

神经内分泌生长轴的研究概况及 对猪的生长调控研究

傅伟龙 江青艳 刘平祥

(华南农业大学动物科学系,广州 510642)

[摘要] 较系统地阐述了神经内分泌生长轴中下丘脑、垂体及靶腺的激素、受体、结合蛋白的特性、作用机制及其相互关系,及生长轴在猪生长调控中发挥的作用及其在养猪生产中的应用前景。

[关键词] 生长轴,神经内分泌,猪,调控

神经内分泌生长轴是指动物体内从下丘脑、垂体到靶腺由一系列与动物生长发育密切相关的激素及受体所组成的神经内分泌系统。对于哺乳动物,主要包括下丘脑分泌的生长激素释放激素(GHRH)、生长抑素(SS),垂体释放的生长激素(GH),靶器官如肝脏分泌的类胰岛素生长因子(IGFs)和这些激素的受体、结合蛋白等,leptin是白色脂肪组织分泌的一种蛋白质,由于leptin可刺激下丘脑-GH轴,促进蛋白质合成,且与IGF密切相关,故Heiman认为神经内分泌生长轴还应包括leptin^[1]。正常情况下,整个系统处于精密复杂的协调状态。下丘脑接收并整合体内外传入的信息,通过释放GHRH和SS来调节垂体GH的分泌,GH进一步与靶腺结合,启动信号转导机制,特别是活化IGF基因,分泌IGF₅并通过结合蛋白转运,最后作用于肌肉等靶器官的受体,调节靶器官的活动。在垂体和靶器官水平上,还存在向上的负反馈机制,及时将外周信息传递到中枢,同时通过受体的上调和下调机制决定是否或在何种程度上应答上一级水平的调控。

1 下丘脑GHRH和SS及其对猪生长的调控

由下丘脑合成和分泌的GHRH是含有40—44个氨基酸残基的单链多肽。SS主要由下丘脑分泌,在中枢神经系统和周围组织也有SS存在。体内SS

主要以14肽(SS-14)和28肽(SS-28)两种形式存在。内源生长激素的分泌受下丘脑GHRH和SS的控制,前者起促进作用,后者抑制GH的分泌。GHRH和SS的释放受到高级神经系统和神经核释放的神经肽及神经递质的调控。神经肽Y(NPY)是由36个氨基酸构成的活性多肽,广泛分布于中枢和外周神经元及机体各组织、器官与腺体内,NPY神经元与SS神经元的分布有许多重叠区。NPY抑制SS的释放,从而增加了GH分泌,另外,NPY控制着GHRH的释放,并提高垂体细胞对GHRH的反应性。但有的资料却认为NPY促进SS的释放^[1]。多巴胺促进SS的释放,抑制GH的分泌; γ -氨基丁酸则抑制SS的分泌;组氨酸因具有两种受体而兼有促进与抑制SS分泌的双重作用。

新近发现一类复合物生长激素促分泌素(GHs),能与下丘脑中含GHRH mRNA的神经元上的受体结合,直接调节GHRH的释放^[2]。leptin(16KDa)在下丘脑神经元有其丰富的受体,leptin的GH释放活性可能与抑制SS的释放有关^[3],leptin可抑制SS mRNA的表达,抑制SS释放,但仍不清楚这种作用是直接的还是间接通过抑制NPY的释放而实现(NPY促进SS的释放)^[1]。此外,循环IGF-I在下丘脑水平上可促进SS的释放^[1]。

Szabo发现,半胱胺(CS)能降低大鼠组织中SS水平^[4]。之后,在大鼠、兔、鸡、猪的试验中发现并证明CS通过耗竭SS影响GH水平,促进动物的生

长^[5-7]。经口服 CS87 可使猪血浆 SS 水平降低 66.8% ($P < 0.05$), 平均日增重提高 12.7% ($P < 0.05$), 饲料转化率提高 10.54%^[7]。

利用 SS 免疫中和技术能促进动物的生长。主动免疫 SS 能提高猪血液中 GH 水平, 提高机体对 GHRH 的反应。此外, 免疫 GHRH 产生抗体能识别 GHRH 不同区域, 增强或抑制 GHRH 活性^[8]。

2 生长激素(GH)、生长激素受体(GHR)及其对猪生长的调控

在生长轴中, 垂体前叶合成并释放的 GH 是调控动物生长发育的核心。猪的 GH 含有 191 个氨基酸残基, 分子量约 21 500 Da, 两个二硫键为其生物活性所必需。成年猪垂体约含 5—15 mgGH。

GH 的释放呈脉冲状态, 生长期的二花脸公猪血浆中 GH 总体水平为 3.13 ± 0.60 ng/mL; 基线水平为 2.05 ± 0.46 ng/mL; 峰频率为 1.30 ± 0.16 个/3h, 峰持续时间为 41.25 ± 4.48 min; 峰强度为 8.41 ± 1.88 ng/mL; 与梅山猪、大白猪 GH 的分泌模式、总体水平、基线水平、峰频率、峰持续时间都大体相似^[9,10]。一般说, 雄性动物(如长白公猪)比雌性或去势的更趋向于有较高的 GH 水平^[11], 但有报道去势后的二花脸生长公猪 GH 水平提高^[9]。

垂体分泌的 GH 通过血液循环运输到体内各组织器官, 与靶器官上的生长激素受体(GHR)结合, 启动细胞膜上信息传递, 通过第二信使活化靶细胞的一系列反应, 最终达到促生长目的。GH 的分泌不仅受到下丘脑 GHRH、SS 的调节, GH 也可通过对 GHRH 受体 mRNA 表达的抑制进行自动负反馈调节^[12]。GH 的释放也受血液循环中 IGF-I 的负反馈调节^[1]。

众所周知, 注射 GH 可明显促进猪的生长, 增加瘦肉率, 减少脂肪沉积。80 年代开始, 随着分子生物学技术的发展, 研究者们采用基因工程方法, 将 GH 基因导入质粒, 通过大肠杆菌表达重组猪生长激素(pST), 其结构与天然 GH 十分类似, pST 可增加生长猪蛋白质沉积, 加快脂肪分解, 提高生长速度和效率。但因 pST 需埋植或连续注射给药, 操作烦琐, 难于在生产中广泛应用。

90 年代以来的研究发现, 单克隆抗体(MAb)能识别激素分子上的非重叠表位并与之结合, 从而提高激素生物活性, 用 GH/MAb 复合物免疫动物可使 GH 活性提高 3—7 倍, 增重提高 30%, 与单独注射 GH 相比, GH/MAb 使被免疫动物血清 IGF-I 浓度显

著提高^[13]。另外, 通过免疫 GH 抗体, 可模拟 GH 的功能, 达到促生长目的。GH 抗体通过与 GH 受体亚型的互作产生类似 GH 作用^[14], 由于不同 GH 受体能识别 GH 分子上不同的表位, 因此有可能得到 GH 分子上单个表位的抗体, 能模拟 GH 的某一项功能, 如促生长、降解脂肪或促进泌乳。免疫 GH 抗体只需少量的 GH 抗体即能产生大量的抗体, 且抗体的半衰期远远长于 GH, 这样可免除使用 GH 而需频繁注射的程序。

免疫 GH 受体(GHR)的抗体也可产生促生长效果。特异性抗体能识别和激活膜上的受体, 产生类似激素的作用, 因而调控 GHR 将为促进动物生长提供一条新的途径。

研究表明, 一些活性肽如禽胰多肽、脾脏转移因子、胸腺肽均能提高血浆中 GH、 T_3 、 T_4 水平^[15-17]。脾脏转移因子还可促进体外培养的垂体细胞 GH 分泌^[17]。表明这些活性肽可能是通过对生长轴的影响而发挥促生长作用。

此外, 某些氨基酸如组氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸等均可引起 GH 的释放, 但其作用位点和机制尚不清楚。

3 类胰岛素生长因子(IGF)、IGF 受体及 IGF 结合蛋白对猪生长的调控

3.1 IGF-I 和 IGF-II 及其受体

GH 的促生长作用主要是通过类胰岛素生长因子介导而实现的。已发现的 IGF 有两种, 即 IGF-I 和 IGF-II。IGF 在结构上与胰岛素原相似, 为单链多肽, 猪 IGF-I 含 70 个氨基酸残基, 分子量 7 646 Da, 等电点为 8.5, 不含组氨酸和色氨酸。人 IGF-II 具一酸性等电点($PI < 6.5$), 含 67 个氨基酸残基, 分子量 7 470 Da, 猪 IGF-II 仅有一个氨基酸与之不同。

在哺乳类生长轴, GH 主要作用于靶器官如肝脏的 GHR, 使之分泌 IGF-I 和 IGF-II, 后者通过内分泌途径作用于肌肉等靶组织, 促进肌肉生长; GH 还作用于肝外组织, 使之分泌 IGF-I 和 IGF-II, 发挥自分泌或旁分泌作用。循环 IGF-I 对垂体 GH 的释放产生反馈抑制, 同时促进下丘脑 SS 释放; 另一方面, IGF-I 抑制 leptin 的基因表达, 降低 leptin 对 SS 的抑制作用, 进而对 GH 的分泌产生抑制, 从而实现 IGF-I 自身水平的调节^[1]。

Gerrard 发现妊娠 59 d 猪胎儿肌肉 IGF-II mRNA 达峰值, 而肌肉中 IGF-I mRNA 在出生前后达峰值, 并认为 IGFs 在肌肉中的表达与分泌主要发生在发

育中的肌肉组织中^[18]。Brameld的试验进一步揭示GH作用于脂肪组织GHR产生的IGF-I的旁分泌作用可能是肌肉生长所需IGF-I的一个主要来源^[19]。

IGF-I和IGF-II在细胞膜上有I型、II型两类糖蛋白受体,I型受体与胰岛素受体结构相似,分子量约为450KDa,由两个130Kda、140KDa的 α 亚基和两个90Kda、98KDa的 β 亚基通过二硫键连结而成, α 亚基含胞外结合位点, β 亚基贯穿胞膜,具有胞浆酪氨酸蛋白激酶活性。这些亚基通过二硫键连结成四级结构,当IGF与受体结合时,I型受体 β 亚基上的酪氨酸残基产生自动磷酸化,同时催化其它含酪氨酸的蛋白底物磷酸化。I型受体能与IGF-I、IGF-II和胰岛素结合,但与IGF-I亲和力最大;II型受体由一糖基化的蛋白单链组成,约250Kda。II型受体能与IGF-I、IGF-II结合,与IGF-II亲和力最大,不与胰岛素结合。还未发现II型受体的第二信使,据认为IGF-II通过I型受体发挥作用。

IGFs从胚胎发育早期即参与细胞的生长代谢,但IGF-II被认为在胚胎期发挥更重要的作用。在猪胚胎血清中IGF-II水平远高于IGF-I^[20]。出生后恰好相反,血清中IGF-I占绝对优势。2d龄至40d龄间IGF-I水平几乎增加了4倍。

IGF不仅作为GH发挥作用的介导者,而且具有独立于循环水平的局部效应。转基因鼠的实验发现,使用促进剂使IGF-I基因表达限制在骨骼肌时,出现显著的肌肉营养过多现象,但体重与血清IGF-I浓度没有增加,表明局部产生的IGF-I在调节动物生长过程中也发挥了重要作用。Brameld比较了150日龄3种品种猪(长白猪、杜洛克、梅山猪),发现品种间血清IGF-I水平无差异,GHR基因表达、IGF-I转录在肝脏中无差异,但在肌肉及脂肪组织中3种不同品种的猪出现极显著的差异,其中生长最慢的梅山猪IGFmRNA表达最低,由于肝脏是循环IGF的主要来源,而IGF-I转录在肝脏中无差异,导致了血清IGF-I水平也无差异,提示IGF对肌肉生长的调节可能通过IGF的旁分泌或自分泌而实现^[19]。

资料表明,血清IGF-I的水平与猪体重和增重呈正相关^[21],故血浆IGF-I水平可作为反映猪生长速度的一个参数。

IGF具有与胰岛素极相似的结构和生物学特性,因此,提高IGF-I的浓度使之与胰岛素受体结合而表现出胰岛素的代谢效应。此外,IGF-I具有显著的蛋白质代谢效应,可刺激体内骨骼肌蛋白质合成,抑制蛋白质降解,促进动物的生长。

脂肪细胞缺乏功能性IGF-I受体,IGF特异作用于发育中的脂肪细胞前体,刺激其增殖并转化为小脂肪细胞,然后可在血液GH水平尚未升高时刺激小脂肪细胞沉积脂肪。高浓度外源IGF-I可刺激脂肪细胞摄取葡萄糖而合成脂肪,可能与高浓度外源IGF-I与胰岛素受体结合而发挥胰岛素的抗脂解作用有关

IGF-I处理期间基础血糖水平不变。有关IGF-II对脂肪和糖代谢影响的研究较少。

3.2 IGF结合蛋白(IGFBPs)在生长轴中的作用

IGFs不仅受GH和其他内分泌因子的调节,而且受IGFBPs的调节。已经发现的IGFBPs有6种(IGFBP-1至IGFBP-6)并已在人、鼠中获得克隆。IGFBPs在总体结构上具有相似性,均含有200—300个氨基酸,两末端的氨基酸序列高度保守,中间1/3是氨基酸数量和组成变化的区域^[22]。

IGFBPs在循环血液中与IGFs特异结合形成二聚复合物或与一更大的蛋白质酸不稳定亚单位(ALS)和IGF形成分子量150KDa的三聚复合物,游离IGFs在血液半衰期约20min,二聚、三聚复合物的半衰期分别约2h和6—12h。循环IGFBPs有两种功能,第一,循环血液中绝大多数IGF与高分子量的IGFBP-3结合形成三聚复合物,此复合物不能穿过毛细血管内皮,从而为机体提供长期而相对稳定的IGF来源;第二,IGF-IGFBPs二聚复合物可通过毛细血管内皮,将IGF转运至靶组织,通过第二信使发挥IGF的促合成代谢作用,促进动物的生长^[23]。

IGFBPs对IGF活性的调节具有两重性。一方面,可溶的IGFBPs对IGF的高亲和性,使IGF不能与细胞表面受体结合,从而抑制IGF活性,当可溶性IGFBP过量时可导致IGFs活性丧失。另一方面,IGFBPs又具有激活IGFs活性作用。IGFBP-1、2、3、5在体外可提高IGFs促有丝分裂活性,仅IGFBP-4表现抑制效应。激活作用与IGF-IGFBPs复合物与细胞表面的相互作用有关^[24]。IGFBP-1与IGFBP-2在其C-末端附近有一氨基酸序列:Arg-Gly-Asp(RGD),此序列与受体的配位识别有关。IGFBP-3与IGFBP-5不含RGD序列。但IGFBP-5能与细胞的胞外基质(ECM)发生作用;IGFBP-3通过与细胞膜糖氨聚糖发生作用。这样,通过与细胞膜结合或与细胞周围的ECM结合,高亲和性的IGF-IGFBP复合物可转运IGF至靶细胞;亲和力下降使IGF脱离出来,从而促进I型受体的活化。

猪胚胎中IGFBP-1水平很高,且随着胚胎的发

育不断升高。出生后,血清 IGFBP-3 水平上升,而 IGFBP-1 与 IGFBP-2 下降^[25]。IGFBP-3 是猪出生后最主要的 IGF 载体,可与 80% 以上的循环 IGF 相结合^[26]。

翻译后的修饰对 IGFBPs 的生物活性会产生影响。天然存在的 IGFBP-1 丝氨酸残基被磷酸化,使之对 IGF-I 的亲合力增强 4—6 倍^[20]。IGFBP-3 在血液中存在部分降解,使其对 IGF 的亲合力下降。能部分降解 IGFBP-3 的组织或细胞可以释放出一些 IGFs 而达到调控 IGF 活性的目的^[27]。此外,IGFs 也可控制 IGFBP 的降解。添加 IGFs 后 IGFBP-5 水平得到增加。若无 IGF 存在,可溶性 IGFBP-5 则迅速降解;相反,与 IGF 的结合则促进 IGFBP-4 的体外降解^[28]。

应激常引起动物生长滞缓,此时血中 IGFBP 组成比例改变,表现为 IGFBP-1、IGFBP-2 水平上升,IGFBP-3 水平下降;ALS 水平下降,IGFBP-3 与 IGFs 结合成二聚复合物。IGFBP 组成比例改变一方面使 IGFs 分泌受到抑制,另一方面加速了机体对 IGFs 的利用,尤其是加速重要器官如心脏对 IGF 的利用,从而将合成代谢作用从非重要组织如肌肉转移至重要组织如心脏^[19]。因此,应激使 IGFs 的来源缺乏,不能很好地满足生长的需要。此时若能通过对生长轴的调控提高 IGFs 的分泌,或改变 IGFBP 组成与比例,将有可能缓解动物因应激(如仔猪的断奶或运输)所引起的生长受阻。

大量文献报道,IGF 特别是 IGF-I 水平与动物生产性能呈正相关,IGFBP 基因表达也与生长有密切的关系^[21],而 IGFBP 与 IGF 活性密切相关,因此通过 IGFBP 来调控 IGF 活性,以实现畜禽生长发育的调控可能是今后畜禽生长调控领域的一个研究热点。如应用 IGFBPs 将 IGFs 转运至特异组织甚至特异细胞,通过特异细胞类型对 IGFBP 的降解来激活 IGF 活性;或通过细胞表面特异 IGFBP 受体激活 IGFBP 以调节 IGF 的活性;以及通过调控特异组织的代谢或调控 IGFBP 翻译后的修饰来提高局部 IGF 活性,将为调控和促进猪的生长提供新的途径。可以预期,研究调控 IGF 活性,提高猪只的生产性能,将在养猪生产中展示良好的应用前景。

参 考 文 献

[1] Heiman M L, Yanyun Chen, Caro J F. Leptin participates in the regulation of glucocorticoid and growth hormone axes. *J. Nutr. Biochem.*, 1998, **9**:553—559.

- [2] Annenbaum. Expression of GH secretagogue-receptors by GHRH neuron in the mediobasal hypothalamus. *Endocrino.*, 1998, **139**(10):4420.
- [3] Gloria Shaffer, Tann. E. Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone secretion and the GH response to GH-releasing hormone. *Endocrinology*, 1998, **139**(9).
- [4] Szabo S, Reichlin S. Somatostatin in rat tissue is depleted by cysteamine administration. *Endocrinology*, 1981, **109**:2 255—2 257.
- [5] 林玲,韩正康.生长抑素耗竭剂——半胱胺促进大鼠、幼兔生长的研究. *中国应用生理学杂志*, 1991, **7**(4):345—347.
- [6] 韩正康,林玲.生长抑素耗竭剂——半胱胺促进肉用仔鸡生长的研究. *畜牧兽医学报*, 1992, **23**:314—318.
- [7] 丁宏标,陈杰,韩正康. CS₈₇促进猪生长的研究. *南京农业大学学报*, 1994, **17**(4):87—91.
- [8] James S. Pell J M. Immunomodulation of human growth hormone-releasing factor (hGRF). *J. of Endocrino.*, 1991, **129**:217.
- [9] 陈伟华,姜礼胜,陈杰. 二花脸公猪生长激素分泌特点的研究. *南京农业大学学报*, 1995, **18**(2):99—102.
- [10] Molnat M. Legault C. Chinese pig symposium. France: INRA, 1990, 203—213.
- [11] Arbona J R, Marple D N, Russell R W. Secretory patterns and metabolic clearance rate of porcine growth hormone in swine selected for growth. *J. Anim. Sci.* 1988, **66**:3 068—3 072.
- [12] Brameld J M, Buttery P J, Weller P A et al. Ontogenic study of expression of IGF-1 and GH-receptor(GHR) mRNA in pig liver and skeletal muscle. *Animal Production*, 1993, **56**:457.
- [13] Aston R, Moss B A, Holder A T et al. Immunological enhancement of growth hormone activity: Application to pig production. In *manipulating pig production III*. Astralasion Pig Science Association: Werribee. 1991, 221—224.
- [14] Holder A T, Aston R, Flint D J. Potential of immunization for increasing animal production. *J. Agri Sci (Cambridge)*, 1991, **116**: 175—181.
- [15] Fu W L, Yu B, Jiang Q et al. The effects of thymic factor-D on growth immunity and blood levels of thyroid hormones and growth hormone in broilers. *Biotechnology Agronomy society and environment*. 1998, 2. Special Issue(3rd conference on farm animal. endocrinology. Brussels. Belgium 1998.12).
- [16] Fu W L, Dai J, Gao P et al. The effects of avian pancreatic polypeptide on muscle growth and blood concentrations of growth hormone and thymic hormones in broilers *Biotechnology Agronomy society and environment*. 1998, 2. Special Issue (3rd conference on farm animal endocrinology. Brussels. Belgium 1998.12).
- [17] Jiang Q Y, Fu W L, Liu S. Effects of different fractions of chicken spleen micromolecule active mass on growth of Yuehuang broilers. *Biotechnology Agronomy society and environment*. 1998, 2. Special Issue (3rd conference on farm animal endocrinology. Brussels. Belgium 1998.12).
- [18] Gerrard D E, Okamura C S, Ranalletta M A M et al. Developmental expression and location of IGF-I and IGF-II mRNA and protein in skeletal muscle. *J. Anim. Sci.*, 1998, **76**:1 004—1 010.
- [19] Brameld J m, Atkinson T J, Budd J C et al. Expression of IGF-I and GHR mRNA in liver skeletal muscle and adipose tissue of different

- breeds of pig. *Animal Science.*, 1996, **62**:555—559.
- [20] Jones J I, D' Ercole A J, Camacho Hubner C et al. Phosphorylation of IGF-binding protein-1 in cell culture and in vivo: effects on affinity for IGF-1. *Proceedings of the national academy of science of the U. S. A.* 1991, **88**:7 481—7 485.
- [21] Buonomo F C, Lauterio T J, Baile C A. Determination of insulin-like growth factor I and IGF binding protein levels in swine. *Domestic Animal Endocrinology.*, 1987, **4**:23—31.
- [22] Shimasaki S, Ling N. Identification and molecular characterization of insulin-like factor binding protein (IGFBP-1,-2,-3,-4,-5 and-6). *Progress in Growth Factor Research*, 1991, **3**:243—266.
- [23] Bar R S, Boes M, Dake B L et al. Tissue location of perfused endothelial cell IGF binding protein is markedly altered by association with IGF-1. *Endocrinology*, 1990, **127**:3 243—3 245.
- [24] Bourner M j, Busby W h, Siegel N R et al. Cloning and sequence determination of bovine IGFBP-2: Comparison of its structure and functional properties with IGFBP-1. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1992, **48**:21.
- [25] Owens J A. Endocrine and substrate control of fetal growth placental and maternal influences and insulin growth factors. *Reproduction Fertility and Development*, 1991, **3**:501—517.
- [26] Lee P D K, Conover C A, Powell D R. Regulation and function of insulin-like factor-binding protein-1. *Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine*, 1993b, **204**:4—29.
- [27] Lee C Y, Rechler M M. A major portion of the 150-kilodalton insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) complex in adult rat serum contains unoccupied, proteolytically nicked IGFBP-3 that binds IGF- II preferentially. *Endocrinology*, 1995, **136**:668—678.
- [28] Kanzaki S, Hilliker S, Baylink D J et al. Evidence that human bone cells in culture produce insulin-like growth factor-binding protein-4 and -5 proteases. *Endocrinology*, 1994, **134**:383—392.

PROGRESS ON THE STUDY OF NEURO-ENDOCRINE GROWTH AXIS AND THE CONTROL ON PIG GROWTH

Fu Weilong Jiang Qingyan Liu Pingxiang

(Department of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou, 510642)

Abstract This review focused on the characteristics, the interaction and its mechanism, and the relationship among the hormones, their receptors and binding-proteins in the neuro-endocrine growth axis. The effects of the neuro-endocrine growth axis on pig growth regulation and their applications in pig production were also discussed in this paper.

Key words growth axis, neuro-endocrine, pig, control

·期刊介绍·

《新物理学报》(New Journal of Physics)是英国物理学会(Institute of Physics)主办的、经过同行评议的专业性刊物。它只有网络版,没有印刷版,对所有读者都是免费的,网址为 <http://www.nig.org>

该刊旨在通过互联网以最便捷、最有效形式服务于全球物理学界。

该刊的经济来源出自作者支付的版面费。网刊的形式为读者和作者都提供了便利。它既缩短了出版周期,又扩大了知识传播的广度和深度,并为作者提供诸如文章浏览量、下载量的数据统计等。

