

111-117

①

第20卷 第3期
1992年8月西北农业大学学报
Acta Univ. Agric. Boreali - occidentalisVol.20 No.3
Aug. 1992

胰岛素、IGF-I 和 IGF-II 及其对卵巢的作用

杨在清

(西北农业大学畜牧系, 陕西杨陵·712100)

5865.12

摘要 介绍了近年来胰岛素、胰岛素样生长因子 I 和 II (IGF-I 和 IGF-II) 的分子特征、受体性质以及它们促进动物卵巢的细胞代谢、留体激素合成和受体表达的研究进展。

关键词 胰岛素, IGF-I, IGF-II, 卵巢

大鼠

中图分类号 Q516, R977.15

胰岛素(Insulin)、胰岛素样生长因子(Insulinlike growth factor, IGF) I 和 II 是一类肽类激素。早在 1953 年 Ellis 等就发现大鼠体内有一种促进软骨硫酸化的因子存在。Salmon 等经实验后才正式提出动物血清中有一种硫酸化因子(Sulfation factor, SF)。继而发现 SF 并非一种物质, 而是一组合成和释放依赖生长激素(Growth hormone, GH) 并具共同生物活性的肽类因子。故又称为生长介素(Somatomedin, SM), 与此同时鉴定出 A, B, C 三种不同的 SM, 并注意到这类因子在离体条件下具有胰岛素样作用, 能竞争性地与胰岛素受体结合, 故也称为胰岛素样生长因子。经氨基酸序列分析表明, SM-A 与 IGF-II 完全相同。用同样的方法还证明了 SM-C 与 IGF-I 的一致性。近来已从血浆中纯化了 IGF-I 和 IGF-II。

目前, 国外对胰岛素、IGF-I 和 IGF-II 的研究十分活跃。这不仅丰富了动物生殖内分泌的经典调控模式, 而且也动摇了该领域的某些传统概念。传统的概念认为: 卵巢性激素的分泌主要受卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素(Luteinizing hormone, LH) 的调节。FSH 诱导产生的雌激素(Oestrogens) 使受体数目增多, 从而进一步促进雌激素的分泌; 另外, FSH 还可诱导 LH 受体, 使之相互配合促进孕酮(Progesterons) 的产生。一些肽类物质可促进颗粒细胞生长, 并直接影响颗粒细胞的分化。如胰岛素、IGF-I、IGF-II、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs) 及转化生长因子(transforming growth factors, TGFs) 等均与卵巢颗粒细胞代谢、留体激素生成和受体表达密切相关。

1 胰岛素 / IGF-I / IGF-II 的分子特征

胰岛素的分子特征、一级和空间结构以及晶体结构均已清楚。近年来人们通过不同

方法从不同组织中获得了高纯度的 IGF。Enberg 等⁽¹⁾用微机控制的层析分离系统纯化了人血浆中的 IGF，并进行了氨基酸顺序分析。Povoa 等⁽²⁾以羊膜液体胰岛素样生长因子结合蛋白为配体，对 IGF-I 进行了纯化。Straczek 等⁽³⁾纯化了羊卵巢 IGF-II，测定了 N-端的氨基酸顺序，发现 C 肽 32、35 和 36 位的氨基酸分别为缬氨酸、丝氨酸和天冬氨酸。

IGF 的结构分析证实，IGF 的结构明显类似于胰岛素原，其分子具 A 链和 B 链，链间由二硫键连接，也存在一连接肽(C 肽)，对 C 肽的分析表明⁽⁴⁾，IGF 的 C 肽较胰岛素短，IGF-I 和 IGF-II 的 C 肽分别为 12 肽和 8 肽，C 肽结构不随生物种属而变异。一级结构分析表明⁽⁵⁾，IGF 的氨基酸顺序与胰岛素相似，胰岛素结构中有一段 19 肽的恒定序列，而 IGF 也有一个 17 肽的恒区。不仅一级结构，IGF 的三级结构也与胰岛素相似，结构中的二硫键可被还原酶降解，硫氧还蛋白对 IGF 可产生与胰岛素相同的降解作用，即在 NADH 存在下，可迅速地将二硫键还原。

目前已从各不同家畜体组织中分离纯化了 IGF-I 和 IGF-II，对其性质进行了比较。Honegger 等⁽⁶⁾从胎牛和成年牛血清中纯化了 IGF-I 和 IGF-II，发现其一级结构相似，具有免疫交叉反应。近来已弄清人 IGF-I 和 IGF-II⁽⁷⁾、猪 IGF-II⁽⁸⁾、大鼠 IGF-II⁽⁹⁾等基因结构，并进行 IGF 的人工合成。

2 受体性质

80 年代初由于光亲和标记、双功能基团化学共价交联以及细胞经表面碘化和生物合成标记后再用受体的自抗体特异性地免疫沉淀受体等方法的建立，使受体结构的研究有了突破性进展。

2.1 胰岛素受体

胰岛素受体主要由两种亚基组成。 α 亚基为结合亚基，分子量约 135 000； β 亚基分子量 90 000。在生理状态下，受体以自由亚基状态和亚基间靠二硫键连接，形成不同分子量的寡聚体形式存在。现已发现的受体形式有 $\alpha_2\beta_2$ 、 $\alpha_2\beta_1$ (α 亚基的分子量约为 45 000，多认为是 β 亚基的降解产物)、 $\alpha_2\gamma_2$ 、 $\alpha_2\beta$ 、 $\alpha\beta$ 、 $\alpha\gamma$ 、 $\alpha\beta_2$ 、 α_2 、 α 、 β ⁽¹⁰⁾。这样多的受体形态其意义何在？用受体的下降调节(down regulation)，在一种经精细筛选得到的分化的肝癌细胞株 Fao 上(它具有大量的胰岛素受体，对胰岛素有极敏感的反应)，研究不同型态受体的性质时发现，受体对胰岛素的亲和力是与它们的寡聚体多少成反比。寡聚体越多，亲和力越低。受体的寡聚体的丧失伴随着剩余受体亲和力的升高，同时也伴随着胰岛素对酪氨酸转氨酶和糖原合成酶的激活作用的丧失。胰岛素受体除 α 和 β 两种亚基外，又发现了一个分子量约为 190 000 的糖蛋白成分，它表现了许多与 α 和 β 亚基不同的性质，如不能表面碘化，说明不存在于细胞的外表面，不象 α 和 β 亚基那样含多种糖的成分，而主要含甘露糖。现在不少人认为，这种成分是胰岛素受体的前体。

2.2 IGF 受体

IGF 受体具两种类型，但通过何种方式来介导其生物学活性尚不清楚。I 型受体是寡聚蛋白，有两种亚基，分子量分别为 350 000 和 140 000，各亚基间以二硫键相连，

I型受体可与IGF-I结合,其化学结构与胰岛素受体相似,与胰岛素有交叉反应。II型受体是一条直链的单体蛋白,分子中无二硫键,分子量为250 000,与胰岛素无交叉反应,其受体与IGF-II的亲合力大于与IGF-I的亲合力。

Stuart等⁽¹¹⁾以人体IGF-I和猪胰岛素为配体,用Sephacryls-200琼脂糖(L-6B过程)等电聚焦以及SDS-凝胶电泳等技术,研究了IGF-I受体的性质。结果表明,人胎盘IGF-I受体与胰岛素受体很相似,但也有所不同。胎盘IGF-I受体与胰岛素受体均由 α 和 β 亚基构成,已能分别鉴定出它们存在于胎盘膜上,两者分别存在高亲合力受体和低亲合力受体,高亲合力胰岛素受体与IGF-I受体具相似的亲合力。SDS-凝胶电泳测定表明,IGF两种受体的表现分子量为350 000。IGF-I受体与IGF-II结合的最适pH为8.2,而胰岛素受体与胰岛素结合的最适pH则为7.9。IGF-I受体的等电点pH为4.6,而胰岛素受体则为4.2。两种受体的结合部位均为 α 亚基,但IGF-I受体的结合亚基分子量较小,为8 000道尔顿,胰岛素受体的 α 亚基分子量在134 000~142 000之间。从而认为,人胎盘膜上的IGF-I受体与胰岛素受体相似,而又属不同的两类。

胰岛素、IGF-I和IGF-II在许多组织中均可与各自的受体结合,发挥其生物学效应。也可与其类似受体结合,但其亲合力有所不同。已发现,在成肌细胞中与IGF-I受体的亲合力依次为IGF-I > IGF-II > 胰岛素⁽¹²⁾。

3 胰岛素、IGF-I 和 IGF-II 系统对卵巢的作用

卵巢的功能主要由垂体促性腺激素调节类固醇性腺激素的产生来实现的。但近年来发现,卵巢存在胰岛素和IGF受体,低浓度胰岛素(10 mg/mL)或IGF-I可刺激人的卵巢颗粒细胞生成孕酮(Progesterone, P₄)。细胞培养液中加入IGF-I受体的单克隆抗体后,可阻断IGF-I的类固醇生成作用,但不阻断胰岛素的作用。这提示,两种激素是通过各自的受体促进类固醇激素的生成。

现有资料表明,胰岛素和IGF对卵巢的作用主要归纳为两个方面:①特异作用。离体试验表明,单用胰岛素或配合使用FSH均可激发人和大鼠颗粒细胞芳香化酶活性,使17 β -雌二醇(17- β -estradiol, E₂)的生成增多。胰岛素/IGF与LH/FSH有明显的协同作用,共同促进卵巢颗粒细胞中P₄和E₂的生成⁽¹³⁾,并增加鞘细胞和基质细胞雄烯二酮(androstenedione, AD)的生成。②非特异作用。胰岛素可增进卵巢细胞的葡萄糖转运,氨基酸摄取,DNA合成。这些生物效应改善了细胞的生机,促进颗粒细胞的上皮样生长、胞内脂粒增多。胰岛素浓度为0.03 μ g/mL即可明显刺激细胞增殖,并随胰岛素浓度的增加而增加,胰岛素达饱和浓度时(0.1 μ g/mL),细胞浓度增加6倍,平均传代时间以41 h缩短到28 h。IGF-I浓度低到1.0 ng/mL时就显示促有丝分裂作用,细胞增殖也与剂量呈正相关,其生物学效应比胰岛素强⁽¹⁴⁾。显然,这种非特异性作用为卵巢类固醇激素的生成奠定了基础。

3.1 胰岛素

早就发现,胰岛素不足为特点的I型糖尿病(IDDM)有卵巢功能下降的临床表现,诸如原发性闭经、月经初潮延迟、排卵停止、低孕率及绝经期提前等。而高胰岛素血症

的胰岛素抵抗常伴发卵巢功能兴奋性加强和高雄激素等表现。这表明,胰岛素与卵巢的激素代谢有关。另外, IDDM 病患者卵泡期孕酮水平明显低于正常对照,孕酮水平与血红蛋白糖基化呈负相关,涉及糖代谢的某些因子(如胰岛素)与低孕酮水平有关。不排卵糖尿病的 FSH、LH、 E_2 和睾酮平均水平低于排卵同类患者和正常对照,从而认为,不排卵糖尿病患者卵巢激素生成不足乃继发于性腺—垂体反馈机制紊乱或垂体及垂体上部功能受抑制所致。测定多囊性卵巢综合症患者胰岛素和 LH 水平,发现两者无相关性,这暗示胰岛素的作用与垂体无关。分析糖尿病和正常男女垂体对 LHRH 反应性表明,前二者 LH 和 FSH 对 LHRH 都有明显反应, LH 的最大改变与空腹血浆葡萄糖水平呈逆相关。

胰岛素不足对动物卵巢功能影响很大。动物实验证明,患四氧嘧啶糖尿病大鼠卵巢重量及卵巢重/体重之比值均明显低于非糖尿病动物,卵巢对 FSH 的反应性受损,用胰岛素可改变这些异常,并有剂量相关性卵巢重量/体重之比率。但循环 LH 和 FSH 水平对糖尿病动物与对照相似。从而认为,未成年糖尿病大鼠卵巢重量的下降,可能并非缺乏垂体促性腺激素所造成,而是由于胰岛素不足,并通过某种途径降低了卵巢对促性腺物质的反应性。用链脲霉素诱发大鼠糖尿病发现,下丘脑中间隆起 LHRH 含量较低,血浆 LH 对 LHRH 的反应不正常,提示促性腺激素缺乏是卵巢功能低下的原因。弓状核及中间隆起含有许多变性轴索, LH 促性腺细胞有变化,故认为其异常乃胰岛素不足所引起。至于胰岛素对卵巢功能的影响,要从众多的代谢紊乱中确定哪一因素引起卵巢功能异常是十分困难的,而且在患 IDDM 病时因过度用药或对胰岛素抵抗而出现高胰岛素。这类综合症在临床上表现卵巢高兴奋性和原发性高雄性素。多囊性卵巢综合症均有胰岛素抵抗,且血浆胰岛素水平与血浆睾酮、雄烯二醇水平呈相关性。McNatty 等^[14]在这种病人的卵巢和肾上腺静脉置入导管发现,卵巢确为病人过量睾酮和雄烯二醇的来源,这一现象也见于胰岛素受体产生抗体的患者。实验证明,PCO 病人摄入雌激素与孕酮可使胰岛素抵抗缓解。用雄激素拮抗剂螺内酯,不仅明显降低睾酮水平,而且降低空腹胰岛素水平。这表明,不仅胰岛素可调节卵巢类固醇的生成,而且卵巢类固醇也可影响胰岛素水平。

近来的研究表明,胰岛素能调节颗粒细胞的成熟。可使受过 FSH 刺激的大卵泡颗粒细胞分泌孕酮,但对其作用机理尚未充分阐明,有可能是通过作用 IGF-I 的共同受体而发生的作用。

3.2 IGF

IGF 是一类与胰岛素呈高度同源性的肽类物质,介导生长激素的促多种组织细胞生长和代谢,具胰岛素样活性。近来的研究表明^[15], IGF 不仅对动物生长具有重要作用,而且是一种促性腺活性物质。在 LH、FSH 和 E_2 的作用下,猪颗粒细胞产生的 IGF-I 增加 3 倍,8-溴-cAMP 可使其增加 6 倍,凡能使 cAMP 产生的因素均可刺激颗粒细胞分泌 IGF-I, IGF-I 可通过颗粒细胞膜上自身受体调节颗粒细胞的多种功能。如增加颗粒细胞低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)受体数目^[16],介导增强 FSH 诱导的芳香化酶活性^[17]作为 FSH 活性的放大器^[18],刺激胆固醇合成,并增加侧链裂解酶活性,以促进孕酮的合成。在离体实验中, IGF-I 可增加孕烯醇酮、孕酮和雌二醇的

生物合成, 且与细胞的有丝分裂有关, 但无 DNA 含量的变化⁽¹⁹⁾。这一作用不被 GH、前列腺素(Prostaglandin PG)、EGF、FGF 等模拟。胆固醇侧链裂解酶抑制剂氨基苯乙胍啶酮(aminoglutethimide)可拮抗 IGF-I 达 97% 以上。这表明 IGF-I 促进孕酮合成过程只与胆固醇侧链相关。

Hutchinson 等⁽¹⁷⁾研究了 GH、IGF-I 和 FSH 间相互作用的性质, 以及它们对颗粒细胞甾体合成作用的影响。取用乙烯雌酚处理的未成熟大鼠颗粒细胞, 在离体条件下再用孕马血清促性腺激素(Pregnant mare serum gonadotropin, PMSG)或 FSH 刺激。结果表明, GH 在 PMSG 存在下能增加芳香化酶活性和孕酮的生成, 而且比单用最大剂量的 PMSG 所诱导的高, IGF-I 也增加 PMSG 所诱导的芳香化酶活性和孕酮的生成, 在培养介质中除去 FSH, 该促进作用仍存在。因而认为, GH 和 IGF-I 作用于 FSH 诱导的颗粒细胞, 加速其卵泡细胞向黄体细胞分化。IGF-I 只对甾体激素有刺激作用, 不影响前列腺素的分泌。

IGF-I 可明显地增加颗粒细胞对 LDL 的反应, 在加入 LDL 的同时, 如加入 IGF-I, 孕酮生成可提高 100 倍⁽¹⁹⁾。颗粒细胞经 E₂ 和 FSH 预处理可加强 IGF-I 的促孕酮分泌作用。更有趣的是, IGF-I 也加强 E₂ 的合成, E₂ 反过来又与 IGF-I 协同作用, 增加孕酮的生成量; 而且 E₂ 本身还可刺激颗粒细胞生成 IGF-I。另有实验证明⁽²⁰⁾, IGF-I 可刺激颗粒细胞产生抑制素(inhbin), 加强 PGE₂、VIP、FSH 等所致的 cAMP 的生成。

IGF-I 对卵泡分化的影响颇受重视, IGF-I 可促进受 FSH 刺激过的大卵泡颗粒细胞分泌孕酮, 但对小卵泡的未成熟颗粒细胞的分化无影响, 胰岛素也是如此。从而认为, IGF-I 和胰岛素可能与 FSH 有协同作用, 调节颗粒细胞的分化。但这种促细胞分化作用是通过细胞膜上自身受体还是作用于共同受体? 进一步的实验证明, 用最大有效剂量 IGF-I (100 μg/L) 和胰岛素(1 mg/L) 促颗粒细胞孕酮分泌时, 未见相加效应, 故认为, 两者可能作用于共同受体⁽¹⁴⁾。近来的研究已证明, 胰岛素与 [¹²⁵I] IGF-I 竞争颗粒细胞上的受体, 但亲和力小 100 倍, 故大剂量的胰岛素促细胞分化作用可能是通过结构相似的 IGF-I 受体引起的; 当然现在尚未排除二者各自作用于自身受体, 激活相同效应, 促进颗粒细胞分化的可能性。

IGF-II 也可通过自身受体或 IGF-I 受体增加孕酮的合成, 但其作用强度比 IGF-I 小 8 倍。松弛素(relaxin)的三维结构虽几乎与胰岛素相同, 但无此作用。

目前的研究表明, 位于卵巢组织中 IGF 的受体主要存在于颗粒细胞。牛卵泡液 IGF 的测定表明, 与周围血中 IGF-I 相比, 似乎大卵泡中 IGF-I 浓度更高, 卵泡液中 IGF-I 与 17β-雌二醇相关, 与孕酮无关。在妊娠早期收集的大卵泡中, IGF-I 和雌二醇最低, 但有趣的是, 囊泡中却最高⁽²¹⁾。毫无疑问, 卵巢中 IGF 的积累对其功能具有重要作用。诸如颗粒细胞的基因表达⁽²²⁾、刺激颗粒细胞分泌催产素和孕酮⁽²³⁾等, 均与卵泡的生长和分化密切相关。

综上所述, 胰岛素、IGF-I 和 IGF-II 由于其分子结构和受体性质十分相似, 从而对机体内的作用也有许多类似之处。尤其对卵巢的作用更是如此。就近来的研究不难看出, 它们对卵巢具有重要作用, 而且这种作用是通过这些蛋白因子的自分泌和旁分泌

来影响卵巢颗粒细胞代谢、甾体激素合成和受体表达等功能, 刺激颗粒细胞分化而实现的。

参 考 文 献

- 1 Enberg G, Carlquist M, Joernvall H, *et al.* The characterization of somatomedin A, isolated by microcomputer-controlled chromatography, reveals an apparent identity to insulin-like growth factor I. *European Journal of Biochemistry*, 1984, 143(1): 117~124
- 2 Povoia G, Wennberg G, Hall K. Affinity chromatography with amniotic fluid somatomedin binding protein in the purification of insulin-like growth factor I. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1986, 136(1): 253~259
- 3 Straczek J, Heulin M H, Chenut A M, Application of preparative high-performance liquid chromatography to the purification of a fetal ovine insulin-like growth factor II: N-terminal Sequence determination using two different Carriers. *J. Chromatogr*, 1990(533): 35~46
- 4 Hintz RL, Liu F, Seegan G. Characterization of an insulin-like growth factor I/Somatomedin-C radioimmunoassay specific for the C-peptide region. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 55(5): 927~930
- 5 Chernauek SD, Chatelain PG, Svoboda ME *et al.* Efficient purification of somatomedin-C / insulin-like growth factor I using Immunoaffinity chromatography. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1985, 126(1): 282.
- 6 Honegger A, Hunikel RE. Insulin-like growth factors I and II in fetal and adult bovine serum, purification, Primary structure, and immunological Cross-reactivities. *Journal of Biological Chemistry*, 1986, 261(2): 569~575
- 7 De-pagter-Hoithuizen P, Van Schaik FMA, Verduijn GM, *et al* Organization of human genes for insulin-like growth factors I and II. *FEBS Lett*, 1986, 195(1): 179~184
- 8 Catchpole IR, Engstrom W. Nucleotide sequence of a porcine Insulin-like growth factor II cDNA. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18(21): 6430
- 9 Rodolfo F, Lorenzo C, Alexandral B, *et al.* Structure and expression of the rat insulin-like growth factor II (γ IGF-II) gene. *Journal of Biological Chemistry*, 1986, 261(36): 17138
- 10 Kasuga M, Ronald JA, Yamada KM *et al.* The Structure of Insulin receptor and its subunits. Evidence for multiple nonreduced forms and a 210 000 Possible Proreceptor. *Journal of Biological Chemistry*, 1982, 257(17): 10392
- 11 Stuart CA, Brosnan PG, Furlanetto RW. The somatomedin-C receptor of human placenta. *Metab Clin Exp*, 1984, 33(1): 90~96
- 12 Emlon DZ, Falen SL, Florini JR. The type II Insulin-like growth factor (IGF) receptor has low affinity for IGF-I analogs; pleiotypic actions of IGFs on Myoblasts are apparently mediated by the type I receptor. *Endocrinology*, 1987, 120(1): 115~123
- 13 Peluso J J, Delidow B C, Lynch J, *et al.* Follicle-stimulating hormone and Insulin regulation of 17β -estradiol secretion and granulosa cell proliferation with immature rat ovaries maintained in perfusion culture

- Endocrinology*, 1991, 128(1): 191~196
- 14 Maruo T, Hayashi M, Matsuo H, *et al.* Comparison of the facilitative roles of insulin and insulin-like growth factor I in the functional differentiation of granulosa cell. *In Vitro studies with the porcine model Acta Endocrinology*, 1988, 117(2): 230~240
 - 15 Hsu CJ, Hammond JM. Gonadotropins and estradiol stimulate immunoreactive insulin-like growth factor-I Production by porcine granulosa cell *In Vitro*. *Endocrinology*, 1987, 120(1): 198~207
 - 16 Veldhuis JD, Nestler JE, Strauss JF. The Insulin-like growth factor, Somatomedin-C, Modulates low density lipoprotein metabolism by swine granulosa cells. *Endocrinology*, 1987, 121(1): 340~346
 - 17 Hutchinson LA, Findlay JK, Herington AC. Growth hormone and insulin-like growth factor-I accelerate PMSG-induced differentiation of granulosa cell. *Mol Cell Endocrinol*, 1988, 55(1): 61~69
 - 18 Veldhuis JD. Mechanisms subserving hormone action in the ovary: role of calcium ions as assessed by steady-state Calcium exchange in cultured swine granulosa cell. *Endocrinology*, 1987, 120(2): 445~449
 - 19 Johannes DV, Lawrence MD. A Role for somat omedin C as a differentiating hormone and amplifier of hormone action on ovarian cells: Studies with synthetically pure human somatomedin C and swine granulosa cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1985, 130(1): 234~240
 - 20 Zhiwen Z, Ronald SC, Herington, Victor WKL, *et al.* Follicle-stimulating Hormone and somatomedin-C stimulate Inhibin Production by Rat Granulosa cell *In Vitro*. *Endocrinology*, 1987, 120(4): 1633~1638
 - 21 Schams D. Ovarian peptides in the cow and sheep. *J Reprod Fert*, 1989, 37: 225~231
 - 22 Adashi EY, Resnick E, D'Ercole J, *et al.* Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocrine Reviews*, 1985, 6: 400~420
 - 23 Schams D, Koll R, Li CH. Insulin-like growth factor-I stimulates Oxytocin and progesterone Production by bovine granulosa cell *In Culture*. *J Endocr*, 1988, 116: 97~100

Insulin, IGF-I and IGF-II and Their Effects Upon Ovary

Yang Zaiqing

(Department of Animal Science, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi 712100)

Abstract This paper introduces the recent progress made in research on the molecular characteristics of insulin, insulin-like growth factors I and II (IGF-I and IGF-II), receptor nature and their effects upon the stimulation of cellular metabolism, steroid hormone production and receptor expression of animal ovaries.

Key words insulin, IGF-I, IGF-II, ovary