

文章编号:1000-0615(2007)02-0264-08

· 综述 ·

鱼类生长抑素及其受体的研究进展

叶 星^{1,2}, 李文笙¹, 林浩然¹

(1. 中山大学水生经济动物研究所暨广东省水生经济动物繁殖重点实验室, 广东 广州 510275;

2. 中国水产科学研究院珠江水产研究所, 广东 广州 510380)

关键词: 鱼类; 生长抑素; 受体; 生长; 繁殖; 代谢

中图分类号: S 917

文献标识码: A

Progress of research on fish somatostatin and receptor

YE Xing^{1,2}, LI Wen-sheng¹, LIN Hao-ran¹

(1. Institute of Aquatic Economic Animals and Guangdong Provincial, Key Lab
for Aquatic Economic Animals, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China;

2. Pearl River Fisheries Research Institute, Guangzhou 510380, China)

Abstract: A central component of fish growth coordination is the Growth hormone – Insulin – like Growth Factor- I (GH-IGF- I) axis. The GH-IGF- I axis begins with GH production in the pituitary gland under the control of multiple hypothalamic hormones, including somatostatin (SS). SS have been proved to possess a variety of biological functions with widely distribution in the central nervous system and peripheral tissues. It plays roles in the physiological process of the central nervous system, modulating growth, development and metabolism processes. Research results on mammalian SS have been applied to produce new medicines. Research on fish somatostatin have lasted for over 25 years, and it has received more and more attentions. Fish is an important animal model and one of the important protein source of human, research on fish SS can help to understand the physiology roles of SS and to regulate fish growth and other physiologic processes. Mammalian SS exists as two predominant biologically active forms, SS₁₄ peptide and its N-terminal extensions of 14 amino acids, SS₂₈. Both SS₁₄ and SS₂₈ are encoded by a common gene and processed from a single precursor, PSSI. SS₁₄ is highly conserved in all known vertebrate species, including several mammalian species, chicken, frog and fishes, with the same amino acid sequence. In addition to having PSSI, Fish possess one or two other different forms of somatostatin(SS), PSS II and PSS III. The PSS II molecule is thought to be processed to a large form of SS (SS₂₈ or SS₂₅) with [Tyr⁷, Gly¹⁰]-SS₁₄ at its C-terminus, while the PSS III would produce a SS₁₄ variant[Pro²]-SS₁₄. All the three types of PSS genes had been cloned both in goldfish and Orange-spotted grouper. PSSs are widely distributed throughout the central nervous system (CNS) and peripheral tissues. PSS are differentially expressed, both in terms of the

收稿日期:2005-11-02

资助项目:国家“八六三”高新技术发展计划(2003AA603410,2003AA603011);国家“九七三”计划(2004CB117402);广东省自然科学基金项目(20023002)。

作者简介:叶 星(1962-),女,研究员,博士,从事水产生物技术研究。E-mail:gyxeying@163.com

通讯作者:林浩然,E-mail:Ls32@zsu.edu.cn

distribution among tissues and in terms of the relative abundance within a tissue. SS exerts diverse inhibitory actions through binding to specific membrane-bound G-protein-coupled receptors. There are different types of somatostatin receptor (Sst) with widely and completely distribution patterns. 4 types of Sst had been cloned in fish. Researches results showed that SSs regulate growth and interact with reproduction, development and metabolism processes. SSs elicit their effects through a multifaceted signaling system consisting of several Sst. They influences organism growth on the GH-IGF-I axis through pituitary as well as through liver. SSs influence other growth related hormone systems and coordinate these systems with the GH-IGF-I axis to regulate the fish growth. Despite recent research progress, our understanding of the complex mechanisms through which SS modulates growth is only in the beginning stages. Many more studies will be necessary to fully describe the complex system and to understand the biological significance of the complexity. Future studies will need to answer the questions such as whether SS the main factor regulates the releasing of GH, whether a type of SS peptide connects with a special receptor, how many subtypes of receptor needed for SS to exert a kind of physiological function, etc. Ultimately, such work will lead to a better understanding of how SS regulate growth in fish and how growth is coordinated with reproduction and metabolism.

Key words: fish; somatostatin; receptor; growth; reproduction; metabolism

1973年 Brazeau 等首先从绵羊下丘脑中分离到生长抑素(somatostatin, 简称 SS 或 SRIF), 并发现其具有抑制垂体生长激素释放的功能^[1]。随后的研究发现在圆口动物、软骨鱼类、硬骨鱼类、两栖类、爬行类、鸟类、哺乳类等均有生长抑素 SS 的分布。脊椎动物的多种组织如脑、肠和胰腺等能产生不同类型的 SS。现在 SS 已被确认为一种广泛分布于神经系统和外周组织的多功能肽, 具有激素和神经递质双重作用, 参与中枢神经系统的生理过程, 调节着机体的生长、发育和代谢等多种生理过程^[2-3]。鱼类作为模式动物以及人类重要的蛋白源, 其 SS 的研究受到极大的关注, 国内也开始有相关的报道^[4-5]。本文对有关鱼类 SS 及其受体的分子结构、分布、表达调控以及生理功能等的相关研究作一综述。

1 SS 的不同类型、分布及系统进化

SS 家族结构的多样性表现在其具有不同的氨基酸链长度和氨基酸组成。与其它调节蛋白一样, 生长抑素也需经过信号肽酶和前激素转化酶等对前体蛋白(生长抑素前体 preprosomatostatin, 简称 PSS) 进行组织特异性的加工而成活性肽。哺乳类 SS 存在两种生物活性类型, 一种为 SS₁₄, 另一种在其 N 端多带有 14 个氨基酸。SS₁₄ 在所有已知的脊椎动物代表种中高度保守, 具有相同的氨基酸序列。在下丘脑和胰腺 PSS 被加工成

SS₁₄; 而在肠和脑等其它部位则主要被加工成 SS₂₈^[6]。所有研究过的动物, 包括圆口动物、板鳃亚纲鱼类、硬骨鱼和两栖类等的代表动物均具有推测来自 PSS 的 SS。曾认为不同类型的 SS 均由相同前体 PSS 加工而成, 但随着分子克隆和肽纯化技术的发展, 有关编码 SS 相关肽的基因进化的观点也得到修正。

最早关于鱼类 SS 的报道约在 25 年前, 首先鉴定了鮫鱈 (*Lophius americanus*) 和斑点叉尾鮰 (*Ictalurus punctatus*) 的 SS 肽, 随后克隆到它们的 cDNAs^[6-7]。此后陆续发现多种类型的 SS 肽和 SS cDNAs。鱼类的 PSS cDNA 的 C 端带有编码 SS₁₄ 的序列。其推测氨基酸序列除具有蛋白转化酶酶切位点可剪切成 SS₁₄ 外, 通常还具有另一个剪切位点推测可产生较大的分子, 如鲟 (*Acipenser transmontanus*) 可剪切产生 SS₂₈^[8]; 金鱼 (*Carassius auratus*)、北美虹鳟 (*Oncorhynchus mykiss*)^[9-10] 可产生 SS₂₆; 斜带石斑鱼 (*Epinephelus coioides*) 可产生 SS₃₀^[11]。在有些鱼类中分离到由 PSS 产生的较大分子量的肽, 如大西洋七鳃鳗 (*Myxine glutinose*) PSS 的产物有 SS₃₄ 和 SS₁₄ 2 种形式, 但后者仅占很少量^[12]; 弓鳍鱼 (*Amia calva*) 的胰腺中分离到 2 种 SS 多肽, SS₁₄ 和 SS₂₆, 其中 SS₂₆ C 端的 14 肽与 SS₁₄ 完全相同, 且 SS₂₆ 占产物的大部分, 这说明鱼类 PSS 与哺乳类一样存在着不同的翻译后加工方式^[13]。大部分的 SS₁₄ 肽具有

与所有已知生物类群相同的氨基酸序列(图1),只有极少数鱼类例外,如在盲鳗(*Petromyzon marinus*)和科氏兔银鲛(*Hydrolagus colliciei*)中分别分离到[Ser¹²]SS₁₄和[Ser⁵]SS₁₄肽^[14]。

SS ₁₄	AGCKNFFWKFTFTSC
SS ₂₈	N-(14 amino acids)-AGCKNFYWKGFSTSC
SS ₁₄ 变异体	APCKNFFWKFTFTSC

图1 PSS I、PSS II 和 PSS III 3 种 PSS 基因编码的 SS₁₄, SS₂₈ 和 SS₁₄ 变异体[Pro²]SS₁₄ 的氨基酸序列

Fig. 1 Amino acid sequences of SS₁₄, SS₂₈ and SS₁₄ variant [Pro²]SS₁₄ encoded by three PSS genes, PSS I, PSS II and PSS III

除 PSS I 外,硬骨鱼类还存在第二种 SS 前体,即 PSS II,在其 C 端带有[Tyr⁷, Gly¹⁰]SS₁₄或其变异体。Hobart^[7]首先发现鮫鳕 SS 来自多基因家族。虹鳟和金鱼的 SSs 也已证实来自多基因家族。北美虹鳟有三种不同的 mRNA,各编码一种前体。其中 PSS I 编码在脊椎动物间具有高度保守的 SS₁₄ 序列,PSS II' 和 PSS II'' 分别编码在 C 端带有[Tyr⁷, Gly¹⁰]SS₁₄ 的 SS₂₈ 和 SS₂₅ 多肽^[15]。从金鱼肠道组织中分离到的 SS₂₈ 肽与从脑中分离到的 PSS II cDNA 推测的 SS₂₈ 肽有 5 个不同的氨基酸,说明金鱼至少有二种类型的 SS₂₈^[9,16]。在尼罗罗非鱼(*Oreochromis nilotica*)、银大马哈鱼(*Oncorhynchus kismitch*)等几种硬骨鱼的胰岛中也直接分离到 PSS II 的基因产物(SS₂₈ 或 SS₂₅)^[17]。从欧洲鳗(*Anguilla anguilla*)的胰腺和肠道分离到带有[Tyr⁷, Gly¹⁰, Pro¹¹]SS₁₄ 的 SS₂₅,在其肠道还分离到[Tyr⁷, Gly¹⁰, Pro¹¹]SS₁₄ 肽^[18],表明 PSS II 能被加工成 14、25 或 28 个氨基酸的肽产物。

此外还存在第 3 种 SS 前体 PSS III,其 C 端带有 SS₁₄ 的变异体[Pro²]SS₁₄。在俄罗斯鲟(*Acipenser gueldenstaedti* Brandt)中分离到[Pro²]SS₁₄^[19]。在非洲肺鱼(*Protopterus annectens*)的脑中克隆到[Pro²]SS₁₄ 的 cDNA^[8]。青蛙(*Rana ridibunda*)脑中分离过[Pro², Met¹³]SRIF₁₄ 肽及克隆了此前体基因的 cDNA^[20-21];在哺乳类发现了与[Pro²]SS₁₄ 相关的肽 cortistatin (CST) 的基因^[22-23]。在金鱼脑中鉴定了 PSS I、PSS II 和 PSS III 3 种 SS 前体的 cDNAs,这是首次从一种脊椎动物上鉴定到这 3 种不同的 SS 基因^[9]。最近

在斜带石斑鱼的下丘脑中分离到 PSS I、PSS II 和 PSS III 3 种 SS 前体基因 cDNA 全序列,其中 PSS I cDNA 编码 123 个氨基酸,其 C 端带有 SS₁₄ 肽;PSS II 编码 127 个氨基酸,其 SS₂₈ 的 C 端带有 SS₁₄ 变异体(由 Tyr⁷ 和 Gly¹⁰ 分别代替了 phe⁷ 和 Thr¹⁰);PSS III 编码 110 个氨基酸,带有[Pro₂]SS₁₄^[11]。这些发现为 SS 存在多基因家族提供新的证据。

PSSI 基因产物广泛分布于脑和外周神经组织包括胃肠道。PSSI 在青蛙、虹鳟、金鱼、肺鱼、鲟等多种脊椎动物脑中表达^[8-10,21];金鱼和虹鳟的 PSS II,金鱼、鲟和肺鱼的 PSS III 在脑部中也有表达^[9,24]。PSS 基因在垂体的表达不同物种中则有差异。金鱼脑垂体中检测到 PSSI 和 PSS II 但检测不到 PSS III^[25];虹鳟脑垂体中检测到 PSSI 和 PSS II 基因^[24];鲟后腺垂体中发现 PSS III 但没发现 PSSI 的分布^[8];在青蛙脑垂体中检测到[Pro², Met¹³]-SS₁ 前体基因的表达和基因的加工产物^[26]。CST 一直被认为是严格的脑表达,但最近在人类的脑垂体中发现其表达^[27]。Alexander 等^[24]检测了虹鳟脑和胰岛 Brockmann body 中 PSSI 和 PSS II' 和 PSS II'' 3 种 PSS mRNAs 的分布情况:3 种 PSS mRNAs 均在 Brockmann body 和垂体中表达;脑中 PSS 的表达具有区域性。Brockmann body 细胞中 PSSI 优势表达;有些细胞同时表达 PSSI 和 PSS II,有些只表达 PSS II' 或 PSS II''。这些结果显示 PSS 在不同细胞的表达不同,提示在 PSS 表达调控中存在细胞特异性机制,同时不同的分子构型可能有不同的生物学功能。3 种 PSS 在斜带石斑鱼的垂体及脑部各区中有不同水平的分布。在外周组织中 PSS II 比 PSS I 和 PSS III 有更广泛的组织分布,3 种 PSS 在胃肠道及性腺组织均有较高的表达量。3 种 PSS 在未受精卵、受精卵及胚胎发育各期均有表达,孵化出膜前表达量最高,出膜后迅速下降;仔鱼个体发育过程中 3 种 PSS 基因也均有较大的表达,提示生长抑素可能与卵膜溶化过程相关基因的激活或调控以及维持正常的个体发育时序及组织分化有关^[11]。

根据已知的 PSS 序列应用 Clustal W program 构建的系统进化树(图 2),3 种 PSS 形成相对独立的分支。PSSI 又可分为 3 个类群,在传统分类地位中同属较高等真骨鱼类的斜带石斑鱼与鮫

鳊的 PSS I 同处于相对独立的类群^[11]。Trabucchi 等^[8]认为鲟 PSS I 与肺鱼 PSS I 的同源性高,与高等硬骨鱼类 PSS I 的同源性较低说明高等硬骨鱼类 PSS I 的进化比肉鳍亚纲鱼类的快。斜带石斑鱼与鮫鳊的 PSS I 的高同源性以及与其它类群相对低的同源性支持高等硬骨鱼类的 PSS I 具有较高进化速率的观点^[11]。鱼类的 PSS III 与青蛙的 [Pro², Met¹³]SS₁₄ 前体、哺乳类(包括人、大鼠和

小鼠)的 CST 前体等归为同一类群。哺乳类的 PCST、蛙类的 [Pro², Met¹³]SRIF₁₄ 前体与鱼类 PSS III 在第 2 位氨基酸(CST 为第 1 位)具相同的 Gly-Pro 的替代,而且 CST14 可结合哺乳类 SRIF 受体并抑制 cAMP 的产生,推测 PSS III 基因可能为蛙类的 [Pro², Met¹³]SRIF₁₄和哺乳类 PCST 的起源^[9]。

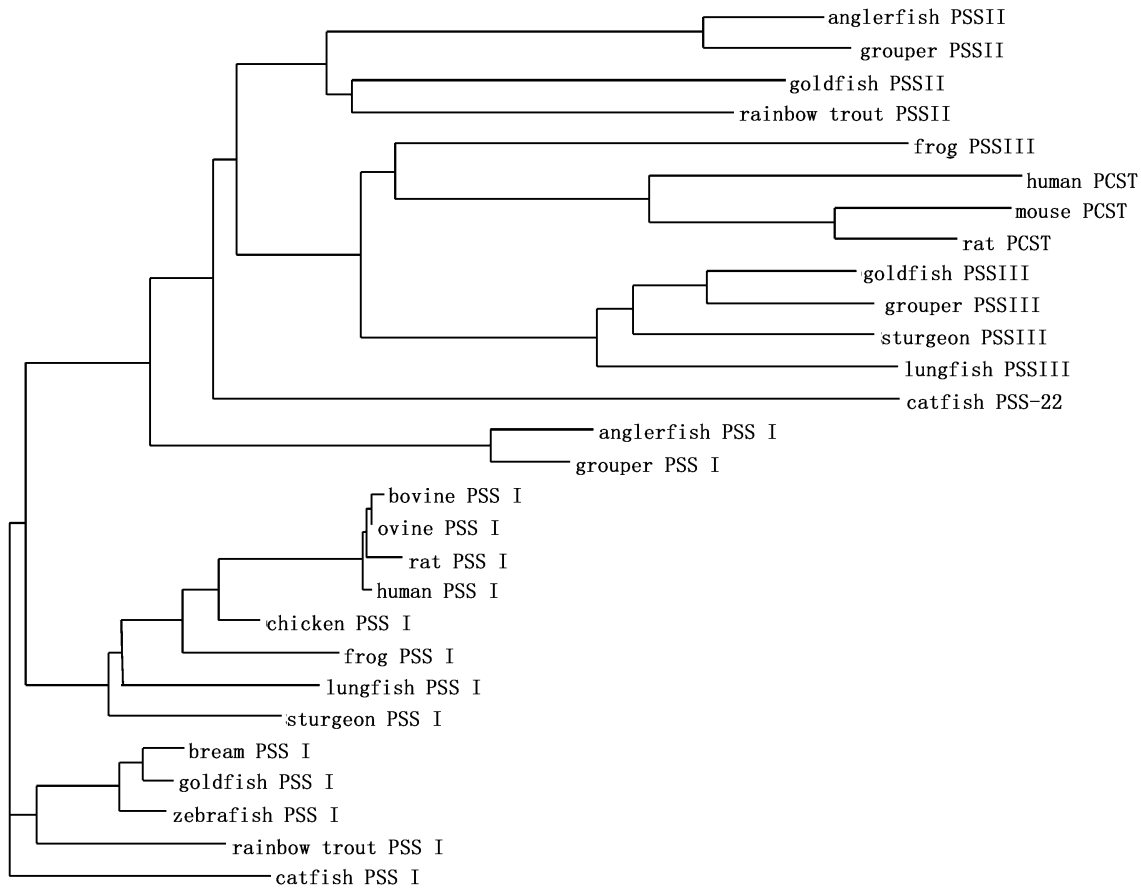


图 2 根据斜带石斑鱼与已知的其它脊椎动物 PSS 和 PCST 推测氨基酸序列构建的系统进化树

Fig. 2 Phylogenetic tree based on the alignment of amino acid sequences of *Epinephelus coioides* PSSs with sequences of PSSs and PCST for other vertebrates

斜带石斑鱼 Grouper (GenBank accession nos. AY677120, 677121 and 677122); 鮫鳊 anglerfish *Lophius americanus* (V00640 and v00641); 金鱼 goldfish *Carassius auratus* (U40754, U60262 and U72656); 北美虹鳟 rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Kittilson et al., 1999 and OMU32471); 非洲肺鱼 lungfish *Protopterus annectens* (AF126243 and AF126244); 鲟 sturgeon *Acipenser transmontanus* (AF395849 and AF395850); 团头鲂 bream *Megalobrama pellegrini* (AY247267); 斑马鱼 zebrafish *Danio rerio* (AF435965); 斑点叉尾 鲷 catfish *Ictalurus punctatus* (M25903 and J00945); 蛙 frog *Rana ridibunda* (U68136 and U68137); 人 human *Homo sapiens* (BC032625 and AF013252); 小鼠 mouse *Mus musculus* (NM007745); 大鼠 rat *Rattus norvegicus* (V01271 and NM012835); 羊 ovine *Ovis aries* (AF031488); 牛 bovine *Bos taurus* (NM173960); 鸡 chicken *Gallus gallus* (X60191).

2 SS 受体类型与分布、结合特性及表达调控

与其它激素一样,SS 通过与细胞膜特异受体结合而发挥功能。在哺乳类已分离到 5 种 SS 受体 (Somatostatin receptor, Sst) 的 cDNA^[2]。Sst 是鸟嘌呤核苷酸结合蛋白偶联受体 (G-protein-coupled receptor, GPCR), 具有 7 个转膜区 (TMD), 属视红质家族受体成员。不同物种的 Sst 具有较高的保守性, 氨基酸序列同源性在 36% ~ 63% 之间^[28]。5 种受体大小相近, 由不同基因编码并分布在不同的染色体上^[29]。至今所克隆到的哺乳类 Sst 的第 7 个 TMD 具有一高度保守的序列结构: YANSCANPI/VLY。根据受体的结构和药理特性, 这 5 种受体可分两类: Sst_{1/4} 亚型和 Sst_{2/3/5} 亚型。

鱼类至今发现的 Sst 亚型有 4 种。在线翎电鳗 (*Apteronotus albifrons*) 中发现第一个非哺乳类 Sst, 为 3 型受体 ASst₃, 此受体在脑中的表达量较低。SS₁₄ 和哺乳类 SS₂₈ 抑制表达 ASst₃ 受体的 CCL39 细胞受腺苷酸环化酶激动剂 forskolin 刺激的腺苷酸环化酶活性的增强, 而百日咳毒素可阻断这种影响。表达 ASst₃ 受体的 CCL39 细胞对哺乳类 SS₂₈ 类似物、CST₁₄、SS₁₄ 及其类似物等均具有高亲和结合^[30-31]。

从金鱼脑中克隆到 Sst₁ (Sst_{1A} 和 Sst_{1B})、Sst₂、Sst₃ (Sst_{3A} 和 Sst_{3B}) 和 Sst₅ (Sst_{5A}, Sst_{5B} 和 Sst_{5C}) 4 种亚型及变体。Sst₁ 的两种变体均广泛分布于金鱼脑中, 但垂体只检测到 Sst_{1B}; Sst₂ mRNA 在脑区和垂体的分布和丰度与 Sst₁ 的不同, Sst₂ mRNA 水平在垂体明显高于脑区。将 Sst₁ 的两种变体和 Sst₂ 分别转染 COS-7 细胞, 瞬时表达这些受体的细胞受 forskolin 刺激引起的 cAMP 的释放可被 SS₁₄ 和 [Pro²]SS₁₄ 抑制, 提示抑制作用是通过受体偶联实现的^[32-33]。稳定表达 Sst₅ 的 CCL39 的细胞与哺乳类 SS₂₈ 类似物、3 种天然的金鱼 SS 配体 SS₁₄、[Pro²]SS₁₄ 和金鱼 SS₂₈ (gfSS₂₈) 有高亲和力。埋植雌二醇 (E₂) 使金鱼血中 GH 水平升高, 垂体中 Sst₂ 的表达下调^[3,34]。E₂ 使垂体中 Sst₁ 和 Sst₅ 的表达增加, 睾丸激素则对表达没影响^[34]。

在虹鳟分离到 Sst₁ (Sst_{1A} 和 Sst_{1B}) 和 Sst₂。Sst₁ 两个变体基因在脑和多个外周组织的表达

均具有组织间和组织内的特异性。通过转染 CHO-K₁ 细胞发现它们与不同配基的结合既有不同也有交叉, 两者受诱导后受体内化反应也有所不同^[35-36]。Sst_{1s} 和 Sst₂ 的表达受营养状况的调节, 正常投喂时视顶盖、胰腺和肝组织组织中 Sst_{1B} 的水平是 Sst_{1A} 的 2 倍, Sst₂ 是 Sst_{1B} 的 2 ~ 5 倍; Sst₂ 和 Sst_{1B} 在视顶盖的表达水平相近。饥饿 2 ~ 6 周所有受体在视顶盖的表达降低但在胰腺和肝脏的表达增加。GH 和 INS 对受体的体内调节存在亚型和组织特异性, IGF-I 则对 Sst₁ (Sst_{1A} 与 Sst_{1B}) 和 Sst₂ 均有普遍的降低作用, 说明营养和 GH, INS 和 IGF-I 均调节 Sst 的表达, 同时机体不同受体亚型存在独立的调节机制^[37-38]。

3 鱼类 SS 的功能

鱼类的生长主要由生长激素 - 胰岛素样生长因子 I 轴 (GH-IGF-I axis) 调节^[39]。GH-IGF-I 轴的作用开始于垂体中 GH 的产生, 而 GH 的产生受包括 SS 在内的多种下丘脑激素的控制。GH 经血液循环、与相应的受体结合并刺激肝脏和其它组织中 IGF-I 的合成和分泌。IGF-I 与 IGF-I 结合蛋白结合并通过血液循环作用于靶细胞和组织, 促进细胞增殖与代谢、软骨与骨骼生长等。由于 SS 分子及受体的多样性, 因此 SS 在生长调节方面可能存在着复杂的作用机制。对 GH-IGF-I 轴和对 SS 信号系统的研究结果显示鱼类具有多水平的生长调节机制^[40]。

SS 在垂体水平对 GH 进行调节。SS₁₄ 对垂体 GH 释放的体内体外抑制作用已在许多硬骨鱼类中得到证明^[6]。金鱼 3 种类型的 SS 及哺乳类的 SS₁₄、SS₂₈ 均抑制金鱼垂体 GH 体外释放, 金鱼脑 SS₂₈ (gbSS₂₈) 对 GH 释放的抑制作用更强些。SS₁₄ 抑制虹鳟或罗非鱼 GH 的释放, 但不抑制 GH 基因的转录, 表明 SS 通过翻译后调节作用影响 GH 蛋白的合成和分泌^[41,9,42-43]。SS 能抑制斜带石斑鱼脑垂体 GH 的释放, 并呈剂量依存关系, 同时斜带石斑鱼与虹鳟、罗非鱼一样, SS 同样也不抑制 GH 的转录^[44]。鲶 SS₂₂ 抑制大鼠 CST 垂体细胞 GH 的分泌, 但鲶 SS₂₂ 和鲑 SS₂₅ 不能抑制金鱼 GH 释放^[45]。[Pro²]SS₁₄ 抑制虹鳟垂体 GH 释放; SS₁₄ 和哺乳类的 SS₂₅、SS₂₈ 明显降低银大麻哈鱼血浆 GH 浓度^[46-47]。SS₁₄、[Pro²]SS₁₄ 和 gbSS₂₈ 能抑制 cAMP 的产生, 但 gbSS₂₈ 对 cAMP

产生的影响较小,但抑制 GH 释放的能力最强,显示不同 SS 分子在金鱼垂体中启动不同的信号传递途径^[25]。此外 SS₁₄ 也能有效地阻止罗非鱼垂体体外释放 PRL^[48]。

SS 也具有垂体外的调节功能。除分布于下丘脑外 SS 还广泛分布于中枢和外周神经系统的不同区域,胰腺、肠、泌尿生殖管、肌肉、肾上腺、甲状腺和垂体等^[33],这也提示 SS 具有垂体外的调节功能^[40]。体内外试验表明 SS₁₄ 和 SS₂₅ 减少虹鳟肝脏中 GH 的受体量,表明 SS 不仅降低 GH 的水平,也降低组织对 GH 的敏感性,显示 SS 从肝脏水平对 GH-IGF-I 轴进行调节^[49]。

除调节鱼生长的功能外,SS 还与繁殖及营养代谢尤其是脂肪和糖代谢有关。GH 促进北美虹鳟卵巢成熟和刺激性腺类固醇的生成,性成熟过程中血液中 GH 和 E₂ 升高的同时伴随着 SS 浓度的降低^[50]。金鱼 SS₁₄ 抑制 GnRH 刺激的 GH 释放,说明 SS 调节维持正常性成熟所需的高水平 GH^[51]。鱼类生活史中的一些自然过程需要进行能量的重新分配,SS 可能对此能量使用的转变过程起调节作用。降海洄游过程鲑经历一系统的生理变化使其能在海水中的存活。正常的降海伴随着血液中多种激素如 GH、胰岛素 (INS)、IGF-I 和甲状腺素 (T₄),以及肝脏中 IGF-I mRNA 水平的升高^[49]。未成熟的鲑转入海水中会导致生长抑制和明显的激素和代谢紊乱,尤其是 T₄ 和 INS 水平降低而血液中 SS 的水平升高^[52]。虹鳟 SS₁₄ 和 SS₂₅ 具有降低血液中 INS 和胰高血糖素、刺激糖原分解和脂解的作用;由 SS 肽诱导的脂解作用与鲑降海过程脂类代谢的变化有关^[52-53]。盲鳗变态过程三酰甘油 (TG) 脂肪酶的活性升高,脂肪分解代谢加快,同时伴随着 SS 水平的增加^[52]。许多鱼类在其生活史中如产卵洄游过程会有自然饥饿阶段,长时间的饥饿导致生长抑制,并伴随着 GH-IGF-I 轴中主要成分的变化:血浆中 GH 浓度的升高,而肝脏对 GH 的结合、血浆中 IGF-I 和肝脏中 IGF-I mRNA 水平下降。SS 信号系统的变化有:血液中 SS 和 mRNA 水平增加,SS 受体 mRNA 水平变化,肝脏中高亲和力的 SS₁₄ 结合位点增加^[54]。虹鳟腹腔埋植 SS₁₄ 不影响饲料摄取,但使饲料转换率下降 28%,并抑制生长^[47]。此外,SS₁₄ 也与海水鳗肠的盐与水调节有关^[18]。

4 小结

至今已发现鱼类有 3 种 SS。鱼类的 PSS 广泛分布于中枢神经系统和外周组织。不同类型的 PSS 存在组织间和组织内分布的特异性。Sst 也已发现 4 种亚型并具有广泛而复杂的分布模式,因此,SS 在生长调节方面可能存在复杂的作用机制,通过多种不同的信号系统发挥生理作用,且 SS 信号系统中存在着 SS 结构与功能的关系。鱼类的 SS 在垂体水平和垂体外对鱼类的生长进行调节,同时,也影响其它与生长有关的激素系统 (包括 INS 和甲状腺素与肾上腺皮质激素) 的作用,并可能综合这些系统与 GH-IGF-I 轴的作用共同调节机体的生长。SS 也协调繁殖、代谢与生长的过程。鱼类 SS 调节生长复杂机制的研究仅仅是开始。关于 SS 是否为鱼类 GH 释放的主要神经内分泌调控因子;不同 PSS 基因表达的调控机制如何;一种类型的 SS 肽和一种受体类型是否有特别的联系;一种生理反应是一种类型的受体还是多种类型受体的参与等,均需要通过深入的研究,才能更好地了解鱼类 SS 对生长的调节作用和机体的生长、繁殖和代谢的协调过程。

参考文献:

- [1] Brazeau P, Vale W, Burgus R, *et al.* Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone [J]. *Science*, 1973, 179: 77-79.
- [2] Patel Y C. Somatostatin and its receptor family [J]. *Front Neuroendocrinol*, 1999, 20: 157-198.
- [3] Lin X W, Peter R E. Somatostatins and their receptors in fish [J]. *Comp Biochem Physiol*, 2001, 129B:543-550.
- [4] 俞菊华,夏德全,杨 弘,等. RACE 法分离团头鲂生长抑素全长 cDNA 及其序列测定 [J]. *水产学报*, 2003, 27(6): 533-539.
- [5] 刘 扬,王静凤,宋微波. 鱼类生长抑素的研究进展 [J]. *海洋科学*, 2004, 28(7): 67-70.
- [6] Lin X W, Otto C J, Peter R E. Evolution of neuroendocrine peptide systems: gonadotropin-releasing hormone and somatostatin [J]. *Comp Biochem Physiol*, 1998, 119C: 375-388.
- [7] Hobart P, Crawford R, Shen L P, *et al.* Cloning and sequence analysis of cDNAs encoding two distinct somatostatin precursors found in the

- endocrine pancreas of anglerfish[J]. *Nature*, 1980, 288: 137 – 141.
- [8] Trabucchi M, Tostivint H, Lihmann I, *et al.* Polygenic Expression of Somatostatin in the Sturgeon *Acipenser transmontanus*: Molecular cloning and distribution of the mRNAs encoding two somatostatin precursors[J]. *J Comp Neurol*, 2002, 443: 332 – 345.
- [9] Lin X, Otto C J, Peter R E. Expression of three distinct somatostatin messenger ribonucleic acids (mRNAs) in goldfish brain: characterization of the complementary deoxyribonucleic acids, distribution and seasonal variation of the mRNAs, and action of a somatostatin-14 variant [J]. *Endocrinol*, 1999, 140: 2089 – 2099.
- [10] Kittilson J D, Moore C A, Sheridan M A. Polygenic expression of somatostatin in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*: evidence of a preprosomatostatin encoding somatostatin-14 [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1999, 114: 88 – 96.
- [11] Ye Xing, Li Wensheng, Lin Haoran. Polygenic expression of somatostatin in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*): molecular cloning and distribution of the mRNAs encoding three somatostatin precursors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 241(1 – 2): 62 – 72.
- [12] Colon J M, Deacon C F, Hazon N, *et al.* Somatostatin-related and glucagon-related peptides with unusual structural features from the European eel (*Anguilla anguilla*) [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1988, 72: 181 – 189.
- [13] Wang Y, Youson J H, Conlon J M. Prosomatostatin-I is processed to somatostatin-26 and somatostatin-14 in the pancreas of the bowfin, *Amia calva*[J]. *Regul Peptides*, 1993, 47: 33 – 39.
- [14] Colon J M. [Ser⁵]-Somatostatin-14: isolation from the pancreas of holocephalan fish, the pacific ratfish (*Hydrolagus collier*) [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1990, 80: 314 – 320.
- [15] Moore C A, Kittilson J D, Ehrman M M, *et al.* Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) possess two somatostatin mRNAs that are differentially expressed[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277: 1553 – 61.
- [16] Uesaka T, Yano K, Yamasaki M, *et al.* Somatostatin-, vasoactive intestinal peptide-, and granulin-like peptides isolated from intestinal extracts of goldfish, *Carassius auratus* [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1995, 99: 187 – 306.
- [17] Nguyen M, Wright Jr J R, Neilsen P F, *et al.* Characterization of the pancreatic hormones from the Brockmann body of the tilapia: implications for islet xenograft studies[J]. *Comp Biochem Physiol*, 1995, 111C: 33 – 44.
- [18] Uesaka T, Yano K, Yamasaki M, *et al.* Somatostatin-related peptides isolated from the eel gut: effects on ion and water absorption across the intestine of the seawater eel[J]. *J Exp Biol*, 1994, 188: 205 – 216.
- [19] Nishii M, Moverus B, Bukovskaya O S, *et al.* Isolation and characterization of [Pro²] somatostatin-14 and melanotropins from Russian sturgeon. *Acipenser gueldenstaedti* Brandt [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1995, 99: 6 – 12.
- [20] Vandry H, Chartrel N, Conlon J M. Isolation of [pro², Met¹⁵] somatostatin-14 from the frog brain reveals the existence of a somatostatin gene family in a tetrapod[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 188: 477 – 582.
- [21] Tostivint H, Lihmann I, Bucharles C, *et al.* Occurrence of two somatostatin variants in the frog brain: Characterization of the cDNAs, distribution of the mRNAs, and receptor-binding affinities of the peptides[J]. *Physiology*, 1996, 93: 12605 – 12610.
- [22] de Lecea L, Criado J R, Prospero-Garcia O, *et al.* A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties[J]. *Nature*, 1996, 381: 242 – 245.
- [23] Fukusumi S, Kitada C, Takekawa S, *et al.* Identification and characterization of a novel human cortistatin-like peptide [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 232: 157 – 163.
- [24] Alexander L, Knutson D, Kittilson J D, *et al.* Localization of somatostatin mRNAs in the brain and pancreas of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Comp Biochem Physiol*, 2001, 129B: 221 – 228.
- [25] Yunker W K, Smith S, Graves C, *et al.* Endogenous hypothalamic somatostatins differentially regulate growth hormone secretion from goldfish pituitary somatotropes *in vitro* [J]. *Endocrinol*, 2003, 144: 4031 – 4041.
- [26] Tostivint H, Vieau D, Chartrel N, *et al.* Expression and processing of the [Pro², Met¹³] somatostatin-14 precursor in the intermediate lobe of the frog

- pituitary [J]. *Endocrinol*, 2002, 143: 3472 - 3481.
- [27] Dalm V A, Hagen P M, Krijger R R, *et al.* Distribution pattern of somatostatin and cortistatin mRNA in human central and peripheral tissues [J]. *Clinical Endocrinology*, 2004, 60: 625 - 629.
- [28] Barnett P. Somatostatin and somatostatin receptor physiology [J]. *Endocrine*, 2003, 20: 255 - 264.
- [29] Nelson L E, Sheridan M A. Regulation of somatostatins and their receptors in fish [J]. *Endocrinol*, 2005, 142: 117 - 133.
- [30] Zupanc G K H, Siehler S, Jones E M C, *et al.* Molecular cloning and pharmacological characterization of a somatostatin receptor subtype in the gymnotiform fish *Apteronotus albifrons* [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1999, 115: 333 - 345.
- [31] Siehler S, Zupanc G K H, Seuwen K, *et al.* Characterization of the fish Sst₃ receptor, a member of the SRIF1 receptor family: atypical pharmacological features [J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38: 449 - 462.
- [32] Lin X, Janovick J A, Brothers S, *et al.* Molecular cloning and expression of two type one somatostatin receptors in goldfish brain [J]. *Endocrinol*, 1999, 140: 5211 - 5219.
- [33] Lin X, Janovick J A, Cardenas T, *et al.* Molecular cloning and expression of a type two somatostatin receptor in goldfish brain and pituitary [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2000, 166: 75 - 87.
- [34] Cardenas R, Ling X, Canosa L F, *et al.* Estradiol reduces pituitary responsiveness to somatostatin (SRIF-14) and down-regulates the expression of somatostatin sst2 receptors in female goldfish pituitary [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2003, 132: 119 - 124.
- [35] Slagter B J, Sheridan M A. Differential expression of two somatostatin receptor subtype 1 mRNAs in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *J Mol Endocrinol*, 2004, 32: 165 - 77.
- [36] Gong J Y, Kittilson J D, Slagter B J, *et al.* The two subtype 1 somatostatin receptors of rainbow trout, Tsst1A and Tsst1B, possess both distinct and overlapping ligand binding and agonist-induced regulation features [J]. *Comp Biochem Physiol*, 2004, 138B: 295 - 303.
- [37] Slagter B J, Kittilson J D, Sheridan M A. Somatostatin receptor subtype 1 and subtype 2 mRNA expression is regulated by nutritional state in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2004, 139(3): 236 - 44.
- [38] Slagter B J, Kittilson J D, Sheridan M A. Expression of somatostatin receptor mRNAs is regulated *in vivo* by growth hormone, insulin, and insulin-like growth factor-I in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Regul Pept*, 2005, 128: 27 - 32.
- [39] Moriyama S, Ayson F G, Kawauchi H. Growth regulation by insulin-like growth factor-I in fish [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2000, 64: 1553 - 1562.
- [40] Sheridan M A, Kittilson J D, Slagter B J. Structure-function relationships of the signaling system for the somatostatin peptide hormone family [J]. *Am Zool*, 2000, 40: 269 - 286.
- [41] Marchant T A, Fraser R A, Andrews P C, *et al.* The influence of mammalian and teleost somatostatins on the secretion of growth hormone from goldfish (*Carassius auratus* L.) pituitary fragments *in vitro* [J]. *Regul Pept*, 1987, 17: 41 - 52.
- [42] Yada T, Hirano T. Inhibition of growth hormone synthesis by somatostatin in cultured pituitary of rainbow trout [J]. *J Comp Physiol*, 1992, 162: 575 - 580.
- [43] Melamed P, Rosenfeld H, Elizur A, *et al.* Endocrine regulation of gonadotropin and growth hormone gene transcription in fish [J]. *Comp Biochem Physiol*, 1998, 119C: 325 - 38.
- [44] 冉雪琴,李文笙,林浩然. SRIF 及 CSH 对斜带石斑鱼脑垂体生长激素合成和分泌的调控 [J]. *动物学报*, 2004, 50(2): 222 - 230.
- [45] Oyama H, Bradshaw R A, Bates O J, *et al.* Amino acid sequence of catfish pancreatic Somatostatin I [J]. *J Biol Chem*, 1980, 155: 2251 - 2254.
- [46] Diez J M, Giannico G, McLean E, *et al.* The effect of Somatostatin (SRIF-14, 25 and 28), galanin and anti-SRIF on plasma growth hormone levels in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch* Wallbaum) [J]. *J Fish Biol*, 1992, 40: 884 - 893.
- [47] Very N M, Knutson D, Kittilson J D, *et al.* Somatostatin inhibits growth of rainbow trout [J]. *J. Fish Biol*, 2001, 59: 157 - 165.
- [48] Grau E G, Ford C A, Helms L M H, *et al.* Somatostatin and altered medium osmotic pressure elicit rapid changes in prolactin release from the rostral pars distalis of the tilapia, *Oreochromis*

- mossambicus*, *in vitro* [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1987, 65: 12 - 18.
- [49] Very N M, Sheridan M A. The role of somatostatins in the regulation of growth in fish [J]. *Fish physiol Biochem*, 2002, 27: 217 - 226.
- [50] Holloway A C, Sheridan M A, Van Der Kraak G, *et al.* Correlation of plasma growth hormone with somatostatin, gonadal steroid hormones and thyroid hormones in rainbow trout during sexual recrudescence [J]. *Comp Biochem Physiol*, 1999, 123B: 251 - 260.
- [51] Marchant T A, Chang J P, Nahorniak C S, *et al.* Evidence that gonadotropin-releasing hormone also functions as a growth hormone-releasing factor in the goldfish [J]. *Endocrinol*, 1989, 124: 2509 - 18.
- [52] Sheridan M A, Kao Y H. Regulation of metamorphosis-associated changes in the lipid metabolism of selected vertebrates [J]. *Am Zool*, 1998, 38: 350 - 368.
- [53] Sheridan M A. Regulation of lipid metabolism in poikilo-thermic vertebrates [J]. *Comp Biochem Physiol*, 1994, 107B: 495 - 508.
- [54] Pesek M J, Sheridan M A. Fasting alters Somatostatin binding to liver membranes of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *J Endocrinol*, 1996, 150: 179 - 186.

· 书讯 ·

《鱼类生理学实验技术和方法》

由中国工程院院士、我国著名鱼类生理学家林浩然教授和他的助手刘晓春博士编著的《鱼类生理学实验技术和方法》一书已于 2006 年 12 月由广东高等教育出版社正式出版发行。

该书以中山大学生命科学学院水生经济动物研究所鱼类生理学研究室教学工作中编写的实验课教材和科学研究中使用的技术方法为基础,吸收当前国内外鱼类生理学研究中的一些新技术综合整理编写而成。全书包括营养、消化、吸收、血液和血液循环、排泄、渗透压调节、生殖、内分泌、神经和感觉等鱼类生理学各个主要方面的实验技术与方法共 42 个。除了保留一些经典性的实验方法外,着重介绍当前国内外鱼类生理学研究中较常用的新技术,书末还有 6 个附录,介绍鱼类生理学实验和研究的常用操作方法和基本技能。

该书可供综合性大学、师范院校、水产院校和农业院校的生物学专业、动物学专业、鱼类学专业、水产学专业、海洋生物学专业以及其他有关专业的大专、本科学生和研究生作为实验课教材,也可供从事动物生理学、鱼类生理学、比较生理学、环境生理学、比较内分泌学、生物工程学、水产养殖学、海洋生物学等研究工作的专业科技人员参考。

目前该书已开始发行,定价:38 元。需要购书者可与广东高等教育出版社联系(地址:广州市天河区林和西横路,邮编 510500),亦可直接与刘晓春博士联系(广州市新港西路 135 号,中山大学生命科学学院,邮编 510275, E-mail: lsslxc@mail.sysu.edu.cn)。