

胰岛素样生长因子 (IGFs) 研究概况^{*}

华益民 林浩然

(中山大学生命科学学院, 广州 510275)

摘要 综述了几十年关于 IGFs 的研究成果, 并重点介绍了 IGFs 的发现和命名的过程, IGFs 的结构和功能, IGFs 的作用机制以及 IGFs 的调节. 最后对 IGFs 的应用前景作出展望.

关键词 胰岛素样生长因子, 生长, 受体, 调节

分类号 Q 45

几十年来, 在内分泌学, 细胞学, 分子生物学等诸多领域对 IGFs 的研究热一直持久不衰. 究其原因, 笔者认为至少反应了二个事实, 一是 IGFs 在动物体内的生理作用极其重要, 二是 IGFs 的研究极其复杂. 国内一些较新的教科书对 IGFs 已有描述, 但存在不少错误和陈旧观点. 本文拟就从 IGFs 的发现到今天 IGFs 的研究现状给读者作一较全面的介绍.

1 IGFs 的发现和命名

50年代初期, Ellis 等观察到切除垂体的大鼠其肋骨对硫的吸收能力下降, 甚至丧失; 而给去垂体的大鼠注射生长激素 (GH) 后, 这种能力又立即恢复^[1]. 为了证实 GH 是否就是这种所谓的硫化活性物质, Salmon 和 Daughaday^[2]进行了一系列的实验, 结果发现, 当体外培养去垂体大鼠的软骨时, 在培养液中加入 GH 并不能刺激软骨对硫的吸收, 而只有加入正常大鼠的血清才能刺激软骨对硫的吸收. 这一发现说明 GH 并不直接作用于软骨, 而是通过刺激机体产生一种中间物质, 分泌进入血液, 再由这种中间物质直接刺激软骨对硫的吸收. 这就是最早的生长介质学说. 当时这一中间产物被称作硫化因子.

组织吸收硫的能力实际反映了组织中基质蛋白的合成能力. 随着以后对硫化因子生理功能的进一步研究, 发现硫化因子广泛作用于动物组织且具有多种生理效应, 包括刺激 DNA 的合成, 促进粘多糖和糖胺聚糖的合成, 促进蛋白质的合成等^[3]. 到了 70年代初期, 考虑到硫化因子依赖于生长激素并介导生长激素大多数效应的特性, Daughaday 等建议将硫化因子改称生长素介质 (SMs). 先后报道过的生长素介质有 SM-C 和 SM-A.

* 中山大学基础性研究前沿基金资助项目

收稿日期: 1996-10-05 华益民, 男, 30岁, 博士

在对硫化因子生物效应研究的同时人们发现在血清中存在一种非胰岛素 (Ins) 却具有 Ins 样活性的物质, NSILA (Nonsuppressible insulin-like activity). 当时曾报道过两种 NSILA: NSILA-P 和 NSILA-S. 随着生物技术的发展, 生长素介质和 NSILA 血清制品不断得以纯化. 研究人员发现, 高纯度的 NSILA 和 SM 都既能刺激血糖转化为脂肪, 又都能刺激软骨硫化. 因此认为两者是相似或相同的物质. 70 年代末, 研究人员成功地分离了两种人 NSILA 并对其一级结构进行测定, 结果显示这两种肽相互间有 70% 的氨基酸序列一致; 它们与人的胰岛素原 (Proinsulin) 都有近 50% 的同源性. 由于 NSILAs 在游离状态下能模拟 Ins 的功能以及结构上存在一定的同源性, 因此被分别称为 IGF-I 和 IGF-II. 80 年代初 SM-C 和 SM-A 也被分离, 纯化. 通过对其氨基酸序列的测定, 表明所谓的 SM-C 和 SM-A 实际上与 IGF-I 都是同一种物质. 为了避免名称上的极度混乱, Daughaway 等 (1987)^[4] 建议把生长素介质家族生长因子统一命名为胰岛素样生长因子 (IGFs), 包括 IGF-I 和 IGF-II, 现在这一命名已被学术界广泛接受和采纳.

2 IGFs 的结构和 IGFs 的结合蛋白

IGFs 是单链蛋白, 分子量约为 7 500 D, 结构与胰岛素原相似. 其一级结构包括四个区域: B-C-A-D. 其中 B, C, A 三个区域分别与胰岛素原的 B 链, C 肽 (连接肽) 和 A 链同源; 与胰岛素原不同的是羧基末端多了一个 D 区域. IGFs 广泛存在于脊椎动物中. 从低等的圆口类到高等的哺乳动物都已发现了 IGFs. 现在许多动物的 IGFs 的一级结构已被阐明. IGF-I 均含有 70 个氨基酸, 具有高度的保守性. 例如, 人, 猪, 牛的 IGF-I 一级结构完全相同; 甚至鲑鳟鱼 IGF-I 与人的 IGF-I 也有 80% 的相同序列. 哺乳动物的 IGF-II 由 67 个氨基酸组成; 鸡的 IGF-II 由 65 个氨基酸组成而最近发现的鳟鱼 IGF-II 则由 70 个氨基酸组成. IGF-II 也具有相当高的保守性. 血液中的 IGFs 绝大部分都与 IGF 结合蛋白 (IGFBP) 结合. 一些动物几乎测不到游离的 IGF-I. 至今已发现 6 种 IGFBPs, 分别命名为 IGFBP-1~6. 6 种 IGFBPs 的结构都已被阐明. 一般认为 IGFBPs 有以下四种主要功能: ① 起 IGFs 运载蛋白的作用, 并缓冲血液中 IGFs 含量; ② 延长 IGFs 的半衰期, 调节 IGFs 的代谢清除率; ③ 对特异性组织和细胞进行识别, 定位; ④ 通过调节 IGFs 和 IGF 受体的相互作用来调节 IGFs 的生物效应. 另外, 还有证据显示某些 IGFBP 还能直接影响细胞功能.

3 IGFs 的生物作用

IGFs 的生物效应可从两个方面进行阐述. 一是 IGFs 在活体内所表现出来的生理效应; 二是 IGFs 对离体培养的组织 and 细胞所显示出的作用.

3.1 IGFs 对活体的生理作用

对哺乳动物的研究显示 IGF-II 不依赖于生长激素, 主要参与胚胎期的生长发育的调节. 而 IGF-I 在动物出生后的生长发育中起着重要作用; IGF-I 可能对胎儿的生长发育也起着重要作用. 在胎儿期, IGF-I 和 IGF-II 一样也不受 GH 调节^[5].

GH 的促生长作用主要是由 IGF-I 介导的. 直接注射外源 IGF-I 能促进大鼠骨骼生

长, 体重增加. 腹腔内持续灌注低剂量重组牛 IGF-I 能刺激银大麻哈鱼的生长. 虽然注射 IGF-I 和 GH 一样都能刺激生长, 但是两者对生长的刺激作用存在着差别. 注射 GH 引起动物各器官匀称的生长, 而 IGF-I 则总是选择性地导致肾, 脾, 腺等的更显著的增长. 其原因可能和一种 IGF 结合蛋白复合物的形成有关, 这一复合物对 IGF-I 的运输和调节有重要的作用. IGF-I 和 GH 都能诱导合成 IGFBP-3, 但只有 GH 才能诱导与 IGF-I 和 IGFBP-3 形成三元复合物的酸不稳定亚基 (AIs) 的合成. IGF-I 还具有调节水盐平衡的作用. 注射 IGF-I 能增加大鼠肾小球的滤过率, 肾血流量, 刺激肾钠的运输. 切除成年大鼠的一侧肾脏可以引发另一侧肾脏 IGF-I 和 IGF-I 受体基因表达增强. 对在海水中生活的鱼类的研究表明 IGF-I 具有低渗调节作用.

3.2 IGFs 的离体效应

3.2.1 推动细胞周期进行和刺激细胞增殖 IGFs 能刺激 DNA 合成和细胞复制, 推动细胞依次经历细胞周期的各个时期. IGF-I 还能诱导 G₀ 期静止状态的细胞进入 G₁ 期. 这一功能与 PDGF 和 bFGF 相似. 现在认为 PDGF 的主要作用实际上是增加了 IGF-I 受体的表达, 而 bFGF 则可能是诱导 IGF 受体 β 链的酪氨酸磷酸化. 至今已发现 IGF-I 对好几十种细胞都具有促进细胞分裂的作用^[3].

3.2.2 对细胞死亡的抑制作用 在培养人的红细胞祖细胞时, 如果缺乏血清便会导致细胞自然凋亡而使 DNA 裂解. 这一过程能被 IGF-I 抑制. 另外, IGF-I 还能防止由放线菌酮引发的 MCF-7 乳腺癌细胞的死亡.

3.2.3 对细胞分化的促进作用 Florini 和其同事曾经证明 IGFs 是成肌细胞终末分化的强烈诱变剂. 最近这个研究小组证明 IGF-I 对成肌细胞分化的作用是由于诱导了成肌素 (myogenin) 基因的表达. 在一定的条件下成肌细胞自身也会分泌 IGF-II 而引发自身的分化 (自分泌作用). 在多种细胞都发现了 IGF-I 和 IGF-II 的促分化作用^[3].

3.2.4 IGFs 对细胞功能的影响 IGFs 能调节多种细胞激素的分泌, 例如 IGF-I 和 IGF-II 能刺激卵巢颗粒细胞和膜细胞的激素合成和分泌, 且与 FSH 和雌激素具有协同作用; IGF-I 能刺激胸腺上皮分泌胸腺肽; 用 IGF-I 处理过的肾上腺束状带细胞对 ACTH 的反应性增强; IGFs 也刺激睾丸间质细胞和甲状腺滤泡细胞的激素分泌; IGF-I 能直接抑制垂体 GH 细胞分泌生长激素. 另外, IGF-I 能增强细胞毒性 T 细胞的功能; IGF-I 和 IGF-II 通过 IGF-I 受体能加强嗜碱性细胞对 IgA 的反应而释放更多的组胺; IGF-I 能抑制浦肯野细胞在谷氨酸的刺激下引起的 ν -氨基丁酸的释放. IGF-I 对细胞趋化性具有刺激效应已有较多报道. 近几年还发现 IGF-I 的表达对免疫系统中的细胞识别起着重要作用^[3].

4 IGFs 受体和信号传导

IGFs 受体有两种, 分别称为 IGF-I 受体 (或称 I 型 IGF 受体) 和 IGF-II 受体 (或称 II 型 IGF 受体). IGF-II 受体由一个多肽链组成, 没有 IGFs 的信号传导功能, IGF-II 受体可能仅仅是一种清除型受体 (scavenger receptor), 其功能在于摄取和降解 IGF-II. IGFs 对细胞的作用绝大多数都是通过与 IGF-I 受体结合而实现的. IGF-I 受体为四聚体糖蛋白, 由 2 个位于细胞外部的由 706 个氨基酸组成的 α 亚基和 2 个由 626 个氨基酸组成的跨膜 β 亚基组成. IGF-I 受体的结构与胰岛素受体极其相似. α 亚基的半胱氨酸富集区是其配体的特异识别位点, 细胞质部分的 β 链含有一个酪氨酸激酶活性区. 一个 α 亚基和一个 β 亚基由二硫

键连接起来形成一个半受体, 两个半受体由 α 亚基上的二硫键构成一个完整的受体. IGF-I 与 IGF-I 受体结合会引发受体上位于细胞内的 β 亚基上的酪氨酸和丝氨酸残基的磷酸化. β 亚基的自身磷酸化又导致细胞内胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 的磷酸化, IRS-1 既介导胰岛素受体又介导 IGF-I 受体所激活的细胞内的生物化学反应. 现在认为 IRS-1 至少能与两种含 SH 的蛋白 (Shc) 结合. 一种是 PI-3 激酶 (磷脂酰肌醇-3 激酶) 的调节亚基 p^{85} ; 另外一种生长因子受体连接蛋白 2 (Grb2). 这两种蛋白在受体后信号的级联放大中起着关键作用. IRS-1 与 p^{85} 结合, 激活 PI-3 激酶从而启动 PIP₃ 信号传导途径; IRS-1 与 Grb2 结合则激活 G 蛋白 ras. 由于 IGF-I 受体和 Ins 受体都通过 IRS-1 传递信息, 那么 IGF-I 和 Ins 信号传导是何时开始分道扬镳的呢? 一种推想认为, 还存在着 IRS-1 外的其他底物蛋白, 能启动其他一些至今尚未被发现的信号传导途径. 信号传导的分离也有可能发生在 IRS-1 磷酸化之后, 即细胞中可能还存在其他一些能与 IRS-1 反应的 Shc. 这种含 SH 蛋白在 IGF-I 或 Ins 敏感性细胞中分化表达; 因此 IGF-I 和 Ins 在功能上的差异可能只是由于受体信号传导成分组织特异性或发育阶段特异性所造成的^[3].

一些组织和细胞能表达 IGF/Ins 杂合型受体. 这种受体由一个胰岛素半受体和一个 IGF-I 半受体组成. 杂合型受体对 IGF-I 的亲合性高于 Ins. 在某些组织杂合型受体在协调 IGF 作用时可能起着重要作用. IGF-I 在高浓度的情况下, 能通过 Ins 受体而引发胰岛素样效应.

5 IGFs 的作用模式和 IGFs 的调节

原始的生长介质假说认为, 由垂体分泌的 GH 刺激肝细胞合成和释放 IGF-I, IGF-I 再经血液运输到靶组织而发挥其促生长效应. D Ercole 等^[6]在经过 GH 处理的大鼠的多种组织观察到 IGF-I 水平的提高. 有趣的是 D Ercole 观察到的组织中 IGF-I 水平升高发生在血清 IGF-I 升高之前. D Ercole 等的发现使原始的生长介质学说发生了动摇. 现在越来越多的证据显示, 尽管 IGF-I 主要由肝组织合成, 其他组织也能合成 IGF-I; 局部合成的 IGF-I 以自分泌或旁分泌的形式作用于自身组织细胞, 在调节生长发育中起着相当重要的作用.

对多种动物的研究显示, GH 是调节 IGF-I 合成的主要激素. 给哺乳动物注射 GH 后, 可以观察到血清 IGF-I 的剂量依赖性增高. 在鱼类的研究也表明 GH 能显著促进肝组织 IGF-I mRNA 表达并有剂量反应. SL (somatolactin) 也能刺激 IGF-I 的表达.

在人类观察到胰岛素缺乏与血浆 IGF-I 下降有一定的联系^[7]; 而血清中胰岛素浓度过高也能增加 IGF-I 的浓度. 对银大马哈鱼的研究结果显示胰岛素对肝细胞 IGF-I mRNA 的表达起一定的刺激作用; 甲状腺素对 IGF-I mRNA 表达也起着一定的刺激作用.

影响 IGF-I 合成的另一个重要因素是动物的营养状态. 在饥饿状态的所有动物都观察到血浆 IGF-I 水平下降, 这一变化伴随肝组织 IGF-I mRNA 和 GH 受体 mRNA 丰度的下降. 对营养不良动物进行 GH 治疗不能恢复血清 IGF-I 水平. 食物中蛋白含量似乎是决定 IGF-I 合成的一个重要因素. 对反刍动物研究提示饲料中的粗蛋白量是决定血清 IGF-I 基础水平的主要因子^[7]; IGF-I 对食物中蛋白含量的反应可能与食物总能量也有关.

以上所述主要是指对肝组织 IGF-I 合成和血清 IGF-I 水平的调节. 就局部组织而言, 对 IGF-I 合成的调节则更加复杂. 局部组织 IGF-I 产量一方面可能受到系统营养激素 (例

GH) 的调节, 另一方面可能又受到局部营养激素或因子的调节. 例如, GH, FSH, LH 以及雌激素都能刺激颗粒细胞合成 IGF-I. 有些组织 IGF-I 的合成可能仅仅接受局部营养激素或因子的调节. 局部组织 IGF-I 的合成的调节极其复杂, 同时对它们的研究对了解 IGF-I 的功能和作用机制又是极有意义的.

6 IGFs 的应用前景

6.1 对 IGF-转基因动物的评价

许多学者建立了转基因动物模型过量表达 GH 基因和 IGF-I 基因. GH 基因动物显示出成倍的增长速率; 而 IGF-I 转基因动物的生长率则表现了轻度 (约 30%) 的增加. GH 转基因动物的超常生长主要是通过诱导合成更多的 IGF-I 实现的. Marthew 等^[8]对 GH 转基因动物和 IGF-I 转基因动物进行了比较研究, 结果发现 IGF-I 转基因动物 GH 水平由于 IGF-I 的反馈作用被抑制了 60%, 相应地引起了肝中 IGF-I mRNA 水平也有 75% 的下降. 其结果是 IGF-I 转基因动物血清 IGF-I 水平虽明显比对照组高, 却不及 GH 转基因动物^[8]. 因此目前就经济价值来看, 似乎 GH 转基因动物更具有应用前景.

6.2 临床应用

IGFs 的生物效应展示了其在医学领域广阔的应用前景. 国外已经开始把 IGF-I 应用于临床诊断. 测定血清中的 IGF-I 水平来评估患者的营养状况和生长障碍程度已是一种常规的手段. 最近资料显示, IGF-I 用于临床治疗也将为期不远. 有实验表明 IGF-I 在治疗伤害病人方面有显著的疗效. IGF-I 能促进伤口的愈合, 防止手术伤害后骨骼肌的萎缩, 对烧伤病人分解代谢具有明显的抑制作用^[7]. 糖尿病患者的血浆 IGF-I 水平都较低. 给那些胰岛素失敏的糖尿病患者皮下射适量 IGF-I 会取得较好的疗效, 不仅使血糖降低, 更重要的是能提高患者对胰岛素的敏感性. 在临床上最具诱人前景的可能是应用 IGF-I 治疗 larone 型侏儒症患者. 患者由于在 GH 受体信号传导中存在的缺陷, 表现出 GH 缺乏的症状. 实际上患者仅仅是血清中 IGF-I 水平异常低下. 研究人员发现皮下注射适量 IGF-I 能导致明显氮, 磷储留. 给青春期前的儿童患者连续皮下注射 10 个月可以观察到机体出现 3 倍的增长. 另外, IGF-I 还能降低血浆胆固醇和钾盐水平, 提高肾功能.

参 考 文 献

- 1 Ellis S, Huble J, Simpson M E. Influence of hypophysectomy and growth hormone on cartilage sulfate metabolism. Proc Soc Exp Biol Med, 1953, 84. 603~ 605
- 2 Salmon Jr W D, Daughaday W H. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage *in vitro*. J Lab Clin Med, 1957, 49 825~ 836
- 3 Jones J R, Clemmons D R. Insulin-like growth factors and their binding proteins biological actions. Endocrine Reviews, 1995, 16 3~ 34
- 4 Daughaday W H, Hall K, Salmon Jr W D. On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors (letter). J Clin Endocrinol Metab, 1987, 65 1075
- 5 Daughaday W H, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and genes structures, serum, and tissue concentrations. Endocrine Reviews, 1989, 10, 68~ 91

- 6 D'Ercole A J, Stiles A D, Underwood L E. Tissue concentrations of somatomedin-C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proceedings of the National Academy of sciences of the USA*. 1984, 81, 935~ 939
- 7 Etherton T D. Insulin-like growth factors: role in growth and development. *The Endocrinology of Growth, Development, and Metabolism in Vertebrates*. Academic Press, 1993. 197~ 217
- 8 Mathews L S, Hammer, Behringer R R. Growth enhancement of transgenic mice expressing human insulin-like growth factor I. *Endocrinology*, 1988, 123: 2827~ 2833

Progress of Studies on Insulin-Like Growth Factors

Hua Yimin^{*} *Lin Haoran*

Abstract This paper reviews the research on IGFs during the recent decades. Emphasis is laid on the finding and naming, structures and roles, the functional mechanism, and the regulation of IGFs. Lastly, the prospect for application is also discussed.

Keywords insulin-like growth factor, growth, receptor, regulation

^{*} School of Life Science, Zhongshan University, Guangzhou 510275