

胰岛素样生长因子 IGF 系统与 鱼类性腺的研究进展

杨慧荣^① 赵会宏^① 陈彦珍^②

① 华南农业大学动物科学学院 广州 510642; ② 浙江大学生命科学研究院 杭州 310023

摘要: IGFs 系统包含 3 个配体 (IGF-1、IGF-2、IGF-3)、2 个受体 (IGF-1R、IGF-2R) 和 6 个 IGF 结合蛋白 (IGFBP)。生殖和生长是生物体最基本的特征,两者既密切相关又相互区别,胰岛素样生长因子 (IGFs) 是生长轴和生殖轴相交联的关键因子。最近研究表明:鱼类性腺的发育及成熟伴随着细胞分化和组织生长,传统的生长因子 IGF-1、IGF-2 和最近发现的 IGF-3,对鱼类性腺发挥着重要作用。本文重点介绍鱼类特有的配体 IGF-3 的结构,鱼类 IGFs 系统的信号通路及其与鱼类性腺的相关性研究进展。

关键词: 胰岛素样生长因子系统;性腺;鱼类

中图分类号:Q492 文献标识码:A 文章编号:0250-3263(2013)02-306-08

Insulin-Like Growth Factor System and Gonadal Function in Fish

YANG Hui-Rong^① ZHAO Hui-Hong^① CHEN Yan-Zhen^②

① *Animal Science College, South China Agricultural University, Guangzhou 510642;*

② *Life Science Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310023, China*

Abstract: Insulin-like growth factor (IGF) system consists of three ligands (IGF-1, IGF-2, most recently IGF-3), two receptors (IGF-1R, IGF-2R) and six IGF binding proteins (IGFBPs). Reproduction and growth, the most basic characteristics of organisms, are closely related to and distinguished from each other. IGFs are the key factors that regulate growth and reproduction axis. Recent researches have shown that gonadal development and maturation are associated with cell differentiation and tissue growth, and that traditional growth factors IGF-1, IGF-2 and a recently discovered IGF subtype (IGF-3) play an important role in fish gonad. The present review emphasizes the structure of IGF-3, a fish gonad-specific IGF, and IGF signal pathway as well as its potential physiological functions in fish gonad.

Key words: Insulin-like growth factor system; Gonad; Fish

生长和生殖是生物体最基本的特征。脊椎动物的生长受到下丘脑-垂体-肝轴 (hypothalamic-pituitary-liver axis, HPL 轴) 的调控,脊椎动物的生殖活动主要受“脑/下丘脑-脑垂体-性腺”轴 (brain-pituitary-gonad axis, BPG 轴) 的调控 (林浩然 2007)。生长和生殖既密切相关又相互区别。一方面,在发育过程中,性腺的生长和身体的生长是相互联系的,鱼类生长激素受体 (growth hormone receptors, GHRs)、

类胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGFs) 等即在多种组织表达,也在性腺表达 (Jiao et al. 2006, Wang et al. 2008),这就暗示了垂体分泌的生长激素既可影响身体的生长又可控制性腺的发育,从而实现两者在生长

第一作者介绍 杨慧荣,女,讲师;研究方向:鱼类生理与分子生物学;E-mail: hry@scau.edu.cn。

收稿日期:2012-11-01,修回日期:2013-01-14

发育过程中的协调一致。另一方面,在雌鱼的产卵周期中,鱼类卵巢的生长又独立于身体的生长,性腺分化伴随着细胞分化和组织生长,因此,性腺中也存在生长激素(growth hormone, GH)/GHR/IGF 生长调控轴和一些性腺局部的调节因子,准确调控卵巢发育、成熟的周期性变化。

IGFs 是生长轴和生殖轴相交联的关键因子。最近的研究表明,生长和生殖都受到 GH/GHR/IGF 轴的调控(Lu et al. 2005, Reinecke 2010)。鱼类 IGFs 的基本功能是促生长,研究也较为清楚。自从 IGF-1 和 IGF-2(Perks et al. 1995)和最近报道的 IGF-3 基因(Wang et al. 2008, Li et al. 2011)在脊椎动物的卵巢被发现后,它们在性腺的功能开始备受关注,对鱼类 GH-IGFs 轴的视角开始由生长转向生殖,大量的研究表明它们参与了鱼类的性腺发育和成熟进程;随后,IGFs 结合蛋白和受体也在卵巢中被发现。这表明 IGFs 对性腺的重要功能将是一个重要的研究领域。目前有关鱼类 IGFs 的文献综述主要集中在其与生长的相关性研究,虽然有大量的文献开展了 IGFs 系统与鱼类性腺的研究,但鱼类 IGFs 系统与性腺的文献综述还未见报道。本综述重点介绍鱼类特有的配体 IGF-3 的结构、鱼类 IGFs 系统的信号通路,以及它们与鱼类性腺的相关性研究。

1 鱼类新型 IGF 因子 IGF-3 的结构

IGF-1、IGF-2、IGFR 以及 IGFBP 的结构在前期的研究和综述中都论证得较为充分,本文不再详述。但 IGF-3 作为鱼类特有的新型 IGF 因子,Wang 等(2008)在罗非鱼(*Oreochromis Niloticus*)和斑马鱼(*Danio rerio*)中发现了硬骨鱼类性腺特异的 IGF,在较鱼类更高级的动物中没有发现与其相应的同源基因,命名为 IGF-3。Li 等(2011)研究发现斑马鱼中 IGF-3 有 2 种转录本。cDNA 全长序列 1 015 bp,其中开放阅读框(open reading frame, ORF)为 549 bp,编码 182 个氨基酸。并证实了这种 IGF 由新的基因编码,不同于传统的 IGF-1 和 IGF-2。IGF-3

与 IGF-1 和 IGF-2 一样,也具有 B-C-A-D-E 5 个结构域。将罗非鱼、斑马鱼和青鳉(*Oryzias latipes*)的 IGFs 多肽序列通过多重比对(Wang et al. 2008)发现,IGF-3 与其他 IGFs 的序列同源性很低,B 和 A 结构域与 IGF-1 的同源性只有 60%,C 和 D 结构域与 IGF-1 的同源性只有 30%,E 结构域通常是在形成成熟肽时被切除,同源性最低。进化树分析表明,IGF-1、IGF-2 和 IGF-3 分别聚为一支,IGF-3 在系统进化上独立于传统的 IGF-1 及 IGF-2。尽管 3 种 IGFs 序列在系统进化上存在差异,但它们总体上拥有相似的三级结构,都有 6 个半胱氨酸,能形成二硫键进而稳定蛋白质的三级结构。

2 鱼类 IGFs 系统的信号通路

IGF-1R 介导的信号通路(Clemmons 2009)表明,IGF-1、IGF-2 与 IGF-1R 结合后引起后者空间构象变化,从而激活其胞内结构域中的自磷酸化,自磷酸化的位点可以起到停泊蛋白的作用,使 IRS 等信号转导蛋白结合上去从而激活下游的信号通路。由 IGF-1R 激活的途径包括 PI3K/Akt 途径和 Ras/MAPK,这些信号通路与蛋白合成和有丝分裂的启动直接相关联。在此信号通路中,发现细胞外液和循环系统中的 IGFs 几乎全部都高亲和力地与 IGFBPs 家族成员结合,调节 IGFs 的利用效率;运送 IGFs 到靶组织,发挥 IGFs 的生物学效应。尽管 6 种 IGFBPs 在结构上有很高的相似性,但是其中每一个成员都有自己独特的结构和生化性质。每种 IGFBP 不同的生化特征决定了其在 IGF-1 系统中扮演的角色也不尽相同。鱼类 IGFBPs 在该信号通路中发挥着以上所述的基本生物学效应。但多年来鱼类单个结合蛋白的特定角色、调控方式和功能存在很大争论。

研究表明,鱼类通过 IGF-1R 调控 IGF 信号传导的通路是非常保守的。例如,发现了从鲤鱼(*Cyprinus carpio*)和大马哈鱼(*Oncorhynchus keta*)中纯化的 IGF-1Rs 有酪氨酸激酶的活性(Gutierrez et al. 1995)。斑马鱼(Maures et al. 2002)的分子克隆实验已经证实了 IGF-1R

cDNAs 中的 β 亚基中存在酪氨酸激酶区域, 预测两个 IGF-1Rs 的酪氨酸激酶区域含有几个保守的功能位点, 一个 ATP 结合位点和三个酪氨酸残基簇群, 这和哺乳动物的 IGF-1R 的酪氨酸磷酸化位点以及胰岛素受体底物 I 是一致的。

更多离体实验表明, 与哺乳动物类似, IGF-1R 的生物效应是通过 MAPK 和 PI_3 -激酶信号传导通路实现的。例如, 利用 IGFs 处理 ZF-4 细胞, 能刺激 p44/42、MARK、PKB/Akt 和假定的 IGF-1R β 亚基的磷酸化, 并且, 这些反应呈现剂量依赖效应 (Pozios et al. 2001, Lynn et al. 2009)。而且, MAPK 和 PKB/Akt 的特定抑制剂可以减弱这些细胞中 IGFs 促有丝分裂效应。与此类似, 对杂交白鲈 (*Morone chrysops*) 垂体细胞用 MAPK 和 PI_3 -激酶抑制剂处理, 可阻断 IGF-1 对于激素分泌的效应, 如对于催乳素的刺激作用和对于生长激素的抑制作用 (Fruchtman et al. 2001, 2002)。最近一项有关多宝鱼 (*Psetta maxima*) 的研究表明, IGF-2 不仅能够通过卵母细胞成熟获能 (oocyte maturation capacitation, OMC), 而且能够激活 PI_3 -激酶和 MAPK 依赖型细胞通道, 进而上调卵母细胞 mPR α mRNA 和蛋白的表达水平 (Picha et al. 2012)。这些数据说明, 鱼类 IGF-1R 活化的固有的生物学应答是保守的; 基于其他已知生长因子受体的酪氨酸激酶表达, 鱼类 IGF 信号传导的细胞应答需要进一步研究与阐述。

3 IGFs 系统与鱼类性腺的关系

鱼类生殖主要由内源性神经内分泌、内分泌及自分泌/旁分泌信号和环境因素 (比如食物来源、温度和季节) (Segner et al. 2006) 综合调控。在性腺水平上, 精子和卵子的发生被特定时期及特定细胞的不同激素之间的相互作用严格调控。鱼类和在其他脊椎动物一样, 调控性腺分化的主要内分泌调控因子是甾类激素 (Piferrer 2001)。新形成的还未分化的性腺原基已经可以合成有性别差异的类固醇。然而, 类固醇类性激素不是唯一参与调节的因素, 因

为它们在性别分化和生殖时, 似乎与其他激素相互作用。性别分化和细胞分裂伴随着组织生长 (Nakamura et al. 1998), IGF-1、IGF-2 因子, 在鱼类生长中发挥着关键的作用 (Reinecke et al. 2005), 可能也会参与到鱼类性腺发育中。大量研究表明, 至少 IGF-1 是通过选择性地促进有丝分裂发生、分化以及抑制细胞凋亡, 在生长、分化和繁殖调控中起着相当大的作用 (Reinecke et al. 2005)。IGF-1 和 IGF-2 主要由肝合成, 这也是内分泌 IGF 的主要来源。刺激肝合成 IGF 和释放其进入血液循环的激素主要是来自垂体前叶的 GH。IGF-1 和 IGF-2 以旁分泌或自分泌的形式到达大量肝外组织包括生殖腺的薄壁组织。

目前大多数的研究结果是关于 IGF-1 的, 而 IGF-2 却很少被提及, 最近, 有报导称在罗非鱼和斑马鱼中, 有 IGF 的第三种形式存在, 这种 IGF 被一种特异的基因所编码 (Wang et al. 2008), 这种新的 IGF 被称为 IGF-3, 它目前只在鱼体内发现, 而且只出现在卵巢中的颗粒细胞和体细胞、精巢中的间质细胞, 对于其功能的研究才刚刚起步。

3.1 IGFs 参与早期性腺发育进程 罗非鱼从发育起始期 IGF-1 多肽和/或其 mRNA 就能在颗粒层细胞中检测到, 并且在性腺中呈不同分布 (Berishvili et al. 2006), 表明局部 IGF-1 在早期性腺发育中起重要作用。IGF1 mRNA 和多肽出现在处于早期性原基的雄鱼以及受精后 (day past fertilization, DPF) 7~9 d 的雌鱼体细胞中, 在此阶段, 性原基还未分化, 因此, 体细胞中的 IGF-1 对于后期的性腺分化发育至关重要。然而, 在受精 7 d 后, 在雄性和雌性罗非鱼的原始生殖细胞 (primordial germ cells, PGCs) 中, 只有 IGF-1 多肽被检测到; 受精 29 d 后 (雌鱼) 和 51 d 后 (雄鱼), 才有 IGF-1 mRNA 出现 (Berishvili et al. 2006)。因此, 很可能在发育的前几周, PGCs 本身并不会产生 IGF-1, 有人假设 IGF-1 可能来源于体细胞, 然后转移到 PGCs, 或者来源于母体。然而这些假设还未得到科学实验的验证。斑马鱼中有两种 IGF-1 的

受体基因,即 IGF-1Ra 和 IGF-1Rb,用吗啉代寡核苷酸敲除斑马鱼胚胎中的 IGF-1 的受体基因,结果导致了 PGCs 的迁移错误或者细胞凋亡(Schlueter et al. 2007)。在罗非鱼中,受精后 29 天在雌鱼生殖细胞中检测到了 IGF-1 mRNA 和多肽,但是在雄鱼生殖细胞中,受精后 51~53 天才检测到;卵巢的第一次减数分裂在受精后 28 天就开始,精巢大约是 52~53 天。

根据这些结果,推测 IGF-1 是细胞增殖最主要的促进因子,生殖细胞中 IGF-1 也许与减数分裂起始相关,它可以促进性腺组织的体细胞生长,在性腺发育的早期阶段,生殖细胞的增殖占据主导地位,IGF-1 与生殖细胞的增殖和性细胞的分化有关,启动性腺的早期发育。最近关于海鲈(*Micropterus salmonides*)精巢 IGF-1 基因的特异性表达的报道支持了该假设,显示了 IGF-1 基因对生殖细胞增殖的作用。

3.2 IGFs 参与雌性性腺成熟进程 IGFs 表达模式的差异揭示了它们对卵巢功能的不同作用。IGF-1 和 IGF-2 在卵巢的表达量要显著性的高于精巢(Davis et al. 2008),显示出它们对卵巢的作用尤为重要。IGF-1 的表达模式在斑马鱼滤泡发生过程中呈现出逐步增长的态势(Kwok et al. 2005),表明 IGF-1 对卵黄生长的潜在生物学功能,在充分生长但未成熟期(full grown but immature stage, FG)滤泡的高表达表明其可能对卵巢成熟发挥作用。而 IGF-2 在滤泡发生过程中,其表达量保持在一个恒定的水平(Yu et al. 2007)。Li 等(2011)研究了 IGF-3 在斑马鱼不同时相滤泡的表达,结果表明,IGF-3 随着滤泡的发育其表达量逐渐升高,并发现 2 种 IGF-3 的转录本(IGF3_tv1 和 IGF3_tv2),它们拥有不同的 5'-UTR 区域和翻译起始位点,但产生相同的成熟蛋白,另外,这 2 种转录本在斑马鱼中存在不同的时间表达模式,进而推断 IGF3_tv1 的功能专门针对成熟性腺,而 IGF3_tv2 的功能主要集中在早期胚胎发育。

几项研究表明鱼卵中的 IGF-1 有着独特的生理学作用。在底鳉(*Fundulus heteroclitus*)卵母细胞成熟的过程中,IGF-1 的刺激作用比

17 α ,20 β -双羟孕酮——诱导卵母细胞成熟的类固醇激素,更迅速、有效(Negatu et al. 1998)。在小体鲟(*Acipenser ruthenus*)中,与同龄未成熟雌鱼相比,成熟的小体鲟在卵黄发生前期的卵泡中表现出了较高的 IGF-1 和 IGF-1R mRNA 水平,而且进入卵黄发生期的雌鱼,其卵巢 IGF-1 和 IGF-1R mRNA 水平也在升高(Wuertz et al. 2007)。IGF-1R 在银大马哈鱼(*Oncorhynchus keta*)(Maestro et al. 1997)的粒层细胞和膜细胞、乌颊鱼(*Sparus aurata*)(Perrot et al. 2000)和小体鲟(Wuertz et al. 2007)卵黄发生前期的卵母细胞中出现。对鲤鱼(Mukherjee et al. 2006)、鲇鱼(*Silurus asotus*)(Chourasia et al. 2008)、短鳍鳗(*Anguilla bicolor pacifica*)(Lokman et al. 2007)在体或离体实验证明,IGF-1 促进其卵母细胞胚泡破裂(germinal vesicle breakdown, GVBD)。研究不同种类鲈鱼滤泡成熟时,通过观察 GVBD,发现 IGF-1 可以诱导减数分裂重新开始,刺激卵母细胞成熟获能(OMC),并对成熟诱导激素(maturation inducing hormone, MIH)做出反应。预示着 IGF-1 对鱼类卵巢,特别是卵母细胞成熟的重要性。部分 FG 时相的卵母细胞即便没有任何激素和生长因子刺激的情况下,也能自发地经历 GVBD。一篇报道也证实了相同的现象:在斑马鱼中,大约 75% 剥离了滤泡层的 FG 时相卵母细胞没有任何激素和生长因子处理,也能经历 GVBD(Pang et al. 2010)。

另外,前期有关 IGF-1 促进锦鲤(*Cyprinus carpio*)裸露卵母细胞成熟的报道(Paul et al. 2009),表明 IGF-1 能直接作用于卵母细胞。当然,对该观点确切的证明都需要解决一项技术问题,那就是防止裸露的卵母细胞自发产生 GVBD。Li 等(2011)的研究表明,IGF-3 的作用能够被放线菌酮抑制,但不能被放线菌素 D 抑制,说明,IGF-3 通过调节卵母细胞成熟过程中蛋白的合成而发挥作用。

3.3 IGFs 参与垂体性腺 (HPG) 轴的活动

IGF-1 不仅在性腺层面与促滤泡激素 (follicle

stimulating hormone, FSH) 和促黄体激素 (luteinizing hormone, LH) 互相作用, 在垂体层面也有作用 (Eppler et al. 2007)。罗非鱼垂体内 IGF-1 基因的表达支持了该假设 (Moret et al. 2008), IGF-1 mRNA 出现在雌鱼和雄鱼脑垂体促性腺区域的时间与性腺生殖细胞的减数分裂一致; 含有 IGF-1 mRNA 的促性腺细胞数量在发育期达到最高峰, 随后开始降低, 再次生殖阶段又会短暂性增高。此外, 在一个罗非鱼群体中, 强势雄鱼垂体的 LH 区域只有少量细胞包含 IGF-1 mRNA, 然而相对弱势雄鱼个体却呈现出相反模式 (Shved et al. 2009)。在毛足鲈 (*Trichogaster trichopterus*) 中, 性行为活跃的雄鱼相对不活跃的雄鱼, 其垂体的 LH 水平偏高 (Degani et al. 2003), 体现了鱼类在性行为和竞争时垂体中 IGF-1 的作用 (Shved et al. 2009), IGF-1 可能通过增加 LH 细胞的数量而在垂体水平上促进青春期和繁殖 (Moret et al. 2008), 这个效应在强势雄鱼中可能不是必要的, 它们有着更多的 LH 细胞, 但是对于那些处于相对弱势的雄鱼却是必须的, 它们需要增加 LH 的数量来竞争。因此, 未来应该在其他物种上展开 IGF-1 和 HPG 轴的相关性研究, 也应该利用离体途径研究促性腺激素细胞, 探讨 IGFs 更准确的生理功能。

3.4 IGFs 与性激素的相互作用 在不同种类中, IGF-1 对卵巢类固醇系统有相同或不同的作用。在白鲈中, IGF-1 增加了睾酮和 17 β -雌二醇 (17beta-estradiol, E₂) 合成量, 但是减少了 MIH 的生成量 (Weber et al. 2007)。P450 芳香化酶, 将睾酮转变成 E₂ 的重要物质, IGF-1 能刺激真鲷 (*Pagrosomus major*) 卵巢滤泡芳香化酶的活性和该基因的表达, 可能是通过增加促黄体激素受体基因的表达来增加对 LH 的应答反应 (Kagawa et al. 2003)。离体孵育锦鲤卵黄期的滤泡细胞, IGF-1 通过显著刺激芳香化酶的活性和 P450 基因的表达, 进而刺激睾酮和 E₂ 的产生 (Paul et al. 2010)。在虹鳟的滤泡层, IGF-1 通过抑制 cAMP 依赖性蛋白激酶的活动, 限制了 LH 对于类固醇合成的刺激作用, 这

可能被丝裂原活化蛋白激酶的信号通路所调节 (Mendez et al. 2005)。

鱼性腺中的 IGF-1 是雌激素类似物的靶向目标。将发育早期 (受精后 10 ~ 100 d) 的罗非鱼置于 17 α -乙炔雌二醇 (17 α -ethynylestradiol, EE₂) (5 和 25 ng/L) 环境中, 导致生长受损和雄鱼雌性化, 同时性腺中 IGF-1 的表达也发生改变, 然而精巢的应答模式与肝不同, 可能性腺对于 EE₂ 的这种性别特异性应答, 是由于雌激素在性腺的自分泌/旁分泌引发 (Sheved et al. 2008)。但对成年雄性罗非鱼按体重 5 μ g/g E₂ 剂量进行短暂处理后, 精巢中的 IGF-1 和 IGF-2 mRNA 没有改变 (Davis et al. 2008)。作为对比, 对海鲷的研究表明, 在发育前期, 每条鱼用 3.5 μ g/g E₂ 处理, 会降低卵巢中 IGF-1 mRNA 的量, 但是对于 IGF-2 mRNA 的量没有明确的影响 (Gioacchini et al. 2005)。这种差异可能是由于实验采用的模式和时间不同引起的。17 α , 20 β -双羟孕酮 (17 α , 20 β -dihydroxy-4-pregnen-3-one, 17 α , 20 β -DP), 是促进卵巢滤泡获得成熟能力和诱导减数分裂重新启动的关键物质, 它能下调卵黄发生中期 (midvitellogenic stage, MV) 和卵黄发生后期 (FG) 时相滤泡 IGF-3 和 IGF-2b 的表达, 并且抑制 hCG 对 IGF-3 和 IGF-2b 表达的促进作用 (Nelson et al. 2010)。EE₂ 改变了鱼体 IGFs 的正常表达模式, 高或低浓度的 EE₂ 对雄性性腺中 IGF-3 的表达产生明显的下调效应, 但对卵巢中 IGF-3 没有影响 (Berishvili et al. 2010), 用 35 ng/L 剂量的 E₂ 连续浸泡肥头鲮鱼 (*Pimephales promelas*) 的卵巢 14 d, 检测到 IGF-1 表达呈下降趋势 (Filby et al. 2006), 用 10 ng/L 剂量的 EE₂ 浸泡卵巢碎片, 21 d 也得到相似的研究结果 (Filby et al. 2007)。在斑马鱼卵巢, IGFs 的调控以及卵巢 IGFs 的产生存在较大的激素特异性, 加入促性腺激素类似物 HCG 能显著增加斑马鱼 FG 和 MV 时相滤泡 IGF-3 的表达, 但是对 IGF-2a 或 IGF-2b 的表达却没有影响。hCG 对 IGF-3 表达的影响被蛋白激酶 A 的抑制剂 H-89 所阻止; IGF-3 作为促性激素依赖的细胞

存活的下游因子,但是不参与促性腺激素诱导的性类固醇激素的产生(Irwin et al. 2012)。上述研究揭示了不同 IGFs 在卵巢成熟和排卵过程中具有不同的调控模式和作用,鱼类卵巢发挥着重要作用的促性腺激素和性类固醇激素,如 E_2 和 EE_2 ,有限的文献资料很难解释它们是如何调节 IGFs 的表达。

参 考 文 献

- Berishvili G, Baroiller J F, Eppler E, et al. 2010. Insulin-like growth factor-3 (IGF-3) in male and female gonads of the tilapia; Development and regulation of gene expression by growth hormone (GH) and 17α -ethinylestradiol (EE_2). *General and Comparative Endocrinology*, 167 (1): 128 - 134.
- Berishvili G, D' Cotta H, Baroiller J F, et al. 2006. Differential expression of IGF-I mRNA and peptide in the male and female gonad during early development of a bony fish, the tilapia *Oreochromis niloticus*. *General and Comparative Endocrinology*, 146(3): 204 - 210.
- Chourasia T K, Joy K P. 2008. Estrogen-2/4-hydroxylase activity is stimulated during germinal vesicle breakdown induced by hCG, IGF-1, GH and insulin in the catfish *Heteropneustes fossilis*. *General and Comparative Endocrinology*, 155 (2): 413 - 421.
- Clemmons D R. 2009. Role of IGF-I in skeletal muscle mass maintenance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20 (7): 349 - 356.
- Davis L K, Pierce A L, Hiramatsu N, et al. 2008. Gender-specific expression of multiple estrogen receptors, growth hormone receptors, insulin-like growth factors and vitellogenins, and effects of 17β -estradiol in the male tilapia (*Oreochromis mossambicus*). *General and Comparative Endocrinology*, 156(3): 544 - 551.
- Degani G, Jackson K, Goldberg D, et al. 2003. β FSH, β LH and growth hormone gene expression in blue gourami (*Trichogaster trichopterus*, Pallas 1770) during spermatogenesis and male sexual behavior. *Zoological Science*, 20(6): 737 - 743.
- Eppler E, Shved N, Moret O, et al. 2007. IGF-I is distinctly located in the bony fish pituitary as revealed for *Oreochromis niloticus*, the Nile tilapia, using real-time RT-PCR, in situ hybridisation and immunohistochemistry. *General and Comparative Endocrinology*, 150(1): 87 - 95.
- Filby A L, Thorpe K L, Maack G, et al. 2007. Gene expression profiles revealing the mechanisms of anti- androgen- and estrogen-induced feminization in fish. *Aquatic Toxicology*, 81 (2): 219 - 231.
- Filby A L, Thorpe K L, Tyler C R. 2006. Multiple molecular effect pathways of an environmental oestrogen in fish. *Journal of Molecular Endocrinology*, 37(1): 121 - 134.
- Fruchtman S, Gift B, Howes B, et al. 2001. Insulin-like growth factor-I augments prolactin and inhibits growth hormone release through distinct as well as overlapping cellular signaling pathways. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 129(2/3): 237 - 242.
- Fruchtman S, McVey D C, Borski R J. 2002. Characterization of pituitary IGF-I receptors; Modulation of prolactin and growth hormone. *American Journal of Physiology*, 283 (2): 468 - 476.
- Gioacchini G, Cardinali M, Maradonna F, et al. 2005. Hormonal control of the IGF system in the sea bream ovary. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1040(1): 320 - 322.
- Gutiérrez J, Párrizas M, Maestro M A, et al. 1995. Insulin and IGF-I binding and tyrosine kinase activity in fish heart. *Journal of Endocrinology*, 146(1): 35 - 44.
- Irwin D A, van der Kraak G. 2012. Regulation and actions of insulin-like growth factors in the ovary of zebrafish (*Danio rerio*). *General and Comparative Endocrinology*, 177 (1): 187 - 194.
- Jiao B W, Huang X G, Chan C B, et al. 2006. The co-existence of two growth hormone receptors in teleost fish and their differential signal transduction, tissue distribution and hormonal regulation of expression in seabream. *Journal of Molecular Endocrinology*, 36(1): 23 - 40.
- Kagawa H, Gen K, Okuzawa K, et al. 2003. Effects of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone and insulin-like growth factor-I on aromatase activity and P450 aromatase gene expression in the ovarian follicles of red seabream, *Pagrus major*. *Biology of Reproduction*, 68(5): 1562 - 1568.
- Kwok H F, So W K, Wang Y J, et al. 2005. Zebrafish gonadotropins and their receptors; I. Cloning and characterization of zebrafish follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone receptors-evidence for their distinct functions in follicle development. *Biology of Reproduction*, 72(6): 1370 - 1381.
- Li J Z, Liu Z H, Wang D S, et al. 2011. Insulin-like growth factor 3 is involved in oocyte maturation in zebrafish. *Biology of Reproduction*, 84(3): 476 - 486.
- Lokman P M, George K A N, Divers S L, et al. 2007. 11-Ketotestosterone and IGF-I increase the size of previtellogenic oocytes from shortfinned eel, *Anguilla australis*, in vitro. *Reproduction*, 133(1): 955 - 967.

- Lu C X, Lam H N, Menon R K. 2005. New members of the insulin family: regulators of metabolism, growth and now reproduction. *Pediatric Research*, 57(5): 70–73.
- Lynn S G, Powell K A, Westneat D F, et al. 2009. Seasonal and sex-specific mRNA levels of key endocrine genes in adult yellow perch (*Perca flavescens*) from Lake Erie. *Marine Biotechnology*, 11(1): 210–222.
- Maestro M A, Planas J V, Moriyama S, et al. 1997. Ovarian receptors for insulin and insulin-like growth factor I (IGF-I) and effects of IGF-I on steroid production by isolated follicular layers of the preovulatory coho salmon ovarian follicle. *General and Comparative Endocrinology*, 106(2): 189–201.
- Maures T, Chan S J, Xu B, et al. 2002. Structural, biochemical, and expression analysis of two distinct insulin-like growth factor I receptors and their ligands in zebrafish. *Endocrinology*, 143(5): 1858–1871.
- Mendez E, Montserrat N, Planas J V. 2005. Modulation of the steroidogenic activity of luteinizing hormone by insulin and insulin-like growth factor-I through interaction with the cAMP-dependent protein kinase signaling pathway in the trout ovary. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 229(1/2): 49–56.
- Moret O, Berishvili G, Shved N, et al. 2008. Insulin-like growth factor I (IGF-I) in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis during development of male and female tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Cybiurn*, 32(2): 31–33.
- Mukherjee D, Mukherjee D, Sen U, et al. 2006. In vitro effects of insulin-like growth factors and insulin on oocyte maturation and maturation-inducing steroid production in ovarian follicles of common carp, *Cyprinus carpio*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 144(1): 63–77.
- Nakamura M, Kobayashi T, Chang X T, et al. 1998. Gonadal sex differentiation in teleost fish. *Journal of Experimental Zoology*, 281(5): 362–372.
- Negatu Z, Hsiao S M, Wallace R A. 1998. Effects of insulin-like growth factor-I on final oocyte maturation and steroid production in *Fundulus heteroclitus*. *Fish Physiology and Biochemistry*, 19(1): 13–21.
- Nelson S N, Van Der Kraak G. 2010. The role of the insulin-like growth factor (IGF) system in zebrafish (*Danio rerio*) ovarian development. *General and Comparative Endocrinology*, 168(1): 103–110.
- Pang Y F, Thomas P. 2010. Role of G-protein-coupled estrogen receptor 1, GPER, in inhibition of oocyte maturation by endogenous estrogens in zebrafish. *Developmental Biology*, 342(2): 194–206.
- Paul S, Pramanick K, Kundu S, et al. 2009. Involvement of PI3 kinase and MAP kinase in IGF-I and insulin-induced oocyte maturation in *Cyprinus carpio*. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 309(1/2): 93–100.
- Paul S, Pramanick K, Kundu S, et al. 2010. Regulation of ovarian steroidogenesis in vitro by IGF-I and insulin in common carp, *Cyprinus carpio*: stimulation of aromatase activity and P450arom gene expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 315(1/2): 95–103.
- Perks C M, Denningkendall P A, Gilmour R S, et al. 1995. Localization of messenger ribonucleic acids for insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, and the type-I IGF receptor in the ovine ovary throughout the estrous cycle. *Endocrinology*, 136(12): 5266–5273.
- Perrot V, Moiseeva E B, Gozes Y, et al. 2000. Insulin-like growth factor receptors and their ligands in gonads of a hermaphroditic species, the gilthead seabream (*Sparus aurata*): expression and cellular localization. *Biology of Reproduction*, 63(1): 229–241.
- Picha M E, Shi B, Thomas P. 2012. Dual role of IGF-II in oocyte maturation in southern flounder *Paralichthys lethostigma*: Up-regulation of mPR α and resumption of meiosis. *General and Comparative Endocrinology*, 177(2): 220–230.
- Piferrer F. 2001. Endocrine sex control strategies for the feminization of teleost fish. *Aquaculture*, 197(1/4): 229–281.
- Pozios K C, Ding J, Degger B, et al. 2001. IGFs stimulate zebrafish cell proliferation by activating MAP kinase and PI3-kinase signaling pathways. *American Journal of Physiology*, 280(4): 1230–1239.
- Reinecke M. 2010. Insulin-like growth factors and fish reproduction. *Biology of Reproduction*, 82(4): 656–661.
- Reinecke M, Björnsson B T, Dickhoff W W, et al. 2005. Growth hormone and insulin-like growth factors in fish: where we are and where to go. *General and Comparative Endocrinology*, 142(1/2): 20–24.
- Schlueter P J, Sang X P, Duan C M, et al. 2007. Insulin-like growth factor receptor 1b is required for zebrafish primordial germ cell migration and survival. *Developmental Biology*, 305(1): 377–387.
- Segner H, Eppler E, Reinecke M. 2006. The impact of environmental hormonally active substances on the endocrine and immune system of fish // Reinecke M, Zaccane G, Kapoor B G, et al. *Fish Endocrinology*. Enfield, NH: Science Publishers, 809–865.
- Shved N, Berishvili G, Baroiller J F, et al. 2008.

- Environmentally relevant concentrations of 17 α -ethinylestradiol (EE₂) interfere with the growth hormone (GH)/insulin-like growth factor (IGF)-I system in developing bony fish. *Toxicological Sciences*, 106 (1): 93 - 102.
- Shved N, Baroiller J F, Eppler E. 2009. Further insights into the insulin-like growth factor-I system of bony fish pituitary with special emphasis on reproductive phases and social status. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1163 (1): 517 - 520.
- Wang D S, Jiao B W, Hu C J, et al. 2008. Discovery of agonad-specific IGF subtype in teleost. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 367(2): 336 - 341.
- Weber G M, Moore A B, Sullivan C V. 2007. *In vitro* actions of insulin-like growth factor-I on ovarian follicle maturation in white perch (*Morone americana*). *General and Comparative Endocrinology*, 151(2): 180 - 187.
- Wuertz S, Gessner J, Kirschbaum F, et al. 2007. Expression of IGF-I and IGF-I receptor in male and female sterlet, *Acipenser ruthenus*—evidence for an important role in gonad maturation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 147(1): 223 - 230.
- Yu M Y, Ge W. 2007. The GH-IGF axis and its potential role in the ovary of zebrafish, *Danio rerio*. *Biology of Reproduction*, 77: 81.
- 林浩然. 2007. 鱼类生理学. 2 版. 广州: 广东高等教育出版社.

《动物学杂志》第十一届编辑委员会

名誉主编: 马 勇

主 编: 宋延龄

副 主 编: 赵 勇 彭景榭 孙悦华 梁 冰(常务)

编 委: (以姓氏笔画为序)

丁长青 马 勇 马志军 马建章 王德华 计 翔 石树群 孙青原 孙悦华
 刘迺发 许木启 李 明 李保国 李枢强 李新正 张正旺 张春光 张明海
 张树义 张海燕 宋延龄 宋林生 宋昭彬 杨增明 宛新荣 郑光美 赵 勇
 费 梁 钟文勤 桂建芳 夏国良 徐存拴 徐宏发 徐延恭 梁 冰 彭贤锦
 彭景榭 蒋志刚 戴家银 魏辅文

责任编辑: 顾亦农 梁 冰