

文章编号: 1004-7271(2005)01-0066-06

·综述·

鱼类胰岛素样生长因子研究进展

Research progress of insulin-like growth factors of fish

张殿昌

(中国水产科学研究院南海水产研究所 广东 广州 510300)

ZHANG Dian-chang

(South China Sea Fisheries Research Institute, CAFS, Guangzhou 510300, China)

关键词 鱼类 胰岛素样生长因子 研究进展

Key words fish; insulin-like growth factor; research progress

中图分类号 S 917 文献标识码: A

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)主要包括 IGF-I 和 IGF-II 两种类型,其结构与胰岛素原(proinsulin)相似,因此与胰岛素(insulin, INS) 松弛肽(relaxin)一起被称为 INS/IGF/relaxin 家族蛋白^[1]。与哺乳动物相似,对鲑鳟鱼类的研究发现 IGF-I mRNA 在肝脏中含量最高,表明肝脏是 IGFs 主要的分泌表达场所。目前已发现有 4 种亚型的 IGF-I mRNA,由于它们都与哺乳动物的 IGF-Ia 相似,因此依据 E 区域的大小分别命名为 Ea-1, Ea-2, Ea-3 和 Ea-4^[2]。鱼类大部分肝外组织都有 IGFs 的表达,以旁分泌和自分泌的模式发挥作用。IGF-I 是细胞分裂、分化、胚胎发育和生长调控的重要调节因子,是生长激素功能的主要介导因子,能促进细胞的分裂和分化,促进蛋白质的合成,抑制蛋白质的降解,调节河海洄游性鱼类的渗透压,也是潜在的细胞凋亡抑制因子^[3,4]。IGF-II 也被称为生长调节素 A(somatomedin A),由 67 个氨基酸残基组成,在哺乳动物中,其作用不依赖于生长激素,主要参与胚胎期的生长发育的调节,而在鱼类,可能生长激素对不同鱼的 IGF-II 基因表达的作用模式不同^[5]。

1 胰岛素样生长因子的分子结构

1.1 胰岛素样生长因子的基因结构

对虹鳟和大麻哈鱼 IGF- I 基因核苷酸序列的研究表明有多种 IGF- I mRNA 转录产物的存在。现在普遍认为鲑鳟鱼类表达的 IGF- I mRNA 经选择性拼接后可形成 4 种类型的 IGF- I 转录本,依据 E 区域的大小分别命名为 Ea-1, Ea-2, Ea-3 和 Ea-4,其 E 区域分别由 35, 47, 62 和 74 个氨基酸残基组成^[6],这 4 种转录产物均含有相同的信号肽区域和 B、C、A 和 D 区域,差异仅仅是由于 E 区域的缺失或插入造成的。大麻哈鱼和斑马鱼均含有两种类型的 IGF-I 非等位基因,有 5 个外显子和 4 个内含子组成,其基因长度为 15~20 kb^[7,8]。与其它硬骨鱼类相比,斑马鱼 IGF-Ia 外显子 3 的 3' 端缺少一段长度为 81 bp(编码 27 个氨基酸残基) 的序列,与哺乳动物的 IGF-I 的 E 区域相似;Tian 和 Cher^[9]证明 Ea2, Ea3 和 Ea4 多肽均具有促有丝分裂活性,但硬骨鱼类中这 27 个氨基酸残基是否执行其它的生理功能还有待于进一步

研究。

Alex 等^[10]对大麻哈鱼 IGF-II 基因的研究表明,尽管大麻哈鱼有两个胰岛素和 IGF-I 非等位基因,但 IGF-II 基因却只有一个,没有非等位基因。大麻哈鱼 IGF-II 基因由 4 个外显子和 3 个内含子组成,从转录起始位点到 Poly(A) 位点由 7 992 个碱基对组成。与哺乳动物相比,大麻哈鱼 IGF-II 基因启动子结构更小,更简单,只有一个启动子组成,可转录形成 4 kb 的转录子,而哺乳动物 IGF-II 基因启动子结构是有几个组织和发育阶段特异性的启动子组成,这说明可能较低等的鱼类 IGF-II 基因表达调控模式比哺乳动物简单得多。

1.2 胰岛素样生长因子的分子结构

IGF-I 是由 70 个氨基酸残基组成的单链多肽,分子量约为 7.5 kD,其前肽由信号肽和 B、C、A、D、E 6 个区域构成,形成成熟肽时,信号肽和 E 区域被切除,这样 IGF-I 成熟蛋白的一级结构则包括 B、C、A 和 D 4 个区域,其中 B、C、A 3 个区域分别与胰岛素原的 B 链、C 链(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。在胰岛素种属间保守的残基在 IGF-I 中也同样保守,特别是 Cys 和 Gly 残基非常保守,预示着 IGF-I 和胰岛素的三维结构极为相似。

IGF-I 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 IGF-I,许多动物的 IGF-I 的一级结构已被阐明,均含有 70 个氨基酸残基,且具有高度的保守性,但 IGF-I 蛋白各区段的保守性有很大差异,IGF-I A 区和 B 区的保守性最高,在 B 区域一般含有 Phe^{B23}-Tyr^{B24}-Phe^{B25}残基,这是 IGF-I 受体识别序列,而 C 区和 D 区的保守性较差^[11]。

IGF-II 由 67 个氨基酸残基组成,其前肽也由 S、B、C、A、D 和 E 6 个区域组成。在哺乳类、鸟类、两栖类和鱼类中 IGF-II 分子也具有高度的保守性,已克隆的几种鱼类的 IGF-II 氨基酸序列分析比较表明,其同源性在 63% 以上^[12]。

2 胰岛素样生长因子的表达调控和生理功能

2.1 胰岛素样生长因子的表达调控

与哺乳动物相似,肝脏是幼鱼与成鱼 IGF-I 的主要分泌表达场所,胰腺、胃、小肠、大肠、肾、鳃、生殖腺、脑、心脏和眼等组织中也有 IGF-I 的表达,这些肝外组织分泌的 IGF-I 主要以旁分泌或自分泌的形式发挥作用^[13]。鲑鳟鱼类中发现有 4 种类型的 IGF-I mRNA 转录子。大麻哈鱼^[14]的心脏、脂肪、脑、肾、脾和卵巢等组织中主要表达 Ea4 型 IGF-I mRNA,并且其表达不受生长激素刺激的影响,鲷科鱼类^[15]也主要表达 Ea4 型 IGF-I mRNA,而鲤科鱼类^[16]各组织器官主要表达 Ea2 型 IGF-I mRNA,这说明在不同种的鱼中可能表达不同类型的 IGF-I mRNA,也可能同一种鱼的不同组织器官中具有不同的表达模式,深入研究揭示这种生物体同一基因产生几种不同转录产物的机理及其生物学意义将对研究基因的表达调控具有重要意义。

IGF-I 的表达主要受两种因子的调节:生长激素和营养。营养是调节血清和组织 IGF-I mRNA 丰度的主要影响因子之一,禁食或喂养能量不足都将导致血清和组织 IGF-I mRNA 丰度下降。Niu 等^[17]通过对饥饿虹鳟肝组织 IGF-I mRNA 表达水平的研究显示,营养对 IGF-I 表达的调节主要发生在翻译前水平,其中 IGF-I 基因转录速率的变化可能是主要原因。华益民和林浩然^[18]研究了饥饿对鲤肝脏 IGF-I mRNA 表达的影响,结果显示饥饿 16d 鲤血清生长激素水平明显上升,但肝脏组织 IGF-I mRNA 水平无明显变化,饥饿 32 d 肝组织 IGF-I mRNA 水平下降到不足对照组的一半,在再投喂过程中,生长激素和 IGF-I mRNA 水平逐渐恢复正常,表明营养对鲤肝组织 IGF-I mRNA 有调节作用,但肝外组织 IGF-I mRNA 表达不受营养调节。与哺乳类相似,生长激素也是鱼类 IGF-I 表达调控的主要影响因子之一。生长激素能提高鱼类 IGF-I mRNA 表达水平,但生长激素对 IGF-II 基因的转录调控可能在不同的物种中具有不同的作用模式,例如生长激素能使金头鲷肝脏 IGF-I mRNA 表达水平提高 2.2 倍,但 IGF-II mRNA 表达水平不受生长激素的影响,而虹鳟 IGF-I 和 IGF-II 表达水平都受生长激素的影响。Margaret 等^[12]研究了用不同

剂量的猪生长激素处理鲤后脑和肝脏中 IGFs 的表达情况,结果表明生长激素能提高鲤脑和肝脏组织 IGF-I 和 IGF-II mRNA 的表达水平,且具有剂量依赖效应,脑中 IGF-II mRNA 水平对生长激素反应更灵敏。

2.2 胰岛素样生长因子结合蛋白

胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor-binding proteins, IGFBPs)是一簇相似的多功能蛋白家族,在脊椎动物的生长调控中起重要作用。目前,已有 6 种类型的 IGFBPs 被鉴定和克隆,均能与 IGFRI 竞争性结合 IGFs,在生长-内分泌轴中处于中心位置^[19]。有些 IGFBPs 能增强 IGFs 的生物学活性,有些能抑制 IGFs 的生物学活性,也可能同一种 IGFBP 蛋白在不同的生理状态或细胞类型中会有不同的作用。例如 IGFBPs-1、2、3 和-5 能与细胞膜表面结合,从而降低了与 IGFs 的结合能力,有利于 IGFs 与其受体的结合^[20]。各种细胞类型均能分泌蛋白酶分解 IGFBPs,也能降低 IGFBPs 与 IGFs 的结合能力,增加局部区域 IGFs 的可利用程度。在哺乳动物,至少发现了 3 种 IGFBPs 能与细胞表面的受体结合从而改变细胞功能,因此 IGFBPs 除了能调控 IGFs 之外,其本身也具有“激素”的功能,受到多种生理因子的调控,可能 IGFBPs 是一种多功能蛋白,是内分泌生长调控的综合调控因子。

根据估测的分子量,已有多种鱼类的 IGFBPs 被报道^[21-22]。在鱼类血清中至少存在 3 种类型的 IGFBPs,包括一种分子量在 40~50 kD IGFBP 和两种分子量 \leq 31 kD IGFBP。40~50 kD 的鱼类 IGFBP 与哺乳动物的 IGFBP-3 相似,生长激素能增加血清 IGFBP-3 水平,增加其生长速率,如当虾虎鱼血清中 40~50 kD IGFBP 降低时,其生长和软骨³⁵S-PG 的合成均被抑制。禁食也会引起鱼类血清 40~50 kD IGFBP 水平降低,抑制其生长。分子量 \leq 31 kD 的鱼类 IGFBPs 与哺乳动物的 IGFBP-1 或-2 相类似,能促进分解代谢,降低其生长速率。禁食能增加鱼类血清 \leq 31 kD 蛋白水平^[23]。近年来,Duan 等^[2]从斑马鱼中克隆出 IGFBP-2 基因,其结构和分子量均与哺乳动物相似,具有较高的保守性,延长禁食后也会其表达也会上调。

2.3 胰岛素样生长因子受体

哺乳动物 IGFs 受体有两种类型:IGFR1 和 IGFR2(甘露糖-6-磷酸受体,Man-6-P-receptor)。IGFR1 是由两个 α 亚基和两个 β 亚基通过二硫键连接形成 $\alpha\beta$ - $\alpha\beta$ 的结构, α 亚基上有特异的配体识别位点, β 亚基上有酪氨酸激酶活性,配体结合后激活 β 亚基上的酪氨酸激酶,使受体自身磷酸化,然后将信号一步步向下传导;IGFR1 能与 IGF-I、IGF-II 和胰岛素结合,主要介导 IGF-I 的生物功能。IGFR2 是一条单链多肽,细胞质部分有一条尾巴,没有酪氨酸激酶活性;IGFR2 对 IGF-II 的亲合力比对 IGF-I 大的多,一般认为 IGFR2 没有 IGFs 信号传导功能,其功能是转运溶酶体酶,清除血清中过剩的 IGF-II^[24]。近来,Mendez 等^[25]研究了鱼类早期发育过程中 IGF-II 的受体,结构分析表明鱼类存在与哺乳动物相似的 IGFR2 受体;Drakenberg 等^[26]和 Gutierrez 等^[27]也报道了鱼类 IGF 受体的存在,竞争性结合与亲和标记分析表明此受体属于 IGFR1 型。鱼类骨骼肌、心脏和脑等多种组织中都有 IGFR1 的表达,鲤产卵前卵巢中 IGFR1 表达水平明显升高,说明可能 IGF-I 对鱼类生殖调控起重要作用。目前已有几种鱼类 IGFR1 cDNA 被克隆,如虹鳟、大麻哈鱼、大菱鲆和斑马鱼等,序列比较结果表明鱼类 IGFR1 催化和信号传导区域序列与哺乳动物非常相似。大菱鲆各个发育阶段和所有组织均有 IGFR1 的表达,但幼虫比成年组织表达水平更高^[28]。

2.4 胰岛素样生长因子的生理功能

与哺乳动物相似,鱼类 IGFs 在生长、发育、繁殖及免疫等方面有着广泛的生理功能。其生理功能主要包括以下几个方面:①促生长作用。IGF-I 主要是介导生长激素的促生长作用,腹腔注射重组牛 IGF-I 能刺激大麻哈鱼的生长。Chen 等^[29]用重组 IGF-I 和 IGF-II 腹腔注射罗非鱼,结果以 2 μ g/g 体重 IGF-I 和 2 μ g/g 体重 IGF-II 的剂量注射 5 周后,实验组和对照组有显著差异,体重分别增加 73% 和 72%,体长分别增加 33% 和 34%,并且这种促生长作用具有剂量依赖效应。②调节渗透压。对海水鱼类的研究表明 IGF-I 具有低渗调节作用,用重组牛 IGF-I 研究其对鱼类的渗透调节作用显示,牛 IGF-I 能直接激

活鱼鳃 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$,调节渗透压 ,增强海河洄游性鱼类的适应能力 ,但高剂量的重组牛 IGF- I 能引起鱼低血糖和死亡。③对细胞激素分泌的影响。IGFs 能调节多种细胞激素的分泌 ,例如 IGF- I 对体外培养的未达性成熟的欧洲鳗脑垂体细胞 GH 释放起限制作用 ,而对促性腺激素 Gth- II 的产生和释放起刺激作用 ,用重组人 IGF- I 处理虹鳟脑垂体细胞 ,也能抑制生长激素的释放。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 ,IGF-I 能刺激胸腺上皮分泌胸腺肽。Hashizume 等^[30]的研究表明 ,在培养的牛 AP 细胞中 ,IGF- I 能促进黄体生成素的合成与分泌。此外 ,Alice 等^[31]用 IGF- I 处理 C3 细胞系也能增加 MMP-2 (金属蛋白酶-2) mRNA 的表达水平 ,IGF- I 对 MMP-2 的调控是通过增加 MMP-2 的稳定性实现的 ,而不是发生在转录水平上。④促进细胞的分裂和分化 ,抑制细胞凋亡。IGF- I 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 ,能诱导 G_0 期静止状态的细胞进入 G_1 期 ,能抑制细胞死亡 ,对细胞分化具有促进作用 ,是成肌细胞终末分化的强烈诱变剂 ,在一定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) 。在高等脊椎动物 ,IGF- I 能促进分离培养的神原细胞的增殖 ,也能诱导神经元细胞的分化和成熟 ,在不同条件下 ,IGF- I 水平与神经形成有密切关系^[32]。⑤在免疫和炎症反应中的作用。IGF- I 以旁分泌和自分泌的形式在免疫和炎症反应中也起到重要作用 ,例如 $\text{TNF-}\alpha$ 和前列腺素 E_2 等许多免疫相关因子均能诱导巨噬细胞中 IGF- I 的合成 ,并且几乎在所有的免疫细胞(如 T-细胞、B-细胞、NK-细胞等)中都有 IGF- I R 的表达 ,这也显示了 IGF- I 在免疫调控中的重要作用^[33]。

3 胰岛素样生长因子的克隆和表达

20 世纪 90 年代以来 ,在鱼类 IGFs 功能研究的基础上 ,鱼类 IGFs 基因分子克隆研究在许多实验室开展起来 ,目前有鲑(*Oncorhynchus tshawytscha*) 虹鳟(*Salmo gairdnei*) 鲤(*Cyprinus carpio*) 罗非鱼(*Oreochromis mossambicus*) 鲶(*Clarias macrocephalus*) 鲮(*Acatopagrus schlegeli*) 草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)^[34]、金鱼(goldfish) 团头鲂(*Megalobrama amblycephala*)^[35]、鲢(*Cirrhinus molitorella*)^[36]、鲈(*Squalus acanthias*) 鲟(*Lates calcarifer*) 大杜父鱼(*Cottus scorpius*) 斑马鱼(*Danio rerio*)^[37]等十几种鱼类的 IGF-I 基因被克隆。序列分析发现 ,同一科鱼类之间 ,胰岛素样生长因子基因序列具有高度的同源性。

近年来 ,随着对 IGFs 在鱼类生长、繁殖及渗透压调节等多方面的进一步深入研究 ,获得足够量的鱼类 IGFs 蛋白已相当迫切 ,但鱼类的血浆或组织中 IGFs 的含量低且大多与 IGFs 的结合蛋白结合 ,因此难以分离。基因工程技术的飞速发展大量生产重组蛋白提供了有利手段。目前已有几种鱼类的 IGF-I 基因在大肠杆菌中得到了表达 ,Brian 等^[38]利用大肠杆菌表达了鲈 IGF-I 蛋白 ,获得了毫克量级的重组 bIGF-I ,重组 bIGF-I 与人 IGF-I 一样能刺激蛋白合成 ,也能与人 IGF-I 竞争性结合鼠成肌细胞或大麻哈鱼成纤维细胞表面的 IGF 受体。Chen 等^[29]构建了 pGEX-2T-IGF-I 表达载体 ,在大肠杆菌中表达了罗非鱼 IGF-I 融合蛋白 ,活性实验表明重组 IGF-I 能刺激细胞对 [^3H] -thymidine 的吸收 ,并且这种刺激作用具有剂量依赖性。用重组 IGF-I 和 IGF-II 腹腔注射罗非鱼 ,结果以 $2 \mu\text{g/g}$ 体重 IGF-I 和 $2 \mu\text{g/g}$ 体重 IGF-II 的剂量注射 5 周后 ,实验组和对照组有显著差异 ,体重分别增加 73% 和 72% ,体长分别增加 33% 和 34%。叶星等^[39]在大肠杆菌中表达了草鱼 IGF-I ,表达量占菌体总蛋白的 20.03% ,用 MIT 法测定重组 IGF-I 对草鱼吻端成纤维细胞 PSF 和草鱼卵巢细胞 CO 具有明显的促增殖作用。华益民和林浩然^[40]也在大肠杆菌中表达了草鱼 IGF-I 融合蛋白 ,Western blot 分析显示重组草鱼 IGF-I 具有生物学活性。

4 展望

近年来 ,国内外对鱼类胰岛素样生长因子的研究主要集中在其促生长效应和渗透压调节功能上并取得了一定进展 ,但对鱼类胰岛素样生长因子的分子调控、信号传导及其在胚胎发育、生殖和免疫中的作用机理等基础生物学研究还不够深入 ,并且现在已发现哺乳动物和鱼类 IGFs 均具有旁分泌或自分泌功能 ,但局部产生的 IGFs 和血液中的 IGFs 在 IGFs 生物学效应中的相对重要性尚未阐明 ,IGFs 分子系统

水平的研究主要集中在哺乳类和鸟类等高等动物中,而对较低等的两栖类和鱼类的研究较少,因此深入开展鱼类 IGFs 的研究不但对于全面认识 IGFs 的生理功能和作用机制具有重要意义,而且对于比较生理学和系统发育学研究也具有重要的价值。

参考文献:

- [1] 赵红霞 詹勇. 胰岛素样生长因子-I 研究与应用[J]. *Animal husbandry & Veterinary Medical* , 2002 , 34(6) 36 - 37 .
- [2] Duan c , Duguay S J , Plisetakaya E M . Insulin-like growth factor I (IGF-I) mRNA expression in coho salmon , *Oncorhynchus kisutch* : tissue distribution and effects of growth hormone/prolactin family proteins[J]. *Fish Physiol Biochem* , 1993 , 11 371 - 379 .
- [3] Zee U , Catherine A Y , Degger B G , et al . Evolution of insulin-like growth factor -I(IGF-I) action : *in vitro* characterization of vertebrate IGF-I protein[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B* , 1998 , 121 : 35 - 41 .
- [4] Ayaso E , Nolan C M , Byrnes L . Zebrafish insulin-like growth factor-I : molecular cloning and developmental expression[J]. *Molecular and Cellular endocrinology* , 2002 , 191 : 137 - 148 .
- [5] 刘桂兰 蒋思文 熊远著 . 胰岛素样生长因子 2 的遗传学特征与生物学作用[J]. *遗传* 2002 24(2) 211 - 213 .
- [6] Shambloott M J , Chen T T . Age-related and tissue-specific level of five forms of insulin-like growth factor mRNA in a teleost[J]. *Mol Mar Biol Biotechnol* , 1993 , 2 : 351 - 361 .
- [7] Wallis A E , Devlin R H . Duplicated insulin-like growth factor I genes in salmon display alternative splicing pathways[J]. *Mol Endocrinol* , 1993 , 7 : 409 - 422 .
- [8] Kavsan V M , Koval A P , Grebenjuk V A , et al . Structure of the chum salmon insulin-like growth factor I gene[J]. *DNA Cell Biol* , 1993 , 12 : 729 - 737 .
- [9] Tian X C , Chen M J , Pantschenko A G , et al . Recombinant E-peptide of pro-IGF-I-have mitogenic activity[J]. *Endocrinology* , 1999 , 140 : 3387 - 3390 .
- [10] Alex P , Olga G , Elly H , et al . Complete nucleotide sequence of the chum salmon insulin-like growth factor II gene[J]. *Gene* , 2002 , 295 : 223 - 230 .
- [11] Humbel R E . Insulin-like growth factor I and II[J]. *Eur J Biochem* , 1990 , 190 : 445 - 462 .
- [12] Margaret C L , Tse , Queenie P , Vong , et al . PCR-cloning and gene expression studies in common carp (*Cyprinus carpio*) insulin-like growth factor-I[J]. *Biochimica et Biophysical Acta* , 2002 , 1575 63 - 74 .
- [13] Reinecke M , Schmid A , Ermatinger R , et al . Insulin-like growth factor I gene in the teleost *Oreochromis mossambicus* , tilapia : gene sequence , tissue expression and cellular localizator[J]. *Endocrinology* , 1997 , 138 : 3613 - 3619 .
- [14] Duguay S J , Lai-Zhang J , Steiner D F , et al . Development and tissue-regulated expression of IGF-I and IGF-II mRNAs in *Sparus aurata*[J]. *Mol Endocrinol* , 1996 , 16 : 123 - 132 .
- [15] Chen M H C , Lin G H , Gong H Y , et al . Cloning and characterization of insulin-like growth factor I cDNA from black seabream (*Acanthopagrus schlegelii*) [J]. *Zool Stud* , 1998b , 37 : 213 - 221 .
- [16] Hashimoto H , Mikawa S , Takayama E , et al . Molecular cloning and growth hormone-regulated gene expression of carp insulin-like growth factor I [J]. *Biochem Mol Biol Inter* , 1997 , 41 : 877 - 886 .
- [17] Niu P D , Perez-Sanchez J , LeBail P Y . Development of a protein binding assay for teleost insulin-like growth factor (IGF) -like : relationship between growth hormone (GH) and IGF-like in the blood of Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Fish Physiology and Biochemistry* , 1993 , 11 : 381 - 391 .
- [18] 华益民 林浩然 . 营养状况对幼年鲤鱼肝脏 IGF-I mRNA 表达的影响[J]. *动物学报* , 2001 , 47(1) : 94 - 100 .
- [19] Conover C A . Regulation and physiological role of insulin-like growth factor binding proteins[J]. *Endocrinol* , 1996 , 43 : S43 - S48 .
- [20] Schmidt K E , Desai P , Kelley K M . Cell membrane localization of a non-mammalian insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) and its regulation by IGH[J]. *Am Zool* , 2000 , 39 : 62 .
- [21] Murphy L J . Insulin-like growth factor binding proteins : functional diversity or redundancy[J]. *J Mol Endocrinol* , 1998 , 21 : 97 - 107 .
- [22] Clemons D R , Busby W , Clarke J B , et al . Modifications of insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions [J]. *Endocr* , 1998 , 45 : S1 - S8 .
- [23] Perez M , Roth J , Kelley K M . Proposed growth inhibitory role of low-MW insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) in the goby , *Gillichthys mirabilis*[J]. *Am Zool* , 2000 , 39 : 29 .
- [24] Reinecke M , Collet C . The phylogeny of the insulin-like growth factors[J]. *J Int Rev Cytol* , 1998 , 183 : 1 - 93 .
- [25] Mendez Z , Planas J V , Castillo J , et al . Identification of a type II insulin-like growth factor receptor in fish embryos[J]. *Endocrinology* , 2001 , 142(3) : 1090 - 1097 .
- [26] Drakenberg K , Sara V R , Falkmer S , et al . Identification of IGF-I receptors in primitive vertebrates[J]. *Regul Pept* , 1993 , 43 : 73 - 81 .

- [27] Gutierrez J , Parrizas M , Cameiro N , *et al.* Insulin and IGF-I receptors and tyrosine kinase activity in carp ovaries : changes with reproductive cycle[J]. *Fish Physiol Biochem* , 1993 , 11 : 247 - 254 .
- [28] Elies G , Duval H , Wolff J , *et al.* Insulin and insulin-like growth factor-I receptors in an evolved fish , the turbot : cDNA cloning and mRNA expression[J]. *Mol Cell Endocrinol* , 1999 , 158 : 173 - 185 .
- [29] Chen J Y , Chen J C , Chang C Y , *et al.* Expression of recombinant tilapia insulin-like growth factor-I and stimulation of juvenile tilapia growth by injection of recombinant IGFs polypeptides[J]. *Aquaculture* , 2000 , 181 : 347 - 360 .
- [30] Hashizume T , Kumahara A , Fujino M , *et al.* Insulin-like growth factor I enhances gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone release from bovine anterior pituitary cells[J]. *Am Rep Sci* , 2002 , 70 : 13 - 21 .
- [31] Alice Y , Robert A R , Hurta . Insulin-like growth factor-I selectively regulates the expression of matrix metalloproteinase-2 in malignant H-ras transformed cells[J]. *Molecular and Biochemistry* , 2001 , 223 : 1 - 6 .
- [32] Michelle F , Anderson , Maria A I , *et al.* Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain[J]. *Developmental Brain Research* , 2002 , 134 : 115 - 122 .
- [33] Vincent H , Heemskerck , Marc A R C , *et al.* Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth hormone (GH) in immunity and inflammation[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews* , 1999 , 10 : 5 - 14 .
- [34] 白俊杰 , 叶 星 , 李英华 , 等 . 草鱼胰岛素样生长因子-I 基因克隆及序列分析[J]. *水产学报* , 2001 , 25(1) : 1 - 4 .
- [35] 白俊杰 , 蒯海华 , 叶 星 , 等 . 团头鲂胰岛素样生长因子-I 基因克隆与分析[J]. *动物学研究* , 2001 , 22(6) : 502 - 506 .
- [36] 张殿昌 , 江世贵 , 苏天凤 , 等 . 鲮胰岛素样生长因子 I (IGF-I) cDNA 的分子克隆和序列分析[J]. *上海水产大学学报* , 2002 , 11(2) : 97 - 101 .
- [37] Chen M H , Lin G H , Gong H Y , *et al.* The characterization of prepro-insulin-like growth factor Ea-2 expression and insulin-like growth factor-I genes (devoid 81 bp) in the zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Gene* , 2001 , 268 : 67 - 75 .
- [38] Brian G , Degger N R . *In vitro* characterization and *in vivo* clearance of recombinant barramundi (*Lates calcarifer*) IGF-1 [J]. *Aquaculture* , 1999 , 177 : 153 - 160 .
- [39] 叶 星 , 白俊杰 , 简 清 , 等 . 草鱼胰岛素样生长因子-I 基因在大肠杆菌中的表达[J]. *中国生物化学与分子生物学报* , 2001 , 17 (6) : 725 - 728 .
- [40] 华益民 , 林浩然 . 草鱼 IGF-I mRNA 的克隆和在原核生物中的表达[J]. *动物学报* , 2001 , 47(3) : 274 - 279 .