

## 鱼类生长抑素调控垂体生长激素分泌的作用机制

李文笙\*, 王 滨

(中山大学生命科学学院,有害生物控制与资源利用国家重点实验室,  
广东省水生经济动物良种繁育重点实验室,广东 广州 510275)

**摘要:** 生长抑素是一个多基因、多功能的家族。通过其受体的介导参与机体的生长、发育、代谢、生殖以及免疫等生理过程。本文简要概括鱼类生长抑素及其受体的研究进展,重点对生长抑素调控垂体生长激素分泌的信号转导机制进行讨论,旨在加深对鱼类生长抑素作用机制的认识和了解。迄今,在鱼类中已经鉴定出 6 种生长抑素基因和 4 种生长抑素受体。由于存在多种生长抑素基因以及不同的加工过程,一种鱼可能产生多种形式的生长抑素多肽。鱼类进化过程中存在基因组复制,导致一种受体又有多种亚型。鱼类生长抑素调控垂体生长激素分泌的作用机制主要源自金鱼中的研究,结果表明,cAMP 通路、钙离子通道以及 PKC 通路可能参与了金鱼生长抑素抑制垂体生长激素分泌的过程。生长抑素调控垂体生长激素分泌的作用机制是一个复杂的网络结构,多种信号通路参与其中;不同物种间的作用机制不尽相同。鱼类生长抑素基因、受体及其调控垂体生长激素分泌的作用机制仍有待进一步研究。

**关键词:** 鱼类; 生长抑素; 生长抑素受体; 生长激素; 信号转导

**中图分类号:** Q 575; S 917.4

**文献标志码:** A

生长抑素(somatostatin,简称 SS 或者 SST),又名生长激素释放抑制因子(somatotropin release-inhibiting factor,简称 SRIF),是一种由 14 个氨基酸组成的环状多肽。最初是从绵羊下丘脑中分离得到的,因其具有抑制垂体生长激素(growth hormone,GH)分泌的作用而得名<sup>[1]</sup>。随后研究发现,从鱼类到哺乳类均有生长抑素及其受体的分布<sup>[2-5]</sup>。生长抑素不仅在下丘脑中产生,整个中枢神经系统以及大多数外周组织均可分泌生长抑素。事实上,在所有脊椎动物以及一些非脊椎动物,甚至植物中都检测到了生长抑素样的免疫反应<sup>[2,5]</sup>。生长抑素是一种多功能的十四肽,通过特异性的 G 蛋白偶联受体参与了多种生理过程,例如生长、发育、代谢、生殖以及免疫等等。本文简要总结生长抑素及其受体的研究进展,重点对生长抑素调控垂体生长激素分泌的信

号转导机制作一综述。

### 1 生长抑素的基因、种类及系统进化

如同其他蛋白激素一样,生长抑素也是由其前体蛋白(preprosomatostatin,简称 PSS)经过组织特异性地酶切加工而成的成熟肽。鱼类生长抑素的研究始于上世纪 80 年代。首先是从鮫鰾和斑点叉尾鲷中鉴定了 SS 肽,随后克隆了其 cDNAs<sup>[6-7]</sup>。自此以后,在不同鱼中鉴定出了多种形式的 SS 肽及其 PSS cDNAs。从金鱼脑中克隆到了 PSS-I、PSS-II 和 PSS-III 的 cDNAs,这是首次从一种脊椎动物中鉴定出了 3 种不同的生长抑素基因<sup>[8]</sup>。PSS-I 经过酶切加工可以产生 SS14;PSS-II 经过酶切加工可以产生 SS28,其 C 端带有[Glu<sup>1</sup>,Tyr<sup>7</sup>,Gly<sup>10</sup>]SS14;PSS-III 经过酶切加工可以产生[Pro<sup>2</sup>]SS14<sup>[8]</sup>。此外,在金鱼的肠

收稿日期:2013-06-18 修回日期:2013-09-22

资助项目:现代农业产业技术体系专项(CARS-49);国家自然科学基金项目(31272639)

通信作者:李文笙,E-mail:lsslws@mail.sysu.edu.cn

中分离得到另一种 SS28,它与脑 PSS- II cDNA 编码的 SS28 有 5 个氨基酸的差异,表明在金鱼中至少存在 2 种形式的 SS28<sup>[8-9]</sup>。本实验室通过 RT-PCR 及 RACE 方法从斜带石斑鱼的下丘脑中分离得到了 3 种 PSS cDNAs,这是继金鱼之后第二例在同一种脊椎动物中克隆到 3 种不同类型生长

抑素前体基因<sup>[10]</sup>。由于存在多种 SS 基因以及不同的加工过程,一种鱼可能产生多种形式的 SS 肽。虹鳟 PSS- I 除可产生 SS14 外,可也产生 SS26; PSS- II 可被加工成 14 肽、25 肽或者 28 肽<sup>[11]</sup>(图 1)。

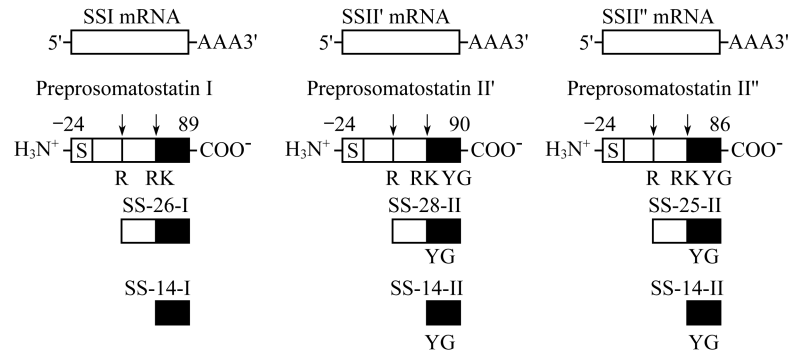


图 1 虹鳟生长抑素的生物合成示意图

箭头表示假定的酶切位点;SS:生长抑素;其他字母为单字母氨基酸缩略词

Fig. 1 Biosynthesis of somatostatins in rainbow trout

Arrows indicate putative cleavage sites; SS, somatostatins; other letters are single-letter amino acid abbreviations<sup>[11]</sup>

哺乳类的 PSS 由 116 个氨基酸(包括 24 个氨基酸的信号肽序列)组成,其 C 端经过酶切加工可以产生两种具有生物活性的多肽: SS14 和 SS28;其中,从无颌纲动物到哺乳类迄今所研究的物种中 SS14 的一级结构是高度保守的;SS28 则是 SS14 的 N 端延长了 14 个氨基酸序列<sup>[2]</sup>。除了 PSS 外,随后又鉴定出了一种生长抑素样的基因,即 cortistatin (CST),其经过酶切加工可产生两种产物: CST17(人)或者 CST14(鼠)以及 CST29(人和鼠)<sup>[2]</sup>。哺乳类的 CST 基因与鱼类 PSS- III 基因被认为是同源基因<sup>[12]</sup>。此外,最近基于进化保守序列的生物信息学分析在 PSS 的 N 端发现了一种由 13 个氨基酸组成的酰胺化的线性肽,命名为 neuronostatin<sup>[13]</sup>,其功能是否与生长抑素相同有待进一步研究。

到目前为止,生长抑素是公认的一个多基因家族,由 6 种同源基因组成,即 *ss1*、*ss2*、*ss3*、*ss4*、*ss5* 以及 *ss6*<sup>[14-15]</sup>。目前,在棘鱼、青鳉、东方鲀中鉴定出了 5 种 SS 基因(*ss1*-*ss5*),在斑马鱼中鉴定出了 6 种不同的 SS 基因<sup>[14]</sup>。通过比较基因组的方法研究发现 *ss1*、*ss2*、*ss5* 是在脊椎动物进化早期第二轮基因组复制产生的;*ss4* 是 *ss1* 在大多数硬骨鱼中第三轮基因组复制产生的同源基因;*ss3* 和 *ss6* 分

别是硬骨鱼中 *ss1* 和 *ss2* 串联复制产生的<sup>[14-15]</sup>。系统进化分析表明,SS 基因可分为 5 个进化分支,即 *ss1*(之前的 PSS-I 分支)、*ss2*(之前的 PSS-III 或者 [Pro<sup>2</sup>]SS 分支)、*ss3*(之前的 PSS-II 分支)、*ss4*(之前的非典型 PSS-II 分支)和 *ss5*<sup>[12]</sup>。

## 2 生长抑素受体的种类、结构及其分布

生长抑素的功能是由其 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体介导的,大约在发现生长抑素 20 年后,才通过分子克隆获得了其第一个受体<sup>[16]</sup>。在鱼类中,迄今只发现了 4 种生长抑素受体 (SSTR1、SSTR2、SSTR3 和 SSTR5)。鱼类进化过程中存在基因组复制,导致一种受体又有多种亚型。例如,有些硬骨鱼有两种 SSTR1 (A 型和 B 型)、两种 SSTR3 (A 型和 B 型)以及 3 种 SSTR5 (A 型、B 型和 C 型)<sup>[4]</sup>。通过 RT-PCR 和 RACE 的方法,我们在斜带石斑鱼中得到了 4 种生长抑素受体 (SSTR1、SSTR2、SSTR3 和 SSTR5) 的全长 cDNA 序列,其长度分别为 2 074 bp、1 841 bp、1 886 bp 和 1 537 bp,分别编码 384 个氨基酸、381 个氨基酸、488 个氨基酸和 391 个氨基酸<sup>[17]</sup>。斜带石斑鱼生长抑素的 4 种受体与其他已知的脊椎动物相应的受体有高度的同源性: SSTR1, 52.6% ~ 66.

9%,其中与斑马鱼的 SSTR1B 同源性最高; SSTR2,61.2%~77.2%,其中与河豚的 SSTR2 同源性最高; SSTR3,45.2%~84.5%,其中与丽鱼的 SSTR3 同源性最高; SSTR5,49.3%~58.4%,其中与金鱼的 SSTR5C 同源性最高<sup>[17]</sup>。此外, SSTR1 与 SSTR2、3、5 的同源性分别为 39.1%、39.1%、34.9%; SSTR2 与 SSTR3、5 的同源性分别为 46.7%、44.6%; SSTR3 与 SSTR5 的同源性为 44.8%<sup>[17]</sup>。4 种 SSTRs 都是由 5 部分组成: N 端区域、7 次跨膜区域、3 个包外环、4 个包内环、C 端区域<sup>[17]</sup>。

在哺乳类中已经鉴定出了 5 种生长抑素受体 (SSTR1-5), 在所有的 SSTRs 的第七个跨膜结构域有一段保守序列: YANSCANPI/VLY, 这可作为该受体家族的一个显著性标志。除 SSTR2 外, 其他 4 种受体不含有内含子, SSTR2 有两种变体 (SSTR2A 和 SSTR2B), 二者的差异仅在于细胞质内 C 端的长度<sup>[18]</sup>。根据其结构及药理学特性可以将 SSTRs 家族分为两个亚类: (1) SSTR2、SSTR3、SSTR5, 该 3 种受体可以结合八肽和六肽类似物; (2) SSTR1、SSTR4, 该 2 种受体对这些类似物不敏感<sup>[2,18]</sup>。最近, 在人、鼠和猪中鉴定出了 SSTR5 的缩短形式的变体, 该变体缺少一个或者多个跨膜结构域<sup>[19-21]</sup>。

每种受体在不同的物种、组织及时期表达量是不同的。在鼠的下丘脑中, SSTR1 表达量最高, 其次依次为 SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5。成年鼠的垂体中都表达 5 种受体, SSTR5 和 SSTR2 是主要的表达类型<sup>[22]</sup>; 但是在成年人的垂体中只表达 4 种受体 (SSTR1、SSTR2、SSTR3 和 SSTR5), SSTR4 只在人的发育过程中瞬时表达<sup>[2]</sup>。因为 SS 是通过其特异性受体介导发挥了其生理功能, 那么到底是一种受体还是多种受体介导了其功能呢? 研究发现每种靶细胞能够表达多种受体, 通常相同的细胞都能够表达该 5 种受体, 这表明 SSTRs 可能是协同作用而不是单个独立发挥作用。通过特异性的激动剂实验研究发现 SSTR2 和 SSTR5 特异性激动剂阻断了鼠垂体 GH 的分泌, 这说明 SSTR2 和 SSTR5 介导了垂体 GH 的分泌<sup>[23]</sup>, 这也与鼠垂体主要表达该两种受体的结果是一致的<sup>[22]</sup>。

### 3 生长抑素的生理学功能

生长抑素的主要功能是抑制垂体基础以及生

长激素释放激素诱导的 GH 的分泌<sup>[5]</sup>。除了抑制 GH 分泌外, 在哺乳类中, 生长抑素还抑制多种其他垂体激素分泌, 例如促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素以及催乳素<sup>[2,24]</sup>。此外, 生长抑素也可以抑制胰岛素、胰高血糖素、内分泌腺的胰多肽以及外分泌腺的碳酸氢盐和消化酶的释放<sup>[24-25]</sup>。生长抑素也可以抑制胃肠肽的分泌, 例如分泌素、胃饥饿素、胆囊收缩素、血管肠多肽、抑胃肽、胃动素、肠高血糖素、神经降压素、胃酸、肠内在因子、胆汁等<sup>[24-26]</sup>。此外, 生长抑素具有抗增殖的功能 (细胞生长阻滞/细胞凋亡)、抑制胃排空、胆囊收缩和小肠细胞分裂等<sup>[24]</sup>。总之, 生长抑素可以作为一种神经激素、神经递质、神经调控子或者局部因子通过自分泌或者旁分泌的方式发挥其生理功能。

鱼类生长抑素的功能研究主要集中在与发育和代谢相关的胰腺激素的调控, 以及垂体 GH 分泌的调控<sup>[3]</sup>。在七鳃鳗中, 腹腔注射 SS14 促进了脂质消耗, 提高了血浆中脂肪酸的水平, 抑制了脂肪酸的合成<sup>[27]</sup>。用 SS14 处理虹鳟不影响食物消耗, 但是降低了血浆中 IGF-I 以及胰岛素的含量, 并且导致了生长阻滞<sup>[24]</sup>。在金鱼、罗非鱼以及虹鳟等多种硬骨鱼中研究发现, 生长抑素抑制了 GH 的分泌, 然而其对 GH 基因表达的调控却不尽相同。在虹鳟<sup>[28]</sup>、罗非鱼<sup>[29]</sup>和金鱼<sup>[12]</sup>中 SS14 不影响 GH 基因的表达; 相反, 在欧洲鳗鱼<sup>[30]</sup>中, SS14 抑制了 GH 基因的表达。然而, 在金鱼<sup>[12]</sup>中, [Pro<sup>2</sup>]SS14 却显著性促进了 GH 基因的表达。同样, 在哺乳类中生长抑素对 GH 基因表达的影响也存在争议, 即使都用鼠作为研究对象, 不同研究者得到了不同的结论<sup>[31-32]</sup>。除了物种特异性导致结果不同外, 不同的实验方法 (在体实验、离体实验)、不同的作用浓度及时间, 也会导致结果差异。由此可见, 生长抑素调控 GH 基因表达及分泌具有物种特异性。生长抑素对 GH 基因表达及分泌的不同调控, 表明可能是不同的机制参与其中。鱼类中生长抑素调控 GH 基因表达、分泌及其作用机制, 仍需进一步研究。

### 4 生长抑素调控生长激素分泌的作用机制

如同其他脊椎动物一样, 硬骨鱼中垂体激素分泌受到多种神经内分泌因子的调控。然而, 硬

骨鱼中缺少正中隆起门脉系统,因此,下丘脑通过其神经元产生的神经分泌物直接作用于腺垂体,调控其分泌活动。直接促进垂体 GH 分泌的因子包括促性腺激素释放激素(GnRH)、多巴胺(DA)、生长激素释放激素(GHRH)、垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)以及神经肽 Y(NPY)等;直接抑制垂体 GH 分泌的因子包括生长抑素、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5HT)等<sup>[12,33]</sup>。其中,生长抑素是最主要的且最有效的抑制因子。关于垂体生长抑素信号通路的研究主要集中于钙、钾离子通道、腺苷酸环化酶-cAMP-蛋白激酶 A 通路、磷脂酶 C-三磷酸肌醇-蛋白激酶 C 通路以及 NO 通路等等。

#### 4.1 磷脂酶 C/三磷酸肌醇/蛋白激酶 C 信号通路在 SS 调控 GH 分泌中的作用

Kwong 等<sup>[34]</sup>在金鱼中的研究阐明了 SS 抑制 GH 分泌的可能机制,进一步研究发现 SS 通过蛋白激酶 C(PKC)途径抑制了 GH 分泌<sup>[35]</sup>。然而,在其他物种内的研究结果与鱼类中不尽相同。在鸡中研究发现 SS 对 PKC 激动剂诱导的 GH 分泌没有影响<sup>[36]</sup>,并且 SS 也不能抑制牛垂体细胞中 TPA 诱导的 GH 分泌<sup>[37]</sup>,以上结果表明,PKC 途径没有参与 SS 抑制 GH 分泌的过程。通常 SS 被认为是 GH 分泌的抑制因子,然而在猪<sup>[38]</sup>和狒狒<sup>[39]</sup>中研究发现,低浓度 SS 也可以促进 GH 分泌。此外,在猪中研究发现磷脂酶 C 抑制剂 U73122 并不能阻断 SS 诱导的 GH 分泌<sup>[40]</sup>。同样,在狒狒中,U73122 和 PKC 抑制剂 Go6983 也都不能阻断 SS 诱导的 GH 分泌<sup>[39]</sup>。上述结果表明,SS 调控 GH 分泌具有双向性,并且 PLC/IP3/PKC 通路是否参与 SS 调控的 GH 分泌具有物种特异性。

#### 4.2 腺苷酸环化酶/cAMP/蛋白激酶 A 信号通路在 SS 调控 GH 分泌中的作用

调节腺苷酸环化酶(AC)的活性直接影响了 cAMP 的产生,这对下游应答元件,尤其是蛋白激酶 A(PKA,cAMP 的主要靶位点),有重要影响。哺乳类中的研究证实生长抑素受体的活化抑制了 cAMP 的水平,AC/cAMP/PKA 途径参与了 SS 的生理功能<sup>[5,12,26]</sup>。在金鱼中,SS 阻断了毛喉素 forskolin 和 cAMP 类似物 8-Br-cAMP 诱导的 GH 分泌,说明 SS 可能通过 cAMP 途径抑制 GH 分泌<sup>[34]</sup>。相反,在猪中,SS 增加了 cAMP 水平,

AC/cAMP 途径介导了 SS 诱导的 GH 分泌<sup>[40]</sup>。同样在狒狒中,SS 也是通过 AC/cAMP/PKA 途径促进了 GH 分泌<sup>[39]</sup>。综上所述,尽管在不同物种间,SS 调控 GH 分泌的作用不同,然而,AC/cAMP/PKA 途径均参与了 SS 调控的 GH 分泌过程。

#### 4.3 一氧化氮/cGMP 信号通路在 SS 调控 GH 分泌中的作用

一氧化氮(NO)现在被认为是一种重要的信号分子,它参与了 SS 功能的调控。NO 是由 NO 合酶(NOS)催化精氨酸转化为谷氨酸的反应中产生的<sup>[41]</sup>。通常情况下,NO 激活下游鸟苷酸环化酶(GC),GC 催化 GTP 产生 cGMP<sup>[42]</sup>。有大量证据证实 NO 参与了基础 GH 的分泌,但是其精确的作用及其机制仍有很大争议。例如,在鼠<sup>[43-45]</sup>、猪<sup>[46-47]</sup>、狗<sup>[48-50]</sup>中研究发现 NO 可以促进基础 GH 分泌,但是同样在鼠<sup>[51]</sup>以及鼠垂体瘤细胞系 GH3<sup>[52]</sup>中发现 NO 却抑制了基础 GH 分泌。此外,也有报道称 NO 并没有参与基础 GH 分泌<sup>[53-54]</sup>。有意思的是,在人的垂体瘤细胞中,根据其浓度的不同,NO 既可以促进基础 GH 分泌,又可以抑制基础 GH 分泌<sup>[55]</sup>。

在哺乳类中,NOS/NO 通路及其介导子 GC/cGMP 通路在调控 GH 分泌中发挥了一定的作用。例如,在猪和狒狒中,NOS/NO 通路介导了 SS 诱导的 GH 分泌,但是 cGMP 通路并没有参与此过程<sup>[39,47]</sup>。然而,NOS/NO 通路及其介导子 GC/cGMP 通路均参与了 GHRH 诱导的 GH 分泌<sup>[47]</sup>。通过免疫组织化学和 Western blot 方法在金鱼的垂体中鉴定出了 NOS 样的物质<sup>[56-57]</sup>。进一步研究发现 DA 通过 NOS/NO 通路促进了 GH 分泌,然而,GC/cGMP 通路是否参与了 DA 诱导的 GH 分泌仍不得而知<sup>[58]</sup>。相反,NOS/NO 通路却没有参与 PACAP 诱导的 GH 分泌<sup>[58]</sup>。在金鱼中,NO 供体(SNAP 或者 SNP)以及 cGMP 类似物 dbcGMP 均可促进基础 GH 分泌,并且 SS 可以阻断 SNP 诱导的 GH 分泌<sup>[56]</sup>。但是,在硬骨鱼中 NO/cGMP 通路是否参与了 SS 调控的 GH 分泌仍需进一步深入研究。

#### 4.4 钙离子在 SS 调控 GH 分泌中的作用

钙离子是影响 GH 分泌的一个重要因子,SSTR 活化直接作用于电压依赖的钙离子通道,包括 L-型、N-型、T-型和 P/Q 型<sup>[2,25]</sup>。在金鱼中,

SS14 却不影响细胞内钙离子的水平,表明 SS 不通过细胞内钙离子的方式抑制基础及诱导的 GH 分泌<sup>[35]</sup>。然而,细胞内钙离子却参与了金鱼脑 gbSS28 抑制的 GH 分泌<sup>[59]</sup>。此外,在哺乳类中,SS 抑制 GH 分泌也伴随着细胞内钙离子浓度的降低<sup>[60]</sup>。在猪中,阻止细胞外钙离子进入细胞或者去除细胞内钙离子都不能阻断 SS 诱导的 GH 分泌,说明钙离子没有参与 SS 诱导的 GH 分泌<sup>[40]</sup>。相反,在狒狒中,用毒胡萝卜素去除细胞内钙离子阻断了 SS 诱导的 GH 分泌,说明细胞内钙离子参与了 SS 诱导的 GH 分泌<sup>[39]</sup>。综上所述,钙离子是否参与了 SS 调控 GH 分泌的过程具有物种特异性,不同亚型 SS 调控 GH 分泌的机制可能不同。

#### 4.5 其他信号通路在 SS 调控 GH 分泌中的作用

除了上述的信号通路外,还有多种其他通路参与了 SS 的功能。例如,磷酸蛋白磷酸酶途径、钾离子通道、MAPK 通路、磷脂酶 A2 途径等等<sup>[2,25-26]</sup>。在不同的物种间,不同的通路介导了 SS 的不同功能。例如,在鼠中,SS 通过激活钾离子通道的方式降低了基础 GH 分泌<sup>[61]</sup>。然而,在金鱼中,SS 不依赖钾离子通道抑制了 GH 分泌<sup>[62]</sup>。此外,在狒狒中,MAPK 途径没有参与 SS 诱导的 GH 分泌<sup>[39]</sup>。在鱼类中,PI3K 或者 MAPK 通路是否参与了 SS 抑制的 GH 分泌仍不得而知。

#### 4.6 不同 SS 亚型调控基础及其他因子诱导的 GH 分泌

在鱼类中,SS 不仅抑制了基础 GH 分泌,也阻断了多种因子诱导的 GH 分泌,这些因子主要包括 sGnRH、cGnRH-II、DA 以及 PACAP<sup>[12]</sup>。SS14 没有显著性影响 sGnRH 和 cGnRH-II 诱导的细胞内钙离子水平,相反却强化了 DiC8 诱导的细胞内钙离子水平,但是阻断了三者诱导的 GH 分泌,说明降低细胞内钙离子水平并不是 SS14 阻断 GnRH 诱导的 GH 分泌的主要途径<sup>[35]</sup>;然而,gbSS28 不但降低了 sGnRH、cGnRH-II 诱导的细胞内钙离子水平,而且阻断了二者诱导的 GH 分泌,说明 gbSS28 阻断了 GnRH 诱导的 GH 分泌是通过降低细胞内钙离子水平实现的<sup>[59]</sup>。SS14 阻断了 DA 和 PACAP 诱导的 GH 分泌,但是对二者诱导的细胞内钙离子水平无影响<sup>[63]</sup>;相反,gbSS28 阻断了 PACAP 诱导的 GH

分泌和细胞内钙离子水平,但是对 DA 诱导的 GH 分泌和细胞内钙离子水平无影响<sup>[64]</sup>。鱼类中 SS 抑制 GH 分泌的作用机制的结论主要源自金鱼中的研究结果,表 1 概括了 4 种 SS 多肽对金鱼基础及多种因子诱导的 GH 分泌的影响<sup>[62]</sup>。

表 1 四种不同的 SS 亚型对金鱼垂体细胞基础以及诱导 GH 分泌的影响

Tab.1 Summary of the effects of four different SS isoforms on basal and stimulated GH secretion from primary cultures of dispersed goldfish pituitary cells<sup>[62]</sup>

treatment	effects on GH release in static incubation			
	SS <sub>14</sub>	[Pro <sup>2</sup> ]SS <sub>14</sub>	gbSS <sub>28</sub>	mSS <sub>28</sub> <sup>a</sup>
basal GH secretion				
SS alone	↓	↓	↓	↓
IC <sub>50</sub>	1.73	6.69	0.16	
	nmol/L	nmol/L	nmol/L	
maximally effective	1	100	10	
	μmol/L	nmol/L	nmol/L	
concentration				
SS plus 5 mmol/L CsCl	↓	↓	↔	
stimulated GH secretion				
GnRH Cascade				
sGnRH	X <sup>b</sup>	X	X	X
cGnRH-II	↓ <sup>b</sup>	X	X	X
DiC8	↓ <sup>b</sup>	↓	↓	↓
TPA	↓ <sup>b</sup>	↓	↔	↓
DA/PACAP cascade				
PACAP	X <sup>c</sup>	X	↓	X
SKF-38393	X <sup>b</sup>	X	↓	X
forskolin	X <sup>b</sup>	X	↔	↓
8Br-cAMP	X <sup>b</sup>	X	↔	↓
AA	↓	↓	↔	↓
NO cascade				
SNP	X	X	↔	X
Ca <sup>2+</sup> ionophores				
A23178	↓ <sup>b</sup>	↓	↔	
ionomycin	↓ <sup>b</sup>	↓	↓	
depolarization				
30 mmol/L KCl	X	X	X	

Notes: X. abolished; ↓. reduced; ↔. not affected

a. mSS<sub>28</sub> contains SS14 within its C terminus; b. Taken from [27]; c. Taken from [38]

## 5 小结

生长抑素自从被发现以来,一直是内分泌调控研究中备受关注的调控因子之一。然而,与哺乳类中的研究相比,鱼类中生长抑素的研究却相对迟缓。目前,在鱼类中鉴定出 6 种生长抑素基

因,其能够编码产生多种 SS 肽。至今,在鱼类中只鉴定出 4 种生长抑素受体,每种受体又有多种亚型。生长抑素调控 GH 分泌是一个复杂的网络结构,多种信号通路参与其中;不同的通路之间又相互作用、相互影响,增加了研究的复杂性。生长抑素调控 GH 分泌的作用机制存在物种特异性,不同的物种间其作用机制不尽相同,即使在同一物种间,不同的研究者也得到了不同的结论。鳓 SS22 和鲑 SS25 不能抑制金鱼 GH 的分泌<sup>[65]</sup>,然而,鳓 SS22 却抑制了鼠垂体细胞 GH 的分泌<sup>[66]</sup>。除了因物种特异性导致结果不同外,以下几个方面也可能导致结果不同:(1) SS 的作用浓度。通常 SS 被认为是 GH 分泌的抑制因子,但是在猪<sup>[67]</sup>和狒狒<sup>[39]</sup>中,低浓度 SS 却显著性促进了 GH 分泌;鱼类中是否也有这种现象需要进一步研究;(2)处理时间不同。处理时间的长短也会导致结果的差异;(3)处理温度不同。鱼类是变温动物,每种鱼的最佳生存温度不尽相同;(4)处理方法不同。有些实验中用的垂体原代细胞孵育,有些实验中用的是垂体碎片孵育,甚至有些实验中用的是完整的垂体;(5)培养条件、培养基的组份及 pH 等。有些实验中用的是需要二氧化碳的培养基,如 M199;也有实验中用的是无需二氧化碳的培养基,如 L15。因此,根据不同的研究对象,选择合适的实验方法及培养条件,建立有效的实验体系,这对鱼类生长调控机制研究具有重要的意义。

综上所述,生长抑素是一个多功能的十四肽,其调节鱼类生长机制的研究迄今为止主要集中在垂体水平,而生长抑素通过垂体外方式调控鱼类生长的研究相对较少<sup>[68]</sup>。目前还有许多问题值得进一步探讨,比如:鱼类中是否存在新的生长抑素基因或者受体?不同基因或者受体的调控机制是怎样的?受体之间是否协同互作介导了生长抑素的功能?生长抑素如何与其他内分泌因子共同构成调控垂体 GH 分泌的复杂网络系统?生长抑素是否通过垂体外方式调控鱼类生长?其作用机制是什么?等等。这一系列问题的回答将有助于我们更好地了解鱼类生长抑素参与生长、繁殖、代谢及免疫调控的作用机制。

#### 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(68): 77 - 79.
- [2] Patel Y C. Somatostatin and its receptor family [J]. *Front Neuroendocrinol*, 1999, 20(3): 157 - 198.
- [3] Lin X, Peter R E. Somatostatins and their receptors in fish [J]. *Comp Biochem Physiol-Part B: Biochem Mol Biol*, 2001, 129(2 - 3): 543 - 550.
- [4] Gahete M D, Cordoba-Chacon J, Duran-Prado M, *et al.* Somatostatin and its receptors from fish to mammals [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1200: 43 - 52.
- [5] Kumar U, Grant M. Somatostatin and somatostatin receptors [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2010, 50: 137 - 184.
- [6] 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(5787): 137 - 141.
- [7] Lin X W, Otto C J, Peter R E. Evolution of neuroendocrine peptide systems: gonadotropin-releasing hormone and somatostatin [J]. *Comp Biochem Physiol-Part C: Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 1998, 119(3): 375 - 388.
- [8] Lin X W, 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]. *Endocrinology*, 1999, 140(5): 2089 - 2099.
- [9] 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]. *General and Comparative Endocrinology*, 1995, 99(3): 298 - 306.
- [10] Ye X, Li W S, Lin H R. 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.
- [11] Klein S E, Sheridan M A. Somatostatin signaling and the regulation of growth and metabolism in fish [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 286(1 - 2): 148 - 154.
- [12] Chang J P, Habibi H R, Yu Y, *et al.* Calcium and other signalling pathways in neuroendocrine regulation of somatotroph functions [J]. *Cell*

- Calcium,2011,51(3-4):240-252.
- [13] Samson W K, Zhang J V, Avsian-Kretchmer O, *et al.* Neuronostatin encoded by the somatostatin gene regulates neuronal, cardiovascular, and metabolic functions [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (46): 31949-31959.
- [14] Liu Y, Lu D, Zhang Y, *et al.* The evolution of somatostatin in vertebrates[J]. *Gene*,2010,463(1-2):21-28.
- [15] Tostivint H,Quan F B,Bougerol M, *et al.* Impact of gene/genome duplications on the evolution of the urotensin II and somatostatin families[J]. *Gen Comp Endocrinol*,2013,118(1):110-117.
- [16] Yamada Y,Post S R, Wang K, *et al.* Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1992;251-255.
- [17] Dong H Y,Li W S, Lin H R. Comparative analyses of sequence structure, evolution, and expression of four somatostatin receptors in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*) [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010,323(2):125-136.
- [18] Muller E E, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion [J]. *Physiol Rev*,1999,79(2):511-607.
- [19] Cordoba-Chacon J, Gahete M D, Duran-Prado M, *et al.* Truncated somatostatin receptors as new players in somatostatin-cortistatin pathophysiology [J]. *Ann N Y Acad Sci*,2010,1220(1):6-15.
- [20] Duran-Prado M,Gahete M D,Martinez-Fuentes A J, *et al.* Identification and characterization of two novel truncated but functional isoforms of the somatostatin receptor subtype 5 differentially present in pituitary tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2009,94(7):2634-2643.
- [21] Cordoba-Chacon J, Gahete M D, Duran-Prado M, *et al.* Identification and characterization of new functional truncated variants of somatostatin receptor subtype 5 in rodents[J]. *Cell Mol Life Sci*,2009,67(7):1147-63.
- [22] Kumar U,Laird D, Srikant C B, *et al.* Expression of the five somatostatin receptor (SSTR1-5) subtypes in rat pituitary somatotrophes; quantitative analysis by double-layer immunofluorescence confocal microscopy [J]. *Endocrinology*,1997,138(10):4473-4476.
- [23] Rohrer S P, Birzin E T, Mosley R T, *et al.* Rapid identification of subtype-selective agonists of the somatostatin receptor through combinatorial chemistry[J]. *Science*,1998,282(5389):737-740.
- [24] Nelson L E, Sheridan M A. Regulation of somatostatins and their receptors in fish [J]. *Gen Comp Endocrinol*,2005,142(1-2):117-133.
- [25] Cervia D, Bagnoli P. An update on somatostatin receptor signaling in native systems and new insights on their pathophysiology[J]. *Pharmacol Ther*,2007,116(2):322-341.
- [26] Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010,21(3):123-133.
- [27] Kao Y, Youson J H, Holmes J A, *et al.* Effects of somatostatin on lipid metabolism of larvae and metamorphosing landlocked sea lamprey, *Petromyzon marinus*[J]. *Gen Comp Endocrinol*,1998,111(2):177-185.
- [28] Yada T, Hirano T. Inhibition of growth hormone synthesis by somatostatin in cultured pituitary of rainbow trout[J]. *Journal of Comparative Physiology B*,1992,162:575-580.
- [29] Melamed P, Gur G, Elizur A, *et al.* Differential effects of gonadotropin-releasing hormone, dopamine and somatostatin and their second messengers on the mRNA levels of gonadotropin II beta subunit and growth hormone in the teleost fish, tilapia [J]. *Neuroendocrinology*,1996,64(4):320-328.
- [30] Rousseau K,Dufour S. Phylogenetic evolution of the neuroendocrine control of growth hormone: contribution from teleosts[J]. *Cybius*,2004,28(3):181-198.
- [31] Simard J, Labrie F, Gossard F. Regulation of growth hormone mRNA and pro-opiomelanocortin mRNA levels by cyclic AMP in rat anterior pituitary cells in culture[J]. *DNA*,1986,5(4):263-270.
- [32] Sugihara H, Minami S, Okada K, *et al.* Somatostatin reduces transcription of the growth hormone gene in rats[J]. *Endocrinology*,1993,132(3):1225-1229.
- [33] Chang J P, Johnson J D, Van Goor F, *et al.* Signal transduction mechanisms mediating secretion in goldfish gonadotropes and somatotropes [J]. *Biochem Cell Biol*,2000,78(3):139-153.
- [34] Kwong P, Chang J P. Somatostatin inhibition of growth hormone release in goldfish; possible targets of intracellular mechanisms of action[J]. *Gen Comp Endocrinol*,1997,108(3):446-456.
- [35] Yunker W K, Chang J P. Somatostatin actions on a protein kinase C-dependent growth hormone

- secretagogue cascade [ J ]. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 175 ( 1 - 2 ) : 193 - 204.
- [ 36 ] Donoghue D J, Scanes C G. Possible involvement of adenylyl cyclase-cAMP-protein kinase a pathway in somatostatin inhibition of growth hormone release from chicken pituitary cells [ J ]. *Gen Comp Endocrinol*, 1991, 81 ( 1 ) : 113 - 119.
- [ 37 ] Tanner J W, Davis S K, McArthur N H, *et al.* Modulation of growth hormone ( GH ) secretion and GH mRNA levels by GH-releasing factor, somatostatin and secretagogues in cultured bovine adenohypophysial cells [ J ]. *J Endocrinol*, 1990, 125 ( 1 ) : 109 - 115.
- [ 38 ] Ramirez J L, Torronteras R, Castano J P, *et al.* Somatostatin plays a dual, stimulatory/inhibitory role in the control of growth hormone secretion by two somatotrope subpopulations from porcine pituitary [ J ]. *J Neuroendocrinol*, 1997, 9 ( 11 ) : 841 - 848.
- [ 39 ] Cordoba-Chacon J, Gahete M D, Culler M D, *et al.* Somatostatin dramatically stimulates growth hormone release from primate somatotropes acting at low doses via sst5 and cAMP [ J ]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24 ( 3 ) : 453 - 463.
- [ 40 ] Ramirez J L, Gracia-Navarro F, S. Garcia-Navarro, *et al.* Somatostatin stimulates GH secretion in two porcine somatotrope subpopulations through a cAMP-dependent pathway [ J ]. *Endocrinology*, 2002, 143 ( 3 ) : 889 - 897.
- [ 41 ] Brunetti L. Nitric oxide; a gas as a modulator of neuroendocrine secretions [ J ]. *Clin Ter*, 1994, 144 ( 2 ) : 147 - 153.
- [ 42 ] Koesling D, Russwurm M, Mergia E, *et al.* Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase: structure and regulation [ J ]. *Neurochem Int*, 2004, 45 ( 6 ) : 813 - 819.
- [ 43 ] Rettori V, Belova N, Yu W H, *et al.* Role of nitric oxide in control of growth hormone release in the rat [ J ]. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1 ( 3 ) : 195 - 200.
- [ 44 ] Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez D, *et al.* Involvement of endogenous nitric oxide in the control of pituitary responsiveness to different elicitors of growth hormone release in prepubertal rats [ J ]. *Neuroendocrinology*, 1996, 64 ( 2 ) : 146 - 152.
- [ 45 ] Pinilla L, Tena-Sempere M, Aguilar E. Nitric oxide stimulates growth hormone secretion *in vitro* through a calcium- and cyclic guanosine monophosphate-independent mechanism [ J ]. *Horm Res*, 1999, 51 ( 5 ) : 242 - 247.
- [ 46 ] Baratta M, Saleri R, Mainardi G L, *et al.* Leptin regulates GH gene expression and secretion and nitric oxide production in pig pituitary cells [ J ]. *Endocrinology*, 2002, 143 ( 2 ) : 551 - 557.
- [ 47 ] Luque R M, Rodriguez-Pacheco F, Tena-Sempere M, *et al.* Differential contribution of nitric oxide and cGMP to the stimulatory effects of growth hormone-releasing hormone and low-concentration somatostatin on growth hormone release from somatotrophs [ J ]. *J Neuroendocrinology*, 2005, 17 ( 9 ) : 577 - 582.
- [ 48 ] Valverde I, Penalva A, Ghigo E, *et al.* Involvement of nitric oxide in the regulation of growth hormone secretion in dogs [ J ]. *Neuroendocrinology*, 2001, 74 ( 4 ) : 213 - 229.
- [ 49 ] Cuttica C M, Giusti M, Bocca L, *et al.* Nitric oxide modulates *in vivo* and *in vitro* growth hormone release in acromegaly [ J ]. *Neuroendocrinology*, 1997, 66 ( 6 ) : 426 - 431.
- [ 50 ] Rubinek T, Rubinfeld H, Hadani M, *et al.* Nitric oxide stimulates growth hormone secretion from human fetal pituitaries and cultured pituitary adenomas [ J ]. *Endocrine*, 2005, 28 ( 2 ) : 209 - 216.
- [ 51 ] Kato M. Involvement of nitric oxide in growth hormone ( GH )-releasing hormone-induced GH secretion in rat pituitary cells [ J ]. *Endocrinology*, 1992, 131 ( 5 ) : 2133 - 2138.
- [ 52 ] Tsumori M, Murakami Y, Koshimura K, *et al.* Endogenous nitric oxide inhibits growth hormone secretion through cyclic guanosine monophosphate-dependent mechanisms in GH3 cells [ J ]. *Endocr J*, 1999, 46 ( 6 ) : 779 - 785.
- [ 53 ] Korbonits M, Trainer P J, Fanciulli G, *et al.* L-arginine is unlikely to exert neuroendocrine effects in humans via the generation of nitric oxide [ J ]. *Eur J Endocrinol*, 1996, 135 ( 5 ) : 543 - 547.
- [ 54 ] Fisker S, Nielsen S, Ebdrup L, *et al.* The role of nitric oxide in L-arginine-stimulated growth hormone release [ J ]. *J Endocrinol Invest*, 1999, 22 ( 5 Suppl. ) : 89 - 93.
- [ 55 ] Bocca L, Valenti S, Cuttica C M, *et al.* Nitric oxide biphasically modulates GH secretion in cultured cells of GH-secreting human pituitary adenomas [ J ]. *Minerva Endocrinol*, 2000, 25 ( 3 - 4 ) : 55 - 59.
- [ 56 ] Uretsky A D, Chang J P. Evidence that nitric oxide is involved in the regulation of growth hormone secretion in goldfish [ J ]. *Gen Comp Endocrinol*,



- 2000,118(3):461-470.
- [57] Uretsky A D, Weiss B L, Yunker W K, *et al.* Nitric oxide produced by a novel nitric oxide synthase isoform is necessary for gonadotropin-releasing hormone-induced growth hormone secretion via a cGMP-dependent mechanism[J]. *J Neuroendocrinol*, 2003,15(7):667-676.
- [58] Mitchell G, Sawisky G R, Grey C L, *et al.* Differential involvement of nitric oxide signaling in dopamine and PACAP stimulation of growth hormone release in goldfish [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2008,155(2):318-327.
- [59] Yu Y, Chang J P. Involvement of protein kinase C and intracellular  $Ca^{2+}$  in goldfish brain somatostatin-28 inhibitory action on growth hormone release in goldfish[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2010,168(1):71-81.
- [60] Cervia D, Petrucci C, Bluet-Pajot M T, *et al.* Inhibitory control of growth hormone secretion by somatostatin in rat pituitary GC cells: sst(2) but not sst(1) receptors are coupled to inhibition of single-cell intracellular free calcium concentrations [J]. *Neuroendocrinology*, 2002,76(2):99-110.
- [61] Sims S M, Lussier B T, Kraicer J. Somatostatin activates an inwardly rectifying  $K^+$  conductance in freshly dispersed rat somatotrophs [J]. *J Physiol*, 1991,441:615-637.
- [62] Yunker W K, Smith S, Graves C, *et al.* Endogenous hypothalamic somatostatins differentially regulate growth hormone secretion from goldfish pituitary somatotropes *in vitro* [J]. *Endocrinology*, 2003,144(9):4031-4041.
- [63] Yunker W K, Chang J P. Somatostatin-14 actions on dopamine- and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-evoked  $Ca^{2+}$  signals and growth hormone secretion [J]. *J Neuroendocrinol*, 2004,16(8):684-694.
- [64] Yu Y, Chang J P. Goldfish brain somatostatin-28 differentially affects dopamine- and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-induced GH release and  $Ca^{2+}$  and cAMP signals [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011,332(1-2):283-292.
- [65] 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(1):41-52.
- [66] Oyama H, Bradshaw R A, Bates O J, *et al.* Amino acid sequence of catfish pancreatic somatostatin I [J]. *J Biol Chem*, 1980,255(6):2251-2254.
- [67] Castano J P, Torronteras R, Ramirez J L, *et al.* Somatostatin increases growth hormone (GH) secretion in a subpopulation of porcine somatotropes: evidence for functional and morphological heterogeneity among porcine GH-producing cells [J]. *Endocrinology*, 1996,137(1):129-136.
- [68] Reindl K M, Sheridan M A. Peripheral regulation of the growth hormone-insulin-like growth factor system in fish and other vertebrates [J]. *Comp Biochem Physiol-Part A: Mol Integr Physiol*, 2012,163(3-4):231-245.

## Mechanisms of actions of somatostatin on the regulation of pituitary growth hormone release in fish

LI Wensheng\* , WANG Bin

(*State Key Laboratory of Biocontrol, Institute of Aquatic Economic Animals and the Guangdong Province*

*Key Laboratory for Aquatic Economic Animals, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China*)

**Abstract:** Somatostatin is a multifunctional tetradecapeptide which is involved in growth, development, metabolism and reproductive processes, via the specific seven  $\alpha$  helical transmembrane G-protein-coupled receptors (GPCRs). This review briefly summarizes the progress of research on somatostatin and its receptors, with special emphasis on the intracellular signaling mechanisms mediating somatostatin actions on the regulation of pituitary growth hormone release in fish. To date, six somatostatin genes and four somatostatin receptors have been characterized in fish. The diversity of the somatostatin peptide family is due to the existence of multiple somatostatin genes as well as the tissue-specific differential processing of preprosomatostatin. The subtypes of somatostatin receptors are complex due to the polyploidization that occurred during fish lineage evolution. Information on the mechanisms of somatostatin suppression of GH secretion in teleosts is mainly derived from studies in goldfish, which indicates that cAMP formation,  $Ca^{2+}$  mobilization, and PKC activation may be involved in the mechanism through which somatostatin regulates GH secretion. However, the intricate web of intracellular signals is still far from being fully understood. In addition, species-specific differences in the mechanisms of GH release do exist in diverse models. The somatostatin genes, receptors and the mechanism of actions of somatostatin on pituitary GH release await further studies in teleosts.

**Key words:** fish; somatostatin; somatostatin receptors; growth hormone; signal transduction

**Corresponding author:** LI Wensheng. E-mail: lsslws@mail.sysu.edu.cn