



鱼类胰岛素样生长因子 - I 的研究进展

PROCEEDING OF STUDIES ON INSULIN - LIKE GROWTH FACTOR - I (IGF - I) IN FISHES

华益民 林浩然

(中山大学生命科学学院, 广州 510275)

HUA Yi-Min, LIN Hao-Ran

(School of Life Science, Zhongshan University, Guangzhou 510275)

关键词 鱼类, 胰岛素样生长因子 - I, 表达, 激素, 调节

KEYWORDS Fish, IGF - I, Expression, Hormone, Regulation

胰岛素样生长因子 - I (IGF - I) 是一种 70 个氨基酸组成的蛋白质, 分子量约 7500da, 由于其结构与胰岛素原 (proinsulin) 相似, 故和胰岛素 (insulin, INS)、胰岛素样生长因子 - II (IGF - II)、松弛素 (relaxin) 一起被称为 INS/IGF/relaxin 家族蛋白, IGF - I 具有调节细胞代谢, 促进细胞生长、分化和分裂, 抑制细胞死亡, 调节多种细胞功能的作用 [Jones 和 Clemmons 1995]。生长激素 (GH) 的促生长效应主要就是由 IGF - I 介导的, 因此 IGF - I 也曾被称作生长素介质 C (somatomedin C)。一般认为 IGF - II 主要参与胚胎发育, 对 GH 的依赖较小; 而 IGF - I 则是出长后的生长发育中起着重要作用 [Daughaday 和 Rotwein 1989]。IGF - I 在进化过程中具有高度的保守性。牛、猪和人的 IGF - I 的氨基酸顺序完全一致; 羊的 IGF - I 氨基酸顺序也只有 66 位氨基酸与人的不同。鸡的 IGF - I 与人的 IGF - I 有 86% 的相似性。除了 GH 之外, INS 等激素以及营养状态等对 IGF - I 的表达都起着调节作用。最初认为 IGF - I 是由肝细胞产生, 分泌而进入血液循环。现在发现 IGF - I 也具有自分泌 (autocrine) 或旁分泌 (paracrine) 功能。许多肝外组织细胞能分泌 IGF - I 作用于自身或相邻的组织细胞, 促进其生长和分裂。IGF - I 在血液中大多以结合状态存在。近十几年来, 对哺乳动物 IGF - I 的研究已经取得了相当的成绩; 相对而言对鱼类 IGF - I 的研究还只是近几年的事情, 研究主要集中在鲑鳟鱼类和日本鳊。由于 IGF - I 的研究与鱼类养殖业有密切的关系, 本文拟联系哺乳类 IGF - I 的研究近况对国际上鱼类 IGF - I 的研究现状作一较详细的介绍, 以期促进国内对鱼类 IGF - I 的研究。

I IGF - I 的一级结构、IGF - I 基因和 IGF - I mRNAs

IGFs (IGF - I 和 IGF - II) 的一级结构由四个区域 (domain) 构成: B - C - A - D。氨基末端的 B 区域和 A 区域由一个较短的连接性的 C 区域隔开。与胰岛素原不同的是, 在羧基末端还含有一个 D 区域。现在多种哺乳动物 IGF - I 的一级结构已被阐明。近年来国外对银大马哈鱼、鲑鱼、大鳞大马哈鱼、马苏大马哈鱼和虹鳟等多种鲑鳟类的 IGF - I cDNA 的核苷酸序列进行测定 [Cao 等 1989, Duguay 等 1992], 发现鲑鳟鱼类的 IGF - I cDNA 的核苷酸顺序基本上相同; IGF - I 蛋白的一级结构完全相同, 而且与盲鳗、蛙、鸡、鼠和人的 IGF - I 氨基

酸顺序也具有相当高的相似性(图 1)。其中鲑鱼 IGF-I 与人 IGF-I 有 80% 的氨基酸顺序相同。在鲑鳟鱼类有两个 IGF-I 基因,这可能跟鲑鳟鱼类的基因组(genome)为四倍体的特性有关。Duguay[1992]对 IGF-I 基因表达进行了研究并首次报道了多种 IGF-I mRNA 转录产物的存在,他们发现在银大马哈鱼有三种不同的 IGF-I mRNA。同样 Wallis 和 Devlin[1993]也发现大鳞大马哈鱼的肝细胞能表达三种形式的 IGF-I mRNA。而 Wallis 和 Devlin 发现的 IGF-I mRNA 中有两种与 Duguay 报道的 IGF-I mRNA 一致,只有一种不同,提示在鲑鳟鱼类可能存在四种 IGF-I mRNA。Chen 等[1994]报道在虹鳟发现四种 IGF-I cDNA,从而证实这一推想。现在普遍认为在鲑鳟鱼类存在四种 IGF-I mRNA 依其大小分别命名为 sEa-1, sEa-2, sEa-3, 和 sEa-4 型,这些转录产物都含有相同的信号肽区域和 B, C, A, D 区域,仅仅是 E 区域的缺失或插入而造成的差异(图 2)。在 IGF-I 基因的 E 区域有 4 个外显子(exon)和两个内含子(intron)。两个 IGF-I 基因在 E 区域的差别在于其中有一个内含子不同。四种转录产物分别编码不同的 IGF-I 原(proIGF-I),后在加工过程中 E 区域被蛋白水解酶切除形成相同的 IGF-I 分子。值得注意的是,最近香港学者在鲤仅仅检测到一种形式的 IGF-I mRNA,即 Ea-2 型[Liang 等 1996]。这一结果是否反应了不同习性鱼种之间的 IGF-I mRNA 表达的差异,需要进一步的实验来证实。

	B1	B10	B20	B30	C5	C10	A5	A10	A20	D5
人	GPETLCGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRRLEMY'CA									PLKPAKSA
牛
猪
羊									---A---
大鼠	P	I					-T-----
小鼠	P	I					-T-----
鸡		S	LHHK	Q		-I-P----
蛙	T	S	NN	SHHR	Q	-F-----
鲑鱼	T	E	S	P	SHNR
盲鳗	-S-----	S	T	DD	F	VPQHVP	KG-HRR
										-E-----
										KG-S
										-L-----
										R-S-ARDV-
	(B 区域)	(C 区域)	(A 区域)	(D 区域)

图 1 几种不同脊椎动物 IGF-I 的氨基酸顺序

Fig.1 Amino acid sequence of IGF-I from several vertebrates

-表示与人 IGF-I 的氨基酸相同

2 IGF-I 表达的调节

2.1 激素调节

Cao 等[1989]最早研究 GH 对鱼 IGF-I 表达的调节,发现垂体切除后肝组织 IGF-I mRNA 丰度下降,而注射 GH 后又可使 IGF-I mRNA 水平恢复。以后许多学者就 GH/PRL 家族蛋白对 IGF-I 表达的调节进行了在体或离体的研究[Duan 和 Hirano 1992, Sakamoto 和 Hirano 1993, Duan 等 1993, Duguay 等 1994],结果表明:GH 能显著促进肝组织 IGF-I mRNA 表达,且具有剂量依赖反应。GH/PRL 家族的新成员生乳素(somatolactin)对 IGF-I 的表达也具有一定程度的刺激作用,而催乳素(PRL)则没有任何作用。Funkenstein 等[1989]用人重组 GH 也诱导金头鲷血浆 IGF-I 水平的显著提高。Duan 等[1992,1993]运用肝细胞体外培养的方法也得出一致的结论。Plisetskaya 和 Duan[1992]就 INS 对 IGF-I 表达的调节进行了研究,他们注射链脲霉素(streptozotocin),诱导产生糖尿病(diabetes)的银大马哈鱼,20 天后测试血样和肝组织成分变化,发现银大马哈鱼已成高血糖和低胰岛素状态,而血浆胰高血糖素(glucagon)和 GH 的浓度则未变化;肝组织 IGF-I mRNA 丰度与对

照组相比产量明显下降,提示 INS 参与对 IGF-I 表达的调节。进一步用肝细胞原代培养方法表明,INS 自身对稳态肝细胞 IGF-I mRNA 表达无任何影响,INS 仅仅是提高 GH 的刺激效应[Duan 等 1992]。因此,INS 的作用是在 GH 刺激 IGF-I 基因表达过程中起着协同效应(synergism)。

哺乳动物肝组织和非肝组织的 IGF-I mRNA 水平都是 GH 依赖性的,而鲑鳟鱼类 IGF-I mRNA 对 GH 的反应却局限于肝组织内,大多数非肝组织都不受外源 GH 的影响。INS 对 IGF-I 表达的刺激效应也表现出同样的特征。Duan 等[1993]对四种 IGF-I mRNA 的组织特异性表达进行研究,结果发现 sEa1 和 sEa2 主要是在肝组织表达,在绝大多数非肝组织不存在或几乎检测不到。sEa4 则在肝组织和非肝组织都能检测到。另外,在卵巢内发现了 sEa2 存在。因此 Duan 等[1994]认为 GH 仅仅对肝组织 IGF-I 表达起作用,部分原因可能就是由于只有 sEa1 和 sEa3 才对 GH 起反应,而 sEa4 对 GH 不起反应。

除了 GH 和 INS 之外,甲状腺激素对 IGF-I 的表达也起一定的刺激效应。Duan 等[1992]研究了原代培养的银大马哈鱼肝细胞,发现相对较低浓度的甲状腺素(T3)能增加 IGF-I mRNA 的水平,然而体外培养并没有发现哺乳动物所具有的 T3 和 GH 的协同效应。

2.2 营养调节

和哺乳动物以及鸟类一样[Clemmons 和 Underwood 1991, Morishita 等 1993],营养状况也影响着鱼类 IGF-I 基因的表达。由于鱼类能忍受长时间的饥饿,这为研究鱼类营养和代谢对 IGF-I 表达的调节提供了一个很有趣的模型。Duan 和 Hirano[1992]报道日本鳟禁食两星期会导致血浆 GH 水平显著提高和肝组织 IGF-I mRNA 水平显著下降,对银大马哈鱼的研究也显示了同样的结果[McCormick 等 1992, Niu 等 1993, Duan 和 Plisetskaya 1993]。那么怎样解释禁食期间 GH 浓度和肝组织 IGF-I mRNA 水平的不一致呢? Gray 等[1992]对银大马哈鱼的研究表明:长时间饥饿会导致肝组织 GH 受体数量的下降,从而在某种程度上阻断了 GH 的效应,以致使肝组织 IGF-I mRNA 的丰度下降。对于饥饿或低蛋白食物造成血浆 GH 升高的机理至今还不清楚,可能是由于饥饿首先引发 IGF-I 表达下降,使得血浆 IGF-I 水平下降,由于负反馈减弱而使血浆 GH 浓度升高。Perez-Sanchez 等[1992]证实虹鳟确实存在 IGF-I 对 GH 的负反馈效应,但是由于饥饿鱼和喂食鱼垂体内的 GH 含量并不存在着显著差异,故推测饥饿所引发的血浆 GH 升高可能与血浆清除率下降有关。在饥饿后的再投喂过程中,血浆中 GH 浓度和肝组织 IGF-I mRNA 水平都将逐渐恢复到原有水平。

和 GH 的作用一样,营养状态对非肝组织 IGF-I mRNA 的表达也没有影响。Duan 和 Plisetskaya[1993]对银大马哈鱼四种形式的转录产物进行了测定,结果显示饥饿能显著降低肝组织 sEa1 和 sEa3 的转录而重新喂食则使 sEa1 和 sEa3 的产量恢复;饥饿对分布广泛的 sEa4 没有影响。

2.3 发育调节和季节变化

Lund 等[1986]对大鼠胚胎期和成年组织 IGF-I 和 IGF-II 的表达进行了比较分析,发现大鼠在胚胎期就已合成 IGF-I。Kikuchi 等[1991]在鸡胚胎期血清中检测到一个 30~35ng/mL 的 IGF-I 值,在孵化前降低至 10ng/mL,出身后又上升到 35~40ng/mL。上述实验提示 IGF-I 不仅在出生后的生长发育过程中起重要作用,对胎儿的发育也起着一定的作用。Duguay 等[1992]在银大马哈鱼胚胎中检测到 IGF-I mRNA 转录产物,提示 IGF-I 也参与鱼类胚胎发育。Duan 对不同年龄的银大马哈鱼进行研究,发现随着年龄的增长,肝组织 IGF-I mRNA 水平不断下降,而非肝组织在不同的发育阶段则没有显著差别[1994]。然而,Chen 等[1994]则

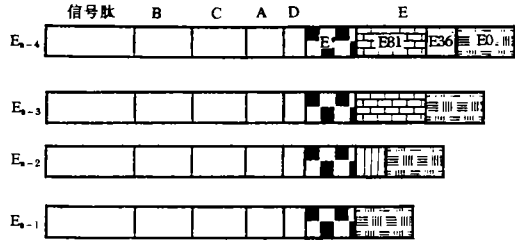


图 2 鲑鳟鱼类的四种 IGF-I mRNA
Fig. 2 Four types of IGF-I mRNA found in salmonids

在虹鳟鱼发现成鱼肝组织 IGF-I mRNA 的表达水平显著高于幼鱼。总的来说对鱼类 IGF-I 表达发育调节的研究还很有限,尤其是对胚胎期 IGF-I 发生的特征还未作过研究。

Duan 和 Dickhoff 近来对银大马哈鱼组织 IGF-I mRNA 表达的年周期变化进行研究,发现肝组织 IGF-I mRNA 在春季出现一个峰值,以后逐渐下降,到秋季降至最低,随后 IGF-I mRNA 水平逐渐升高至中等水平并维持到第二年的三月。四月份肝组织 IGF-I mRNA 表达再次出现峰值。鲑科鱼类在幼年期春季需经历一个变态(transformation 或 smoltification)过程,从适应淡水生活的幼鲑(parr)转变为能在海水中生活的鲑鱼(smolt)[1994]。Lindahl 等[1985]观察到变态期间血浆 IGF-I mRNA 的增加。Duguay 等[1994]发现在淡水中处于变态期的银大马哈鱼的肝脏和鳃中 IGF-I mRNA 水平增高,而在肌肉,脑和卵巢中却没有变化,IGF-I 表达的变化与变态期间血浆 GH 和甲状腺激素显著升高有关。

3 IGF-I 的生理效应和作用模式

3.1 生理功能

现已证明哺乳动物 IGF-I 是介导 GH 促生长效应的主要因子。例如,给大鼠注射外源 IGF-I 能使鼠生长增快[Russell 和 Spencer 1985, Skottner 等 1987]。IGF-I 在哺乳类生殖系统生长发育中的作用已有比较详细的报道。IGF-I 能提高睾丸间质细胞类固醇激素的合成[Lin 等 1986]; IGF-I 能加强卵泡刺激素(FSH)对卵巢颗粒细胞分化,雌激素(estrogen)合成的作用以及诱导黄体生成素(LH)受体和孕酮(Progesterone)的合成[Adashi 等 1985]; IGF-I 还介导 GH 在乳腺发育中的作用[Ruan 等 1995]。另外,对大鼠的研究表明, GH 能刺激肾集合管 IGF-I 蛋白的产生,如果切除成年大鼠一侧的肾脏可以引发另一侧肾 IGF-I 量的增高[Hammerman 1989]。注射 IGF-I 能提高肾的相对重量[Martin 等 1991],增加肾小球滤过率和肾血流量[Guler 等 1989a],提示 IGF-I 对哺乳动物具有调节肾功能的作用。

近几年研究表明,鱼类 IGF-I 是 GH 促进生长和适应海水环境作用中的内分泌介质。McCormick 等[1991]发现猪 IGF-I 能提高银大马哈鱼的生长率和软骨对硫的吸收率。然而 Skyrud 等[1989]认为 IGF-I 并不能促进溪红点鲑的增长,这一现象可能与 IGF 结合蛋白(IGFBP)有关。因为游离 IGF-I 半衰期很短,只有 6~10 分钟,因此在血浆中很快被清除,只有与 IGFBP 结合才能降低其血浆清除率,发挥其慢性的促生长效应。IGF-I 对渗透压的调节功能已有过详细的研究。McCormick 等[1991]发现重组牛 IGF-I 能显著降低虹鳟血浆渗透压和 Na^+ 浓度,但并不能刺激鳃 Na^+/K^+ ATPase 的活性,因此推测可能皮质醇(cortisol)和 IGF-I 一起介导 GH 的低渗调节作用。Madsen 和 Bern[1993]对银大马哈鱼的研究表明 IGF-I 也能刺激 Na^+/K^+ ATPase 的活性,但 Na^+/K^+ ATPase 对 IGF-I 的敏感性呈现年周期变化。Sakamoto 和 Hirano[1993]证明当把虹鳟从淡水转移到 80%海水中时,鳃、体肾中的 IGF-I mRNA 水平显著提高。Sakamoto 和 Hirano 认为 GH 可能通过局部产生的 IGF-I 刺激氯细胞分化,然后由系统 IGF-I 作用于分化的氯细胞,完成渗透压调节功能。这一观点类似于双效应器理论(dual effector hypothesis)。近来, Kagawa 等[1995]利用免疫化学技术对红鲷卵巢颗粒细胞的研究认为, IGF-I 参与颗粒细胞的分裂和雌激素的合成, IGF-I 可能也参与卵细胞的最后成熟。

3.2 作用模式

原始的生长介质假说认为,由垂体分泌的 GH 刺激肝脏合成和释放 IGF-I。IGF-I 再进一步作用于靶组织而发挥其促进机体生长的效应[Salmon 和 Daughaday 1957]。后来发现肝以外的组织也能产生 IGF-I。D'Ercole 等[1984]报道,大鼠经 GH 处理后,肝外组织中的 IGF-I 浓度在血清 IGF-I 升高以前就已升高,这一发现使人们认识到 IGF-I 可能还以自分泌或旁分泌的方式作用于局部组织细胞,局部组织产生的 IGF-I 在调节生长中相当重要。Kerr 等[1990]认为局部产生的 IGF-I 已足够维持动物的正常生长。学者们对一些组织中 IGF-I 自分泌或旁分泌的详细机制进行了探索。Lin 等[1988]认为在精巢中存在一个受促性腺激素(GTH)调节的由 IGF-I 中介的旁分泌环,在卵巢, Eden 等[1988]认为非优势滤泡(cohort follicle)中的 IGF-I

是由血液循环系统提供,而优势滤泡(dominant follicle)中的 IGF-I 则是通过自分泌或旁分泌方式由颗粒细胞产生,颗粒细胞以自分泌形式对颗粒细胞本身发生作用或以旁分泌形式作用于膜间质细胞,促使这两种细胞能产生更多的雄性激素(androgen),以满足颗粒细胞益已提高的芳香化能力的需要[Holly 和 Wass 1989]。Devol 等[1990]对大鼠脚部肌肉的研究表明:在 GH 缺乏的情况下,增加工作负荷能诱导肌肉中 IGF-I mRNA 水平增加,促进肌肉增长。提示在肌肉内因增加工作负荷而诱导产生了一种局部因子,这种局部因子对 IGF-I 具有较强的刺激效应,因此 Devol 等认为肌肉中 IGF-I 基因表达至少受到两种机制的调节,一是受到系统 GH 或其他激素的调节,另外还受到未知的局部因子的调节。ACTH(而不是 GH)能刺激体外培养的肾上腺皮质细胞产生 IGF-I[Penhoat 等 1988]。FSH 能诱导体外培养的 Sertoli 细胞产生 IGF-I[Smith 等 1987]。在成骨细胞中前列腺素 E_2 (PGE_2)是一种强烈的促进 IGF-I 基因转录的调节因子[Pash 等 1995]。Straus 和 Burke [1995]对 C6 大鼠神经胶质瘤细胞 IGF-I 基因的表达进行了研究,发现葡萄糖以及糖酵解产物乳酸都能显著提高 IGF-I mRNA 的产量。在大鼠子宫,雌激素能诱导 IGF-I 表达[Murphy 和 Ghahary 1990]。Hovis 等[1993]研究了 Ca^{++} 和 IGF-I 基因表达之间的关系,发现由 A23187 或毒胡萝卜素(thapsigargin)诱导产生的细胞内 Ca^{++} 升高能以时间和剂量依存的方式减少在体外培养的大鼠成纤维细胞 IGF-I mRNA 的表达。由于许多蛋白质或肽类都能引起细胞内 Ca^{++} 浓度的变化,因此 Hovis 等推测 Ca^{++} 对 IGF-I 的产生和分泌起着重要的调节作用。

从数量有限的文献也可以看出,鱼类的 IGF-I 主要由肝脏分泌,并作为系统 IGF-I 的来源。其他组织也能产生 IGF-I。IGF-I 既有内分泌效应,又具有自分泌或旁分泌效应。前文曾提及 GH 和营养状况对一些肝外组织 IGF-I 基因的表达可能没有调节作用,因此可能某些未知的局部因子在非肝组织 IGF-I 基因表达的调节中起着重要作用。

4 IGF-I 结合蛋白和 IGF-I 受体

血液中的 IGF-I 绝大部分都与 IGF-I 结合蛋白(IGFBP)结合。一些动物几乎测不到任何游离的 IGF-I [Evock 等 1990]。IGFBPs 既可延长 IGF-I 的半衰期,也能协助 IGFs 识别其靶组织,同时由于游离 IGF-I 的减少可防止 IGF-I 的胰岛素样作用,保护组织细胞免受 IGF-I 持续的促分裂作用。至今在哺乳动物中已发现六种 IGFBPs,分别命名为 IGFBP-1~6。IGFBPs 由 200~300 个氨基酸组成。从 IGFBPs 的一级结构可以看出,它们是相关蛋白家族的不同成员。人的 IGFBP-1 由 234 个氨基酸组成,分子量约 25.3kd,它的表达受到 INS 的抑制。人的 IGFBP-2 由 289 个氨基酸组成,分子量约 31325Da。哺乳动物 IGFBP-2 与 GH 状态成负相关,但只有在动物摄入正常量热量的情况下 GH 才抑制 IGFBP-2[Clemmons 和 Underwood 1991]。IGFBP-1 和 IGFBP-2 都有一个 RGD 序列,这个序列在 IGFBP 附着细胞的过程中起着重要的作用。这两种结合蛋白不仅存在于血液中,也广泛存在于各种组织,且其分布具有组织特异性。IGFBP-3 是唯一一种受 GH 正调节的结合蛋白。IGFBP-3 作为一个酸稳定亚基在血浆中与 IGF-I 和另一个酸不稳定亚基结合成 150kd 的 IGFBP 复合物(complex)。在猪血浆中,IGFBP-3 以三元复合物的形式运载 70%~80% 的 IGF-I [Evock 等 1990]。在哺乳动物中还发现 IGFBP-4, IGFBP-5 和 IGFBP-6。

至今为止,只有 Anderson 等[1992]和 Kelly 等[1992]报道过鱼类存在 IGFBP。Anderson 等用放射免疫测定法和放射受体证实岩鲈存在 IGFBP。Kelley 等对四种鱼(银大马哈鱼、非鲫、横纹鱼鲈和长颌姬鲈虎鱼)的 IGFBPs 进行过研究。Kelley 等运用 Western 杂交技术证明在这些鱼中至少存在三种 IGFBPs:一种较大的结合蛋白,40~50kd;两种较小的结合蛋白,分别为 31kd 和 29kd。Kelley 等认为在银大马哈鱼和长颌姬鲈虎鱼中发现的 40~50kd 的蛋白质可能就相当于哺乳类中受 GH 调节的 IGFBP-3。而且有迹象表明:在非鲫血浆可能存在与 IGF-I 结合的复合物。Kelley 等建立长颌姬鲈虎鱼糖尿病模型并以 INS 治疗,观察两种 IGFBP 水平的变化,发现这两种 IGFBP 受 INS 的调节。这一特点与哺乳类的 IGFBP-1 和 IGFBP-2 一致。但这两种小分子量的结合蛋白也受到 GH 的调节,GH 对它们的调节与 INS 状态有关。当胰岛 B 细胞正常时,GH 呈正调节;反之,呈负调节。GH 对这两种 IGFBP 的调节可能是间接地通过某种代谢效应而实现的。以上结果显示这两种结合蛋白与哺乳类 IGFBP-1 和 IGFBP-2 有相似的行为模式。近年来有些学者给鱼注射外源 IGF-

I,却引发了低血糖症甚至抑制鱼体的生长[Skjruv等1989,McCormick等1991]。同鱼类和哺乳类一样[Guler等1989b],仅仅补充外源IGF-I而不提供充足的IGFBP,IGF-I便会很快被清除,因而只会造成胰岛素样的副效应(side effects)。关于IGFBP在机体内是刺激还是抑制IGF-I的效应、IGFBP是否只有一个主要的生物学作用,这些问题一直受到学术界关注并引起极大的争论。Cohick和Clemmons[1993]认为,在一些实验中观察到的IGFBP对IGF-I活性影响的矛盾结果可能与IGFBP的存在状态有关。结合于细胞膜上的IGFBP对IGF-I活性的刺激作用是由于IGFBP与膜结合会使其对IGF-I的亲和力下降,从而有更多的IGF-I能与IGF-I受体结合而发挥IGF-I的生物活性;在游离状态下的IGFBP,由于其与IGF-I的亲合性较高,抑制IGF-I与IGF-I受体的结合。近来大量证据支持IGFBP的功能是抑制了IGF-I的部分生物学功能的观点[Etherton1993]。Holly和Wass[1989]曾提出,IGF-I的调节存在两个阶段:第一个阶段是快速反应期,通过IGFBP的变化来调节IGF-I活性;第二个阶段是缓慢反应期,通过逐渐改变IGF-I的产量来调节IGF-I的活性。由于存在多种IGFBP,各种IGFBP又分别受多种不同因素的影响,以及小分子量IGFBPs分布广泛且具有组织特异性分布,因此,IGFBPs在调节IGF-I功能方面不仅相当重要而且还相当复杂。

IGFs通过与IGF-I受体(亦称Type I IGF受体)结合在细胞水平发挥其大多数的生物效应。IGF-I也能与IGF-II受体(Type II IGF受体)和INS受体结合。IGF-I受体对IGF-I的亲和力(affinity, kd)约为1nM,而对IGF-II和胰岛素的亲和力则分别为2~10nM和100~500nM。IGF-I受体是由2个 α 、2个 β 亚基组成的跨膜糖蛋白。在细胞质部分的 β 亚基中包含有酪氨酸蛋白激酶区域,其结构与INS受体相似,尽管这两种受体都能介导IGF-I短期的代谢效应和其长期的促分裂效应,但是含有IGF-I细胞内区域的受体在刺激DNA合成中更有效。因此,这两种受体在信息传导中既有相似之处,又有不同之处[Cohick和Clemmons1993]。IGF-I受体本身的酪氨酸激酶活性可能通过对细胞内的物质磷酸化而发挥IGF-I的生物效应。IGF-II受体也称非阳离子依赖性甘露糖-6-磷酸(M6P)受体,由一个多肽链组成,膜外区域包含有两个独立的结合位点,分别与IGF-II受体和M6P结合。IGF-II的生物效应(代谢效应和促分裂效应)主要是通过IGF-I受体和INS受体实现的[Bondy等1990]。IGF-II受体的功能还有待阐明,一些证据表明:G蛋白可能参与IGF-II受体的跨膜信息传导[Nishimoto等1989]。关于鱼类IGF-I受体生化特性和生理调节的研究尚未见任何报道。

5 结语

近来对IGF-I系统的各个层次,包括IGF-I基因及其表达的调节、IGF-I蛋白质的结构、IGFBP和IGFs受体等研究都取得了一定的进展。然而至今为止,这些领域的研究报道似乎更着重于描述,对IGF-I的作用和调节的分子机理研究还不够。现已知道,哺乳动物和鱼类IGF-I都具有自分泌或旁分泌功能,但是局部产生的IGF-I和血液中的IGF-I在IGF-I生物效应中的相对重要性尚未被阐明。近几年来,对鱼类IGF-I的研究已开始兴起,研究对象主要是一些鲑鳟鱼类。今后,对鱼IGF-I的研究似乎应在以下几个方面展开:(1)不同生活习性鱼种之间IGF-I生理功能和生化特征的差异;(2)肝以外组织IGF-I基因表达的调节。在哺乳动物的内分泌腺和其他许多组织,IGF-I似乎受到局部营养激素的正调节或其他局部因子的调节。在鱼类,由于一些非肝组织IGF-I可能不受GH和INS的调节,对肝以外组织IGF-I表达调节的研究具有更重要的意义。(3)IGF-I的生理作用。现在有关鱼类IGF-I生理作用的报道还很少,特别是GH-IGF-I轴以外的生理作用。另外,对IGF-I在生殖细胞发育和成熟过程中作用的研究也具有重要意义。(4)鱼类IGFBP和IGFs受体。IGFBP和IGFs受体数量的变化直接影响IGF-I的活性。因此,研究IGFBP和IGFs受体的种类、分布和生理生化特性对了解IGF-I调节的机制有着重要意义。(5)转基因鱼的研究。近年来曾对哺乳动物建立转IGF-I基因动物模型,但转IGF-I基因动物对生长的刺激作用并不令人满意。现在,尚未有转IGF-I基因鱼模型的报道。因此,怎样建立转IGF-I基因鱼,提高鱼体生长率,探讨转IGF-I基因鱼在水产养殖业中应用的可行性,都将是以后鱼类IGF-I领域研究的课题。

本文获中山大学基础性研究前沿项目资助。

参 考 文 献

- Adashi E Y, et al. 1985. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocrinol Rev*, 6:400 ~ 420.
- Anderson A, et al. 1992. Immunoreactive and receptor active insulin-like growth factor - I (IGF - I) and IGF-binding protein in blood plasma from the fresh water fish, *Macropodus chinensis* (golden perch). *J Endocrinol*, 136:191 ~ 198.
- Bondy C A, et al. 1990. Cellular pattern of insulin-like growth factor - I (IGF - I) and type I IGF receptor gene expression in early organogenesis; comparison with IGF - II gene expression. *Mol Endocrinol*, 4:1386 ~ 1398.
- Cao Q P, et al. 1989. Nucleotide sequence and growth hormone - regulated expression of salmon insulin-like growth factor I mRNA. *Mol Endocrinol*, 3:2005 ~ 2010.
- Chen T T, et al. 1994. Structure and evolution of fish growth hormone and insulin - like growth factor genes. In: Davey K G, Peter R E, Tobe S S, ed. *Perspectives in comparative endocrinology*. Ottawa: National Research Council of Canada, 352 ~ 364.
- Clemmons D R, Underwood L E. 1991. Nutritional regulation of IGF - I and IGF binding proteins. *Annu Rev Nutr*, 11:393 ~ 412.
- Cohick W S, Clemmons D R. 1993. The insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol*, 55:131 ~ 153.
- Daughaday W H, Rotwein P. 1989. Insulin-like growth factor - I and - II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structure, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev*, 10:68 ~ 91.
- D'Ercole A J, et al. 1984. Tissue concentrations of somatomedin - C; further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81:935 ~ 939.
- Devol D L, et al. 1990. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work - induced skeletal muscle growth. *Am J Physiol*, 259:E89 ~ E95.
- Duan C, Hirano T. 1992. Effects of insulin-like growth factor I and insulin on the in vitro uptake of sulfate by eel branchial cartilage: evidence for the presence of independent hepatic and pancreatic sulfation factors. *J Endocrinol*, 133 ~ 219.
- Duan C, Hirano T. 1992. Hormonal regulation of insulin - like growth factor I (IGF - I) mRNA expression in coho salmon. *Am Zool*, 32 ~ 16A.
- Duan C, et al. 1993. Insulin-like growth factor I (IGF - I) mRNA expression in coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*: tissue distribution and effects of growth hormone/prolactin family peptides. *Fish Physiol Biochem*, 11:371 ~ 379.
- Duan C, Plisetskaya E M. 1993. Nutritional regulation of insulin-like growth factor I mRNA expression in salmon tissues. *J Endocrinol*, 139:243 ~ 252.
- Duan C, et al. 1994. Tissue specific expression of insulin-like growth factor - I messenger ribonucleic acids in salmonids: developmental, hormonal, and nutritional regulation. In: Davey K G, Tobe S S, Peter R E, ed. *Perspective in comparative endocrinology*. National Research Council of Canada. 365 ~ 372.
- Duguay S J, et al. 1992. Nucleotide sequence and tissue distribution of three insulin-like growth factor I prohormones in salmon. *Mol Endocrinol*, 3:2005 ~ 2010.
- Duguay S J, et al. 1994. Differential expression and hormonal regulation of alternatively spliced IGF - I mRNA transcripts in salmon. *J Mol Endocrinol*, 12:25 ~ 37.
- Eden J A, et al. 1988. Does serum insulin - like growth factor I (IGF - I) have an endocrine role in the control of follicular function? *J Endocrinol*, 119(Suppl). Abstract No. 163.
- Etherton T D, 1993. Insulin - like growth factors; role in growth and development. *The endocrinology of growth, development and metabolism in vertebrates*, by Academic Press.
- Evock C M, et al. 1990. Effect of GH status on IGF - I and IGF - II concentrations and serum IGF - binding profiles in pigs. *J Anim Sci*, 68:1953 ~ 1964.
- Funkenstein B, et al. 1989. Growth hormone increases plasma levels of insulin - like growth factor I (IGF - I) in a teleost the gilthead seabream (*Sparus aurata*). *J. Endocrinol*, 120:R19 ~ 21.
- Gray E S, et al. 1992. Regulation of hepatic growth hormone receptors in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Gen Comp Endocrinol*, 88:243 ~ 252.

- Guler H P, et al. 1989a. Insulin-like growth factor-I increases glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. *Acta Endocrinol. Copenhagen*, 121: 119 ~ 122.
- Guler H P, et al. 1989b. Growth promotion using recombinant insulin-like growth factor-I. In: Heap R B, Prosser C G, Lamming G E, ed. *Biotechnology in growth regulation*. Butterworth Stoneham UK, pp 119 ~ 122.
- Hammerman M R. 1989. The growth hormone -- insulin-like growth factor axis in kidney. *Am J Physiol*, 257: F503 ~ 514.
- Holly J M P, Wass J A H. 1989. Insulin-like growth factors, autocrine, paracrine or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments. *J Endocrinol*, 122: 611 ~ 618.
- Hovis J G, et al. 1993. Intracellular calcium regulates insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid levels. *Endocrinology*, 132: 1931 ~ 1938.
- Jones J R, Clemmons D R. 1995. Insulin-like growth factors and their binding proteins; biological actions. *Endocr Rev*, 16: 3 ~ 34.
- Kagawa H, et al. 1995. Immunocytochemical localization of IGF-I in the ovary of the red seabream, *Pagrus major*. *Gen Comp Endocrinol*, 99: 307 ~ 315.
- Kelley K M, et al. 1992. Identification of insulin-like growth factor-binding proteins in the circulation of four teleost fish species. *J Exp Zool*, 263: 220 ~ 224.
- Kerr D E, et al. 1990. Effects of passive immunization of growing guinea-pigs with an insulin-like growth factor-I monoclonal antibody. *J Endocrinol*, 124: 403 ~ 415.
- Kikuchi K, et al. 1991. Expression of insulin-like growth factor-I during chicken development. *Endocrinology*, 128: 1323 ~ 1328.
- Liang Y H, et al. 1996. Insulin-like growth factor I Ea-2 is the predominantly expressed form of IGF in common carp (*Cyprinus carpio*). *Mol Mar Biol Biotech*, 5(2): 145 ~ 152.
- Lin T, et al. 1986. Characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors of purified leydig cells and their role in steroidogenesis in primary cultures; a comparative study. *Endocrinology*, 119: 1641 ~ 1647.
- Lin T, et al. 1988. Hormonal regulation of type I insulin-like growth factor receptors of Leydig cells in hypophysectomized rats. *Endocrinology*, 123: 134 ~ 139.
- Lindahl K I, et al. 1985. The presence of somatomedin in the Baltic salmon, *Salmo salar*, with special reference to smoltification. *Aquaculture*, 45: 177 ~ 183.
- Lund P K, et al. 1986. Somatomedin-C/insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor II mRNA in rat fetal and adult tissues. *J Biol Chem*, 261: 14539 ~ 14544.
- Madsen S S, Bern H A. 1993. In vitro effects of insulin-like growth factor-I on gill Na^+K^+ -ATPase in coho salmon, *Oncorhynchus mykiss*. *J Endocrinol*, 138: 23 ~ 30.
- Martin A A, et al. 1991. IGF-I and its variant des(1-3) IGF-I enhances growth in rats with reduced renal mass. *Am J Physiol*, 261: F626 ~ 633.
- McCormick S D, et al. 1991. Osmoregulatory actions of insulin-like growth factor-I in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Endocrinol*, 130: 87 ~ 92.
- McCormick S D, et al. 1992. Stimulation of coho salmon growth by insulin-like growth factor I. *Gen Comp Endocrinol*, 86: 398 ~ 406.
- Morishita D, et al. 1993. Effects of fasting on serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels and IGF-I binding activity in cockerels. *J Endocrinol*, 139: 363 ~ 370.
- Murphy L J, Ghahary A. 1990. Uterine insulin-like growth factor-I: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocrinol Rev*, 11: 443 ~ 453.
- Nishimoto I, et al. 1989. Possible direct linkage of insulin-like growth factor III receptor with guanine nucleotide binding proteins. *J Biol Chem*, 264: 14029 ~ 14038.
- Niu P D, et al. 1993. Development of a protein binding assay for teleost insulin-like growth factor (IGF)-like peptide; relationships between growth hormone (GH) and IGF-like in the blood of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish Physiol. Biochem*, 11: 381 ~ 391.
- Pash J M, et al. 1995. Regulations of insulin-like growth factor-I transcription by prostaglandin in E_2 in Osteoblast. *Endocrinology*, 136: 33 ~ 38.
- Penhoat A, et al. 1988. Cultured bovine adrenal (BA) cells secrete IGF-I and contain receptors for the peptide which are involved in the

- maintenance of differentiated adrenal functions. Proceedings of the 70th annual meeting of the endocrine society. New Orleans USA Abstract, No 514.
- Perez-Sanchez J, et al. 1992. Effects of human insulin-like growth factor-I on release of growth hormone by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) pituitary cells. J Exp Zool, 262:287 ~ 290.
- Plisetskaya E M, Duan C. 1992. IGF-I mRNA in the liver of coho salmon treated with streptozotocin. Am Zool, 32:16A.
- Ruan W, et al. 1995. Estradiol enhances the stimulatory effect of insulin-like growth factor I (IGF-I) on mammary development and growth hormone-induced IGF-I messenger ribonucleic acid. Endocrinology, 136:1296 ~ 1302.
- Russell S M, Spencer E M. 1985. Local injections of human or rat growth hormone or purified human somatomedin-C stimulate unilateral tibial epiphyseal growth in hypophysectomized rats. Endocrinology, 116:2563 ~ 2567.
- Sakamoto T, Hirano T. 1993. Expression of insulin-like growth factor I gene in osmoregulatory organs during seawater adaptation of the salmonid fish: possible mode of osmoregulatory action of growth hormone. Proc Natl Acad Sci USA, 90:1912 ~ 1916.
- Skottner A, et al. 1987. Recombinant human insulin-like growth factor: testing the somatomedin hypothesis in hypophysectomized rats. J Endocrinol, 112:123 ~ 132.
- Skyrud T, et al. 1989. Effect of recombinant growth hormone and insulin-like growth factor I on body growth and blood metabolites in brook trout (*Salvelinus fontinalis*). Gen Comp Endocrinol, 75:247 ~ 255.
- Salmon W D Jr, Daughaday W H. 1957. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. J Lab Clin Med, 49:325 ~ 336.
- Smith E P, et al. 1987. Partial characterization of a somatomedin-like peptide from the medium of cultured rat Sertoli cells. Endocrinology, 120:189 ~ 193.
- Straus D S, Burke E J. 1995. Glucose stimulates IGF-I gene expression in C₆ glioma cells. Endocrinology 136:365 ~ 368.
- Wallis A E, Devlin R H. 1993. Duplicate insulin-like growth factor I genes in salmon display alternative splicing pathways. Mol Endocrinol, 7:409 ~ 422.

1998 年度《水产学报》征订启事

《水产学报》是中国水产学会主办的水产科学技术的学术性刊物。主要刊载渔业资源、水产养殖和增殖、水产捕捞、水产品保鲜与综合利用、渔业水域环境保护、渔船、渔业机械与仪器以及水产基础研究等论文、调查报告、研究简报、评述与综述。并酌登学术动态和重要书刊的评介。

本刊为季刊,国内外公开发行人。每期单价 9.00 元,全年共 36 元。国内统一刊号:CN31-1283/S。邮发代号 4-297。读者可在当地邮局订阅,也可直接汇款到编辑部订。编辑部地址:上海市军工路 334 号,上海水产大学 48 号信箱。邮编 200090。

联系电话:(021)65432965 或 (021)65431090 转 232。