

外力作为信号诱导基因的选择性剪接 与力生长因子表达*

唐丽灵** 李大军 王远亮

(重庆大学生物工程学院仿生工程与生物材料研究中心, 生物力学与组织工程教育部重点实验室, 重庆 400044)

摘要 许多种类的细胞都响应力信号, 人们将这些细胞称为力效应细胞(mechanocyte). 应力可引起细胞在基因水平或表达水平的调控, 其中胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor- I, IGF I) 是力学敏感因子. 对骨骼肌的长期拉伸实验发现, IGF- I 不仅表达量受到拉伸刺激的调控, 而且存在多种变异体形式, 其中一种对力刺激敏感, 只在拉伸作用下产生, 命名为力生长因子(mechano growth factor, MGF). 进一步研究发现, MGF 能激活卫星细胞、促进成肌细胞增殖, 在治疗肌损失、预防心肌损伤和修复神经损伤等方面有重要的作用. 机械拉伸也可以使成骨细胞表达 MGF, 研究表明, 对成骨细胞施加应变为 15% 的周期性拉伸刺激, 细胞的 IGF I 表达量增加, 同时表达 MGF 剪接变异体. 对 MGF 的深入研究可望在疾病治疗和组织工程修复领域取得广泛的应用.

关键词 力刺激, 胰岛素样生长因子 I, 力生长因子, 选择性剪接

学科分类号 Q28

力学信号调控细胞和组织的生长行为, 许多种类的细胞都响应力刺激, 目的是控制局部组织的修复与再生, 人们将这种能够响应力学信号的细胞称为“力效应细胞”(mechanocyte), 其中包括成纤维细胞、成骨细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、骨骼肌细胞等^[1].

研究表明, 应力(包括剪应力和张应力等)都有可能引起细胞在基因水平或表达水平的调控. 胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF- I) 是力学敏感因子^[2,3]. IGF- I 的表达与细胞对力刺激的响应有密切的关系. 在受力刺激的骨骼肌中, 不仅存在许多内分泌 IGF- I, 而且还存在大量自分泌 IGF- I^[4]. 自分泌 IGF- I 可能连接着力刺激与局部细胞效应. 研究证明, 肌细胞响应力刺激, 在转录过程中 IGF- I 发生选择性剪接, 产生 2 种重要的变构体: 力生长因子(MGF)和肌肉型 IGF- I (IGF- I Ea), 两者都是自分泌的局部生长因子^[5], 在肌肉修复与再生中起重要作用.

1 基因的选择性剪接

自从发现外显子和内含子的断裂基因之后, 人们认识到, 人类基因必须通过去除内含子, 连接外

显子才能形成成熟的 mRNA, 这一加工过程称为 RNA 的剪接, 包括组成性剪接(constitutive splicing)和选择性剪接(alternative splicing). 选择性剪接是选择性地对 Pre-mRNA 不同的剪接位点的组合剪接加工, 形成不同的成熟 mRNA, 进而产生结构和功能不同的蛋白质的过程^[6].

选择性剪接是真核生物控制基因表达的一种重要机制, 生物体通过这种机制使有限的基因得以表达大量复杂的蛋白质. 选择性剪接是通过激活不同程度和不同类型的剪接因子, 进而导致不同剪接方式的发生, 它涉及到信号分子和信号转导的调控^[6]. 事实上, 应力环境可能会影响基因的表达过程, 产生剪接变异体. 这种 mRNA 种类的多样性通常表明基因表达的多重控制. 在翻译水平, IGF- I 的多种转录产物也以不同的效率被翻译.

成熟的 IGF- I 仅有 70 个氨基酸, 但其基因跨度达 9 kb. Kim 等^[7]指出人和鼠的 IGF- I 基因含 6

*国家自然科学基金资助项目(30600130).

** 通讯联系人.

Tel: 023- 65102507, E-mail: lilingtang@yahoo.com.cn

收稿日期: 2006-10-31, 接受日期: 2006-12-06

个外显子, 可产生多种不同种类的 mRNA 转录产物, 它们的出现是通过多种转录启动位点的交替剪接. Tobin 等^[8]和 Jansen 等^[9]更细致地研究了 IGF- I 基因, 外显子 1 和 2 是选择性先导外显子, 这 2 个外显子有不同的转录起始位点. 外显子 3 和 4 编码成熟的 IGF- I 多肽(包括 A、B、C 和 D 结构域)和 E 结构域开始的 16 个氨基酸, 外显子 5 和 6 编码 E 结构域可选择的一部分.

2 力信号诱导的 MGF 表达

IGF- I 与组织分化、维持组织质量和组织修复等多个细胞过程有关. IGF- I 主要是肝脏的内分泌或系统分泌产物, 少数组织如肌肉则以自分泌或旁分泌的方式产生部分 IGF- I. 在肝脏中, IGF- I 以不同变构体形式存在, 其中一种是肝脏型 IGF- I (系统 IGF- I Ea). 肌肉在力刺激诱导下, IGF- I 基因选择性剪接产生 2 种重要的变构体, 一种与肝脏型 IGF- I 相似, 命名为肌肉型 IGF- I (IGF- I Ea), 另一种因对力学刺激十分敏感, 故命名为力生长因子(mechano growth factor, MGF).

当肌肉受到力刺激时, IGF- I 基因发生选择性剪接, 首先快速剪接表达 MGF, 然后剪接转换表达 IGF- I Ea, 转换表达保持着相当长的时间间隔. 选择剪接发生在 IGF- I 基因外显子 6 之前的位点, 导致 IGF- I Ea 缺失外显子 5, 而 MGF 在外显子 5 这一区域, 人类和啮齿类动物分别插入了 49 bp 和 52 bp (图 1), 这就导致阅读框发生了变化^[9]. 然而,

MGF 和 IGF- I Ea 都高度保存着 IGF- I 基因中的外显子 3 和 4, 能产生同样的成熟肽, 却有不同的 E 肽, E 肽的插入改变了 C 端的阅读框, 这可能与其相对独立的功能有关.

IGF- I Ea 和 MGF 是 2 种不同的生长因子, 在响应力刺激时, 存在着明显的差异性表达. 力刺激鼠的胫骨前肌, 用特定引物进行实时 RT-PCR 分析, 仅 1 天后, MGF mRNA 达到峰值, 随后下降, 但同时 IGF- I Ea mRNA 上升, 彼此的表达量反向变化, 7 天后, IGF- I Ea mRNA 才达峰值^[10]. 这表明, 力学刺激下 IGF- I 基因首先剪接产生 MGF, 之后才剪接产生 IGF- I Ea. 对受力刺激的肌肉进行活组织检查时发现, MGF mRNA 增加了 864%, 而 IGF- I Ea mRNA 仅增加了 5%^[9]. 并且发现, 对侧对照组肌肉中, IGF- I Ea 表达也有增加, 而 MGF 却没有增加. 表明在力刺激下, 只有 MGF 才显著表达, MGF 很可能是细胞力转导信号途径的终产物. 因此, 可以说在力刺激下, IGF- I 基因表达的前期增加, 是 MGF 表达的增加, 而不是 IGF- I Ea 表达的增加.

MGF 的表达只是一种瞬时现象, 是一种对力刺激(力学信号)敏感的自分泌局部生长因子. MGF 对力学信号的敏感性已经引起研究者的关注, McKoy 等^[11]分别对鼠的胫骨前肌施加拉伸刺激(stretch)、拉伸结合电刺激(st/st)和单独电刺激(stim)进行对比实验, 结果发现, 电刺激只是增强表达, 拉伸才是诱导 MGF 表达最主要的刺激方式.

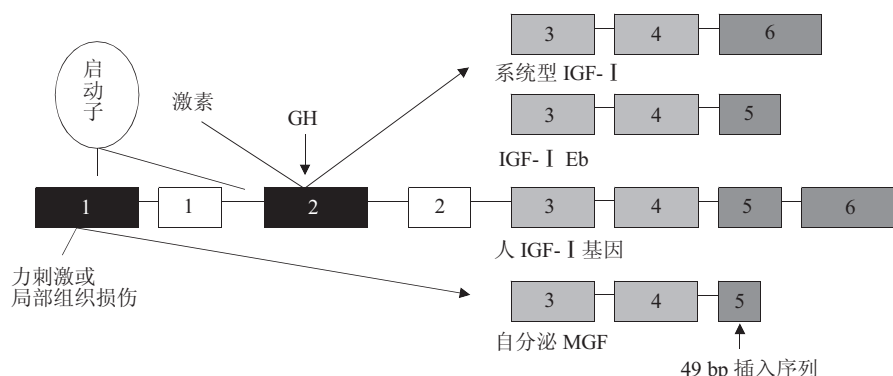


Fig. 1 The insulin-like growth factor I (IGF- I) gene is spliced in muscle as a result of exercise and/or muscle damage and hormones

图 1 在应力刺激和/或局部组织损伤和激素的诱导下人 IGF- I 基因发生选择性剪接

3 MGF 的作用

3.1 促进肌肉干细胞分裂

人类和啮齿类动物出生后肌肉的增长和再生与一种单核细胞有关, 这种单核细胞被称为卫星细胞^[12] (satellite cell), 也被命名为肌肉干细胞. Goldspink 等^[13]最近的研究发现, 当 MGF cDNA 被转染或加入到培养的肌肉干细胞中, 单核成肌细胞数量增加, 但保持原来状态, 表明 MGF 可以促进肌肉卫星(干)细胞分裂.

3.2 抑制 C2C12 细胞的终末分化

2002 年, Yang 等^[14]用鼠科动物 C2C12 细胞对 MGF 和 IGF- I Ea 的作用进行了研究. 他们将合成的 MGF 和 IGF- I Ea cDNA 转染进细胞, 然后将细胞放入分化培养液进行培养. 14 天后, 转入 MGF 的细胞仍然保持为成肌细胞, 而在 IGF- I Ea 阳性克隆中, 大部分细胞已经融合形成肌管, 说明 MGF 抑制细胞的终末分化.

3.3 促进 C2C12 细胞增殖

Yang 等^[14]同时还对细胞的增殖情况进行了研究. 用 Brd U 掺入方法研究 MGF 阳性克隆的细胞增殖, 在培养 12、24、36 和 48 h 后分别测定掺入的 Brd U, 并与正常 C2C12 细胞相比, 结果发现, 在 MGF 阳性细胞中, 培养 24、36 和 48 h 后 Brd U 的吸收明显增加, 说明细胞增殖较快, 表明了 MGF 能促进 C2C12 细胞增殖.

3.4 维持局部组织质量和组织修复

在维持局部组织质量和组织修复过程中, MGF 的作用效果明显高于 IGF- I. 把含有 MGF cDNA 的表达载体注入老鼠胫骨前肌, 仅仅在 2 周之内肌肉质量就增加 20%, 而含 IGF- I cDNA 的病毒载体注入后, 需 4 个月肌肉质量才增加 20%^[15]. 同时, 制备肌肉恒冷切片, 并测定肌纤维尺寸, 发现, 平均增加 25%, 但是只有受注射的纤维变大, 而非所有纤维都变大^[16], 证明了 MGF 作用效果的显著性.

4 MGF 的应用

4.1 MGF 与肌损失现象

随着年龄的增长, 骨骼肌的再生能力逐渐降低, 肌肉质量逐渐减少. 动物实验表明, 年老的肌肉更容易受伤且恢复更慢, 这就造成了损伤性功能恢复. 收缩性伤害不能进行局部修复可能是与年龄相关的萎缩的一个主要原因. 肌肉是后有丝分裂组

织, 生长和修复所需的多余核酸由肌肉卫星(干)细胞提供. 其实, 老年人骨骼肌内的卫星细胞数量并不比年轻人的少, 只是老年人的肌肉组织响应力刺激时, 局部 MGF 的表达相当低, 所以激活卫星细胞数量相当有限, 无法完全修复损失肌肉, 因而出现肌损失萎缩现象^[17].

MGF 可以激活卫星细胞并促进其增殖. 卫星细胞一旦被激活, 就会增殖、分化, 然后与已存在的肌纤维融合, 通过这样的过程为肌纤维提供新的核, 并使各种基因的表达发生改变, 实现肌纤维所需纤维蛋白含量的比率, 完成适应性保护功能^[18]. 在体外研究中, MGF 很明显地参与了单核成肌细胞(卫星细胞)的复制, 通过复制使肌肉卫星(干)细胞库得到更新, 这对肌肉质量和功能的持续维持非常重要.

4.2 MGF 与神经修复

2004 年, Aperghis 等^[19]比较了肝型 IGF- I (IGF- I Ea) 与 MGF 的神经保护作用. 他们将 IGF- I Ea 和 MGF cDNA 注入成年大鼠去神经的面部肌肉中, 发现保护作用十分明显, MGF 提高了损伤运动神经元的存活, 而且证据显示, 无论是在衰老状态或是神经退行性疾病中, MGF 对成熟运动神经元的维持有着重要的作用.

4.3 MGF 与预防心肌损伤

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)是导致死亡的重要原因之一. 当向肌肉或其他器官输送血液的动脉堵塞时, 缺血病便会发生, 这有可能导致缺血部位的细胞死亡, 从而引起心肌减少. 另外, 过度的机械应力也能导致心肌细胞死亡. 和骨骼肌一样, 心肌是一种后有丝分裂组织, 由于在整个生命过程中几乎没有细胞可以替换, 这就需要持续有效的局部修复机制.

Skarli 等^[20]利用 RT-PCR 方法发现, 在对兔主动脉施加简短压力 24 h 后, 心肌中有 MGF 表达, 而其他位置只有肝型 IGF(L.IGF)表达, 可以推断, 心肌在响应力信号时产生 MGF. Goldspink 等^[21]通过研究发现, 在鼠和羊的心脏中, 有缺血病损伤的地方, MGF 强烈表达. 另外还发现, MGF 的表达与由机械过载和短暂的缺血病引起的快速修复同步.

2005 年, Goldspink 等^[21]总结了他们的研究成果. 他们认为 MGF 响应心脏组织损伤而表达, 在缺血和 / 或过载心脏中具有修复功能. 在心脏病之后迅速施用 MGF 多肽是非常有必要的, 而且长期

治疗也有效,特别是递送编码 MGF 多肽的多核苷酸以维持心肌中 MGF 的水平.

5 MGF 与骨缺陷的治疗研究

骨作为支撑身体结构的主要框架,其所处的力学环境更与骨的生长、维持和重建有很大关联. Nomura 等^[22]通过对骨内细胞的研究发现,过载条件下成骨细胞的生理功能主要受到细胞因子的影响. 生长因子强烈影响细胞的增殖和分化,如 IGF- I 刺激成骨细胞的胶原和 DNA 合成,引起在体骨形成的增加. Lean 等^[23]用原位杂交技术证实机械加载 6 h 后骨细胞中的 IGF- I mRNA 水平增加. 对鼠长骨的在体实验表明, IGF- I 的作用是刺激成骨细胞增殖、胶原形成以及软骨细胞的分化和生长. Tokimasa 等^[24]也证实了骨重建受到不同的局部生长因子的调节,包括 IGF- I. IGF- I 是信号转导可能的媒介,骨细胞机械信号转导的关键旁分泌因子,它调节骨和非骨组织的生长和合成代谢响应,刺激胶原合成,促进骨折愈合,调节生长激素诱导的纵向骨生长.

当前对 IGF- I 合成调节的研究集中在肝脏中的表达,而局部产生的 IGF- I 明显是骨生长的重要因子. 尽管已有许多研究通过总 RNA 的变化来衡量骨中 IGF- I 基因的表达,但很少有人关注其不同的转录产物,评价各种转录产物的相对量,以及对骨生长的影响.

我们实验室研究了机械拉伸对成骨细胞 IGF- I、MGF mRNA 的影响,并利用生物化学方法对 MGF 基因的克隆、表达及产物纯化进行了研究. 我们使用周期性拉伸装置和静态拉伸装置对大鼠颅盖骨成骨细胞施加机械拉伸应变,应变水平均为 15%,受载时间为 6、12、24 和 36 h,研究了机械拉伸对成骨细胞 IGF- I、MGF mRNA 的影响. 通过半定量 RT-PCR 方法分析了机械拉伸对成骨细胞 IGF- I、MGF mRNA 表达的影响. 结果显示:在周期性拉伸组、静态拉伸组和对照组中 IGF- I 都有一定水平的表达,相比较而言,周期性拉伸组细胞表达最强. MGF 在周期性拉伸组细胞中的表达明显高于静态拉伸组细胞的表达,对照组几乎没有表达. 而在各受载时间组中 IGF- I mRNA、MGF mRNA 的表达量都是周期性拉伸组细胞明显强于静态拉伸组细胞^[25,26]. 另外,通过实验我们已经成功地得到了 pMAL-p2x-hMGF1 融合重组表达质粒,并能在 BL21 菌中以包涵体形式获得高效表达. 经

纯化、复性及酶切后得到了天然结构的 hMGF (human mechano growth factor, hMGF)蛋白质. 这些结果为体内活性研究及获得大量基因工程产品以满足临床应用奠定了基础^[27].

MGF 对骨缺陷 (如骨质疏松) 的治疗还没有突破性的进展,目前还处在理论研究和试验尝试阶段. 在应力刺激和局部组织损伤的情况下,肌肉中有 MGF 产生,如心肌缺血会导致细胞坏死,同时也刺激了 MGF 的表达,提示 MGF 的产生是机体对损伤的一种修复机制^[21]. 实验中发现的 MGF 作为肌肉组织中的损伤修复因子,可能在骨组织具有相同的作用,类比推知,成骨细胞所表达的 MGF 其功能可能也是促进细胞增殖. 通过前一阶段的研究,我们证实了拉伸刺激能够诱导成骨细胞表达 MGF,但其功能尚未被研究. 为了弄清 MGF 在成骨细胞或骨骼响应力刺激中具有的作用,我们将利用生物化学和分子生物学方法展开更深入的研究工作,以期能寻找到治疗骨缺陷的新方法.

6 展 望

20 世纪 90 年代初,国外一些实验室就开始了 MGF 的研究,从 20 世纪 90 年代中期开始陆续发表了多篇文章. 目前,他们已经在肌肉损伤修复和神经损伤修复等方面取得了非常大的成功. 2002 年和 2005 年, Goldspink 等^[21,28]相继申请了 MGF 修复神经损伤和防治心肌损伤的专利. 但在研究 MGF 对成骨细胞的影响及骨缺陷的治疗方面目前的研究还甚少.

MGF 有着广阔的前景,后续工作可以在以下几个方面进行: a. 利用 RT-PCR 和转染等生化和分子生物学技术方法研究 MGF 对成骨细胞的作用; b. 利用杂交等技术进一步分析成骨细胞表达 IGF- I、MGF 的特点; c. 通过机械拉伸成骨细胞,确定 MGF 的表达与拉伸的大小、频率、时间等是否有剂量依赖关系; d. 尝试寻找用 MGF 治疗骨缺陷的途径.

参 考 文 献

- 1 Tang L L, Wang Y L, Sun C X. The stress reaction and its molecular events: splicing variants. *Biochem Bioph Res Co*, 2004, **320** (2): 287~291
- 2 Yang S, Alnaqeeb M, Simpson H, *et al*. Cloning and characterization of an IGF-1 isoform expressed in skeletal muscle subjected to stretch. *J Muscle Res Cell Motil*, 1996, **17** (4): 487~495
- 3 Ehrlich P J, Lanyon L E. Mechanical strain and bone cell function: a

- review. *Osteoporosis Int*, 2002, **13** (9): 688~700
- 4 Goldspink G. Gene expression in muscle in response to exercise. *J Muscle Res Cell Motil*, 2003, **24** (2~3): 121~126
- 5 Hameed M, Orrell R W, Cobbold M, *et al.* Expression of IGF-1 splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol*, 2003, **547** (1): 247~254
- 6 万敬员, 张 力, 叶笃筠. 选择性剪接调控机制的研究进展. 国外医学分子生物学分册, 2003, **25** (6): 342~345
- Wang J Y, Zhang L, Ye D J. *Foreign Medical Sciences · Section of Molecular Biology*, 2003, **25** (6): 342~345
- 7 Kim S W, Lajara R, Rotwein P. Structure and function of a human insulin-like growth factor-I gene promoter. *Mol Endocrinol*, 1991, **5** (12): 1964~1972
- 8 Tobin G, Yee D, Br  nner N, *et al.* A novel human insulin-like growth factor I messenger RNA is expressed in normal and tumor cells. *Mol Endocrinol*, 1990, **4** (12): 1914~1920
- 9 Jansen E, Steenbergh P H, LeRoith D, *et al.* Identification of multiple transcription start sites in the human insulin-like growth factor-I gene. *Mol Cell Endocrinol*, 1991, **78** (1~2): 115~125
- 10 Hill M, Goldspink G. Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. *J Physiol*, 2003, **549** (2): 409~418
- 11 McKoy G, Ashley W, Mander J, *et al.* Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol*, 1999, **516** (Pt 2): 583~592
- 12 Adams G R, Caiozzo V J, Haddad F, *et al.* Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. *Am J Physiol-Cell Ph*, 2002, **283** (4): C1182~C1195
- 13 Goldspink G, Harridge S D R. Growth factors and muscle ageing. *Exp Gerontol*, 2004, **39** (10): 1433~1438
- 14 Yang S Y, Geoffrey G. Different roles of the IGF-I Ec peptide (MGF) and mature IGF-I in myoblast proliferation and differentiation. *FEBS Lett*, 2002, **522** (1~3): 156~160
- 15 Goldspink G. Skeletal muscle as an artificial endocrine tissue. *Best Pract Res Cl En*, 2003, **17** (2): 211~222
- 16 Hill M, Wernig A, Goldspink G. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat*, 2003, **203** (1): 89~99
- 17 Owino V, Yang S Y, Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function and the inability to express the autocrine form of insulin-like growth factor-1 (MGF) in response to mechanical overload. *FEBS Lett*, 2001, **505** (2): 259~263
- 18 Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function: impairment of gene expression. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 2004, **4** (2): 143~147
- 19 Aperghis M, Johnson I P, Cannon J, *et al.* Different levels of neuroprotection by two insulin-like growth factor-I splice variants. *Brain Resh*, 2004, **1009** (1~2): 213~218
- 20 Skarli M, Yang S Y, Bouloux P, *et al.* Upregulation and alternative splicing of the IGF-1 gene in the rabbit heart following a brief pressure / volume overload. *J Physiol*, 1998, **509**:192P
- 21 Goldspink G, Goldspink P. Use of the insulin-like-growth factor 1 splice variant MGF for the prevention of myocardial damage. US patent, 20050048028A1. 2005-03-03
- 22 Nomura S, Takano-Yamamoto T. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol*, 2000, **19** (2): 91~96
- 23 Lean J M, Jagger C J, Chambers T J, *et al.* Increased insulin-like growth factor I mRNA expression in rat osteocytes in response to mechanical stress. *Am J Physiol*, 1995, **268** (2 pt 1): E318~327
- 24 Tokimasa C, Kawata T, Fujita T, *et al.* Effects of insulin-like growth factor-I on the expression of osteoclasts and osteoblasts in the nasopremaxillary suture under different masticatory loading conditions in growing mice. *Arch Oral Biol*, 2003, **48** (1): 31~38
- 25 Tang L L, Xian C Y, Wang Y L. The MGF expression of osteoblasts in response to mechanical overload. *Arch Oral Biol*, 2006, **51**(12): 1080~1085
- 26 鲜成玉. 机械拉伸对大鼠成骨细胞生理活性及 IGF- I 、力生长因子表达的影响:[学位论文]. 重庆:重庆大学生物工程学院, 2005
- Xian C Y. Effects of mechanical stretching on the physiological activity and the expression of IGF-I and MGF of rat osteoblasts: [Master Dissertation]. Chongqing: College of Bioengineering, Chongqing University, 2005
- 27 陈 晔. 力生长因子基因的克隆、表达及产物的纯化: [学位论文]. 重庆: 重庆大学生物工程学院, 2005
- Chen Y. The Cloning, Expression and Purification of MGF Gene: [Master Dissertation]. Chongqing: College of Bioengineering, Chongqing University, 2005
- 28 Goldspink G, Terenghi G. Repair of nerve damage. US patent, 20020083477A1. 2002-06-27

Mechanical Signals Induced Gene Alternative Splicing and The Expression of Mechano Growth Factor*

TANG Li-Ling**, LI Da-Jun, WANG Yuan-Liang

(Bioengineering College, Research Center of Bioinspired Materials Science and Engineering, Key Laboratory for
Biomechanics & Tissue Engineering Under The State Ministry of Education, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract Many kinds of cells responding to mechanical signals were named mechanocytes, including endothelial cells, fibroblasts, osteoblasts, smooth muscle cells. Stress can cause cellular regulation in gene level, and insulin-like growth factor I (IGF- I) is one of the factors sensitive to mechanical stimulation. Through the mechanical stretching to skeletal muscle, it was found that mechanical stimulus led to the generation of two kinds of IGF- I isoforms, one of which was named mechano growth factor (MGF). MGF can activate satellite cells, promote the proliferation of myoblasts, and plays an important role in treating the loss of muscle mass, preventing myocardial damage and repairing nerve damage, *etc.* Mechanical stretch can also cause osteoblasts to express MGF, and studies suggested that cyclic stretching (The strain rate is 15%) applied to osteoblasts increased the expression of IGF- I and produced the splicing isoform MGF. The further study on MGF may broad prospects for treating diseases and tissue engineering.

Key words mechanical stimulus, insulin-like growth factor (IGF- I), mechano growth factor (MGF), alternative splicing

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30600130).

**Corresponding author . Tel: 86-23-65102507, E-mail: lilintang@yahoo.com.cn

Received: October 31, 2006 Accepted: December 6, 2006