

综述

鱼类垂体发育研究进展

谢碧文^{1,2} 王志坚¹ 张耀光¹

(1. 三峡库区生态环境教育部重点实验室, 水产科学重庆市市级重点实验室, 重庆 400715;
2. 内江师范学院化学与生命科学系, 内江 641112)

THE REVIEW OF THE STUDIES ON THE DEVELOPMENT OF THE PITUITARY IN FISH

XIE Bi-Wen^{1,2}, WANG Zhi-Jian¹ and ZHANG Yao-Guang¹

(1. Key Laboratory of the Three Gorges Reservoir Region's Eco-Environment, Key Laboratory of Aquatic Science of Chongqing, Chongqing 400715;
2. Department of Life science, Neijiang Normal University, Neijiang 641112)

关键词: 垂体; 发育; 鱼类

Key words: Pituitary; Development; Fish

中图分类号: Q453 文献标识码: A 文章编号: 1000-3207(2008)01-0102-07

垂体是鱼类重要的内分泌器官, 参与鱼类生长、发育、生殖、渗透压调节等各种生命活动, 早在 20 世纪 30 年代就开始了对其结构和功能的研究。有关其发育的研究在 20 世纪 80 年代以前仅有零星的报道^[1]。20 世纪 80 年代以后, 随着生物化学技术的发展, 各种垂体激素从不同鱼类中分离纯化并阐明其化学结构, 单克隆抗体技术和基因重组技术的发展, 使大量垂体激素的抗体商品化, 为免疫组织化学技术在鱼类垂体发育研究中的应用创造了条件; 近年来, 随着人类基因组计划的实施, 大量鱼类垂体激素基因被克隆, 组织原位杂交技术在鱼类垂体发育研究中得到了广泛应用; 由此而发展起来的胚胎免疫组织化学技术和整胚原位杂交技术在鱼类垂体发育研究中被广泛应用, 从激素蛋白乃至激素基因表达水平对垂体发生的时空模式进行了研究。将显微注射与胚胎免疫组织化学和整胚原位杂交技术相结合, 通过基因剔除和信号蛋白 mRNA 的显微注射研究了斑马鱼垂体发育的信号调节机制。通过逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 和核糖核酸酶保护分析技术, 对垂体发育过程中激素 mRNA 的表达进行了定量分析, 揭示了 GTH 与性腺分化的关系, 以及垂体激素在胚胎发育的调控和胚胎早期生理功能的调节中所起的作用。本文从垂体器官发生的时空模式、垂体器官形成过

程中的信号调节机制、垂体发生与性腺分化的关系以及垂体激素在胚胎发育中的作用四个方面综述了鱼类垂体发育研究的进展。

1 垂体器官发生的时空模式

Wiebke 等^[2]运用双重原位杂交技术研究斑马鱼 (*Brachydanio rerio*) 垂体早期发生的标记信号 *lim3* mRNA 与垂体激素 mRNA 的表达, 揭示了鱼类腺垂体发生的空间模式。首先, 鱼类腺垂体原基起源于胚胎前神经嵴中线处的基板外胚层, 呈左右对称型; 接着原基内部细胞发生迁移, 由最初的左右型变为前后型, 并构建了未来垂体各种激素细胞分布的空间格局; 然后所有腺垂体细胞始终保持介于间脑腹面和口腔顶部外胚层的亚上皮位置, 以实心细胞团的形式, 随着口腔的形成, 逐渐向后迁移; 其间激素分泌细胞按照一定的时间顺序分化。*Brachydanio rerio* 垂体原基尚处于胚胎前神经嵴中线处基板外胚层时, 催乳激素 (Prolactin, PRL) 和促肾上腺皮质激素 (Corticotropin, ACTH) 细胞已经分化, 二者相间排列, 位于原基的两侧。原基内部 *lim3* 阳性细胞首先向中央区域迁移 (24hpf), 然后 *lim3* 阳性细胞、位于 *lim3* 阳性细胞与 PRL 和 ACTH 细胞之间的阴性细胞向后迁移, 分别形成腺垂体的后

收稿日期: 2006-01-17; 修订日期: 2007-05-13

基金项目: 重庆市重点攻关项目 (2004-9007) 资助

作者简介: 谢碧文 (1968—), 女, 四川资中人; 博士研究生; 主要从事渔业生物学研究。E-mail: xbw6873@swu.edu.cn

通讯作者: 张耀光, 教授; E-mail: zhangyg@swu.edu.cn

部和中部, PRL 和 ACTH 细胞向中央会聚, 形成腺垂体的前部 (26hpf), 垂体激素细胞的命运被决定。在以后的迁移过程中, 腺垂体中部细胞依次分化出促甲状腺激素 (Thyroid stimulating hormone, TSH) 细胞 (42hpf) 和生长激素 (Growth hormone, GH) 细胞 (48hpf), 腺垂体后部细胞分化为促性腺激素 (Gonadotropin, GTH) 细胞和黑色素细胞刺激激素 (Melanocyte stimulating hormone, MSH) 细胞, 如图 1 所示。有关 MSH 细胞的来源, 目前尚不太清楚, 可能与 ACTH 细胞同时分化, 然后向腺

垂体的后部迁移, 也可能在较晚的时候直接由腺垂体后部的细胞分化形成。对真鲷 (*Sparus aurata*)^[3] 垂体 MSH 和 ACTH 细胞发生的免疫组织化学研究表明, 初孵仔鱼 MSH 细胞分布于腺垂体中部到后部, 以后随着鱼体的发育, MSH 细胞数量日益增多, 并移至过渡叶神经分枝的周围。其他学者对 *Brachydanio rerio* 的研究^[4-6] 也证明其腺垂体原基起源于胚胎前神经嵴中线处的基板外胚层。

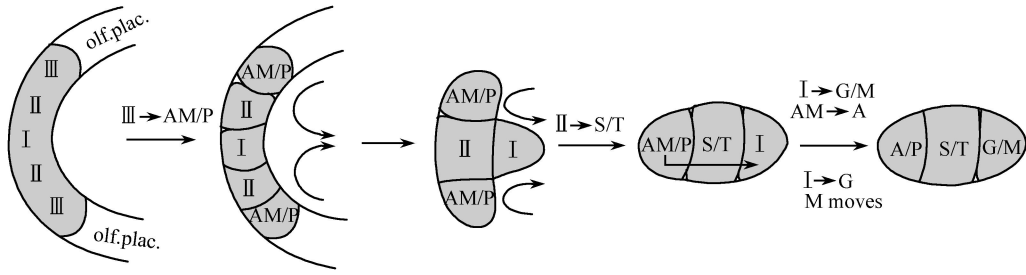


图 1 *Brachydanio rerio* 垂体形成示意图 (引自 Wiebke, et al, 2003)

Fig. 1 Schematic drawings summarizing *Brachydanio rerio* pituitary formation and patterning (from Wiebke, et al, 2003)

Brachydanio rerio 腺垂体起源于前神经嵴处基板外胚层, 垂体原基分 I、II、III 三个区, 沿左右轴方向排列。III 区细胞首先分化为 PRL 和 ACTH 细胞 (第一个箭头)。I 区细胞向后迁移, 形成垂体后部 (第二个箭头), PRL 细胞和 ACTH 细胞向中线处会聚。II 区细胞分化为 GH 细胞和 TSH 细胞, 并向后迁移形成垂体中部 (第三个箭头)。I 区细胞分化为 GTH 细胞, MSH 细胞的发生目前还不太清楚, 可能在原基的两侧与 ACTH 细胞同时分化或者在 ACTH 细胞迁移到腺体前部后在 ACTH 细胞所在区域分化, 然后迁移到 I 区, 也可能在较晚的时候直接由 I 区内细胞分化形成

The pituitary anlage is patterned along its mediolateral axis while still organized as a placode at the anterior neural ridge (different domains indicated by I, II, III). Later almost cells specify first into lactotropes and corticotropes (First arrow; III→AM/P). Medial cells are the first to move into the head, ending up in posterior regions of the gland, while lateral lactotropes and corticotropes converge toward the midline before moving inwards (second arrow; cell movements indicated by curved gray arrows) to end up in anterior regions of the pituitary. Somatotropes and thyrotropes, postulated to derive from intermediate positions of the placode (II) differentiate in intermediate regions of the pituitary after they have moved into the head (third arrow; II→S/T; movement indicated by curved gray arrows). Gonadotropins are hypothesized to derive from medial regions of the placode (I) and to differentiate last in posterior regions of the gland (fourth arrow; I→G). The development of melanotropes is currently unclear; however, it appears to occur in one of two possible ways (fourth arrow). They either differentiate together with corticotropes in lateral regions of the placode/anterior regions of the gland, and move posteriorly afterwards (marked in blue). Alternatively, they could differentiate later in posterior regions of the gland (marked in black)

神经垂体起源于间脑腹面漏斗体, 在垂体发生过程中与腺垂体结合。现有资料表明其发生过程为: 首先间脑腹面漏斗体与腺垂体原基接触, 神经垂体开始发生; 接着可观察到源于间脑的神经分泌纤维进入腺垂体细胞间; 以后随着垂体的发育, 神经垂体明显, 位于垂体的背上方, 此时垂体呈长条形, 腺垂体三个区域呈前后型排列; 最后神经垂体发出分枝进入腺垂体各部, 神经垂体或仍然位于腺垂体的背方, 发育为前后型垂体, 或深入腺垂体中形成背腹型垂体^[7-12], 如图 2 所示。此外, 有资料表明^[10-12] 间脑漏斗体分离出来的细胞参与腺垂体过渡叶的形成。有关鱼类垂体发育还有许多报道^[13-22]。以上研究表明鱼类垂体与哺乳动物^[23] 一样属双起源, 即腺垂体起源于位于胚胎前神经嵴中线处的基板外胚层, 随着胚胎头部翻转形成口凹上皮, 口凹上皮增厚形成垂

体原基, 神经垂体起源于间脑腹面漏斗体; 除少数原始的硬骨鱼类, 如海鲢 (*Eloper saurus*) 和遮目鱼 (*Chanos chanos*) 腺垂体形成过程中出现了和哺乳动物拉克氏囊 (Rathke's pouch, RP) 相似的空腔^[19], 鲑科、鲱科和无腹鳍鱼类出现裂腔外, 绝大多数硬骨鱼类早期腺垂体以实心细胞团的形式从背方与口腔顶部外胚层分离, 随着口腔的形成和间脑的发育, 始终保持介于间脑腹面和口腔顶部外胚层之间的亚上皮位置, 被动地向内迁移, 与爬行类、鸟类、哺乳类不同, 而与两栖类类似; 且不论成鱼垂体为何种类型, 仔鱼垂体均为前后型, 与哺乳动物早期的背腹型垂体明显不同。由此可见, 研究垂体发生可为动物的演化提供证据。

不同鱼类垂体激素细胞分化次序存在差异。在 *Brachydanio rerio*^[2], PRL、POMC、TSH、GH、GTH 细胞依次分化; 在虹

鳊 (*Oncorhynchus mykiss irideus*)^[16], PRL、MSH、GH 和 ACTH、TSH、GTH 细胞顺序分化;而在大麻哈鱼 (*Oncorhynchus keta*)^[7], PRL、GH、ACTH 细胞首先分化,然后 MSH、TSH 细胞分化,最后 GTH 细胞分化,出现此种差异的原因有待研究。不同鱼类同种激素细胞分化的时间亦存在明显差异。Raul 等^[8]比较海水、淡水和溯河洄游鱼类 PRL、GH、SL、ACTH 细胞分化时间与胚胎发育时期的相关性,发现此四类细胞分化时间与生活水体的渗透压密切相关,溯河产卵鱼类在胚胎较早的时期分化,淡水鱼类出膜前期或出膜期分化^[7,16,24,25],河口生活的半咸水鱼类出膜期分化^[19],海水鱼类出膜后分

化^[14,15,17,26]。此外, Ayson 等^[27]发现莫桑比克非鲫 (*Oreochromis mossambicus*) PRL 细胞分化的时间与孵化水的盐度密切相关。PRL、GH、SL 细胞分化时间受水体渗透压的影响可能与其参与渗透压调节有关^[28,29],而 ACTH 细胞分化受水体渗透压的影响的原因不清楚。Tanaka 等^[17]比较 13 种鱼(海水鱼 11 种,淡水鱼 1 种,海河洄游鱼 1 种)的垂体发生发现 GH、PRL 细胞分化的时间与鱼卵的性质有关,产小型漂浮性卵者 GH、PRL 细胞出膜后分化,产大型沉性卵者 GH、PRL 细胞出膜时已经分化,且 GH、PRL 细胞分化的时间总是与眼色素出现的时间一致。

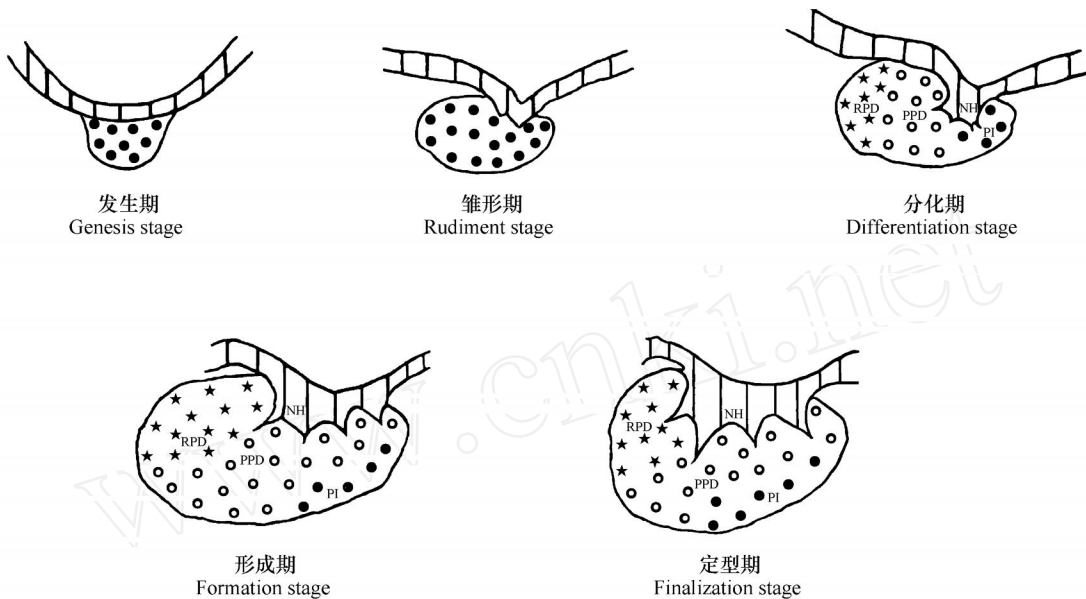


图 2 鲇 (*Silurus asotus*) 脑垂体发生模式图(引自唐以杰,2002,经处理)

Fig. 2 Schematic drawings summarizing *Silurus asotus* pituitary formation and patterning (from Tang YJ, 2002)

NH: 神经垂体 Neurohypophysis; RPD: 腺垂体前叶 Rostralis pars distalis; PPD: 腺垂体间叶 Proximal pars distalis; PI: 腺垂体后叶 Pars intermedia

2 垂体器官形成过程中的信号机制

动物体的发育过程中,不同类型细胞的发生和分化的分子机制是生物学研究的一个关键问题,作为脊椎动物十分重要的内分泌器官之一的垂体,其不同类型激素细胞起源于共同的原基,因此,垂体也是研究不同类型细胞发生和分化的分子机制的模式器官。

对哺乳动物的研究表明,胚胎期垂体激素细胞的增生以及分化方向的确定由多种内源性和外源性信号分子以及它们所诱导激活的转录因子按照精确的时间和空间顺序来共同控制。参与腺垂体发育的外源性信号分子有来源于间脑腹侧的成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factor, FGF)、骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Proteins, BMP)、Wnt 基因家族和来源于口腔外胚层的 shh(Sonic hedgehog);内源性分子包括在发育中的垂体内表达的 BMP2 和 Wnt4、在垂体下方的腹侧间充质细胞内表达的 IHH、Wnt4 和 BMP2 以及在垂体尾侧

间充质内表达的 Chordin;转录因子包括 Rpx/ Hesl、Prop-1、Pax6 同源结构域蛋白、垂体同源框(pituitary homeobox Pitx)中的 Pitx1 和 Pitx2、POU 结构域蛋白中的 PIT1 和 GATA 转录因子家族中的 GATA-2 以及 LIM 同源结构域蛋白的众多成员: Lhx-3 (P-Lim/ mLim3)、Lhx4 (Gsh4)、Lhx2 和 Isl-1^[30]。

有关鱼类垂体器官形成过程中的信号机制远不如哺乳动物清楚,仅在 *Brachydanio rerio* 进行了一些研究,其中研究最深入的是 Hh (Hedgehog) 信号系统。Jennifer 等^[5]研究 Hh 信号的特异性拮抗剂环杷明(Cyclopamine)处理不同时期的胚胎(5、8、10hpf, 15、20hpf, 24、30 hpf)对垂体标记信号 lim3 以及受 Hh 信号正调控的 nk2.2 的表达和垂体前部 PRL、SL 免疫阳性细胞数量的影响,阐明了 Hh 信号在腺垂体发育不同时期的作用,即胚胎发育的早期阶段(5—10hpf),Hh 信号对垂体器官的诱导是必需的;15—20hpf Hh 信号对垂体原基前部细胞命运的决定至关重要,且有助于细胞沿垂体前后轴分布的空间模式的建立;24—30hpf 则是腺垂体前部 nk2.2 表达不

需要 Hh 信号的过渡时期。通过研究胚胎早期 shh 和 twhh 与 Hh 应答基因 ptc1 和 nk2.2 以及垂体标记信号 lim3 和基板外胚层的标记信号 eyaB 表达的位置关系,发现参与腺垂体发育调控的 Hh 信号来源于与基板外胚层相邻的神经外胚层,且 Hh 信号在 lim3 表达前 1—2h 表达,参与垂体器官的诱导。Wiebke 等^[2]对 *Brachydanio rerio* shh 突变体 (syu) 胚胎垂体发生的研究也证明 shh 在斑马鱼垂体形成过程中对垂体细胞增殖、不同垂体激素细胞世系的决定及垂体细胞的终端分化中起着重要的调控作用。通过对与 Hh 信号调节通路有关的各种突变体所发生的各种垂体缺失情形的研究,也证明来源于神经外胚层的 Hh 信号对鱼类垂体的诱导和空间模式的建立是必需的^[31—35]。此外,Glasgow 等^[36]发现哺乳动物 LIM 同源异型结构域蛋白 LHX3 的同源基因产物 lim3 在斑马鱼垂体原基中表达,调控垂体原始细胞的增殖,可作为垂体发生的标记信号;成纤维细胞生长因子 (FGF)、骨形态发生蛋白 (BMP) 在 *Brachydanio rerio* 垂体诱导和形成中也起直接作用^[5,37]。有资料表明,*Brachydanio rerio* 中许多影响间脑腹面发育的突变体其垂体所受的影响较 shh 突变更为严重^[36,38,39],这证明还有其他的下丘脑信号参与了垂体发育的调控。

3 GTH 细胞发生与性腺分化的关系

鱼类性腺发育受垂体分泌的 GTH 的直接调控,从二十世纪八十年代末开始有关垂体 GTH 细胞发生与性腺分化的关系受到了众多学者的关注^[13,16,20,18,40—45]。鲑科鱼类和月光鱼 (*Xiphophorus maculatus*) GTH I 细胞性腺分化前分化,卵黄生成和精子发生时 GTH II 细胞出现^[13,16,18,40—42]。牙汉鱼 (*Odontesthes bonariensis*)^[43]和 *Sparus aurata*^[44] GTH I 和 GTH II 细胞均在性腺分化前出现,但 *Sparus aurata* GTH I 细胞早于 GTH II 细胞分化,且随着性腺发育,幼鱼和成鱼中 GTH I 和 GTH II 细胞数量日益增加,*Odontesthes bonariensis* 则相反,GTH II 细胞早于 GTH I 细胞分化,且 GTH I 和 GTH II 细胞数量在不同温度条件下均在温度控制性别的关键时期增加,之后到出膜后 11 周,GTH I 细胞数量减少,最后消失,GTH II 细胞数量暂时减少,以后逐渐增加。非洲鲶鱼 (*Clarias gariepinus*) 垂体无 GTH I 细胞,对雄性 *Clarias gariepinus* GTH II α 和 β 亚基的放射免疫、免疫组织化学和原位杂交研究,发现 GTH I 细胞在性腺分化前分化,伴随着精母细胞的出现,GTH I 特别是 GTH I β 亚基水平、GTH II 细胞数量及染色程度均急剧增加^[45]。以上研究表明:GTH 不仅对鱼类性腺发育起着调节作用,而且与鱼类性腺分化有关,且不同的鱼类 GTH I 和 GTH II 甚至 GTH II 的不同亚基在性腺分化中起着不同的作用,其作用机制有待研究。

4 垂体激素在胚胎发育中的作用

近年来运用 RT-PCR,结合 Northern 杂交、Southern 杂交或核糖核酸酶保护分析等技术对鱼类早期发育过程中垂体激素基因表达的研究,发现除 GTH mRNA 外其他垂体激素的

mRNA 常先于垂体器官形成前表达,甚至在成熟卵、受精卵中存在。*Oncorhynchus mykiss*^[46]的成熟卵、受精卵、受精后早期胚胎 (6hr-1dpf) 中均有 GH、PRL 和 SL mRNA 表达,之后其 mRNA 水平降低甚至消失,器官奠基的原肠期该 mRNA 重新出现并逐渐升高。大雀鳢 (*Atractosteus spatula*)^[47]和橙点石斑鱼 (*Epinephelus coioides*) 中 GH^[48]、PRL^[49] mRNA、鲤鱼 (*Cyprinus carpio*) 中^[50] ACTH、 α -MSH mRNA 水平也存在类似的变化。GH、PRL、SL、ACTH 和 α -MSH mRNA 在成熟卵细胞中储存,表明其作为一种母性信号,可能参与早期胚胎发育的调控,GH 和 PRL 刺激细胞分化和增殖的作用在哺乳动物体外培养细胞的研究中得到了证实^[51,52]。鉴于器官奠基的原肠期垂体激素 mRNA 表达增加,*Sparus aurata*^[53]和 *Oreochromis mossambicus*^[54]胚胎发育早期 PRL 受体 mRNA 水平在原肠期也明显升高的事实,学者们推测垂体激素可能还参与了器官发生的调控。至于垂体器官形成前胚胎中垂体激素 mRNA 的来源,YANG 等^[46]认为可能由原始垂体细胞或早于垂体形成的神经系统产生,因为鱼类同哺乳动物一样,垂体激素基因的表达受转录因子 Pit-1 的调控^[55],在哺乳动物,Pit-1 的表达表现为两阶段模式,受精后 10—13d Pit-1 在大鼠胚胎的神经板和神经管表达,以后消失^[56],受精后 16d,Pit-1 重新出现,并只在垂体前部合成^[57,58]。多数学者认为胚胎早期垂体激素 mRNA 的表达与胚胎生理活动的调节有关,如 ACTH 和 α -MSH mRNA 的存在是胚胎对孵化这一应激反应的适应^[50];PRL mRNA 的表达与胚胎和仔鱼渗透压的调节有关^[59,60],*Sparus aurata*^[53]胚胎卵黄囊上的泌氯细胞具有 PRL 受体分布,PRL 可能通过调节泌氯细胞的活动或其他机制参与胚胎渗透压的调节;*Oncorhynchus mykiss*^[61]和 *Sparus aurata*^[62]卵和早期胚胎中存在 GH mRNA 和 IGF-I、II mRNA,进一步研究发现 IGF-I mRNA 随着 GH mRNA 的表达增加而增加^[63],表明 GH 通过 GH-IGF 系统调节胚胎的生长。此外,PRL 刺激小软鳍鱼科鱼类孵化酶分泌,影响胚胎出膜的时间^[24]。

5 小结与展望

20 多年来,对近百种鱼特别是对模式动物——斑马鱼垂体发育的研究,逐渐理清了鱼类垂体的起源及其图式形成 (Pattern formation) 过程,现有的研究资料表明不同鱼类其垂体的结构和激素细胞分化的时序存在明显的差异,因此,随着整胚原位杂交技术和特异性更强的垂体激素反义 RNA (cRNA) 探针在鱼类垂体发育研究中的应用,将进一步揭示垂体各种激素细胞的起源和不同鱼类垂体图式形成过程的差异,为鱼类系统演化提供证据。鱼类垂体器官形成过程中的信号调节机制方面的研究还很深入,特别是关于腺垂体与神经垂体的协同发育方面资料很少^[8],随着抑制性差减杂交 (Suppression subtractive hybridization, SHH) 技术、发育基因的启动子分析等现代技术的应用,将发现更多参与鱼类垂体发育调控的信号因子,并阐明其调控机理,甚至可以构建与人类垂体疾病相关的鱼类模型,对控制人类巨人症、侏儒症等垂体疾病的发生将会有极大的帮助。有关 GTH 在鱼类性腺分

化,其他垂体激素在胚胎发育调控方面的作用仅为推测,尚缺乏直接的证据,有待深入研究。

参考文献:

- [1] Nagahama Y. Histo-physiological studies on the pituitary gland of some teleost fishes, with special reference to the classification of hormone-producing cells in the adenohypophysis [J]. *Mem Fac Fish. Hokkaido University*, 1973, **21**:1—63
- [2] Wiebke H, Zeng X C, Zsolt L, *et al.* Adenohypophysis formation in the zebrafish and its dependence on Sonic hedgehog [J]. *Dev. Biol.*, 2003, **254**:36—49
- [3] Villaplana M, Garc í Ayala A and Agulleiro B. Immunocytochemical demonstration of melanotropic and adrenocorticotrophic cells from the gilthead sea bream (*Sparus aurata* L., Teleostei) by light and electron microscopy: an ontogenic study [J]. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2002, **125**:410—425
- [4] Kimmel C B, Warga R M, Schilling T F. Origin and organization of the zebrafish fate map [J]. *Development*, 1990, **108**:581—594
- [5] Jennifer L S, Michael J F B, Rolf O K. Multiple roles for Hedgehog signaling in zebrafish pituitary development [J]. *Dev. Biol.*, 2003, **254**:19—35
- [6] Whitlock K E, Westerfield M. The olfactory placodes of the zebrafish form by convergence of cellular fields at the edge of the neural plate [J]. *Development*, 2000, **127**:3645—3653
- [7] Naito N, De Jesus G, Nakai Y, *et al.* Ontogeny of pituitary cell-types and the hypothalamo-hypophysial relationship during early development of chum salmon, *Oncorhynchus keta* [J]. *Cell Tissue Res*, 1993, **272**:429—437
- [8] Raul L C, Mar í del M S N, Mar í del P M R, *et al.* Ontogeny of adenohypophyseal cells in the pituitary of the American shad (*Alosa sapidissima*) [J]. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2003, **132**:454—464
- [9] Zhang F. A developmental histology on the pituitary of larval sea-horse (*Hippocampus japonicus*) [J]. *Journal of Dalian Fisheries College*, 1994, **9**(1.2):41—46 [张峰. 日本海马 (*Hippocampus japonicus*) 仔鱼期脑垂体发育的组织学研究. 大连水产学院学报, 1994, **9**(1.2):41—46]
- [10] Lu S Q, Liu Y, Chen S Q. Studies on the origin and development of the pituitary gland of the teleost, *Aenopharyngodon idellus* [J]. *Journal of Hunan Agricultural University*, 1996, **22**(2):182—186 [鲁双庆, 刘筠, 陈淑群. 草鱼脑垂体的起源和发生的研究. 湖南农业大学学报, 1996, **22**(2):182—186]
- [11] Tang Y J. Studies on the origin and development of the pituitary gland and its ultrastructure of the teleost, *Silurus asotus* [D]. South China Normal University, 2002 [唐以杰. 鲇脑垂体的起源和发生及其超微结构的研究. 华南师范大学, 2002]
- [12] Xie B W, Yue X J, Zhang Y G, *et al.* Studies on the development of the pituitary in *silurus meridionlis* [J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2004, **28**(6):600—606 [谢碧文, 岳兴建, 张耀光, 等. 南方鲇脑垂体发育的研究. 水生生物学报, 2004, **28**(6):600—606]
- [13] Mal A O, Swanson P, Dickho W W. Immunocytochemistry of the developing salmon pituitary gland [J]. *Am. Zool.*, 1989, **29**:94—102
- [14] Cambr é M, Mareels G, Corneillie S, *et al.* Chronological appearance of the different hypophyseal hormones in the pituitary of sea bass larvae (*Dicentrarchus labrax*) during their early development: an immunocytochemical demonstration [J]. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1990, **77**:408—415
- [15] Power D M, Canario A V M. Immunocytochemistry of somatotrophs, gonadotrophs, prolactin and adrenocorticotropin cells in larval sea bream (*Sparus auratus*) pituitaries [J]. *Cell Tissue Res*, 1992, **269**:341—346
- [16] Saga T, Oota Y, Nozaki M, *et al.* Salmonid pituitary gonadotrophs. III. Chronological appearance of GTH I and other adenohypophysial hormones in the pituitary of the developing rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss irideus*) [J]. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1993, **92**:233—241
- [17] Tanaka M, Tanagunan J B, Tagawa M, *et al.* Development of the pituitary, thyroid and interrenal gland and applications of endocrinology to the improved rearing of marine fish larvae [J]. *Aquaculture*, 1995, **135**:111—126
- [18] Feist G, Schreck C B. Brain-pituitary-gonadal axis during early development and sexual differentiation in the rainbow trout [J]. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1996, **102**:394—409
- [19] Wingstrand K G. Comparative anatomy and evolution of the hypophysis [A]. In: Harris G W, Donovan B T (Eds.), *The pituitary gland* [M]. London:Butterworth. 1996, **1**:58—126
- [20] Saga T, Yamaki K, Doi Y, *et al.* Chronological study of the appearance of adenohypophysial cells in the ayu (*Plecoglossus altivelis*) [J]. *Anat. Embryol.*, 1999, **200**:469—475
- [21] Wang L C, Liu X Y, Yan J B. Studies on the pituitary gland of juvenile *Mugil Soiyu* [J]. *Marine Science*, 1984, (4):27—32 [王良臣, 刘修业, 闫家本. 梭鱼幼鱼脑垂体的研究. 海洋科学, 1984, (4):27—32]
- [22] Fang Z Q, Tang Y J. Observations on the morphological development of pituitary of *Silurus asotus* with light and laser scanning confocal microscope [J]. *Journal of South China Normal University* (Natural science edition), 2004, **3**:96—103 [方展强, 唐以杰. 鲇脑垂体发生形态学的光镜和激光扫描共聚焦显微镜观察. 华南师范大学学报(自然科学版), 2004, **3**:96—103]
- [23] Dasen J S, Rosenfeld M G. Signaling mechanisms in pituitary morphogenesis and cell fate determination [J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 1999, **11**:669—677
- [24] Schoots A F M, Ruijter J M, Van Kemenade J A M, *et al.* Immunoreactive prolactin in the pituitary gland of cyprinodont fish at the time of hatching [J]. *Cell Tissue Res*, 1983, **233**:611—618
- [25] Volckaert F A M, Mugyoy J W M, Lescroart O, *et al.* Immunohistochemically detected ontogeny of prolactin and growth hormone cells in the African catfish *Clarias gariepinus* [J]. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1999, **122**:423—431
- [26] Villaplana M, Garc í Ayala A, Chaves Pozo E, *et al.* Identification of mammosomatotropes, growth hormone cells, and prolactin cells in the pituitary gland of the gilthead seabream (*Sparus aurata* L., Teleostei) using light immunocytochemical methods: an ontogenetic study [J]. *Anat. Embryo*, 2000, **202**:421—429
- [27] Ayson F G, Kaneko T, Hasegawa S, *et al.* Differential expression of

- prolactin and growth hormone genes during early development of tilapia (*Oreochromis mossambicus*) in freshwater and seawater: implications for possible involvement in osmoregulation during early-life stages [J]. *Gen. Comp. Endocrinol*, 1994, **95**:143—152
- [28] Rand-Weaver M, Pottinger T G, Sumpter J P. Plasma somatolactin concentrations in salmonid fish are elevated by stress [J]. *J Endocrinol*, 1993, **138**:509—515
- [29] Fu C C, Zhu Z Y. Impacts on growth and osmoregulation in fishes by growth hormone (GH) and GH-transgene [J]. *Acta Zoologica Sinica*, 2000, **46**(4):407—415 [傅萃长, 朱作言. 生长激素及其基因转移对鱼类生长和渗透压的调节作用. *动物学报*, 2000, **46**(4):407—415]
- [30] Cheng Y, Hu Z Q. The review of the studies on regulative molecular in development of adenohypophysis [J]. *Section Genet Foreign Med Sci*, 2005, **28**(1):14, 33—36 [程玉, 胡志强. 腺垂体发育调控分子的研究进展. *国外医学遗传学分册*. 2005, **28**(1):14, 33—36]
- [31] Chen W, Burgess S, Hopkins N. Analysis of the zebrafish smoothened mutant reveals conserved and divergent functions of hedgehog activity [J]. *Development*, 2001, **128**:2385—2396
- [32] Varga Z M, Amores A, Lewis K E, et al. Zebrafish smoothened functions in ventral neural tube specification and axon tract formation [J]. *Development*, 2001, **128**:3497—3509
- [33] Karlstrom R O, Talbot W S, Schier A F. Comparative syntenic cloning of zebrafish *you-too*: mutations in the Hedgehog target *gli2* affect ventral forebrain patterning [J]. *Genes Dev*, 1999, **13**:388—393
- [34] Karlstrom R O, Tiowe T, Klosternann S, et al. Zebrafish mutations affecting retinotectal axon pathfinding [J]. *Development*, 1996, **123**:427—438
- [35] Kondoh H, Uchikawa M, Yoda H, et al. Zebrafish mutations in Gii-mediated hedgehog signaling lead to lens transdifferentiation from the Adenohypophysis anlage [J]. *Mech. Dev*, 2000, **96**:165—174
- [36] Gasgaw E, Karavanov A A, Dawid I B. Neuronal and neuroendocrine expression of *lim3*, a LIM class homeobox gene, is altered in mutant zebrafish with axial signaling defects [J]. *Dev. Biol*, 1997, **192**:405—419
- [37] Scully K M, Rosenfeld M G. Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis [J]. *Science*, 2002, **295**:2231—2235
- [38] Sampath K, Rubinstein A L, Cheng A M S, et al. Induction of the zebrafish ventral brain and floorplate requires cyclops/ nodal signalling [J]. *Nature*, 1998, **395**:185—189
- [39] Rebagliati M R, Toyoma R, Haffter P, et al. Cyclops encodes a Nodal-related factor involved in midline signaling [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**:9932—9937
- [40] Schreibman M P, Holtzman S, Cepriano L. The life cycle of the brain-pituitary-gonad-axis in teleosts [A]. In: Epplé A, Scanes C G, Stetson M H (Eds.), *Progress in Comparative Endocrinology* [M]. New York: Wiley-Liss. 1990, 399—408
- [41] Nozaki M, Naito N, Swanson P, et al. Salmonid pituitary gonadotrophs II. Ontogeny of GTH I and GTH II cells in the rainbow trout (*Salmo gairdneri* irideus) [J]. *Gen. Comp. Endocrinol*, 1990b, **77**:358—367
- [42] Magliulo-Cepriano L, Schreibman M P, Blüthgen V. Distribution of variant forms of immunoreactive gonadotropin-releasing hormone and β -gonadotropins I and II in the platyfish, *Xiphophorus maculatus*, from birth to sexual maturity [J]. *Gen. Comp. Endocrinol*, 1994, **94**:135—150
- [43] Miranda L A, Strüßmann C A, Somoza G M. Immunocytochemical identification of GHI and GH2 cells during the temperature-sensitive period for sex determination in pejerrey, *Odontesthes bonariensis* [J]. *Gen. Comp. Endocrinol*, 2001, **124**:45—52
- [44] García Ayala A, Villaplana M, García Hernández M P, et al. FSH, LH, and TSH-expressing cells during development of *Sparus aurata* L. (Teleostei). An immunocytochemical study [J]. *Gen. Comp. Endocrinol*, 2003, **134**:72—79
- [45] Schulz R W, Peute J, Bogerd J, et al. Pituitary Gonadotrophs are strongly activated at the beginning of spermatogenesis in African catfish, *Clarias gariepinus* [J]. *Biology of Reproduction*, 1997, **57**(1):139—147
- [46] Yang B Y, Greene M, Chen T T. Early embryonic expression of the growth hormone family protein genes in the developing rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* [J]. *Mol. Reprod. Dev*, 1999, **53**:127—134
- [47] Agnó R, Maria de L G R, Vitor H M, et al. Cloning of the growth hormone cDNA of alligator gar *Atractosteus spatula* and its expression through larval development [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 2005, **140A**:423—429
- [48] Li W S, Chen D, Anderson O L W, et al. Molecular cloning, tissue distribution, and ontogeny of mRNA expression of growth hormone in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*) [J]. *Gen. Comp. Endocrinol*, 2005, **144**:78—89
- [49] Zhang W M, Tian J, Zhang L H, et al. cDNA sequence and spatiotemporal expression of prolactin in the orange-spotted grouper, *Epinephelus coioides* [J]. *Gen. Comp. Endocrinol*, 2004, **136**:134—142
- [50] Southart A J H X, Lucassen E C H E T, van Strien F J C, et al. Stress responsiveness of the pituitary-interrenal axis during early life stages of common carp (*Cyprinus carpio*) [J]. *J. Endocrinol*, 1998, **157**:127—137
- [51] Madsen K, Friberg U, Roos P, et al. Growth hormone stimulates the proliferation of cultured chondrocytes from rabbit ear and rat rib growth cartilage [J]. *Nature*, 1983, **304**:545—547
- [52] Clevenger C V, Russell D H, Appasamy P M, et al. Regulation of interleukin 2-driven T-lymphocyte proliferation by prolactin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**:6460—6464
- [53] Santos C R A, Cavaco J E B, Ingleton P M, et al. Developmental ontogeny of prolactin and prolactin receptor in the sea bream (*Sparus aurata*) [J]. *Gen. Comp. Endocrinol*, 2003, **132**:304—314
- [54] Shiraiishi K, Matsuda M, Mori T, et al. Changes in expression of prolactin and cortisol-receptor genes during early life stages of euryhaline tilapia (*Oreochromis mossambicus*) in fresh water and seawater [J]. *Zool. Sci*, 1999, **16**:139—146
- [55] Ono M, Mochizuki E, Mori Y, et al. The regulatory region and transcription factor required for the expression of rat and salmon pituitary hormone-encoding genes show cell type and species specificity [J]. *Gene*, 1995, **153**:267—271

- [56] He X, Treacy M N, Simmons D M, *et al.* Expression of a large family of POU-domain regulatory genes in mammalian brain development [J]. *Nature*, 1989, **340**:35—41
- [57] Bodner M, Karin M. A pituitary-specific transacting factor can stimulate transcription from the growth hormone promoter in extracts of non-expressing cells [J]. *Cell*, 1987, **50**:267—275
- [58] Ingraham H A, Chen R P, Mangalam H J, *et al.* A tissue-specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype [J]. *Cell*, 1988, **55**:519—529
- [59] Kimura R, Tanaka M. Prolactin production during larval and early juvenile periods of euryhaline marine fish, black sea bream *Acanthopagrus Schlegelii* [J]. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 1991, **57**:1833—1837
- [60] Ruijter J M, van Keemenaede J A M, Wendelaar Bonga S E. Environmental influences on prolactin cell development in the cyprinodont fish, *Gynolebias whitei* [J]. *Cell Tissue Res*, 1984, **238**:595—600
- [61] Greene M W, Chen T T. Temporal expression pattern of insulin-like growth factor mRNA during embryonic development in a teleost, rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Mol. Mar. Biol. Biotechnol*, 1997, **6**:144—151
- [62] Funkenstein B, Cohen I. Ontogeny of growth hormone protein and mRNA in the gilthead sea bream *Sparus aurata* [J]. *Growth Regul*, 1996, **6**:16—21
- [63] Cabillard J C. Differential expression of the two GH genes during embryonic development of rainbow trout *oncorhynchus mykiss* in relation with the IGFs system [J]. *Molecular Reproduction and Development*, 2003, **64**(1):32—40