

胰岛素样生长因子结合蛋白-1 基因的研究进展

赵秀华,李满雨,刘国君

(黑龙江省农业科学院 畜牧研究所,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)是 IGFBP-1 家族的重要成员,它具有很多生物学功能。现介绍了 IGFBP-1 基因的定位、基因结构、生物学功能以及 IGFBP-1 的表达、多态及遗传效应研究,进而阐述了其在生物学研究中的重要意义及研究进展。

关键词:胰岛素样生长因子结合蛋白-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-1 基因;生产性能

中图分类号:Q715

文献标识码:A

文章编号:1002-2767(2013)11-0151-03

胰岛素样生长因子(insulin like factors,IGFs)是一类多肽因子,因其化学结构与胰岛素原类似而得名。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors,IGFs)系统是胚胎和动物出生后生长的主要决定因素^[1]。然而,IGFs 的作用又受到很多因素的调节,其中胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)对其具有重要影响。胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)是 IGFBPs 家族 6 个同源蛋白之一,它是 20 世纪 80 年代发现的人体内重要的内分泌激素,由肝脏、子宫、肾脏等组织器官分泌。IGFBP-1 主要的生物学作用是运输和调节 IGF-1 与受体结合,其自身还有独立于 IGF-1 之外的生物学作用。

1 IGFBP-1 基因的定位

自从 1988 年 Lee 等^[2]第一次报道了 IGFBP-1 的全长 cDNA 以来,许多研究者对 IGFBP-1 进行了大量研究。Ehrenborg 等^[3]通过原位杂交将人 IGFBP-1 基因定位于 7 号染色体 p14-p12。Inage 等^[4]通过荧光原位杂交将猪的 IGFBP-1 基因定位于染色体 18q24-qter。Kou 等^[5]证实小鼠的 IGFBP-1 基因位于 11 号染色体近端,鸡的 IGFBP-1 基因位于 2 号染色体上。

2 IGFBP-1 基因的结构

IGFBP-1 是 IGFBPs 家族成员之一,根据半胱氨酸分布情况将 IGFBP-1 从 N 端到 C 端分成 3 个区域^[6]。人类的 1 区由前 79 个氨基酸组成,包括 N 端的 12 个半胱氨酸,79 个氨基酸中 61 个(77%)在牛、小鼠和大鼠中是保守的^[7]。N

区域直接与 IGF-1 相互作用;2 区域富含脯氨酸(Pro)、谷氨酸(Glu)和苏氨酸(Thr),形成一个可以增强蛋白水解酶敏感性的 PEST 域;2 区的作用是像铰链一样允许 IGFBP-1 自身折叠形成 IGF 结合域^[8];3 区从 145~234 氨基酸,包含 6 个半胱氨酸。IGFBP-1 另外一个特征是位于 3 区域的 Arg-Gly-Asp(RGD)序列;IGFBP-1 通过 RGD 序列与 $\alpha_5\beta_1$ 整合进而促进细胞迁移^[9]。另外,IGFBP-1 结构中丝氨酸磷酸化对 IGF 活性具有调控作用,磷酸化的 IGFBP-1 抑制 IGF 活性,反之增强 IGF 活性^[10]。

IGFBP-1 基因长度大约 5 kb,包括 4 个外显子、3 个内含子^[9]。IGFBP-1 基因启动子中有 6 个 DNA box^[7],其中位于 box 1 的 TATA 元件、box 2 的肝细胞核因子(INF-1)反应元件、box 3 和 box 5 拥有的糖皮质激素反应元件(GRE)1 和 2 以及 box 4 的胰岛素反应序列(IRS)在哺乳动物中具有较高的同源性,对 IGFBP-1 的调控具有重要作用。

3 IGFBP-1 生物学功能

IGFBP-1 是一个具有重要生物学意义的多功能蛋白。作为内分泌因子 IGFBP-1 调节血清中 IGF 的生物活性,从而调节 IGF 介导的组织代谢;作为自分泌因子,IGFBP-1 在雌性生殖系统,尤其是从排卵到胎儿顺利产出这一过程中扮演重要的角色^[9]。Gockerman 等发现 IGFBP-1 能抑制 IGF 促血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)移行的作用,但单独的 IGFBP-1 却刺激其移行。Gustafasson 等^[11]研究表明,生理浓度的 IGFBP-1 能抑制血管平滑肌生长和 DNA 的合成。说明 IGFBP-1 具有独立于 IGF 之外的作用。

收稿日期:2013-07-07

第一作者简介:赵秀华(1979-),女,内蒙古呼伦贝尔市人,博士,助理研究员,从事家禽遗传育种的研究。E-mail: yzzxh_007@163.com。

许多研究表明 *IGFBP-1* 在调节糖代谢方面扮演着重要角色^[12]。降低 *IGFBP-1* 的水平,会导致葡萄糖耐受性降低、血压升高,甚至引起肥胖^[13-15]。*IGFBP-1* 基因过表达鼠的出生体重下降^[16];具体机制还不清楚,可能是高水平的 *IGFBP-1* 使生物池中可用的 IGF-I 的量减少所致^[17]。*IGFBP-1* 不仅是调节 IGF-1 作用的重要因子,对一些疾病的发生发展也有重要影响,特别是内分泌疾病如糖尿病、甲亢、肥胖、多囊卵巢综合征和性发育障碍等^[9]。

4 *IGFBP-1* 的表达、多态及遗传效应研究

在哺乳动物中的研究表明,*IGFBP-1* 基因的表达具有组织特异性,肝脏是合成 *IGFBP-1* 的主要器官^[7,18]。Korc 等^[19]研究表明,*IGFBP-1* mRNA 和蛋白质在猴子和小鼠的肾脏中有一定量的表达。许多研究证实,与人类相似仅在小鼠和狒狒排卵周期的分泌阶段可在子宫中检测到 *IGFBP-1* mRNA 和蛋白质,在怀孕的蜕膜子宫内膜中其表达量最大^[20-22]。在人类卵巢颗粒细胞中可检测到 *IGFBP-1* mRNA 的表达和 *IGFBP-1* 产物^[3,23-24]。

目前关于 *IGFBP-1* 基因多态性研究较少。Inage-Miyake 等^[4]运用 PCR-RFLP 技术在猪内含子 2 中检测到 2 个 SNP。在人类中 *IGFBP-1* 基因多态性很丰富,Stephens 等^[25]在 732 个 2 型糖尿病患者中检测到 13 个 SNPs,研究结果表明,*IGFBP-1* 基因是糖尿病微血管并发症的一个遗传标记。Kay 等^[26]在人类 *IGFBP-1* 基因 5'调控区检测到一个 SNP(-575 G/A),这个位点与 *IGFBP-1* 水平密切相关,同时影响胰岛素和 *IGFBP-1* 水平之间的关系变化。近年来,人们运用不同的分子标记方法在鸡上检测到了许多 QTL。很多与生长有关的 QTL 被定位在 2 号和 7 号染色体上,其中就包括 *IGFBP-1* 基因及 *IGFBPS* 家族的其它成员,这些基因影响肌肉的含量和其它生长性状^[27-29]。Ou 等^[6]运用 PIRA-RFLP 技术检测了 826 只北京油鸡 *IGFBP-1* 基因 5'的单核苷酸多态性,并且对检测到的 *IGFBP-1* 基因单核苷酸多态与北京油鸡群体的生长性状进行了关联分析,结果表明 *IGFBP-1* 基因与鸡的生长有密切的关系。

综上所述,*IGFBP-1* 是一个具有重要生物学

意义的多功能蛋白,它直接或间接的影响 IGF 的功能,进而影响动物的生长、发育及其生理和病理功能。

5 结论

自从 *IGFBP-1* 基因被发现以来,人们对它的定位、结构、功能的研究取得了较大的进展。然而目前国内外对 *IGFBP-1* 基因的组织结构、作用机理及其与动物生长和繁殖性状的关系仍知之甚少,还需对这几方面做大量的探索工作,以期为提高动物的生长和繁殖的高效育种提供一条新的途径。

参考文献:

- [1] 袁志栋,刘海生,李建凡. 胰岛素样生长因子系统在动物生产中的研究进展[J]. 中国畜牧兽医,2003,30(3):34-37.
- [2] Lee Y L, James P M, Lee P D, et al. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein complementary deoxyribonucleic acid from human HEP G2 hepatoma cells; predicted sequence suggests an IGF binding domain different from those of the IGF-I and IGF-II receptors[J]. Mol. Endocrinol., 1988,2(5):404-411.
- [3] Ehrenborg E, Larsson C, Stern I, et al. Contiguous localization of the genes encoding human insulin-like growth factor binding proteins 1(IGFBP1) and 3(IGFBP3) on chromosome 7[J]. Genomics, 1992,12(3):497-502.
- [4] Inage Miyake Y, Shimanuki S, Itoh T, et al. Assignment of the gene for porcine insulin-like growth factor binding protein 1 to chromosome 18 and detection of polymorphisms in intron 2 by PCR-RFLP[J]. Biochemical Genetics, 2005, 43(1-2):79-85.
- [5] Kou K, James P L, Clemmons D R, et al. Identification of two clusters of mouse insulin-like growth factor binding protein genes on chromosomes 1 and 11[J]. Genomics, 1994,21(3):653-655.
- [6] Ou J T, Tang S Q, Sun D X, et al. Polymorphisms of three neuroendocrine-correlated genes associated with growth and reproductive traits in the chicken[J]. Poult. Sci., 2009, 88(4):722-727.
- [7] Lee P D K, Conover C A, Powell D R, et al. Regulation and function of insulin-like growth factor binding protein-1[J]. Exp. Biol. Med., 1993,204(1):24-29.
- [8] Lee J, Greenbaum L, Haber B A, et al. Structure and localization of the *IGFBP-1* gene and its expression during liver regeneration[J]. Hepatology, 1994,19(3):656-665.
- [9] Lee P D, Giudice L C, Conover C A, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1: recent findings and new directions[J]. Exp. Bio. Med., 1997,216(3):319-357.
- [10] Jones J I, Gockerman A, Busby W, et al. Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the alpha 5 beta 1 integrin by means of its Arg-Gly-Asp sequence[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993,90(22):10553-10557.

- [11] Gustafsson T, Andersson P, Arnqvist H J. Different inhibitory actions of *IGFBP*-1, -2 and -4 on IGF-I effects in vascular smooth muscle cells[J]. *Endocrinology*, 1999, 161: 245-253.
- [12] Katz L E L, Deleón D D, Zhao H, et al. Free and total insulin-like growth factor(IGF)-I levels decline during fasting: relationships with insulin and IGF-binding protein-1[J]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87(6): 2978-2983.
- [13] Janssen J A, Stolk R P, Pols H A, et al. Serum total IGF-I, free IGF-I, and *IGFBP*-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease[J]. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18(2): 277-282.
- [14] Janssen J A, Lamberts S W. The role of IGF-I in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible? [J]. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002(4): 467-477.
- [15] Heald A H, Cruickshank J K, Riste L K, et al. Close relation of fasting insulin-like growth factor-1 with glucose tolerance and cardiovascular risk in two populations[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(3): 333-339.
- [16] Rajkumar K, Dheen T, Krsek M, et al. Impaired estrogen action in the uterus of insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(4): 1258-1264.
- [17] Silha J V, Murphy L J. Insights from insulin-like growth factor binding protein transgenic mice[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(10): 3711-3714.
- [18] Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, et al. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (*IGFBP*-1), *IGFBP*-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes [J]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79(3): 872-878.
- [19] Kore-Grodzicki B, Ren N, Hilf R. Insulin-like growth factor-binding proteins in R3230AC mammary tumors of intact and diabetic rats[J]. *Endocrinology*, 1993, 133(5): 2362-2370.
- [20] Murphy L G, Senevirante C, Ballejo G, et al. Identification and characterization of a rat decidual insulin-like growth factor binding protein complementary DNA[J]. *Mol. Endocrinol.*, 1990, 4(2): 329-336.
- [21] Fazleabas A T, Jaffe R C, Verhage H G, et al. An insulin-like growth factor-binding protein in the baboon (*Papio anubis*) endometrium: Synthesis, immunocytochemical localization, and hormonal regulation[J]. *Endocrinology*, 1989, 124(5): 2321-2329.
- [22] Tarantino S, Verhage H G, Fazleabas A T. Regulation of insulin-like growth factor binding proteins in the baboon (*Papio anubis*) uterus during early pregnancy[J]. *Endocrinology*, 1992, 130(4): 2354-2362.
- [23] Koistinen R, Suikkari A M, Tiitinen A, et al. Human granulosa cells contain insulin-like growth factor-binding protein(*IGFBP*-1) mRNA [J]. *Clin. Endocrinol.*, 1990, 32: 635-640.
- [24] Suikkari A M, Jalkanen J, Koistinen R, et al. Human granulosa cells synthesize low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein [J]. *Endocrinology*, 1989, 124(2): 1088-1090.
- [25] Stephens R H, Mcelduff P, Heald A H, et al. Polymorphisms in IGF-binding protein 1 are associated with impaired renal function in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2005, 54(12): 3547-3553.
- [26] van der Kaay D, Deal C, de Kort S, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1: serum levels, promoter polymorphism, and associations with components of the metabolic syndrome in short subjects born small for gestational age[J]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94(4): 1386-1392.
- [27] Tatsuda K, Fujinaka K. Genetic mapping of the QTL affecting body weight in chickens using a F2 family[J]. *Br. Poult. Sci.*, 2001, 42(3): 333-337.
- [28] Mcclory J P, Kim J J, Harry D E, et al. Identification of trait loci affecting white meat percentage and other growth and carcass traits in commercial broiler chickens [J]. *Poult. Sci.*, 2006, 85(4): 593-605.
- [29] Park H B, Jacobsson L, Wahlberg P, et al. QTL analysis of body composition and metabolic traits in an intercross between chicken lines divergently selected for growth[J]. *Physiol Genomics*, 2006, 25(2): 216-223.

Research Progress on Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 Gene

ZHAO Xiu-hua, LI Man-yu, LIU Guo-jun

(Animal Husbandry Research Institute, Heilongjiang Academy of Agricultural Sciences, Harbin, Heilongjiang 150086)

Abstract: Insulin-like growth factor binding protein-1 (*IGFBP*-1) was an important member of *IGFBP*s family, which had many biological functions. The mapping of *IGFBP*-1 gene was introduced, as well as the structure, biological functions, developmental expression, polymorphism and genetic effects of *IGFBP*-1 gene, the important significance and research progress in biology were stated.

Key words: *IGFBP*-1; *IGFBP*-1 gene; production performance