

DOI: 10.19663/j.issn2095-9869.20231206002

http://www.yykxjz.cn/

王滨, 田振方, 郭慧英, 徐永江, 崔爱君, 姜燕. 鱼类神经激肽 B 生理功能及其分子机制. 渔业科学进展, 2024, 45(5): 01-12

WANG B, TIAN Z F, GUO H Y, XU Y J, CUI A J, JIANG Y. Physiological functions and molecular mechanisms of neurokinin B in fish. Progress in Fishery Sciences, 2024, 45(5): 01-12

鱼类神经激肽 B 生理功能及其分子机制*

王滨^{1,2①} 田振方^{1,2} 郭慧英^{1,3} 徐永江^{1,2} 崔爱君^{1,2} 姜燕^{1,2}

- 海水养殖生物育种与可持续产出全国重点实验室 中国水产科学研究院黄海水产研究所 山东 青岛 266071;
- 青岛海洋科技中心海洋渔业科学与食物产出过程功能实验室 山东 青岛 266237;
- 中国海洋大学水产学院 山东 青岛 266003)

摘要 神经激肽 B (Neurokinin B, NKB)是由 *tac3* 基因编码的一种下丘脑神经肽,属于 Tachykinin 家族重要成员之一,主要在脑中高表达,但也表达于外周组织中,通过其受体 NK3R 介导参与了哺乳动物多种生理功能。目前,已在斑马鱼(*Danio rerio*)、草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)、尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)等硬骨鱼中鉴定出 NKB 系统,并且 NKB 能够参与调节鱼类生殖和摄食等重要生理活动。本文对既有硬骨鱼 NKB 系统研究进行简要总结,从 NKB 及其受体基因鉴定、组织分布、生理功能、信号转导机制等方面进行全面概括讨论,以增加对鱼类 NKB 系统的认识和了解,以为后续研究提供参考。

关键词 鱼类; 神经激肽 B; 组织分布; 生殖; 信号转导

中图分类号 S917 **文献标识码** A **文章编号** 2095-9869(2024)05-0001-12

神经激肽 B (Neurokinin B, NKB), 又称神经介素 K (neuromedin K), 其编码基因在反刍动物和啮齿动物中被命名为 *tac2*, 在其他哺乳动物、鸟类、爬行类、两栖类和鱼类中被命名为 *tac3* (Ogawa *et al*, 2012)。在鱼类和两栖类中, *tac3* 前体多肽包含 NKB 和 NKB-related peptide (NKBRP) 2 种成熟肽, 但在哺乳类、鸟类和爬行类中仅存在 NKB。在硬骨鱼中, *tac3* 基因在不同的脑区和外周组织中广泛表达, 表明 NKB 和 NKBRP 可能参与了多种生理功能, 当前研究主要集中于生殖调控和摄食调控两方面 (Biran *et al*, 2014; Chen *et al*, 2018; Qi *et al*, 2015; Xu *et al*, 2021a; Zhang *et al*, 2019)。此外, *tac3* 表达水平随性腺发育而变化, 表明 NKB 可能参与性腺发育 (Biran *et al*, 2012;

Chen *et al*, 2018; Qi *et al*, 2015; Wang *et al*, 2021)。本文简要总结鱼类 NKB 系统的研究进展, 主要对 NKB 及其受体基因结构、组织分布、脑区分布、生理学功能以及信号转导机制等内容进行讨论, 以加强对鱼类 NKB 系统的认识, 为后续研究提供便利。

1 鱼类 NKB 系统鉴定及表达特征

1.1 NKB 基因类型及时空表达特征

NKB 最早是从猪脊髓提取物中纯化得到的, 并被命名为神经激肽 B 或神经介素 K (Campo *et al*, 2022)。NKB 是由 *tac3* 基因编码的一种神经肽, 目前该基因已在斑马鱼 (*Danio rerio*) (Biran *et al*, 2012;

* 国家重点研发计划(2022YFD2400401)、国家自然科学基金(32072949)、中国水产科学研究院黄海水产研究所基本科研业务费(20603022022018)、中国水产科学研究院基本科研业务费(2023TD51)和财政部和农业农村部: 国家海水鱼产业技术体系(CARS-47)共同资助。

① 通信作者: 王滨, 副研究员, Email: wangbin@ysfri.ac.cn

收稿日期: 2023-12-06, 收修改稿日期: 2024-01-27

Ogawa *et al*, 2012; Zhou *et al*, 2012)、金鱼(*Carassius auratus*) (Qi *et al*, 2015)、尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*) (Biran *et al*, 2014; Jin *et al*, 2016)、条纹鲈(*Morone saxatilis*) (Zmora *et al*, 2017)、欧洲鳗鲡(*Anguilla anguilla*) (Campo *et al*, 2018)、斜带石斑鱼(*Epinephelus coioides*) (Chen *et al*, 2018)、花鲈(*Lateolabrax maculatus*) (Zhang *et al*, 2019)、草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*) (Hu *et al*, 2014; Xu *et al*, 2021a; Ye *et al*, 2019)、半滑舌鳎(*Cynoglossus semilaevis*) (Wang *et al*, 2021)、日本鳗鲡(*Anguilla japonica*) (Zuo *et al*, 2022)及中华鲟(*Acipenser sinensis*) (Xie *et al*, 2023)等硬骨鱼中鉴定出。由于硬骨鱼在进化过程中经历了第3轮全基因组复制事件(the third round of

whole-genome duplication, 3R-WGD), 斑马鱼(Biran *et al*, 2012)、金鱼(Qi *et al*, 2015)、花鲈(Zhang *et al*, 2019)、欧洲鳗鲡(Campo *et al*, 2018)等鱼类中存在 *tac3a* 和 *tac3b* 两种基因,但在尼罗罗非鱼(Biran *et al*, 2014)、斜带石斑鱼(Chen *et al*, 2018)等进化程度更高的鱼中仅存在 *tac3a* 基因, *tac3b* 基因已发生丢失。NKB 和 NKBRP 在 C 末端都具有速激肽特征基序(-FXGLM), 其中, X 是疏水氨基酸残基或芳香氨基酸残基, 该基序对于 NKBs 与其同源受体的结合很重要。但在尼罗罗非鱼等慈鲷科(Cichlidae)鱼类中, X 代表异亮氨酸, NKBs 共享-FIGLM 的相同特征基序。不同鱼类 NKB 和 NKBRP 的氨基酸序列如表 1 所示。

表 1 硬骨鱼 NKB 和 NKBRP 成熟肽氨基酸序列

Tab.1 Amino acid sequences of NKB and NKBRP mature peptides in teleosts

物种 Species	多肽 Polypeptide	多肽序列 Sequence of polypeptide	参考文献 Reference
斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	zfNKBa	EMHDIFVGLM	Biran <i>et al</i> , 2012
	zfNKBb	PNMNDIFVGLL	Zhou <i>et al</i> , 2012
	zfNKBRPa	YNDIDYDSFVGLM	Ogawa <i>et al</i> , 2012
	zfNKBRPb	YDDIDYDSFVGLM	
尼罗罗非鱼 <i>Oreochromis niloticus</i>	tiNKBa	EMDDIFIGLM	Biran <i>et al</i> , 2014
	tiNKBRPa	YNDLDYDSFVGLM	Jin <i>et al</i> , 2016
草鱼 <i>Ctenopharyngodon idellus</i>	NKBa	EMHDIFVGLM	Hu <i>et al</i> , 2014
	NKBb	PNMNDIFVGLL	Hu <i>et al</i> , 2019
	NKBRPa	YNDIDYDSFVGLM	Ye <i>et al</i> , 2019
	NKBRPb	YNDIDYDSFIGLM	
金鱼 <i>Carassius auratus</i>	gfNKBa	EMHDIFVGLM	Qi <i>et al</i> , 2015
	gfNKBb	PNMNDIFVGLL	Liu <i>et al</i> , 2019
	gfNKBRPa	YNDIDYDSFVGLM	
	gfNKBRPb	YNDIDYDSFIGLM	
斜带石斑鱼 <i>Epinephelus coioides</i>	NKB	EMHDIFVGLM	Chen <i>et al</i> , 2018
	NKBRP	YSDLDYDSFVGLM	
条纹鲈 <i>Morone saxatilis</i>	stbNKB	EMHDIFIGLM	Zmora <i>et al</i> , 2017
	stbNKBRP	YSDLDYDSFVGLM	
欧洲鳗鲡 <i>Anguilla anguilla</i>	NKBa	DMHDFVGLM	Campo <i>et al</i> , 2018
	NKBb	DMDDIFVGLM	
	NKBRPa	YNGIDYDSFVGLM	
	NKBRPb	YNDIDYDTFVGLM	
花鲈 <i>Lateolabrax maculatus</i>	NKBa	EMHDIFVGLM	Zhang <i>et al</i> , 2019
	NKBb	HVDFILGDLL	
	NKBRPa	YSDLDYDSFVGLM	
	NKBRPb	FDDIDYDSFVSLM	
半滑舌鳎 <i>Cynoglossus semilaevis</i>	NKBa	EMHDIFVGLM	Wang <i>et al</i> , 2021
	NKBRPa	YNDWDYDSFVGLM	

续表 1

物种 Species	多肽 Polypeptide	多肽序列 Sequence of polypeptide	参考文献 Reference
日本鳗鲡 <i>Anguilla japonica</i>	NKBa	DMHDFVGLM	Zuo <i>et al.</i> , 2022
	NKBb	DMDDIFVGLM	
	NKBRPa	YNGIDYDSFVGLM	
	NKBRPb	YNDIDYDTFVGLM	
中华鲟 <i>Acipenser sinensis</i>	asNKB	EMDHFFVGLM	Xie <i>et al.</i> , 2023
	asNKBRP	FYDGMNYDGFVGLM	

注: 加粗的多肽序列为 C 末端保守基序(-FXGLM)。

Note: The conserved C-terminal motifs (-FXGLM) are indicated in bold.

RT-PCR 及 ISH (*in situ* hybridization)结果表明, *tac3* 基因在鱼类多种组织中均有表达, 但不同鱼类中表达模式略有差异: *tac3a* 主要在斑马鱼(Biran *et al.*, 2012; Ogawa *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2012)、欧洲鳗鲡(Campo *et al.*, 2018)、斜带石斑鱼(Chen *et al.*, 2018)、草鱼(Hu *et al.*, 2014)、金鱼(Qi *et al.*, 2015)、尼罗罗非鱼(Biran *et al.*, 2014)、日本鳗鲡(Zuo *et al.*, 2022)、花鲈(Zhang *et al.*, 2019)、中华鲟(Xie *et al.*, 2023)脑中高表达; 金鱼和日本鳗鲡 *tac3a* 也在垂体中高表达(Qi *et al.*, 2015; Zuo *et al.*, 2022); 斜带石斑鱼 *tac3a* 在肠中表达量也较高(Chen *et al.*, 2018); 尼罗罗非鱼 *tac3a* 在肠和视网膜中也存在较高表达(Biran *et al.*, 2014); 半滑舌鳎和草鱼 *tac3a* 在肠及性腺中也高表达(Hu *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2021)。*tac3b* 基因主要在斑马鱼(Biran *et al.*, 2012)、欧洲鳗鲡(Campo *et al.*, 2018)、日本鳗鲡(Zuo *et al.*, 2022)、金鱼(Qi *et al.*, 2015)、草鱼(叶城, 2020)、花鲈(Zhang *et al.*, 2019)脑中表达。此外, 斑马鱼 *tac3b* 还在卵巢中高表达(Zhou *et al.*, 2012), 脑区分布结果进一步表明, 斑马鱼 *tac3a* 主要表达于下丘脑、间脑、视顶盖, *tac3b* 主要表达于端脑和下丘脑(Biran *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2012); 草鱼 *tac3a* 在下丘脑、嗅球、延脑中也有较高的表达水平(Hu *et al.*, 2014; 叶城, 2020), 而 *tac3b* 主要表达于端脑(叶城, 2020); 尼罗罗非鱼 *tac3* 在各个脑区的表达水平相近(Biran *et al.*, 2014); 欧洲鳗鲡 *tac3a* 和 *tac3b* 主要表达于间脑(Campo *et al.*, 2018); 日本鳗鲡 *tac3a* 和 *tac3b* 主要表达于端脑(Zuo *et al.*, 2022)。综上所述, *tac3* 基因在大脑和肠道中的高水平表达与速激肽的生物学功能相符, 速激肽是中枢神经系统中的神经递质或神经调节剂, 又是脑肠肽的主要成员, 对调节胃肠道运动和分泌起着十分重要的作用。

tac3 基因在鱼类不同性腺发育时期的表达特征也有相关报道, 研究发现, *tac3* 在性腺发育时期的表达特征具有物种特异性。斑马鱼脑*tac3a*在受精后4周

内表达水平较低, 而在性腺发育过程中逐渐升高, 并在受精后8周达到峰值, 12周性腺成熟时表达水平略微下降; *tac3b*在性腺发育时期表达水平很低, 性成熟过程中没有变化(Biran *et al.*, 2012)。雌雄金鱼下丘脑*tac3*在性腺发育时期呈现相似的表达特征: 雌鱼*tac3a*表达水平在卵黄发生前期、早期、中期和晚期均较低, 在完全生长阶段显著升高; 而雄鱼*tac3a*在精子发生早期较低, 在精子发生晚期显著升高; *tac3b*在卵黄发生中期和精子发生晚期高水平表达, 其他发育阶段表达水平均较低; 垂体中*tac3a*的表达水平不随性腺发育而变化(Qi *et al.*, 2015)。斜带石斑鱼下丘脑中*tac3a*在卵巢发育过程中先降低, 在卵黄生成期表达量显著增加, 随后再次降低(Chen *et al.*, 2018)。半滑舌鳎*tac3*表达水平在脑中无明显变化, 在垂体和卵巢中卵黄发生期显著升高, 随后表达水平又下降至本底水平(Wang *et al.*, 2021)。综上所述, *tac3*可能参与了硬骨鱼性腺发育(Campo *et al.*, 2022): 大脑或下丘脑中*tac3*表达水平在不同性腺发育阶段有波动, 表明NKB可能参与GnRH和促性腺激素的神经内分泌控制; *tac3*在性腺中表达且在性成熟过程中变化, 表明其可能通过自分泌或旁分泌的途径直接作用于性腺进而影响其发育。

1.2 NKB 受体基因类型及时空表达特征

NKB 受体 NK3R 属于 G 蛋白偶联受体, 具有典型的 7 次跨膜结构, 其编码基因为 *tacr3*。哺乳动物只有 1 种 *tacr3*, 由于硬骨鱼特有的 3R-WGD, 硬骨鱼通常具有 *tacr3a* 和 *tacr3b* 两种亚型(Campo *et al.*, 2022)。斑马鱼具有 3 种 *tacr3* 亚型(*tacr3a1*、*tacr3a2* 和 *tacr3b*), *tacr3a2* 是由 *tacr3a1* 局部基因组复制而来(Zhou *et al.*, 2012), 同为鲤形目(Cyprinidae)的草鱼中也存在 3 种 *tacr3* 基因(叶城, 2020)。

硬骨鱼 *tacr3* 基因主要表达于脑、垂体、肠、性

腺中。例如, 斑马鱼 *tacr3a1* 主要表达于脑和卵巢, *tacr3a2* 主要表达于脑、垂体和卵巢, *tacr3b* 主要在脑中高表达(Biran *et al*, 2012; Zhou *et al*, 2012)。草鱼 *tacr3a1* 主要表达于脑中(叶城, 2020), *tacr3a2* 主要在脑、垂体和性腺中表达, 而 *tacr3b* 主要表达于垂体和肠等外周组织(Hu *et al*, 2019; Xu *et al*, 2021b)。尼罗罗非鱼 *tacr3a* 主要表达于脑、肠和视网膜, *tacr3b* 主要表达于脑、垂体和性腺(Biran *et al*, 2014)。花鲈 *tacr3a* 主要表达于胃、肠和精巢中, *tacr3b* 主要表达于下丘脑和肠中(Zhang *et al*, 2019)。此外, 尼罗罗非鱼 *tacr3b* 也表达于包含延髓和小脑的后脑(Biran *et al*, 2014)。金鱼 *tacr3a* 主要表达于端脑、视顶盖丘脑、肠和性腺, *tacr3b* 主要表达于端脑和视顶盖丘脑(Liu *et al*, 2019)。花鲈 *tacr3b* 主要表达于下丘脑中(Zhang *et al*, 2019)。草鱼 *tacr3a1* 主要表达于延髓和下丘脑, *tacr3a2* 主要表达于小脑, *tacr3b* 主要表达于下丘脑和端脑(叶城, 2020)。综上所述, *tacr3* 的表达特征与 *tac3* 相似, 主要表达于脑、垂体、性腺和肠中, 这表明硬骨鱼中 NKB 的功能可能主要与生殖调控和摄食调

控相关。

对于性腺发育过程中 *tacr3* 基因表达特征的研究较少。斑马鱼脑中 *tacr3a1* 和 *tacr3a2* 表达水平低, 在性成熟过程中没有变化(Biran *et al*, 2012)。金鱼中 *tacr3a* 雌雄表达特征有所不同, 在不同组织中表达特征也有所差异: 在雌鱼下丘脑中 *tacr3a* 在卵黄发育前期至中期表达持续下降, 末期升高, 垂体中 *tacr3a* 在卵黄发育早期表达量升高, 中期和末期表达量降低; 雄鱼下丘脑 *tacr3a* 表达水平不随性腺发育发生变化, 但垂体中 *tacr3a* 在精子形成阶段表达量逐渐降低; 而 *tacr3b* 的表达量不随性腺发育而变化(Liu *et al*, 2019)。

2 鱼类 Neurokinin B 的生理功能

目前, 关于鱼类 NKB 生理功能的研究主要集中在生殖调控和摄食调控两方面。由于部分鱼类中存在 2 种 *tac3* 基因, 并且每种 *tac3* 基因可以编码 NKB 和 NKBRP 两种成熟肽, 因此, NKBs 对鱼类生理活动的调控机制更为复杂(表 2)。

表 2 硬骨鱼 NKB 和 NKBRP 生理功能
Tab.2 Physiological functions of NKB and NKBRP in teleosts

物种 Species	方式 Method	多肽 Polypeptide	生理功能 Physiological function	参考文献 Reference
斑马鱼 <i>D. rerio</i>	腹腔注射	NKBa, NKBB, NKBRPa	促进 LH 分泌	Biran <i>et al</i> , 2012
	腹腔注射	NKB	促进 E2 分泌	Qi <i>et al</i> , 2016
金鱼 <i>C. auratus</i>	腹腔注射	NKBa	抑制 <i>kiss2</i> 、 <i>gnrh3</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达	Liu <i>et al</i> , 2019
		NKBRPa	抑制雌鱼 <i>kiss2</i> 、 <i>gnrh3</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达 抑制雄鱼 <i>kiss2</i> , 不影响 <i>ghrh3</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达	
	腹腔注射	NKBa, NKBRPa, NKBRPb	促进 <i>gnrh3</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达, 不影响 <i>gnrh2</i> 表达	Qi <i>et al</i> , 2015
		NKBB	不影响 <i>gnrh2</i> 、 <i>gnrh3</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达	
条纹鲈 <i>M. saxatilis</i>	大脑切片	NKB, NKBRP	抑制 <i>kiss1</i> 、 <i>kiss2</i> 表达, 促进 <i>gnrh1</i> 表达	Zmora <i>et al</i> , 2017
	垂体细胞孵育	NKB, NKBRP	对 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达无影响, 促进 LH、FSH 分泌	
	肌肉注射	NKB	促进 <i>lhβ</i> 表达和 LH 分泌, 抑制 <i>kiss1</i> 、 <i>kiss2</i> 表达, 不影响 <i>gnrh1</i> 、 <i>fshβ</i> 表达和 FSH 分泌	
		NKBRP	促进 <i>fshβ</i> 表达, 抑制 <i>kiss1</i> 、 <i>kiss2</i> 表达, 不影响 <i>gnrh1</i> 、 <i>lhβ</i> 表达和 LH、FSH 分泌	
欧洲鳗鲡 <i>A. anguilla</i>	垂体细胞孵育	NKBa, NKBB, NKBRPa, NKBRPb	抑制 <i>lhβ</i> 和 <i>gnrh2</i> 表达	Campo <i>et al</i> , 2018
斜带石斑鱼 <i>E. coioides</i>	腹腔注射	NKB	促进 <i>gnrh1</i> 、 <i>lhβ</i> 表达和 E2 分泌, 不影响 <i>kiss2</i> 、 <i>gnrh3</i> 、 <i>fshβ</i> 表达	Chen <i>et al</i> , 2018
		NKBRP	促进 <i>kiss2</i> 表达, 不影响 <i>gnrh3</i> 、 <i>gnrh1</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达和 E2 分泌	
	垂体细胞孵育	NKB, NKBRP	对 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达无影响	

续表 2

物种 Species	方式 Method	多肽 Polypeptide	生理功能 Physiological function	参考文献 Reference
草鱼 <i>C. idellus</i>	垂体细胞孵育	NKBa, NKBRPa	促进 <i>sla</i> 、 <i>prl</i> 表达和 SL α 、PRL 分泌, 不影响 GH、LH、SL β 分泌和 <i>tshβ</i> 、 <i>slβ</i> 、 <i>pomc</i> 、 <i>gtha</i> 、 <i>gh</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达	Hu <i>et al</i> , 2014; Hu <i>et al</i> , 2019
	垂体细胞孵育	NKBa, NKBRPa, NKBRPb NKBb	促进 <i>uts1</i> 、 <i>cart</i> 、 <i>pomcb</i> 和 <i>nmb</i> 的表达 对 <i>uts1</i> 、 <i>cart</i> 、 <i>pomcb</i> 和 <i>nmb</i> 的表达无影响	Xu <i>et al</i> , 2021a
	腹腔注射	NKBa	促进 <i>uts1</i> 、 <i>cart</i> 、 <i>pomcb</i> 和 <i>nmb</i> 表达	
尼罗罗非鱼 <i>O. niloticus</i>	腹腔注射	NKB	对 <i>gnrh1</i> 、 <i>kiss2</i> 、 <i>tac3</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达无影响	Jin <i>et al</i> , 2016
		NKBRP	抑制 <i>gnrh1</i> 、 <i>kiss2</i> 和 <i>tac3</i> 表达, 对 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达无影响	
	垂体组织培养	NKB	对 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达无影响	
		NKBRP	抑制 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达	
	腹腔注射	NKB	促进 LH 和 FSH 分泌	Biran <i>et al</i> , 2014
		NKBRP	促进 LH 分泌, 对 FSH 分泌无影响	
	垂体细胞孵育	NKB, NKBRP	促进 LH 和 FSH 分泌	
	腹腔注射	NKB	促进 <i>gh</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达和 GH、LH 分泌, 不影响 FSH 分泌	Mizrahi <i>et al</i> , 2019
		NKBRP	促进 GH 和 LH 分泌, 不影响 FSH 分泌和 <i>gh</i> 、 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达	
	垂体细胞孵育	NKB	促进雌鱼 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达, 抑制雄鱼 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达	Mun <i>et al</i> , 2022
NKBRP		抑制雌鱼 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达, 促进雄鱼 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达		
垂体组织培养	NKB	不影响 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达		
	NKBRP	促进雌鱼 <i>lhβ</i> 表达, 抑制雌鱼 <i>fshβ</i> 表达, 不影响 <i>lhβ</i> 和 <i>fshβ</i> 表达		
花鲈 <i>L. maculatus</i>	大脑细胞和胃、肠组织体外培养	NKBa	促进脑中 <i>prlr</i> 、 <i>lgf1</i> , 肠中 <i>cck</i> 、 <i>mln</i> 表达, 不影响脑中 <i>ghrh</i> 和 <i>gh</i> , 胃中 <i>gas</i> 、 <i>mln</i> 和 <i>ghrl</i> , 肠中 <i>gas</i> 和 <i>ghrl</i> 表达	Zhang <i>et al</i> , 2019
		NKBb	促进脑中 <i>ghrh</i> , 肠中 <i>gas</i> 表达, 不影响脑中 <i>prlr</i> 、 <i>gh</i> 和 <i>lgf1</i> , 胃中 <i>gas</i> 、 <i>mln</i> 和 <i>ghrl</i> , 肠中 <i>cck</i> 、 <i>mln</i> 和 <i>ghrl</i> 表达	
		NKBRPa	促进脑中 <i>prlr</i> 、胃中 <i>gas</i> 、肠中 <i>cck</i> 表达, 不影响脑中 <i>ghrh</i> 、 <i>gh</i> 和 <i>igf1</i> , 胃中 <i>mln</i> 和 <i>ghrl</i> , 肠中 <i>gas</i> 、 <i>mln</i> 和 <i>ghrl</i> 表达	
		NKBRPb	促进脑中 <i>ghrh</i> 、 <i>prlr</i> , 胃中 <i>gas</i> 、 <i>mln</i> 、 <i>ghrl</i> , 肠中 <i>cck</i> 表达, 不影响脑中 <i>gh</i> 、 <i>lgf1</i> , 肠中 <i>gas</i> 、 <i>mln</i> 和 <i>ghrl</i> 表达	
中华鲟 <i>A. sinensis</i>	腹腔注射	NKB	促进 <i>gh</i> 表达和 LH、FSH 的分泌, 抑制 <i>fshβ</i> 的表达, 对 <i>lhβ</i> 、 <i>tac1</i> 和 <i>tac3</i> 表达无影响	Xie <i>et al</i> , 2023
日本鳗鲡 <i>A. japonica</i>	腹腔注射	NKBa, NKBRPb	促进 <i>gnrh1</i> 的表达, 不影响 <i>gnrh2</i> 表达	Zuo <i>et al</i> , 2022
		NKBRPa, NKBb	不影响 <i>gnrh1</i> 和 <i>gnrh2</i> 表达	

2.1 Neurokinin B 对脑中神经肽的影响

肌肉注射 NKB 和 NKBRP 对条纹鲈 *gnrh1* 表达无影响, 而大脑切片 NKB 和 NKBRP 体外孵育促进 *gnrh1* 的表达(Zmora *et al.*, 2017); 腹腔注射 NKBRP 显著降低雌性尼罗罗非鱼 *gnrh1* 的表达水平(Jin *et al.*, 2016)。NKBRP 对斜带石斑鱼 *gnrh1* 和 *gnrh3* 无影响, NKB 对 *gnrh3* 表达也无影响, 但显著增加 *gnrh1* 的表达(Chen *et al.*, 2018)。NKB 系统对金鱼 *gnrh2* 表达无影响(Qi *et al.*, 2015), 但对 *gnrh3* 的影响具有性别二态性, 且与性腺发育程度有关: 在卵黄发育早期和精子形成早期金鱼中, NKBa 抑制 *gnrh3* 表达, NKBRPa 仅抑制雌鱼 *gnrh3* 表达(Liu *et al.*, 2019), 但 NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 在卵黄发育中期和精子形成晚期金鱼中促进 *gnrh3* 表达, NKBb 对 *gnrh3* 表达无影响(Qi *et al.*, 2015)。NKBa 和 NKBRPb 对日本鳗鲡 *gnrh2* 表达无影响, 促进了 *gnrh1* 表达, NKBb 和 NKBRPa 对 *gnrh1* 以及 *gnrh2* 表达均无影响(Zuo *et al.*, 2022)。大脑切片与 NKB 和 NKBRP 体外孵育、肌肉注射 NKB 和 NKBRP 均抑制条纹鲈 *kiss1* 和 *kiss2* 的表达(Zmora *et al.*, 2017)。腹腔注射 NKBRP 能够显著促进斜带石斑鱼 *kiss2* 的表达, 但 NKB 对 *kiss2* 表达无影响(Chen *et al.*, 2018); 然而 NKBRP 显著抑制尼罗罗非鱼雌鱼 *kiss2* 的表达(Jin *et al.*, 2016)。NKBa 和 NKBRP 均抑制金鱼 *kiss2* 表达(Liu *et al.*, 2019)。此外, 腹腔注射 NKB 和 NKBRP 显著抑制雌性尼罗罗非鱼 *tac3* 的表达水平(Jin *et al.*, 2016), 但不影响中华鲟 *tac1* 和 *tac3* 表达(Xie *et al.*, 2023)。综上所述, NKB 和 NKBRP 多肽对下丘脑 *gnrh* 和 *kiss* 表达调控具有物种特异性, NKB 对金鱼 *gnrh3* 作用具有性别二态性, 且影响与性腺发育程度有关。

2.2 Neurokinin B 对垂体激素的影响

肌肉注射 NKB 能够显著促进条纹鲈 *lhβ* 表达, 不影响 *fshβ* 表达, 而 NKBRP 能够显著促进 *fshβ* 表达, 不影响 *lhβ* 表达(Zmora *et al.*, 2017)。腹腔注射 NKBRP 对斜带石斑鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达均无影响, 而 NKB 能够显著促进 *lhβ* 表达, 而不影响 *fshβ* 表达(Chen *et al.*, 2018); NKB 促进中华鲟 *gh* 表达, 抑制 *fshβ* 表达, 对 *lhβ* 表达无影响(Xie *et al.*, 2023); NKB 和 NKBRP 对金鱼垂体激素表达的影响和性腺发育程度相关, NKBRP 对 *lhβ* 和 *fshβ* 的影响也和性别相关: NKB 能够显著抑制卵黄发育早期雌鱼和精子形成早期雄鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达, NKBRP 仅抑制雌鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达, 而对雄鱼无作用(Liu *et al.*, 2019), 而 NKBa、

NKBRPa 和 NKBRPb 促进卵黄发育中期和精子形成后期的金鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达, NKBb 对 *lhβ* 和 *fshβ* 表达无影响(Qi *et al.*, 2015)。NKBRP 对尼罗罗非鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达无影响(Jin *et al.*, 2016; Mizrahi *et al.*, 2019), 但 NKB 的影响可能与处理方式有关: 处理 6 h 后对 *lhβ* 和 *fshβ* 表达无影响(Jin *et al.*, 2016), 处理 24 h 后显著促进了 *lhβ* 和 *fshβ* 表达(Mizrahi *et al.*, 2019); 此外, NKB 还能显著促进 *gh* 表达(Mizrahi *et al.*, 2019)。肌肉注射 NKB 能够促进条纹鲈 LH 分泌(Zmora *et al.*, 2017)。腹腔注射 NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 显著促进斑马鱼 LH 释放(Biran *et al.*, 2012); NKB 注射后促进中华鲟 LH 和 FSH 的分泌(Xie *et al.*, 2023); 腹腔注射 NKB 和 NKBRP 促进尼罗罗非鱼 LH 释放, 但 NKBRP 对 FSH 分泌无影响(Biran *et al.*, 2014; Mizrahi *et al.*, 2019), NKB 对尼罗罗非鱼 FSH 分泌的作用与性别有关: NKB 能够促进雄鱼 FSH 分泌, 而对雌鱼无影响; NKB 和 NKBRP 还会促进尼罗罗非鱼 GH 分泌(Mizrahi *et al.*, 2019)。

垂体细胞离体孵育实验结果表明, NKBs 对条纹鲈(Zmora *et al.*, 2017)、斜带石斑鱼(Chen *et al.*, 2018)、草鱼(Hu *et al.*, 2014) *lhβ* 和 *fshβ* 表达无影响; NKBa 和 NKBRPa 促进草鱼 *sla* 以及 *prl* 表达, 对 *slβ*、*gtha*、*gh*、*pomc* 和 *tshβ* 表达无作用(Hu *et al.*, 2014、2019); 4 种 NKB 神经肽显著抑制欧洲鳗鲡垂体细胞中 *lhβ* 和 *gnrh2* 表达(Campo *et al.*, 2018); NKBs 对尼罗罗非鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达作用与性别相关: NKB 促进雌鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达, 抑制雄鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达, NKBRP 抑制雌鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达, 促进雄鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达(Mun *et al.*, 2022)。此外, NKBa 和 NKBRPa 促进草鱼 SLα 和 PRL 分泌, 而对 LH、SLβ 和 GH 分泌无影响(Hu *et al.*, 2014); NKBs 也促进条纹鲈(Zmora *et al.*, 2017)和尼罗罗非鱼(Biran *et al.*, 2014) LH 和 FSH 分泌。垂体组织离体孵育结果表明, NKB 对尼罗罗非鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达无影响(Jin *et al.*, 2016; Mun *et al.*, 2022), 但 NKBRP 的作用与性别有关: NKBRP 抑制雌鱼 *fshβ* 和 *lhβ* 表达, 对雄鱼 *lhβ* 和 *fshβ* 表达无影响(Mun *et al.*, 2022)。综上所述, NKB 和 NKBRP 对垂体激素表达和分泌的影响具有物种特异性和性别二态性, 此外还与处理方式有关, NKB 和 NKBRP 调节生殖的方式可能存在差异。

2.3 Neurokinin B 对性类固醇激素的影响

腹腔注射 NKB 能够增加斑马鱼和斜带石斑鱼雌二醇(E2)的释放(Chen *et al.*, 2018; Qi *et al.*, 2016), NKBRP 则对斜带石斑鱼 E2 的分泌无影响(Chen *et al.*,

2018); NKB 和 NKBRP 对尼罗罗非鱼 E2 和 11-KT 的分泌均无影响(Jin *et al*, 2016)。体外 NKB 处理斑马鱼卵巢卵黄发生期的卵泡, 促进类固醇生成酶编码基因 *cyp11a1* 和 *cyp19a1* 的表达, 进而促进 E2 的产生(Qi *et al*, 2016)。值得一提的是, 敲除斑马鱼 *tac3a* 和 *tac3b* 基因后, 构建了 *tac3a*^{-/-}、*tac3b*^{-/-} 和 *tac3a*^{-/-}*tac3b*^{-/-} 品系, 其生长发育均不受影响, 成熟个体能够正常进行配子发生和繁殖, 表明可能在斑马鱼中存在某种生殖补偿机制, 使得敲除某种神经肽编码基因后不影响斑马鱼的正常生殖能力(Li *et al*, 2021)。

2.4 Neurokinin B 的其他生理功能

NKB 能够参与调节硬骨鱼摄食。腹腔注射 NKBa 刺激草鱼垂体中厌食因子 *uts1*、*cart*、*pomcb* 和 *nmb* 的表达(Xu *et al*, 2021a), NKBa、NKBRPa 以及 NKBRPb 还促进草鱼垂体细胞中 *uts1*、*cart*、*pomcb* 和 *nmb* 的表达, 而 NKbb 无此作用(Xu *et al*, 2021a)。NKBRPb 能够促进花鲈胃中 *gas*、*mln* 和 *ghrl* 的表达, NKBRPa 也促进 *gas* 表达; NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 均能促进肠中 *cck* 表达, NKbb 促进 *gas* 表达, NKBa 促进 *mln* 表达(Zhang *et al*, 2019)。上述结果表明, NKB 和 NKBRP 促进厌食因子表达, 并促进肠胃蠕动。NKB 对鱼类生长也有影响, NKbb 和 NKBRPb 体外处理花鲈大脑细胞促进其 *ghrh* 表达, NKBa 促进 *igfl* 表达, NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 促进大脑细胞内 *prlr* 表达, 这 4 种 NKB 多肽对 *gh* 的表达无影响(Zhang *et al*, 2019)。上述研究表明, NKB 和 NKBRP 可通过对脑中神经肽、垂体激素和性类固醇激素的合成与分泌产生影响, 进而参与鱼体的生殖功能调控, 但 NKB 和 NKBRP 的作用具有物种特异性和性别二态性, 还和处理方式等因素相关。除此之外, NKB 还可作为一种厌食因子调节摄食(Xu *et al*, 2021a; Zhang *et al*, 2019), 而对其他生理功能的研究还比较有限。

3 鱼类 Neurokinin B 的信号转导机制

目前, 对 NKBs 信号转导机制研究主要集中在 PKA、PKC 和 Ca²⁺ 3 条通路(表 3)。关于 PKA 通路, 多数 NKB 和 NKBRP 能激活转染了 pcDNA3.1-TACR3a 的细胞内 CRE-luc 活性, 但对转染了 pcDNA3.1-TACR3b 的细胞, NKB 和 NKBRP 对 CRE-luc 的作用效果不同。斑马鱼 NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3a1 和 pcDNA3.1-TACR3a2 的 COS-7 细胞中 CRE-luc 活性, 而对转染了 pcDNA3.1-TACR3b 的细胞内 CRE-luc 活性无影

响, NKbb 对转染了其受体质粒的细胞中 CRE-luc 活性也无影响(Biran *et al*, 2012; Zhou *et al*, 2012); 尼罗罗非鱼 NKB 和 NKBRP 能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3a 和 pcDNA3.1-TACR3b 的细胞中 CRE-luc 活性(Biran *et al*, 2014; Mizrahi *et al*, 2019); 草鱼 NKBa、NKBRPa、NKbb 和 NKBRPb 能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3b 的细胞中 CRE-luc 活性(Hu *et al*, 2019); 条纹鲈 NKB 和 NKBRP 能够增加转染其受体的细胞内 CRE-luc 活性(Zmora *et al*, 2017); 金鱼 4 种 NKB 多肽均能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3a 的细胞中 CRE-luc 活性, 而对转染了 pcDNA3.1-TACR3b 的细胞中 CRE-luc 活性无影响(Liu *et al*, 2019); 日本鳗鲡 NKBa 能增加转染 pcDNA3.1-TACR3a 的细胞中 CRE-luc 活性, 而 NKBRPa、NKbb 和 NKBRPb 均对转染了该受体质粒的细胞中 CRE-luc 活性无影响(Zuo *et al*, 2022)。总体而言, 在硬骨鱼中, NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 都能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3a 的细胞中 CRE-luc 活性, 而不同硬骨鱼 NKB 对转染了 pcDNA3.1-TACR3b 的细胞中 CRE-luc 活性情况有所差异。此外, 使用 PKA 通路阻断剂 H89 和 NKB 共同处理斑马鱼卵泡细胞(Qi *et al*, 2016)和草鱼垂体细胞(Hu *et al*, 2014)的实验进一步证实 NKB 能够激活细胞内 PKA 通路。

NKBs 对 PKC 通路的激活情况同 PKA 相似, 但略有差异。斑马鱼 NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3a1、pcDNA3.1-TACR3a2 和 pcDNA3.1-TACR3b 的细胞内 SRE-luc 活性, NKbb 则无作用(Biran *et al*, 2012; Zhou *et al*, 2012)。尼罗罗非鱼 NKB 和 NKBRP 能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3a 和 pcDNA3.1-TACR3b 的 COS-7 细胞中的 SRE-luc 活性(Biran *et al*, 2014; Mizrahi *et al*, 2019)。草鱼 NKBa、NKBRPa、NKbb 和 NKBRPb 均能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3a2 和 pcDNA3.1-TACR3b 的 HEK293 细胞内的 SRE-luc 活性(Hu *et al*, 2019; Xu *et al*, 2021b)。金鱼 NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 均能增加转染了 pcDNA3.1-TACR3a 的细胞内 SRE-luc 活性, 而对转染了 pcDNA3.1-TACR3b 的细胞中 SRE-luc 活性无影响(Liu *et al*, 2019)。条纹鲈 NKB 和 NKBRP 能够增加转染了 pcDNA3.1-TACR3 的细胞内 SRE-luc 活性(Zmora *et al*, 2017)。但日本鳗鲡 NKBa、NKBRPa、NKbb 和 NKBRPb 均对转染了其受体的细胞内的 SRE-luc 活性无作用(Zuo *et al*, 2022)。这表明在硬骨鱼中, NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 能激活转染 pcDNA3.1-TACR3a 的细胞中 SRE-luc 活性, 而对转染了 pcDNA3.1-TACR3b 细胞中 SRE-luc 活性具有物

表3 硬骨鱼 NKB 系统的信号转导机制
Tab.3 Signal transduction mechanisms of the NKB system in teleosts

物种 Species	细胞系 Cell line	受体 Receptor	多肽 Polypeptide	CRE-luc	SRE-luc	AP1-luc	NFAT-RE-luc	PKA	PKC	Ca ²⁺	pERK	参考文献 Reference
斑马鱼 <i>D. rerio</i>	COS-7	TACR3a1, TACR3a2	NKB, NKBRPa, NKBRPb	增加	增加							Biran <i>et al.</i> , 2012
	COS-7	TACR3a1, TACR3a2	NKBb	无作用	无作用							
尼罗罗非鱼 <i>O. niloticus</i>	COS-7	TACR3b	NKBa, NKBRPa, NKBRPb	无作用	增加							Zhou <i>et al.</i> , 2012
	COS-7	TACR3b	NKBb	无作用	无作用							
	卵母细胞	TACR3b	NKB	无作用	无作用			激活	无作用	激活	激活	Qi <i>et al.</i> , 2016
条纹鲈 <i>M. saxatilis</i>	COS-7	TACR3a	NKB, NKBRP	增加	增加							Biran <i>et al.</i> , 2014
	COS-7	TACR3	NKB, NKBRP	增加	增加							Mizrahi <i>et al.</i> , 2019
金鱼 <i>C. auratus</i>	HEK-293	TACR3a	NKBa, NKBRPa, NKBRPb	增加	增加							Zmora <i>et al.</i> , 2017
	HEK-293	TACR3a	NKBb	增加	无作用							Liu <i>et al.</i> , 2019
草鱼 <i>C. idellus</i>	HEK-293	TACR3b	NKBa, NKBRPa, NKBb, NKBRPb	无作用	无作用							
	垂体细胞	TACR3b	NKBa, NKBRPa	无作用	无作用			激活	激活	激活		Hu <i>et al.</i> , 2014
中华鲟 <i>A. sinensis</i>	HEK-293	TACR3a	NKBa, NKBRPa, NKBb, NKBRPb	增加	增加							Hu <i>et al.</i> , 2019
	HEK-293	TACR3a2, TACR3b	NKBa, NKBRPa, NKBb, NKBRPb	增加	增加			增加	增加	增加		Xu <i>et al.</i> , 2021
日本鳗鲡 <i>A. japonica</i>	HEK-293	TACR3a	NKBa, NKBRPa	增加	增加							Xie <i>et al.</i> , 2023
	COS-7	TACR3a	NKBa	增加	无作用							Zuo <i>et al.</i> , 2022
COS-7	TACR3a	NKBa, NKBRPa, NKBb, NKBRPb	NKBa, NKBRPa, NKBb, NKBRPb	无作用	无作用							

种特异性。此外, PKC 抑制剂 GF109203X 同 NKB 神经肽共处理斑马鱼卵泡细胞, 不能阻断该细胞中的 PKC 通路(Qi *et al*, 2016)。而在草鱼垂体细胞中, 则可以阻断 NKB 和 NKBRP 诱导的 *sla* 表达和 SL α 分泌作用(Hu *et al*, 2014)。除了 PKA 和 PKC 通路以外, 斑马鱼卵泡细胞和草鱼垂体细胞中的实验也表明, NKB 能激活钙离子通路(Hu *et al*, 2014; Qi *et al*, 2016)。在转染了 pcDNA3.1-TACR3a2 和 pcDNA3.1-TACR3b 的 HEK293 细胞中, NKBa、NKBRPa 和 NKBRPb 还能显著增加 AP1-luc 和 NFAT-RE-luc 活性(Hu *et al*, 2019; Xu *et al*, 2021b); 中华鲟 NKBa 和 NKBRPa 能增加转染了其受体 HEK-293 细胞的 NFAT-RE-luc 活性(Xie *et al*, 2023)。上述研究表明, 硬骨鱼 NKBa 和 NKBRPa 是 TACR3 的内源性配体, NKB 的 C 末端基序对于受体激活很关键, NKBb 不能激活 TACR3 的下游信号可能是由其 NKBb 的 C 末端基序发生突变导致的。

4 鱼类 Neurokinin B 系统表达调控

性类固醇激素影响了 *tac3* 基因表达水平。对性未成熟的斑马鱼进行 E2 处理增强了 *gnrh3*、*kiss1* 和 *kiss2* 的表达, 同时显著增加了 *tac3a*、*tacr3a*、*tacr3b* 和 *kiss1ra* 的表达, 这些结果说明, 在斑马鱼中雌激素对 NKB 系统的转录具有促进作用(Biran *et al*, 2012)。在金鱼中, *tac3b* 的表达水平不受卵巢切除以及雌激素处理的影响, *tac3a* 的表达水平在卵巢切除后显著增加, 雌激素处理后恢复, 表明雌激素对下丘脑 *tac3a* 的表达具有负调节作用(Qi *et al*, 2015), 该实验结果与斜带石斑鱼中的结果类似(Chen *et al*, 2018), 与斑马鱼中的结果相反(Biran *et al*, 2012), 原因可能是由雌激素处理时间、处理方式、性腺发育阶段、物种差异、检测大脑区域不同引起的。在斜带石斑鱼中, 腹腔注射 NKB 多肽显著升高了血清雌激素水平, 进一步证实了 NKB 参与调节斜带石斑鱼生殖轴。在雄激素诱导斜带石斑鱼性逆转的过程中, *tac3* 的表达水平没有变化, 表明 *tac3* 不受睾酮的调节(Chen *et al*, 2018)。这些结果表明, 雌激素促进或抑制 *tac3a* 的表达水平, 同时又受到 NKB 肽的调控, 但性类固醇激素对 NKB 系统的表达调控作用的研究较少, 需要进一步深入研究。

5 小结与展望

NKB 是速激肽家族成员之一, 通过 NK3R 介导参与了哺乳类生殖调控和摄食调控等多种生理过程。

目前, 仅在少数几种鱼类中鉴定出 *tac3* 以及其受体 *tacr3* 基因, 并对其表达特征和信号转导机制进行了初步研究分析, 对生理功能的研究也主要集中于摄食和生殖调控两方面。目前研究仍存在诸多不足之处, 解决以下问题将有助于更好地了解 NKB 系统在硬骨鱼生殖和摄食等生理过程的协同作用机制:(1)当前在某些鱼类中存在 2 种 *tac3* 基因, 但在其他鱼类中只鉴定出了 1 种 *tac3* 基因, 2 种 *tac3* 基因是否广泛存在于硬骨鱼中还不明确;(2)Kiss-NKB-Dynorphin (KNDy) 神经元可见于哺乳动物正中隆起, 在哺乳类生殖调控中发挥重要作用, 但 KNDy 神经元是否广泛存在硬骨鱼中仍有待证实;(3)使用基因编辑技术敲除 *tac3a/tacr3b* 对斑马鱼的生殖功能无影响, 表明硬骨鱼中存在 NKB 的补偿机制, 但该机制是否广泛存在于其他鱼类还有待研究, 敲除 *tac3* 系统对其他生殖调控因子的分泌和基因表达的影响仍有待探索;(4)已知其他下丘脑神经肽, 例如, Kiss (王滨等, 2018)、GnIH (Muñoz-Cueto *et al*, 2017; 刘权等, 2017)和 GnRH (Zohar *et al*, 2022)等在鱼类生殖调控中发挥重要作用, 但尚未开展 NKB 与它们之间的功能与信号互作研究, 鱼类生殖神经内分泌调控网络还有待进一步解析。总之, 解决上述问题才能更好地了解 NKB 参与鱼类摄食和生殖等生理功能的分子机制。

参 考 文 献

- BIRAN J, GOLAN M, MIZRAHI N, *et al*. Direct regulation of gonadotropin release by neurokinin B in tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Endocrinology*, 2014, 155(12): 4831-4842
- BIRAN J, PALEVITCH O, BEN-DOR S, *et al*. Neurokinin Bs and neurokinin B receptors in zebrafish-potential role in controlling fish reproduction. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(26): 10269-10274
- CAMPO A, DUFOUR S, ROUSSEAU K. Tachykinins, new players in the control of reproduction and food intake: A comparative review in mammals and teleosts. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2022, 13: 1056939
- CAMPO A, LAFONT A G, LEFRANC B, *et al*. Tachykinin-3 genes and peptides characterized in a basal teleost, the European eel: Evolutionary perspective and pituitary role. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2018, 9: 304
- CHEN H, XIAO L, LIU Y, *et al*. Neurokinin B signaling in hermaphroditic species, a study of the orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*). *General and Comparative Endocrinology*, 2018, 260: 125-135
- HU G, HE M, KO W K W, *et al*. IGFs potentiate TAC3-induced

- SLalpha expression via upregulation of TACR3 expression in grass carp pituitary cells. *Cells*, 2019, 8(8): 887
- HU G, HE M, KO W K W, *et al.* Novel pituitary actions of TAC3 gene products in fish model: receptor specificity and signal transduction for prolactin and somatolactin alpha regulation by neurokinin B (NKB) and NKB-related peptide in carp pituitary cells. *Endocrinology*, 2014, 155: 3582–3596
- JIN Y H, PARK J W, KIM J H, *et al.* Neurokinin B-related peptide suppresses the expression of GnRH I, Kiss2 and tac3 in the brain of mature female Nile tilapia *Oreochromis niloticus*. *Development and Reproduction*, 2016, 20(1): 51–61
- LI Y, ZHAO T, LIU Y, *et al.* Knockout of tac3 genes in zebrafish shows no impairment of reproduction. *General and Comparative Endocrinology*, 2021, 311: 113839
- LIU Q, WANG B, LIU X Z, *et al.* Effects of gonadotropin-inhibitory hormone peptides on the reproduction-related gene expression in the hypothalamus of half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*). *Progress in Fishery Sciences*, 2017, 38(1): 56–62 [刘权, 王滨, 柳学周, 等. GnIH 多肽对半滑舌鲷(*Cynoglossus semilaevis*)下丘脑生殖相关基因表达的影响. *渔业科学进展*, 2017, 38(1): 56–62]
- LIU Y, WANG Q, WANG X, *et al.* NKB/NK3 system negatively regulates the reproductive axis in sexually immature goldfish (*Carassius auratus*). *General and Comparative Endocrinology*, 2019, 281: 126–136
- MIZRAHI N, GILON C, ATRE I, *et al.* Deciphering direct and indirect effects of neurokinin B and GnRH in the brain-pituitary axis of tilapia. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2019, 10: 469
- MUN S H, OH H J, KWON J Y. Response of pituitary cells and tissues to neurokinin B and F in the Nile tilapia. *Development and Reproduction*, 2022, 26(1): 13–21
- MUÑOZ-CUETO J A, PAULLADA-SALMERÓN J A, ALIAGA-GUERRERO M, *et al.* A journey through the gonadotropin-inhibitory hormone system of fish. *Frontiers in Endocrinology*, 2017, 8: 285
- OGAWA S, RAMADASAN P N, GOSCHORSKA M, *et al.* Cloning and expression of tachykinins and their association with kisspeptins in the brains of zebrafish. *Journal of Comparative Neurology*, 2012, 520(13): 2991–3012
- QI X, SALEM M, ZHOU W, *et al.* Neurokinin B exerts direct effects on the ovary to stimulate estradiol production. *Endocrinology*, 2016, 157: 3355–3365
- QI X, ZHOU W, LI S, *et al.* Goldfish neurokinin B: Cloning, tissue distribution, and potential role in regulating reproduction. *General and Comparative Endocrinology*, 2015, 221: 267–277
- WANG B, LIU X Z, XU Y J, *et al.* Regulatory mechanisms of Kisspeptin on the reproductive axis in fish. *Progress in Fishery Sciences*, 2018, 39(4): 173–184 [王滨, 柳学周, 徐永江, 等. Kisspeptin 对鱼类生殖轴的调控机制研究. *渔业科学进展*, 2018, 39(4): 173–184]
- WANG B, CUI A, ZHANG Y, *et al.* Neurokinin B in a flatfish species, the half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*), and its potential role in reproductive functions. *Aquaculture Reports*, 2021, 20: 100651
- XIE Y, SHI X, XIAO K, *et al.* Sequences analysis and pituitary actions of tachykinins in Chinese sturgeon (*Acipenser sinensis*). *Gene*, 2023, 879: 147592
- XU S, ZHOU L, CHEN X, *et al.* Novel pituitary actions of NKB for anorectic peptides regulation in grass carp. *Aquaculture*, 2021a, 531: 735857
- XU S, ZHOU L, GUO S, *et al.* Different pituitary action of NK3Ra and NK3Rb in grass carp. *General and Comparative Endocrinology*, 2021b, 313: 113829
- YE C. Discovery of neuropeptides in grass carp brain and pituitary and functional characterization of tachykinins. Master's Thesis of Huazhong Agriculture University, 2020 [叶城. 草鱼大脑和垂体中神经肽挖掘及速激肽功能鉴定. 华中农业大学硕士研究生学位论文, 2020]
- YE C, XU S, HU Q, *et al.* Global view of neuropeptides and their receptors in the brain and pituitary of grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*). *Aquaculture*, 2019, 512: 734360
- ZHANG Z, WEN H, LI Y, *et al.* TAC3 gene products regulate brain and digestive system gene expression in the spotted sea bass (*Lateolabrax maculatus*). *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2019, 10: 556
- ZHOU W, LI S, LIU Y, *et al.* The evolution of tachykinin/tachykinin receptor (TAC/TACR) in vertebrates and molecular identification of the TAC3/TACR3 system in zebrafish (*Danio rerio*). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012, 361: 202–212
- ZMORA N, WONG T T, STUBBLEFIELD J, *et al.* Neurokinin B regulates reproduction via inhibition of kisspeptin in a teleost, the striped bass. *Journal of Endocrinology*, 2017, 233: 159–174
- ZOHAR Y, ZMORA N, TRUDEAU V L, *et al.* A half century of fish gonadotropin-releasing hormones: Breaking paradigms. *Journal of Neuroendocrinology*, 2022, 34: e13069
- ZUO C, LYU L, ZOU W, *et al.* TAC3/TACR3 system function in the catadromous migration teleost, *Anguilla japonica*. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 848808

Physiological Functions and Molecular Mechanisms of Neurokinin B in Fish

WANG Bin^{1,2①}, TIAN Zhenfang^{1,2}, GUO Huiying^{1,3}, XU Yongjiang^{1,2}, CUI Aijun^{1,2}, JIANG Yan^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Mariculture Biobreeding and Sustainable Goods, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071, China; 2. Laboratory for Marine Fisheries Science and Food Production Processes, Qingdao Marine Science and Technology Center, Qingdao 266237, China; 3. Fisheries College, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract Neurokinin B (NKB) is a hypothalamic neuropeptide containing 10 amino acids and is an essential member of the tachykinin family. Based on studies in mammals, Kiss, NKB, and dynorphin A are located in the common neurons, named KNDy neurons, and NKB and Kiss can stimulate the GnRH pulses. In humans, the mutations of NKB and its receptor NK3R can lead to hypogonadotropic hypogonadism and infertility. NKB is also involved in many other physiological activities in mammals and has received increasing attention. NKB was first purified from porcine spinal cord extracts and named neurokinin B or neuromedin K. Subsequently, NKB has been identified in various species, and its encoding gene was named *tac2* in ruminants and rodents, and *tac3* in other mammals, birds, reptiles, amphibians, and fish. In teleosts, the NKB system was first identified in zebrafish by three laboratories in 2012; it was also found in grass carp, goldfish, Nile tilapia, European eel, orange-spotted grouper, and half-smooth tongue.

As teleosts have experienced the third round of genome duplication (3R), the bony fish have two forms of *tac3* genes, namely *tac3a* and *tac3b*. However, only *tac3a* is present in highly evolved fish species, such as Nile tilapia and orange-spotted grouper, whereas the *tac3b* gene has been lost. *tac3* in fish and amphibians can encode two mature peptides, NKB and an NKB-related peptide (NKBRP), whereas there is only NKB in mammals, birds, and reptiles. NKB and NKBRP sequences are highly conserved, and sequence analysis showed that NKB and NKBRP share an identical -FXGLM motif at the C-terminus, and X is a hydrophobic or aromatic amino acid residue, which plays an important role in binding to homologous receptors.

NKB exerts biological effects by activating the endogenous receptor NK3R. The NK3R receptor belongs to the G protein-coupled receptor family and has a typical seven-transmembrane structure. NK3R is encoded by the *tacr3* gene. There are two *tacr3* subtypes in teleosts: *tacr3a* and *tacr3b*. There was an additional gene, called *tacr3a2*, in the zebrafish and grass carp, and it was produced by local genome duplication of *tacr3a1*. The tissue distribution shows that *tac3* and *tacr3* are widely expressed in the central nervous system and peripheral tissues, indicating that they have essential physiological functions. The specific expression patterns vary depending on the species. They are mainly expressed in the brain, with high expression levels in the pituitary, intestine, and gonads. NKB may participate in regulating reproduction and feeding in teleosts.

Currently, studies in teleosts mainly focus on reproductive and feeding regulation. Due to the existence of multiple forms of *tac3* and *tacr3* genes in teleosts, the action of the NKB system on reproduction control is more complex. Using different experiment methods, such as intraperitoneal injection, intramuscular injection, and incubation of pituitary cells or pituitaries, NKB affected the expression of *gnrh*, *kiss*, *lhβ*, and *fshβ* and the secretion of LH, FSH, and E2 in fish. The physiological

① Corresponding author: WANG Bin, Email: wangbin@ysfri.ac.cn

effects varied depending on the gonadal development stages, species, sex, treatment methods, treatment time, and dose. In addition, NKB can act as an anorectic peptide to inhibit food intake and promote gastrointestinal motility. It could also affect the expression of growth-related genes. In summary, as a neurotransmitter or neuromodulator in the central nervous system and a major member of the brain-gut peptides, the NKB system plays an important role in teleosts.

Tachykinins activate receptors by coupling to $G_{\alpha s}$ and $G_{\alpha q}$ proteins, transducing its signals via PKA and PKC pathways. NKB and NKBRP could activate the PKA/PKC pathway via cognate receptors in some teleosts. This could be verified because different pathway inhibitors could block the effects of NKB and NKBRP. Upon binding to NK3R, NKB induces the secretion of related neuropeptides and the expression of related genes through the AC/cAMP/PKA, PLC/IP3/PKC, and Ca^{2+} /CaM/CaMK-II cascades. The C-terminal motif of NKB is crucial to binding receptors; once it is changed, NKB cannot activate the downstream signaling of NK3R, indicating that the integrity of the NKB/NK3R system is essential for the normal functioning of NKB. There are many deficiencies in the research regarding the function of NKB in teleosts. The specific effects and mechanisms of regulating reproductive endocrinology remain unclear, and the functional and signaling interactions between NKB and other neuroendocrine factors such as Kiss, GnIH, and GnRH require further study. In addition, the physiological functions of NKB in fish are mainly focused on reproductive regulation, with less attention given to feeding regulation and other physiological effects.

In conclusion, this review provides a summary of the research progress on the NKB system in teleosts, including the identification, tissue distribution, physiological functions, and signaling mechanisms of NKB and its receptors, to enhance the understanding of the NKB system in fish and provide a reference for future research.

Key words Fish; Neurokinin B; Tissue distribution; Reproduction; Signal transduction