

# 头足类神经肽研究进展

曹子豪 迟长凤\* 李海峰 于新秀

浙江海洋学院海洋科学与技术学院 国家海洋设施养殖工程技术研究中心 舟山 316000

**摘要:** 神经肽是一类由神经内分泌组织分泌的小分子多肽。近年来随着头足类的经济价值越来越受到人们的重视,其神经肽的研究也日趋深入。通过高效液相色谱分离纯化、质谱鉴定、免疫组化定位和分子克隆等技术方法发现神经肽对头足类的生殖调控等具有重要意义。本文就目前已发现的7类头足类神经肽的种类、分布、结构与功能进行了综述,同时,展示了目前头足类神经肽研究存在的问题,并对头足类神经肽的发展趋势和应用前景进行了展望。

**关键词:** 头足类; 神经肽; 生殖调控

中图分类号: Q952 文献标识码: A 文章编号: 0250-3263(2014)02-286-08

## Research Progress of Neuropeptides in Cephalopods

CAO Zi-Hao CHI Chang-Feng\* LI Hai-Feng YU Xin-Xiu

National Engineering Research Center of Marine Facilities Aquaculture, School of Marine Science and Technology, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316000, China

**Abstract:** Neuropeptides are small protein-like molecules excreted by neuroendocrine tissues. Recently, the economic value of cephalopods is highly awarded by the public, and the research on cephalopods neuropeptides is widely conducted. Using techniques of high performance liquid chromatography (HPLC) to isolate and purify, mass spectra (MS) to identify, and immunocytochemistry to target neuropeptides, they are found to play an important role in reproductive regulation. These neuropeptide studies will provide important data for supporting the cephalopods artificial breeding. This review updates the research findings about seven groups of cephalopods neuropeptides including their classifications, locations, structures, and functions, as well as their development application prospectives.

**Key words:** Cephalopods; Neuropeptide; Reproductive regulation

神经肽是一类由神经内分泌组织分泌的小分子多肽,广泛存在于各种动物体内,在生物体的神经调节、生长、发育、生殖等生理活动中扮演重要角色(徐卫华 1997)。头足类神经肽的研究起步较晚,主要由国外研究者开展研究活动,研究主要集中在商乌贼(*Sepia officinalis*)、真蛸(*Octopus vulgaris*)、枪乌贼(*Loligo pealei*)和剑尖枪乌贼(*Uroteuthis edulis*)等几种头足类动物,研究的神经肽种类也主要集中在与生殖相关的一些小分子肽类上,如APGWamide类多肽(Henry et al. 1997)、FMRFamide相关多肽

(FMRFamide-related peptides, FaRPs)(Gall et al. 1988)和促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)(Di Cosmo et al. 1998)等。神经肽对头足类多种生理活动起重

---

**基金项目** 国家自然科学基金项目(No.31001109),浙江省重点科技创新团队项目(No.2010R50025),浙江省海洋与渔业项目(浙海渔计(2012)83号);

\* 通讯作者,E-mail: amycf@126.com;

**第一作者介绍** 曹子豪,男,硕士研究生;研究方向:海洋生物遗传育种;E-mail: expandable1@126.com。

收稿日期:2013-06-30,修回日期:2013-10-25

要作用,本文着重介绍头足类中几种重要的和最新发现的神经肽。

## 1 头足类神经肽的种类和分子克隆

**1.1 APGWamide 类多肽** Henry 等(1997)从商乌贼的视叶中首次分离鉴定得到一级序列为 Ala-Pro-Gly-Trp-NH<sub>2</sub> 的酰胺多肽,具有抑制成熟输卵管伸缩的活性。同时分离得到的还有一种二肽 GWa。这种新二肽与在腹足类肌肉中首次鉴定的 Ala-Pro-Gly-Trp-NH<sub>2</sub> 家族具有同源性(Henry et al. 2000),并且这个多肽家族成员目前发现只存在于软体动物中(Di Cristo et al. 2005),种类包括 APGWa、KPGWa、RPGWa 和 TPGWa。

NCBI 数据库中暂无头足类 APGWamide 的序列信息,软体动物中也仅有海蜗牛(*Aplysia californica*)、驴耳鲍螺(*Haliotis asinina*)和贻贝(*Mytilus edulis*)这 3 种非头足类物种的数据可查询。保守性低、引物设计困难是还未能在头足类中进行基因克隆的主要原因,且这与 APGWamide 在不同生物体内的作用不同也有较明显的关系(Henry et al. 2000, Ohtani et al. 2000, 2002, Chansela et al. 2008)。

**1.2 FMRFamide 相关多肽** FMRFamide 相关多肽 FaRPs 首次是在双壳类物种中发现的,以多肽链 C-端的 RFamide 为特征命名(Price et al. 1977),是属于 RFamide 相关多肽(RFamide-related peptides, RFaRPs)家族中的一个亚族(Li et al. 1999, Fisher et al. 2004)。FaRPs 亚族成员在头足纲中由一个单独的基因表达(Loi et al. 1997)。Martin 等(1987)和 Chin 等(1994)分别从真蛸和枪乌贼分离出这个多肽亚族的成员,包括 FMRFamide、FLRFamide、FIRFamide 和 ALSGDAFLRFamide。

NCBI 数据库包含了以下头足类 FMRFamide 相关多肽的信息:商乌贼(Y11246.1 和 GU388435.1)、枪乌贼(U04736.1, S76115.1 和 FJ205479.1)、加州鱿鱼(*Loligo opalescens*) (AF303160.1)、微鳍乌贼(*Idiosepius notoides*) (FJ896403.1)。

**1.3 LFRFamide** 在头足类中,LFRFamide 相关神经肽 GNLFamide 是 Zatylny 等(2010)首次在商乌贼中发现的。通过与静水椎实螺(*Lymnaea stagnalis*)的 FRF1-6(Hoek et al. 2005)、海蜗牛的 FRFamides(FRF-A, -B, -C)(Cropper et al. 1994)和纺锤螺(*Fusinus ferrugineus*)的抑制多肽(fusinus inhibitory peptides, FIP-3, FIP-4)(Kuroki et al. 1993)比较发现,LFRFamide 相关多肽应该属于 RFaRPs 家族中的 RFamide 亚族,而非 FaRPs 亚族(Hoek et al. 2005, Zatylny et al. 2010)。

NCBI 数据库中暂无头足类 LFRFamide 核酸序列的记录,能检索到的仅有海蜗牛一种。但值得注意的是,Zhang 等(2012)报道的商乌贼 SOFaRP2(序列号:GU388435.1)序列编码的产物属于 LFRFamide 类多肽。

**1.4 GnRH** GnRH 是一种古老而广泛分布于动物体内的生殖激素(于新秀等 2010)。目前,已分别在无脊椎动物和脊椎动物中发现了超过 28 种类型的 GnRH(Nuurai et al. 2009)。Iwakoshi 等(2002)从真蛸中分离出十二肽的 GnRH 类似物 pGlu-Asn-Tyr-His-Phe-Ser-Asn-Gly-Trp-His-Pro-Gly,命名为 Oct-GnRH。

NCBI 数据库包含了以下头足类 GnRH 基因序列信息:真蛸(AB037165.1)、剑尖枪乌贼(AB447557.1)。另外,Di Cristo 等(2009b)报道,商乌贼 GnRH 的开放阅读框部分序列与真蛸的一致。

**1.5 VYSAPYG** Marvin 等(2001)在商乌贼体内发现一种新的神经肽 VYSAPYG,其氨基酸式为 Val-Tyr-Ser-Ala-Pro-Tyr-Gly-OH,目前无此神经肽更多信息报道。

**1.6 sCAP** Iwakoshi 等(2000)在长腕小章鱼(*O. minor*)的脑组织中提取到 4 种章鱼心激肽(octopus cardioactive peptides, sCAP),Ocp-1 为 Gly-D-Phe-Gly-Asp, Ocp-2 为 Gly-Phe-Gly-Asp, Ocp-3 为 Gly-Ser-Trp-Asp, Ocp-4 为 Gly-D-Ser-Trp-Asp,但没有对这 4 种肽的分布进行定位。Kanda 等(2006a)在真蛸中发现 sCAP 的相关类似物 oct-SCPRP: Ser-Asn-Gly-Tyr-Leu-

Ala-Leu-Pro-Arg-Gln-NH<sub>2</sub>。据推测 Ocp-1 和 Ocp-2 可能是编码非洲大蜗牛 (*Achatina fulica*) Achatin-I 的相关基因 (Kamatani et al. 1989, Ohta et al. 1991) 的产物 (Iwakoshi et al. 2000)。

NCBI 数据库中包含真蛸 oct-SCPRP (AB198190.1) 和商乌贼 sCAP (JX459945.1) 基因序列信息。

**1.7 Tachykinins** Kanda 等 (2003) 在真蛸的后唾液腺中发现 2 种新的速激肽, OctTK-I 序列为 Lys-Pro-Pro-Ser-Ser-Glu-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>, OctTK-II 的序列为 Lys-Pro-Pro-Ser-Ser-Glu-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>。

NCBI 数据库中仅发现真蛸 (AB085916.1) 的相关神经肽基因序列信息。

## 2 头足类神经肽的分布和功能

**2.1 APGWamide 类多肽** Henry 等 (2002) 使用液相色谱-电喷雾电离串联质谱法方法对商乌贼的 APGWamide 相关多肽进行了鉴定和组织标记。标记结果显示, APGWamide 同时存在于中枢神经系统和神经末梢中, 在血淋巴中未检测到。TPGWamide 和 GWamide 在腹足类和双壳类的中枢神经系统及神经末梢中均能观察到, 而在商乌贼中仅中枢神经系统能检测到, 同时发现在腹足类和双壳类外围器官中观察到的 RPGWamide 和 KPGWamide, 却不存在于商乌贼的任何组织中。但是发现 APGWA 家族的成员通过酶切反应均能得到 GWa (Henry et al. 2002)。Di Cristo 等 (2005) 使用免疫组化方法对真蛸的生殖道和中枢神经系统中的 APGWamide 进行了更进一步的标记, 证实这种多肽在真蛸的脑组织中呈不均匀分布。在真蛸的中枢神经系统中, APGWamide 免疫反应性细胞胞体存在于多种小叶中, 特别是下额系统和嗅叶, 视叶和视网膜深处亦有发现。在雌性真蛸的生殖道中检测到 APGWamide 免疫阳性信号。真蛸的生殖道由输卵管和输卵管腺组成 (Wells 1960), 后者位于输卵管中间位置, 并由此划分出 2 个区域, 即前输卵管 (从卵巢延伸到输卵管腺) 和输卵管远侧区 (从输卵管腺开

口到外套腔) (Wells et al. 1975)。在前输卵管和输卵管远侧区的柱状上皮细胞或神经末梢和输卵管的肌层中都没有观察到免疫阳性信号 (Di Cosmo et al. 2001)。在输卵管腺中, 只在其内部的腺细胞中观察到 APGWamide 的阳性免疫反应 (Di Cristo et al. 2005)。

APGWamide 在商乌贼中通过中枢神经系统和神经末梢的不均衡分布和自身被二肽基氨肽酶 (dipeptidyl aminopeptidase, DPAP) 剪切的产物 GWamide 一起支配远端输卵管的运动 (Henry et al. 1997), 并能抑制排卵时期成熟输卵管的收缩 (Henry et al. 2002)。在真蛸视网膜深处和视叶中存在的免疫阳性反应 (Di Cristo et al. 2005), 以及已经证实的光在真蛸生殖中的作用, 推测 APGWamide 与视觉有关 (Painter et al. 1998)。这种多肽在真蛸嗅叶中的大量存在可能和嗅觉或者趋化性有关 (Di Cristo et al. 2005)。但由于 APGWamide 在商乌贼和真蛸嗅叶中分布部位不同, 以及这 2 个属之间的广泛差异性 (Voss 1977), 有研究者推测这种多肽在不同物种中的作用机制可能不同 (Messenger 1996)。

**2.2 FMRFamide 相关多肽** FMRFamide 相关多肽广泛存在于无脊椎动物和脊椎动物中 (Dockray et al. 1983, Panula et al. 1996)。在商乌贼中 FaRPs 能够调控体表的色素细胞控制身体颜色 (Hanlon et al. 1988, Zhang et al. 2012), 并参与调节输卵管收缩等 (Loi et al. 1997, Henry et al. 1999)。Gall 等 (1988) 通过免疫组化方法确定 FaRPs 存在于商乌贼的视叶中。随后, Loi 等 (1996, 1997) 在色素细胞中发现了 FaRPs 的活性。Salima 等 (2011) 对商乌贼中枢神经系统中 FaRP 细胞的分布进行了详细研究, 发现 FaRPs 主要存在于食道上神经团和食道下神经团中一些功能小叶及星状神经节中。中枢神经系统之外的免疫阳性区主要分布在背部外套膜的边缘和腕上吸盘的边缘线上。

在真蛸中, Di Cristo 等 (2003) 对该物种的视觉系统进行了 FMRFamide 的免疫定位, 发现阳性区域同时存在于皮质和灰质中。在深视网

膜的很多神经纤维丛状区都能够观察到 FMRFamide 免疫阳性的神经末梢,而免疫阳性的神经元主要存在于视叶的灰质当中。免疫阳性的神经纤维集中在视神经束中,这些神经纤维来自视叶,穿过巩膜和脉络膜区,终止在视网膜的外层区域(Di Cosmo et al. 1998)。Di Cristo 等(2003)在真蛸的视叶中还发现 FMRFamide 与 GnRH 之间存在拮抗现象,并且共同参与视觉输入的调控,而由视觉输入引起的认知过程同样在生殖系统中起重要作用(Di Cosmo et al. 1998)。

除了上述 2 种常见头足类,Wollesen 等(2008, 2010)对微鳍乌贼进行了 FMRFamide 相关多肽的免疫定位,研究结果与 Di Cosmo(1998)在真蛸中的研究结果类似,免疫阳性区域广泛分布在中枢神经系统(脑和视叶)以及包括立式叶在内的神经细胞密质部分两侧的细胞中,在食道上神经团、外套内脏叶和嗅叶中都有免疫阳性反应。相对于商乌贼、微鳍乌贼的核周体和食道下神经团中没有发现 FMRFamide 免疫阳性的神经细胞密质部分(Wollesen et al. 2008)。另外,Tibor(2011)对 FMRFamide 在其他软体动物中的相关作用进行了描述,发现头足类的这种神经肽在进化上比较特殊。

**2.3 LFRFamide** LFRFamide 在商乌贼中能够直接参与缠卵腺中卵囊释放分泌物的过程,以及调节输卵管的收缩(Henry et al. 1999)。MicroLC-ESI-MS/MS 组织标记表明 GNLFRFamide 的分布贯穿雌、雄性商乌贼的中枢神经系统(视叶、食道上神经团和食道下神经团)以及直肠上的神经末梢。此外,在输卵管的神经末梢中发现很弱的 GNLFRFamide 阳性信号,但在血淋巴、食道上的神经末梢和漏斗的肌肉中却没有发现,这与 FMRFamide 的分布区别很大(Zatlynny et al. 2010)。而 LFRFamide 神经肽亚族在其他软体动物中显示,能够控制取食行为的几个步骤,例如咬、吞和唾弃(Shetreat et al. 2004, Bechtold et al. 2007),以及和 5-羟色胺一起参与雨虎属动物的齿舌御

敌活动等(Sossin et al. 1987)。虽然还没有报道证实 LFRFamide 在头足类中也参与这些活动,但调控这些活动的功能区域与 LFRFamide 在商乌贼中的组织标记阳性区域是有所关联的(Zatlynny et al. 2010)。

**2.4 GnRH** GnRH 在无脊椎动物和脊椎动物中调节促性腺激素的合成与释放。在头足类中,Oct-GnRH 具有调控生殖的功能,例如在真蛸卵巢和精巢中介导甾类产生睾丸激素、孕酮和 17 $\beta$  雌二醇(Kanda et al. 2006b),从而调节输卵管收缩(Iwakoshi et al. 2004)。同样在真蛸中还可能参与调节食管的运动,影响口球的摄食活动(Minakata et al. 2009),以及视觉(Di Cristo et al. 2009a)和触觉等(Di Cosmo et al. 2001)。

Di Cosmo 等(1998)发现 GnRH 免疫阳性的神经元存在于真蛸的视叶中,免疫阳性的神经纤维围绕在神经纤维网外,并有许多长的轴突穿梭在神经纤维网中(Di Cristo et al. 2009a)。在对真蛸的生殖道及生殖腺进行 cGnRH-I 免疫染色时,发现 cGnRH-I 免疫阳性反应的神经深入到输卵管的肌肉层和输卵管腺的中央腔(Di Cosmo et al. 2002),输卵管腺中只在腺体外部腺泡周围的神经纤维呈免疫阳性。在中心区域的神经丛上,只观察到部分神经纤维有免疫阳性反应(Di Cosmo et al. 2001, 2002, Di Cristo et al. 2002)。Di Cristo 等(2009b)对商乌贼的脑和卵巢进行了 Oct-GnRH 的 RT-PCR 和免疫定位。RT-PCR 结果显示,在脑、卵巢、卵和嗅叶中 Oct-GnRH 均表达,嗅叶中表达量很高。免疫定位显示,很多免疫阳性的神经元存在于背侧基叶和神经纤维网。嗅叶中有数量众多的免疫阳性神经元沿着皮质区域发射出点状着色的神经纤维穿过神经纤维网,但皮质区域的阳性信号相对真蛸的较弱(Di Cristo et al. 2009b)。

与上述研究报道有所不同的是,于新秀(2011)对曼氏无针乌贼(*Sepiella maindroni*)进行了 ABC 法的 mGnRH 免疫染色,发现免疫阳性区域主要存在于食道上神经团的垂直叶和亚

垂直叶之间的神经纤维、视腺和精巢中。视叶中只有神经纤维网和少数胞体呈阳性反应,嗅叶和缠卵腺也只表现出微弱的阳性反应。另外,Amano等(2008)对长枪乌贼(*L. bleekeri*)的脑组织进行了GnRH类似物和cGnRH-II的免疫组化。GnRH类似物免疫阳性的细胞体主要分布在腹巨细胞叶,少量分布在嗅叶和外套内脏叶。成束的轴突从腹巨细胞叶延伸到脑的内部,免疫阳性的神经纤维大部分位于脑区,视叶中只有神经纤维被着色。cGnRH-II免疫阳性的细胞体主要在腹巨细胞叶的外部和视叶(Amano et al. 2008),阳性神经纤维广泛分布在脑中(Makoto et al. 2013)。

**2.5 VYSAPYG** VYSAPYG作为一种肌肉抑制物质存在于商乌贼的食道、漏斗和外套肌肉纤维中。根据ESI-MS的组织标记显示,VYSAPYG还存在于星状神经节、巨纤维II、巨纤维III和鳍纤维中,但在食道上神经团和食道下神经团中却没有发现。另外,在血淋巴中没有发现VYSAPYG的存在,由此猜测这种神经肽可能是由靶标组织附近的神经末梢分泌释放的(Henry et al. 1999, Marvin et al. 2001)。Marvin等(2001)在商乌贼体内发现这种新的多肽时,在食道、漏斗肌和外套肌纤维上做了生物活力测定,发现VYSAPYG能够降低这3种组织的肌肉收缩能力,但是需要的浓度比APGWa和FaRPs产生相同效果时,均高出至少3个数量级。因此,推测这种神经肽的靶器官在其他部位,有可能同FaRPs一样对生殖活动起调控作用。

**2.6 sCAP** Kanda等(2006a)用oct-SCPRP的RT-PCR产物进行了Southern杂交和原位杂交,结果显示oct-SCPRP同时存在于外周神经系统和中枢神经系统中的前额叶中部、后颊叶、垂直叶、后额叶中部、前基叶、中基叶、后臂叶、前足叶、后足叶、腹侧血管舒缩叶、后色素叶、外套内脏叶。从长腕小章鱼(Iwakoshi et al. 2000)和真蛸(Kanda et al. 2006a)中分别分离得到的Ocp和oct-SCPRP均属于心激肽,但Ocp有刺激心脏收缩的作用,而oct-SCPRP却

没有。另外,研究表明,这几种多肽存在功能上的差异。Ocp对红螺(*Rapana thomasiana*)牵引肌的作用中,Ocp-1的作用类似于Achatin-I,能够影响Glu,从而间接影响到肌肉的运动,而Ocp-3能够直接对牵引肌产生作用(Iwakoshi et al. 2000)。在丽文蛤(*Meretrix lusoria*)中,Ocp-3同样能对牵引肌产生作用,但Ocp-1却没有任何反应(Iwakoshi et al. 2000)。oct-SCPRP能够引起真蛸舌齿牵引肌的收缩(Kanda et al. 2006a)。

**2.7 Tachykinins** 速激肽广泛存在于动物体中,但头足类中目前仅知Kanda等(2003)在真蛸中发现的OctTKs。原位杂交显示OctTKs存在于后唾液腺中的黏液分泌细胞内,可能对脊椎动物如鱼类等起到毒害作用。

### 3 展望

头足类神经肽的研究相对于软体动物中的其他物种而言,不论是神经肽的种类、序列的数量,还是神经肽的功能和作用机理等方面均较少。Veenstra(2010)对腹足类霸王莲花青螺(*Lottia gigantea*)体内及其他软体动物中已经发现的神经肽和神经激素进行了报道,至少有35种神经肽在软体动物中及相关神经肽家族成员在昆虫中开展了分子克隆,得到超过70种以上类型的基因,并且发现部分软体动物神经肽与昆虫神经肽存在同源关系。Tibor(2011)对软体动物FMRFamide进行了描述,同时还对软体动物体内其他神经肽的活性作用特征进行了阐释。其中,值得注意的是一些神经肽能够通过改变神经元细胞膜上离子通道的开放状态,使细胞产生膜电位差来产生刺激,进而引起一系列的生理生化反应。这方面的研究工作在海蜗牛等软体动物门的物种中早已开展(Critz et al. 1991, Kanemaru et al. 2002),而在头足类中却鲜有报道。此外,神经肽之间的相互作用关系,以及神经肽和其他激素类多肽物质之间的相关性也值得关注。Di Cosmo等(1998)观察FMRFamide和GnRH在真蛸视叶中的免疫定位,发现两者之间可能存在一定

的关系,揭示头足类神经肽在体内调节生理活动时可能存在交叉作用。研究结果显示,Bernay等(2005)在商乌贼中发现的卵巢调节激素(ovarian regulatory peptides, SepCRPs)和2006年发现的卵巢凝胶多肽(Ovarian jelly-peptides, OJPs)与神经肽类物质对商乌贼的生殖生理活动起协同调控作用(Bernay et al. 2006)。

目前,我国的一些地区已经展开头足类的人工养殖和增殖放流工作,并且取得了实际经济效益。但我国头足类神经肽的研究工作才刚刚起步,与国外差距较大。而且在增养殖过程中存在着养殖个体性早熟等问题,如何利用神经肽对头足类生殖活动起重要调控作用这一特性,从分子水平上来解决这些问题,还需要相关研究者开展大量的研究工作。

## 参 考 文 献

- Amano M, Oka Y, Nagai Y, et al. 2008. Immunohistochemical localization of a GnRH-like peptide in the brain of the cephalopod spear-squid, *Loligo bleekeri*. General and Comparative Endocrinology, 156(2): 277–284.
- Bechtold D A, Luckman S M. 2007. The role of RFamide peptides in feeding. Journal of Endocrinology, 192(1): 3–15.
- Bernay B, Baudy-Floc'h M, Zanuttini B, et al. 2005. Identification of SepCRP analogues in the cuttlefish *Sepia officinalis*: A novel family of ovarian regulatory peptides. Biochemical and Biophysical Research Communications, 338(2): 1037–1047.
- Bernay B, Baudy-Floc'h M, Gagnon J, et al. 2006. Ovarian jelly-peptides (OJPs), a new family of regulatory peptides identified in the cephalopod *Sepia officinalis*. Peptides, 27(6): 1259–1268.
- Chansela P, Saitongdee P, Stewart P, et al. 2008. Existence of APGWamide in the testis and its induction of spermiation in *Haliotis asinina* Linnaeus. Aquaculture, 279(1/4): 142–149.
- Chin G J, Payza K, Price D A, et al. 1994. Characterization and solubilization of the FMRFamide receptor of squid. The Biological Bulletin, 187(2): 185–199.
- Critz S D, Baxter D A, Byrne J H. 1991. Modulatory effects of serotonin, FMRFamide, and myomodulin on the duration of action potentials, excitability, and membrane currents in tail sensory neurons of Aplysia. Journal of Neurophysiology, 66(6): 1912–1926.
- Cropper E C, Brezina V, Vilim F S, et al. 1994. FRF peptides in the ARC neuromuscular system of Aplysia: purification and physiological actions. Journal of Neurophysiology, 72(5): 2181–2195.
- Di Cosmo A, Di Cristo C. 1998. Neuropeptidergic control of the optic gland of *Octopus vulgaris*: FMRF-amide and GnRH immunoreactivity. Journal of Comparative Neurology, 398(1): 1–12.
- Di Cosmo A, Di Cristo C, Paolucci M. 2001. Sex steroid hormone fluctuations and morphological changes of the reproductive system of the female of *Octopus vulgaris* throughout the annual cycle. Journal of Experimental Zoology, 289(1): 33–47.
- Di Cosmo A, Di Cristo C, Paolucci M. 2002. A estradiol-17 $\beta$  receptor in the reproductive system of the female of *Octopus vulgaris*: characterization and immunolocalization. Molecular Reproduction and Development, 61(3): 367–375.
- Di Cristo C, Bovi P D, Di Cosmo A. 2003. Role of FMRFamide in the reproduction of *Octopus vulgaris*: molecular analysis and effect on visual input. Peptides, 24(10): 1525–1532.
- Di Cristo C, De Lisa E, Di Cosmo A. 2009a. Control of GnRH expression in the olfactory lobe of *Octopus vulgaris*. Peptides, 30(3): 538–544.
- Di Cristo C, De Lisa E, Di Cosmo A. 2009b. GnRH in the brain and ovary of *Sepia officinalis*. Peptides, 30(3): 531–537.
- Di Cristo C, Paolucci M, Iglesias J, et al. 2002. Presence of two neuropeptides in the fusiform ganglion and reproductive ducts of *Octopus vulgaris*: FMRFamide and gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Journal of Experimental Zoology, 292(3): 267–276.
- Di Cristo C, Van Minnen J, Di Cosmo A. 2005. The presence of APGWamide in *Octopus vulgaris*: a possible role in the reproductive behavior. Peptides, 26(1): 53–62.
- Dockray G J, Reeve J R, Shively J, et al. 1983. A novel active pentapeptide from chicken brain identified by antibodies to FMRFamide. Nature, 305(5932): 328–330.
- Fisher T, Lin C H, Kaczmarek L K. 2004. The peptide FMRFamide terminates a discharge in Aplysia bag cell neurons by modulating calcium, potassium, and chloride conductances. Journal of Neurophysiology, 69(6): 2164–2173.
- Gall S L, Feral C, Van Minnen J, et al. 1988. Evidence for peptidergic innervation of the endocrine optic gland in *Sepia* by neurons showing FMRFamide-like immunoreactivity. Brain Research, 462(1): 83–88.
- Hanlon R T, Messenger J B. 1988. Adaptive coloration in young cuttlefish (*Sepia officinalis* L.): the morphology and

- development of body patterns and their relation to behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 320(1200): 437–487.
- Henry J, Favrel P, Boucaud-Camou E. 1997. Isolation and identification of a novel Ala-Pro-Gly-Trp-amide-related peptide inhibiting the motility of the mature oviduct in the cuttlefish, *Sepia officinalis*. *Peptides*, 18(10): 1469–1474.
- Henry J, Zatylny C. 2002. Identification and tissue mapping of APGWamide-related peptides in *Sepia officinalis* using LC-ESI-MS/MS. *Peptides*, 23(6): 1031–1037.
- Henry J, Zatylny C, Boucaud-Camou E. 1999. Peptidergic control of egg-laying in the cephalopod *Sepia officinalis*: involvement of FMRFamide and FMRFamide-related peptides. *Peptides*, 20(9): 1061–1070.
- Henry J, Zatylny C, Favrel P. 2000. HPLC and electrospray ionization mass spectrometry as tools for the identification of APGWamide-related peptides in gastropod and bivalve mollusks: comparative activities on *Mytilus* muscles. *Brain Research*, 862(1/2): 162–170.
- Hoek R M, Li K W, van Minnen J, et al. 2005. LFRFamides: a novel family of parasitism-induced-RFamide neuropeptides that inhibit the activity of neuroendocrine cells in *Lymnaea stagnalis*. *Journal of Neurochemistry*, 92(5): 1073–1080.
- Iwakoshi E, Hisada M, Minakata H. 2000. Cardioactive peptides isolated from the brain of a Japanese octopus, *Octopus minor*. *Peptides*, 21(5): 623–630.
- Iwakoshi E, Takuwa K K, Fujisawa Y, et al. 2002. Isolation and characterization of a GnRH-like peptide from *Octopus vulgaris*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291(5): 1187–1193.
- Iwakoshi E, Ukena K, Takuwa K K, et al. 2004. Expression and distribution of octopus gonadotropin-releasing hormone in the central nervous system and peripheral organs of the octopus (*Octopus vulgaris*) by in situ hybridization and immunohistochemistry. *Journal of Comparative Neurology*, 477(3): 310–323.
- Kamatani Y, Minakata H, Kenny P T M, et al. 1989. Achatin-I, an endogenous neuroexcitatory tetrapeptide from *Achatina fulica* Féussac containing D-amino acid residue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 160(3): 1015–1020.
- Kanda A, Iwakoshi E, Takuwa K K, et al. 2003. Isolation and characterization of novel tachykinins from the posterior salivary gland of the common octopus *Octopus vulgaris*. *Peptides*, 24(1): 35–43.
- Kanda A, Minakata H. 2006a. Isolation and characterization of a novel small cardioactive peptide-related peptide from the brain of *Octopus vulgaris*. *Peptides*, 27(7): 1755–1761.
- Kanda A, Takahashi T, Satake H, et al. 2006b. Molecular and functional characterization of a novel gonadotropin-releasing-hormone receptor isolated from the common octopus (*Octopus vulgaris*). *Biochemical Journal*, 395(1): 125–135.
- Kanemaru K, Morishita F, Matsushima O, et al. 2002. Aplysia cardioactive peptide (NdWFamide) enhances the L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current of Aplysia ventricular myocytes. *Peptides*, 23(11): 1991–1998.
- Kuroki Y, Kanda T, Kubota I, et al. 1993. FMRFamide-related peptides isolated from the prosobranch mollusc *Fusinus ferrugineus*. *Acta Biologica Hungarica*, 44(1/2): 41–44.
- Li C, Kim K, Nelson L S. 1999. FMRFamide-related neuropeptide gene family in *Caenorhabditis elegans*. *Brain Research*, 848: 26–34.
- Loi P K, Saunders R G, Young D C, et al. 1996. Peptidergic regulation of chromatophore function in the European cuttlefish *Sepia officinalis*. *The Journal of Experimental Biology*, 196(5): 1177–1187.
- Loi P K, Tublitz N. 1997. Molecular analysis of FMRFamide- and FMRFamide-related peptides (FaRPs) in the cuttlefish *Sepia officinalis*. *The Journal of Experimental Biology*, 200(10): 1483–1489.
- Makoto O, Nicholas T. 2013. Molluscan GnRH associated with reproduction. *General and Comparative Endocrinology*, 181: 254–258.
- Martin R, Voigt K H. 1987. The neurosecretory system of the octopus vena cava: a neurohemal organ. *Experientia*, 43(5): 537–543.
- Marvin L F, Zatylny C, Leprince J, et al. 2001. Characterization of a novel *Sepia officinalis* neuropeptide using MALDI-TOF MS and post-source decay analysis. *Peptides*, 22(9): 1391–1396.
- Messenger J B. 1996. Neurotransmitters of cephalopods. *Invertebrate Neuroscience*, 2(2): 95–114.
- Minakata H, Shigeno S, Kano N, et al. 2009. Octopus gonadotrophin-releasing hormone: a multifunctional peptide in the endocrine and nervous systems of the cephalopod. *Journal of Neuroendocrinology*, 21(4): 322–326.
- Nuurai P, Poljaroen J, Tinikul Y, et al. 2009. The existence of gonadotropin-releasing hormone-like peptides in the neural ganglia and ovary of the abalone, *Haloliotis asinina* L. *Acta Histochemica*, 112(6): 557–566.
- Ohta N, Kubota I, Takano T, et al. 1991. Fulicin, a novel neuropeptide containing a D-amino acid residue isolated from the ganglia of *Achatina fulica*. *Biochemical and Biophysical*

- Research Communications, 178(2): 486–493.
- Ohtani M, Aimoto S, Muneoka Y. 2000. Development of an antagonist of molluscan neuropeptide APGWamide with a peptide library. *Peptides*, 21(8): 1193–1201.
- Ohtani M, Minakata H, Aimoto S. 2002. Potent antagonistic action of synthetic analogues of APGWGNamide, an antagonist of molluscan neuropeptide APGWamide. *Peptides*, 23(5): 843–852.
- Painter S D, Clough B, Garden R W, et al. 1998. Characterization of *Aplysia attractin*, the first water-borne peptide pheromone in invertebrates. *The Biological Bulletin*, 194(2): 120–131.
- Panula P, Aarnisalo A A, Wasowicz K. 1996. Neuropeptide FF, a mammalian neuropeptide with multiple functions. *Progress in Neurobiology*, 48(4/5): 461–487.
- Price D A, Greenberg M J. 1977. Purification and characterization of a cardioexcitatory neuropeptide from the central ganglia of a bivalve mollusc. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 7(3/4): 261–281.
- Salima A, Aude A, Martin M, et al. 2011. FaRP cell distribution in the developing CNS suggests the involvement of FaRPs in all parts of the chromatophore control pathway in *Sepia officinalis* (Cephalopoda). *Zoology*, 114(2): 113–122.
- Shetreat K A N, Cropper E C. 2004. Afferent-induced changes in rhythmic motor programs in the feeding circuitry of *Aplysia*. *Journal of Neurophysiology*, 92(4): 12–22.
- Sossin W S, Kirk M D, Scheller R H. 1987. Peptidergic modulation of neuronal circuitry controlling feeding in *Aplysia*. *The Journal of Neuroscience*, 7(3): 671–681.
- Tibor K. 2011. Diversity and abundance: The basic properties of neuropeptide action in molluscs. *General and Comparative Endocrinology*, 172(1): 10–14.
- Veenstra J A. 2010. Neurohormones and neuropeptides encoded by the genome of *Lottia gigantea*, with reference to other mollusks and insects. *General and Comparative Endocrinology*, 167(1): 86–103.
- Voss G L. 1977. Classification of recent cephalopods. *Symposia of the Zoological Society of London*, 38(4): 575–579.
- Wells M J. 1960. Optic glands and the ovary of *Octopus*. *Symposia of the Zoological Society of London*, 2: 87–101.
- Wells M J, Wells J. 1975. Optic gland implants and their effects on the gonads of *Octopus*. *The Journal of Experimental Biology*, 62(3): 579–588.
- Wollesen T, Loesel R, Wanninger A. 2008. FMRFamide-like immunoreactivity in the central nervous system of the cephalopod mollusc, *Idiosepius notoides*. *Acta Biologica Hungarica*, 59(Suppl 1): 111–116.
- Wollesen T, Cummins S F, Degnan B M, et al. 2010. FMRFamide gene and peptide expression during central nervous system development of the cephalopod mollusk, *Idiosepius notoides*. *Evolution & Development*, 12(2): 113–130.
- Zatylny C, Bernay B, Zanuttini B, et al. 2010. Characterization of a novel LFRFamide neuropeptide in the cephalopod *Sepia officinalis*. *Peptides*, 31(2): 207–214.
- Zhang Z B, Goodwin E, Loi P K, et al. 2012. Molecular analysis of a novel FMRFamide-related peptide gene (SOFaRP2) and its expression pattern in the brain of the European cuttlefish *Sepia officinalis*. *Peptides*, 34(1): 114–119.
- 徐卫华. 1997. 昆虫神经肽研究进展. 生物化学与生物物理进展, 24(2): 116–120.
- 于新秀. 2011. 曼氏无针乌贼(*Sepiella maindroni*)脑结构及促性腺激素释放激素免疫组织化学定位研究. 舟山: 浙江海洋学院硕士学位论文, 36–41.
- 于新秀, 迟长凤, 吴常文. 2010. 无脊椎动物促性腺激素释放激素研究进展. 浙江海洋学院学报: 自然科学版, 29(4): 360–366, 372.