joslin's Diabetes Mellitus" 13th Ed, A Waverly Company, Philadelphia, 177-92.

[25] **Florini, J. R., Ewton, D. Z., Coolican, S. A.** 1996. Growth Hormon and the Insulin Like Growth Factor System in Myogenesis. *Endocrine Reviews*, Vol 17. No 5.

[26] **Yüksel, B., Alhan, E., Göğebakan, B., Özer, G.** 1994. İnsülin Like Growth Faktörler. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fak Arşiv K T Dergisi*. 3, 393-399.

[27] **Cohen, P., Ocran, I., Fielder, P. J., Neely, E. K., Gargosky, S. E., Deal, C. I.** 1992. Insulin like growth factors (IGFs): implications of aging. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 335-42.

- [28] Henry, J. B., Alexander, D. R., Eng, C. D. 1996. *Evaluation of endocrin function In "Clinical diagnosis and management by laboratory methods", 19th Ed, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 322-8.*
- [29] Mirrpuri, E., Garcia-Trevijano, E. R., Castilla-Cortazar, I., Berasain, C., Quiroga, J., Rodriguez-Ortigosa, C., Mat, J. M., Prieto, J., Avila, M. A. 2002. Altered liver gene expression in CCl4-cirrhotic rats is partially normalized by insulin-like growth factor-I. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 34, 242-252.
- [30] Tenoutasse, S., Van, G. V., Ledru, E., Deal, C. 2003. IGF-I Transcript Levels in Whole-Liver Tissue, in Freshly Isolated Hepatocytes, and in Cultured Hepatocytes from Lean and Obese Zucker Rats. *Hormone Research*, 59, 135-141.
- [31] Pollak, M. N., Schernhammer, E. S., Hankinson, S. E. 2004. insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer*, 4, 505-518.
- [32] Frick, F., Oscarsson, J., Vikman-Adolfson, K., Ottosson, M., Yoshida, N., Edén, S. 2000. Different effects of IGF-I on insulin stimulated glukose uptake in adipose tissue and skeletal muscle. *AJP-Endocrinology and Metabolism*. 278(4), E729.
- [33] Whitlei, R. J., Meikle, A. W., Watts, N. B. 1996. *Pituitary function, In "Tietz Fundamentals of clinical chemistry" 4th Ed, Burtis CA, Ashwood ER (Ed), W. B Saunders Company, Philodelphia, 626-39.*
- [34] McMurtry, J. P., Francis, G. L., Upton, F. Z., Rosselot, G., Broeth, D. M. 1994. Developmental changes in chicken and turkey IGF-I studied with homologous radioimmunoassay for chicken IGF-I. *Journal of Endocrinology*, 142, 225-234.
- [35] Murray, R. K., Mayes, P. A., Granner, D. K., Rodwell, V. W. 1993. *Harper'in Biyokimyası, Barış Kitabevi, İstanbul, 595-614.*
- [36] Longo, V. D., Finch, C. E. 2003. *Evolutionary medicine: From dwarf model systems to healthy centenarians?. Science*, 299, 1342-1346.
- [37] Büyükkayhan, D., Tanzer, F., Erselcan, T., Çınar, Z., Yönm, Ö. 2003. Umbilical serum insülin-like growth factor-I (IGF-I) in Newborns. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 73, 343-346.
- [38] Cantley, L. C. 2002. *The phosphoinositid-3-kinase pathway. Science*, 296, 1655-1657.
- [39] Sande, T. V., Schrijver, E. D., Heyns, W., Verhoeven, G., Swinnen, J. V. 2002. Role of the Phosphatidylinositol-3-Kinase/PTEN/Akt Kinase Pathway in the Overexpression of Fatty Acid Synthase in LNCaP Prostate Cancer Cells. *Cancer Research*, 62, 642-646.
- [40] Lin, K., Dorman, J. B., Rodan, A., Canyon, C. 1997. Daf-16: An HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 278, 1319-1322.
- [41] Greer, E. L., Brunet, A. 2005. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene*, 24, 7410-7425.
- [42] Brunet, A., Kanai, F., Stehn, J., Xu, J., Sarbassova, D., Frangioni, J. V., Dala, S. N., DeCaprio, J. A., Greenberg, M. E., Yaffe, M. B. 2002. 14-3-3 Trancits to the Nucleus and Actively Participates in Dinamic-Nucleo-Cytoplasmic Transport. *The Journal of Cell Biology*, 156, 817-828.
- [43] Brunet, A., Park, J., Tran, H., Hu, L. S., Hemmings, B. A., Greenberg, M. E. 2001. The protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the Forkhead transcription factor FKHL1/FOXO3a. *Molecular and Cellular Biology*, 21, 952-965.
- [44] Matsumoto, M., Han, S., Kitamura, T., Accili, D. 2006. Dual role of transcription factor FoxO1 in controlling hepatic insulin sensitivity and lipid metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*, 9, 2464-2472.
- [45] Phillips, I. S., and Vassilopoulou, Sellin, R. 1980. Somatomedins. *The New England Journal of Medicine*. 302, 371-43.
- [46] Sohmiya, M., and Kato, Y. 2005. Human growth hormone and insulin-like growth factor-I inhibit eritropoietin secretion from the kidneys of adult rats. *Journal of Endocrinology*, 184,199-207.
- [47] Murray, Robert, K., Mayes, Peter, A., Granner, Darly, K., Rodwell, Victory, W. 1993. *Harper'in Biyokimyası, Barış Kitabevi, İstanbul, 595-614.*
- [48] Nalbant, S. 2006. *Yaşlanmanın Biyolojisi, Türkiye Fiziksel ve Tıp Rehabilitasyon Dergisi*. 52, 12-17.
- [49] Mollaoğlu, H. Özgüner, M. F. 2005. *Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12, 52-56.