

DOI: 10.19663/j.issn2095-9869.20170424001

http://www.yykxjz.cn/

王滨, 柳学周, 徐永江, 史宝, 刘权. 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, Liu XZ, Xu YJ, Shi B, Liu Q. Regulatory mechanisms of Kisspeptin on the reproductive axis in fish. Progress in Fishery Sciences, 2018, 39(4): 173–184

Kisspeptin 对鱼类生殖轴的调控机制研究*

王 滨^{1,2#} 柳学周^{1,2,①#} 徐永江^{1,2} 史 宝^{1,2} 刘 权^{1,3}

- (1. 农业农村部海洋渔业可持续发展重点实验室 中国水产科学研究院黄海水产研究所 青岛 266071;
2. 青岛海洋科学与技术试点国家实验室海洋渔业科学与食物产出过程功能实验室 青岛 266071;
3. 上海海洋大学水产与生命学院 上海 201306)

摘要 Kisspeptin (简称 Kiss 或者 Kp)是由 *KISS1/Kiss1* 基因编码的一种下丘脑神经肽, 通过其受体 KissR(也称作 GPR54)的介导参与了多种生理过程, 如抑制肿瘤转移和参与生殖调控。目前, 尽管在鲤形目(Cypriniformes)、鲈形目(Perciformes)、鲷形目(Pleuronectiformes)、鲑形目(Tetraodontiformes)、颌针目(Beloniformes)、鲉形目(Scorpaeniformes)、鲑形目(Salmoniformes)及鳕形目(Gadiformes)等多种鱼类中均鉴定出了 *kiss/kissr* 基因, 但 Kiss/KissR 系统在鱼类生殖调控中的精确作用及其分子机制尚未完全阐明。尤其是在鱼类中存在 2 种 *kiss* 及 3 种 *kissr* 基因, Kiss/KissR 系统对鱼类生殖调控的作用方式更加复杂。本文简要总结鱼类 Kiss 及其受体的研究进展, 并对 Kiss 的生理学功能、信号转导机制以及 *kiss/kissr* 表达调控研究进行概括讨论, 旨在加深对鱼类 Kiss/KissR 系统的认识和了解, 为后续研究指明方向。

关键词 鱼类; Kisspeptin; kisspeptin receptor; 生殖; 信号转导; 基因表达调控

中图分类号 S917; Q575; Q492 **文献标识码** A **文章编号** 2095-9869(2018)04-0173-12

下丘脑神经肽 kisspeptin 及其受体 KissR 在哺乳动物生殖调控及青春期启动中发挥了重要作用(Roa *et al*, 2011; Tena-Sempere, 2010)。迄今, 除鸟类外, 在其他脊椎动物中均鉴定出了 *kiss* 基因。除鸭嘴兽 (*Ornithorhynchus anatinus*)外, 哺乳类只存在 *Kiss1* 基因; 两栖类存在 *kiss1a*、*kiss1b* 及 *kiss2* 三种基因; 爬行类只存在 *kiss2* 基因; 斑马鱼 (*Danio rerio*)、青鳉 (*Oryzias latipes*)、金鱼 (*Carassius auratus*)、欧洲海鲈

(*Dicentrarchus labrax*)、条纹鲈 (*Morone saxatilis*)及鲈鱼 (*Scomber japonicus*)中存在 *kiss1* 和 *kiss2* 两种基因。相反, 在尼罗罗非鱼 (*Oreochromis niloticus*)、斜带石斑鱼 (*Epinephelus coioides*)、塞内加尔鲷 (*Solea senegalensis*)、半滑舌鳎 (*Cynoglossus semilaevis*)以及星点东方鲀 (*Takifugu niphobles*)中只鉴定出了 *kiss2* 基因 (Pasquier *et al*, 2014; Um *et al*, 2010; Wang *et al*, 2017b)。目前, 已在多种鱼类中鉴定出了 Kiss 系统,

* 中国水产科学研究院基本科研业务费(2017HY-XKQ01; 2017GH05; 2018GH17)、中国水产科学研究院黄海水产研究所基本科研业务费(20603022016018)、国家自然科学基金(31602133; 31502145)、山东省自然科学基金(ZR2016CB02)和国家海水鱼类产业技术体系(CARS-47)共同资助[This work was supported by Grants from the Central Public-Interest Scientific Institution Basal Research Fund, CAFS (2017HY-XKQ01; 2017GH05; 2018GH17), Special Scientific Research Funds for Central Non-Profit Institutes, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences (20603022016018), the National Natural Science Foundation of China (31602133; 31502145), the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2016CB02), and China Agriculture Research System (CARS-47)]. 王 滨, E-mail: wangbin@ysfri.ac.cn; 柳学周, E-mail: liuxz@ysfri.ac.cn

共同第一作者

① 通讯作者: 柳学周, 研究员, E-mail: liuxz@ysfri.ac.cn

收稿日期: 2017-04-24, 收修改稿日期: 2017-05-18

其在鱼类生殖调控中的生理功能研究也日益完善(Akazome *et al*, 2010; Mechaly *et al*, 2013; Tena-Sempere *et al*, 2012)。本文简要总结鱼类 Kiss 及其受体的研究进展, 并对 Kiss 的生理学功能、信号转导机制以及 *kiss/kissr* 表达调控研究进行概括讨论, 旨在加深对鱼类 Kiss/KissR 系统的认识和了解, 为后续研究奠定基础。

1 Kisspeptin 的发现及与生殖的关系

KISS1 基因最初是从人(*Homo sapiens*)黑色素瘤和乳腺癌细胞中分离得到的, 因其具有抑制肿瘤生长和转移的功能, Kiss 最初被命名为转移抑制素(Metastin) (Lee *et al*, 1996、1997)。Lee 等(1999)从大鼠(*Rattus norvegicus*)脑中鉴定出了 1 种新型 G 蛋白偶联受体, 命名为 GPR54。2 年后, Kiss 被认为是孤儿受体 GPR54 的内源性配体(Kotani *et al*, 2001; Muir *et al*, 2001; Ohtaki *et al*, 2001)。2003 年, 2 个独立研究组发现, 突变 *GPR54* 导致人特发性性功能减退(de Roux *et al*, 2003; Seminara *et al*, 2003)。随后研究发现, 基因敲除 *KISS1* 或者 *GPR54* 均影响性腺发育及生殖功能(d'Anglemon de Tassigny *et al*, 2007; Seminara *et al*, 2003), 说明 Kiss/GPR54 系统在哺乳类生殖调控中发挥了关键作用。

近几年, kisspeptin 在鱼类生殖调控中的作用也有较多研究。如 Kiss1 直接促进了金鱼垂体细胞黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)分泌(Chang *et al*, 2012; Yang *et al*, 2010)。Kiss2 也促进了欧洲海鲈(Espigares *et al*, 2015b)和条纹鲈(Zmora *et al*, 2015)垂体细胞 LH 及卵泡刺激素(Follicle-stimulating hormone, FSH)分泌。此外, Kiss1 增加了金鱼垂体细胞 *lhβ* 的表达水平(Yang *et al*, 2010)。然而, Kiss1 特异性地降低了欧洲鳗鲡垂体细胞 *lhβ* 的表达水平(Pasquier *et al*, 2011)。腹腔注射 Kiss2 促进了斑马鱼垂体 *lhβ* 及 *fshβ* 的表达水平(Kitahashi *et al*, 2009), 而 Kiss2 特异性地促进了斜带石斑鱼垂体 *fshβ* 的表达量, 对 *lhβ* 的表达水平无影响(Shi *et al*, 2010)。综上所述, kisspeptin 参与了鱼类生殖调控, 但具体作用机制因物种而异。

2 鱼类 *kiss* 基因类型、结构及时空表达特性

由于 *KISS1/Kiss1* 基因不是很保守, 直到 2008 年才在非哺乳类中鉴定出了其同源基因。van Aerle 等(2008)利用全基因组序列及比较共线性方法, 首次在斑马鱼和青鲈等 5 种鱼类中鉴定出了 *kiss1* 基因。随后, Biran 等(2008)和 Kanda 等(2008)也通过类似方法, 分别在斑马鱼和青鲈中获得了 *kiss1* 基因。2009 年,

kiss2 基因首次在斑马鱼、青鲈和欧洲海鲈中被鉴定出来(Felip *et al*, 2009; Kitahashi *et al*, 2009)。斑马鱼 *kiss1* 基因编码 116 个氨基酸的前体多肽, 其 C 末端核心十肽为 YNLNSFGLRY (Y-Y 形式) (Biran *et al*, 2008; van Aerle *et al*, 2008); 斑马鱼 *kiss2* 基因编码 125 个氨基酸的前体多肽, 其 C 末端核心十肽为 FNYNPFGGLRF (F-F 形式) (Kitahashi *et al*, 2009)。与之类似, 其他鱼类 C 末端十肽序列与斑马鱼高度保守, 该十肽也是发挥其功能所需的最短序列(Akazome *et al*, 2010; Pasquier *et al*, 2014)。在哺乳类中, *KISS1/Kiss1* 基因由 3 个外显子和 2 个内含子组成, 其中, 外显子 1 只编码一部分 5'UTR, 外显子 2 编码另一部分 5'UTR 及一部分 CDS, 剩余另一部分 CDS 及 3'UTR 由外显子 3 编码(Pasquier *et al*, 2014)。同样, 斑马鱼 *kiss1* 基因也是由 3 个外显子和 2 个内含子组成, 而 *kiss2* 基因由 2 个外显子和 1 个内含子组成(Kitahashi *et al*, 2009)。塞内加尔鳎 *kiss2* 基因也是由 2 个外显子和 1 个内含子组成, 但是, 其存在 2 种剪接变体: 较短亚型 *kiss2_v1* 编码正常 Kiss2 前体多肽; 较长亚型 *kiss2_v1* 编码一种缩短形式的无功能多肽(Mechaly *et al*, 2011)。

鱼类 *kiss1* 及 *kiss2* 的组织分布因物种而异, 即使同一物种不同脑区表达也有所差异。斑马鱼 *kiss1* 主要在间脑和中脑中表达, 其次为后脑, 在端脑和垂体中表达量较低(Biran *et al*, 2008); 在外周组织中, 斑马鱼 *kiss1* 在胰腺和前肠中表达量较高, 其次为性腺(Biran *et al*, 2008)。与之类似, 青鲈(Felip *et al*, 2009; Kitahashi *et al*, 2009)、欧洲海鲈(Felip *et al*, 2009)、金鱼(Li *et al*, 2009; Yang *et al*, 2010)、鲈鱼(Shahjahan *et al*, 2010)等脑和性腺中 *kiss1* 表达量也较高。*kiss2* 也主要在脑和性腺中高表达, 如斑马鱼(Kitahashi *et al*, 2009)、青鲈(Kitahashi *et al*, 2009)、金鱼(Li *et al*, 2009)、欧洲海鲈(Felip *et al*, 2009)、塞内加尔鳎(Mechaly *et al*, 2011)及南亚黑鲷(*Labeo rohita*) (Saha *et al*, 2016)等。此外, *kiss2* 也在肠、肾脏、心脏等其他外周组织有所表达, 具体表达模式具有物种特异性。

鱼类 *kiss* 基因在不同发育阶段/生殖周期的表达模式也在斑马鱼等几种鱼类中有所报道。雌性斑马鱼脑 *kiss1* 表达量在孵化后逐渐升高, 84 d 时达到峰值; 而雄性斑马鱼脑 *kiss1* 表达量在孵化后 6 周达到峰值, 12 周时有所下降(Biran *et al*, 2008)。此外, 斑马鱼 *kiss2* 表达量在孵化后 30 d 达到峰值(Kitahashi *et al*, 2009)。上述结果显示, *kiss* 可能参与了斑马鱼青春期启动。鲈鱼脑 *kiss* 在不同生殖周期的表达模式具有性别二态性, 雄性脑 *kiss1* 表达量随精巢发育逐渐降低, 而雌性脑 *kiss1* 表达量在卵巢发育过程中保持不变; 除

了分别在卵黄生成早期和精子生成晚期略微增加外,雌雄脑 *kiss2* 表达量随性腺发育逐渐降低,均在产卵/排精后达到最小值(Selvaraj *et al*, 2010)。然而,精巢 *kiss1* 表达水平随性腺发育逐渐升高,在精子成熟时期达到峰值;卵巢 *kiss1* 表达水平也随性腺发育逐渐升高,在卵黄生成后期达到峰值(Selvaraj *et al*, 2010)。以上结果表明, *kiss* 可能参与了鲈鱼季节性性腺发育。其他鱼类 *kiss* 表达水平也随性腺发育而发生波动(Alvarado *et al*, 2013; Migaud *et al*, 2012; Park *et al*, 2016; Saha *et al*, 2016; Shahi *et al*, 2017)。

3 鱼类 *kissr* 基因类型、结构及时空表达特性

Parhar 等(2004)首次在罗非鱼中鉴定出了 *GPR54* 的同源基因(*kiss2r*),随后在鲮鱼(*Mugil cephalus*) (Nocillado *et al*, 2007)、军曹鱼(*Rachycentron canadum*) (Mohamed *et al*, 2007)、斑马鱼(Biran *et al*, 2008; van Aerle *et al*, 2008)、黑头呆鱼(*Pimephales promelas*) (Filby *et al*, 2008)、塞内加尔鲷(Mechaly *et al*, 2009)、大西洋庸鲽(*Hippoglossus hippoglossus*) (Mechaly *et al*, 2010)、斜带石斑鱼(Shi *et al*, 2010)及星点东方鲀(Shahjahan *et al*, 2010)中也鉴定出了 *kiss2r* 基因。另外, *kiss1r* 基因也在斑马鱼(Biran *et al*, 2008)、青鳉(Lee *et al*, 2009)及金鱼(Li *et al*, 2009)中被鉴定出来。同 *kiss2* 基因类似,迄今在所有研究的鱼类中都存在 *kiss2r* 基因,表明 *kiss2/kiss2r* 系统在进化过程中高度保守。欧洲鳗鲡(*Anguilla anguilla*)是目前唯一拥有 3 种 *kissr* 基因的硬骨鱼类(Pasquier *et al*, 2012)。在哺乳类中, *Kiss1R* 基因由 5 个外显子和 4 个内含子组成,而青鳉和欧洲海鲈 *kiss1r* 基因均由 6 个外显子和 5 个内含子组成(Tena-Sempere *et al*, 2012)。塞内加尔鲷 *kiss2r* 基因由 5 个外显子和 4 个内含子组成(Mechaly *et al*, 2009)。有些鱼类 *kissr* 有多种剪接异构体,如塞内加尔鲷(2 种 *kiss2r* 亚型) (Mechaly *et al*, 2009)、黄条鲷(*Seriola lalandi*) (5 种 *kiss2r* 亚型) (Nocillado *et al*, 2012)、蓝鳍金枪鱼(*Thunnus maccoyii*) (2 种 *kiss2r* 亚型) (Nocillado *et al*, 2012)、斑马鱼(5 种 *kiss1r* 亚型) (Onuma *et al*, 2012)及欧洲鳗鲡(3 种 *kiss1r* 亚型) (Pasquier *et al*, 2012)。鱼类 *KissR* 属于 G 蛋白偶联受体,由 3 个胞外环、3 个胞内环、胞外 N 端区以及胞内 C 端区组成。在鲮鱼(Nocillado *et al*, 2007)、大西洋庸鲽(Mechaly *et al*, 2010)、星点东方鲀(Shahjahan *et al*, 2010)、蓝鳍金枪鱼(Nocillado *et al*, 2012)、黄条鲷(Nocillado *et al*, 2012)及半滑舌鲷(Wang *et al*, 2017a)的 *Kiss2R* 中均存在 3 个糖基化位点和多个磷酸化位点。

在鱼类中, *kiss1r* 及 *kiss2r* 的组织分布因物种而

异。斑马鱼 *kiss1r* 主要在脑和垂体中表达,在肠、肾脏、胰腺及脂肪组织中也有所表达(Biran *et al*, 2008)。鲈鱼 *kiss1r* 的表达模式具有性别二态性,雄性 *kiss1r* 的表达量在脑中最高,其次为脾脏、性腺及心脏,但在垂体中不表达;雌性 *kiss1r* 主要在脑中表达,在鳃、心脏、胰腺及脾脏等组织中表达量较低,在垂体中不表达(Ohga *et al*, 2013)。金鱼 *kiss2r* 主要在脑中表达,在性腺和脂肪组织中也有表达(Li *et al*, 2009);欧洲鳗鲡 *kiss2r* 主要在脑和垂体中表达,但在肝脏和脂肪组织中不表达(Pasquier *et al*, 2011)。然而, *kiss2r* 只在裸盖鱼(*Anoplopoma fimbria*)脑中表达(Fairgrieve *et al*, 2016)。总体来说, *kiss2r* 在黑头呆鱼(Filby *et al*, 2008)、斑马鱼(Biran *et al*, 2008; van Aerle *et al*, 2008)、塞内加尔鲷(Mechaly *et al*, 2009)、星点东方鲀(Shahjahan *et al*, 2010)、蓝鳍金枪鱼(Nocillado *et al*, 2012)、黄条鲷(Nocillado *et al*, 2012)、鲈鱼(Ohga *et al*, 2013)及半滑舌鲷(Wang *et al*, 2017a)的脑中高度表达。此外, *kiss2r* 也在垂体、卵巢、精巢、心脏及其他外周组织有所表达,具体表达模式因物种而异。

通常,哺乳类下丘脑 *Kiss1R* 的表达水平在青春期显著性增加(Dungan *et al*, 2006)。鱼类 *kissr* 的表达模式也与生殖周期有关。鲮鱼脑 *kiss2r* 的表达水平随性腺发育而降低,在青春期前期表达量最高(Nocillado *et al*, 2007)。与之类似,军曹鱼、黑头呆鱼及大西洋庸鲽脑 *kiss2r* 的表达量也均在青春期达到峰值(Filby *et al*, 2008; Mechaly *et al*, 2010; Mohamed *et al*, 2007)。斑马鱼脑 *kiss2r* 的表达量在孵化后 8 周时显著性增加,随后回到本底水平;而 *kiss1r* 的表达量在孵化后 6 周时显著增加,随后一直保持到 12 周(Biran *et al*, 2008)。鲈鱼脑 *kissr* 在不同生殖周期的表达模式具有性别二态性,雄鱼脑 *kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平不随精巢发育过程而变化;而雌鱼脑 *kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平均在卵黄生成早期显著增加并达到峰值,继而随卵巢发育过程又回到本底水平(Ohga *et al*, 2013)。精巢 *kiss1r* 表达水平随性腺发育逐渐升高,在精子成熟时期达到峰值;而精巢 *kiss2r* 表达水平不随性腺发育过程而变化(Ohga *et al*, 2013)。综上所述, *kissr* 可能参与了鱼类青春期启动及季节性性腺发育。

4 Kisspeptin 对鱼类生殖调控作用研究

4.1 Kisspeptin 对下丘脑促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元活性以及表达调控的影响

GnRH 是垂体促性腺激素合成与分泌的主要促进因子,在每种硬骨鱼类中存在至少 2 种 GnRH 多肽

(Zohar *et al*, 2010; 王滨等, 2017)。Parhar 等(2004)首次在罗非鱼中鉴定出了 *kiss2r* 基因, 并进一步证实 *kiss2r* 在 GnRH1、GnRH2 及 GnRH3 神经元中表达, 这表明 Kiss2 能够直接作用于 GnRH 神经元, 进而影响其活性及表达调控。在青鳉中, 通过电生理学研究表明, Kiss1 能够促进 GnRH3 神经元的电活动(Electrical activity), 而河豚毒素或者阻断突触传递均降低了 Kiss1 诱导的 GnRH3 神经元的电活动, 这表明 Kiss1 以间接方式通过突触调控进而激活 GnRH3 神经元的电活动(Zhao *et al*, 2012)。

由于鱼类存在多种 *kiss* 及 *gnrh* 基因, 导致 Kiss 多肽对 *gnrh* 的表达调控更具复杂性。腹腔/肌肉注射 Kiss1 和 Kiss2 均不影响斑马鱼和杂交条纹鲈(*M. saxatilis* × *M. chrysops*) 脑 *gnrh2* 以及 *gnrh3* 的表达水平(Kitahashi *et al*, 2009; Zmora *et al*, 2012)。同样, Kiss2 也不影响半滑舌鳎离体孵育下丘脑中 *gnrh2* 以及 *gnrh3* 的表达水平(Wang *et al*, 2017a)。腹腔注射 Kiss1 不影响黑头呆鱼脑 *gnrh2* 的表达水平, 却促进了 *gnrh3* 的表达水平(Filby *et al*, 2008)。而腹腔注射 Kiss2 不影响斜带石斑鱼下丘脑 *gnrh3* 的表达水平, 却促进了 *gnrh1* 的表达水平(Shi *et al*, 2010)。同样, 腹腔注射 Kiss2 也促进了尼罗罗非鱼脑 *gnrh1* 的表达水平(Park *et al*, 2016)。相反, 侧脑室注射 Kiss1 和 Kiss2 均降低了欧洲海鲈前中脑 *gnrh1* 和 *gnrh2* 的表达水平, 对前中脑 *gnrh3* 及下丘脑 *gnrh1* 的表达水平无影响(Espigares *et al*, 2015a)。埋植 Kiss1 和 Kiss2 均不影响黄条鲮脑 *gnrh1* 的表达水平(Nocillado *et al*, 2013), 却降低了条纹鲈脑 *gnrh1*、*gnrh2* 及 *gnrh3* 的表达水平(Zmora *et al*, 2014)。特别是 Kiss 对鲈鱼脑 *gnrh1* 的表达调控具有性别二态性, 并且取决于注射途径。皮下埋植 Kiss1 和 Kiss2 均不影响雄性脑 *gnrh1* 的表达水平, 而 Kiss2 促进了雌性脑 *gnrh1* 的表达水平(Selvaraj *et al*, 2013a)。侧脑室注射 Kiss1 和 Kiss2 均不影响雄性脑 *gnrh1* 的表达水平, 而 Kiss2 抑制了雌性脑 *gnrh1* 的表达水平(Ohga *et al*, 2014)。此外, Kiss 对杂交条纹鲈脑 *gnrh1* 的表达调控与生殖周期有关。在青春前期, 肌肉注射 Kiss1 和 Kiss2 均上调了 *gnrh1* 的表达水平; 在性腺复苏期, Kiss1 不影响 *gnrh1* 的表达水平, 然而, Kiss2 显著性抑制了 *gnrh1* 的表达水平(Zmora *et al*, 2012)。综上所述, Kiss 对下丘脑 *gnrh* 亚型的表达调控具有物种特异性和性别二态性, 也与生殖周期和注射途径有关。此外, Kiss1 和 Kiss2 在不同物种间参与生殖调控的作用方式可能有所差异。

4.2 Kisspeptin 对垂体激素合成与分泌的影响

腹腔注射 Kiss1 不影响斑马鱼垂体生长激素(Growth

hormone) *gh*、*lhβ* 及 *fshβ* 的表达水平(Kitahashi *et al*, 2009)。皮下及侧脑室注射 Kiss1 也均不影响鲈鱼垂体 *lhβ* 及 *fshβ* 的表达水平(Ohga *et al*, 2014; Selvaraj *et al*, 2013b)。Kiss1 特异性地降低了欧洲鳗鲡垂体细胞 *lhβ* 的表达水平, 对 *gh*、*gtha*、*fshβ* 及 *tshβ* 的表达量无影响(Pasquier *et al*, 2011)。相反, Kiss1 增加了金鱼垂体细胞 *gh*、*lhβ* 及 *prl* 的表达水平(Yang *et al*, 2010)。长期埋植 Kiss1, 只促进了非生殖季黄条鲮垂体 *lhβ* 及 *fshβ* 的表达水平(Nocillado *et al*, 2013)。腹腔注射 Kiss2 不影响斑马鱼垂体 *gh* 的表达水平, 却促进了 *lhβ* 及 *fshβ* 的表达水平(Kitahashi *et al*, 2009)。相反, Kiss2 不影响黄条鲮(Nocillado *et al*, 2013)、条纹鲈(Zmora *et al*, 2014)及欧洲海鲈(Espigares *et al*, 2015b)垂体 *lhβ* 及 *fshβ* 的表达水平。Kiss2 特异性地促进了斜带石斑鱼垂体 *fshβ* 的表达量, 对 *lhβ* 的表达水平无影响(Shi *et al*, 2010)。皮下注射 Kiss2 不影响鲈鱼垂体 *lhβ* 及 *fshβ* 的表达水平(Selvaraj *et al*, 2013b), 而侧脑室注射 Kiss2 却促进了二者的表达水平(Ohga *et al*, 2014)。综上所述, Kiss 对垂体激素基因的表达调控作用具有物种特异性, 也与注射途径和生殖周期有关。

由于鱼类中存在 2 种 Kiss 多肽, Kiss 对鱼类垂体激素分泌的影响更加复杂。肌肉注射 Kiss1 和 Kiss2 均提高了青春期前的欧洲海鲈血清 LH 水平(Felip *et al*, 2009); 腹腔注射 Kiss1 而非 Kiss2 也提高了性成熟雌性金鱼血清 LH 水平 (Li *et al*, 2009)。但 Kiss1 和 Kiss2 均不影响金鱼垂体细胞 LH 分泌(Li *et al*, 2009)。相反, 另有研究表明, Kiss1 直接促进了金鱼垂体细胞 LH 分泌(Chang *et al*, 2012; Yang *et al*, 2010)。最近研究报道, Kiss2 而非 Kiss1 促进了欧洲海鲈(Espigares *et al*, 2015b)和条纹鲈(Zmora *et al*, 2015)垂体细胞 LH 分泌。Kiss1 和 Kiss2 对杂交条纹鲈 LH 分泌的调控作用与生殖周期相关。在青春前期, 肌肉注射 Kiss2 而非 Kiss1 增加了血清中 LH 水平; 在性腺复苏期, Kiss1 和 Kiss2 均增加了血清中 LH 水平(Zmora *et al*, 2012)。关于 FSH 分泌调控, 肌肉注射 Kiss2 提高了青春期前的欧洲海鲈血清 FSH 水平, 但是, Kiss1 无影响(Felip *et al*, 2009)。同样, Kiss2 而非 Kiss1 促进了欧洲海鲈垂体细胞 FSH 分泌(Espigares *et al*, 2015b)。此外, Kiss1 和 Kiss2 均促进了条纹鲈垂体细胞 FSH 分泌(Zmora *et al*, 2015)。而长期埋植 Kiss2 显著性地降低了条纹鲈血清 FSH 水平(Zmora *et al*, 2014)。在鱼类中, 关于 Kiss 对 GH 分泌的影响仅见于金鱼, Kiss1 促进了金鱼垂体细胞 GH 分泌(Chang *et al*, 2012; Yang *et al*, 2010)。综上所述, Kiss 对垂体激素分泌的调控作用因物种、生殖周期和注射途径而异, 甚至在同一物种的不同生殖周期

Kiss1 和 Kiss2 可能发挥了不同的作用。

4.3 Kisspeptin 对性腺发育及类固醇激素分泌的影响

除了作用于下丘脑和垂体外, Kiss 也能够直接作用于性腺, 从而影响其发育及类固醇激素的分泌, 进而影响生殖调控。最初, Elizur 等(2011)通过长期埋植研究表明, Kiss1 和 Kiss2 均能促进青春前期的黄条鲮精巢发育。随后在白鲈(*Morone chrysops*)中研究发现, 长期注射 Kiss1 和 Kiss2 也均不同程度地促进了雌雄性腺发育(Beck *et al.*, 2012)。皮下埋植 Kiss1 也诱导了鲑鱼雌雄性腺发育, 但 Kiss2 无影响(Selvaraj *et al.*, 2013a)。然而, 腹腔注射 Kiss2 促进了罗非鱼雌雄性腺发育(Park *et al.*, 2016)。Kiss1 也促进了小丑鱼(*Amphiprion melanopus*; 雌雄同体, 先雄后雌)性逆转过程(Kim *et al.*, 2015)。相反, Tang 等(2015)通过 TALENs 研究表明, 敲除 *kiss/kissr* 系统并不影响斑马鱼性腺发育。

众所周知, E2(17 β -estradiol)和 11-KT(11-ketotestosterone)分别是参与卵巢和精巢发育的雌雄类固醇激素, 其分泌主要受到垂体 LH 及 FSH 调控。在鱼类中研究表明, Kiss 通过影响性类固醇激素分泌进而影响性腺发育。皮下埋植 Kiss1 分别增加了雌雄鲑鱼血清 E2 及 11-KT 的水平(Selvaraj *et al.*, 2013a)。腹腔注射 Kiss2 也分别增加了雌雄罗非鱼血清 E2 及 11-KT 的水平(Park *et al.*, 2016)。然而, 埋植 Kiss1 和 Kiss2 均不影响黄条鲮血清 11-KT 水平(Nocillado *et al.*, 2013)。综上所述, Kiss 对鱼类性腺发育及类固醇激素分泌的调控作用具有物种特异性, 需要进一步深入研究。

5 鱼类 kisspeptin 的信号转导机制

在哺乳类中, Kiss 能够激活多种细胞内信号通路, 例如 PLC/IP3/PKC、MAPK 以及 Ca²⁺通路等(Castano *et al.*, 2009; Pasquier *et al.*, 2014), 而非哺乳类中有关 Kiss 信号转导机制的研究相对较少。在两栖类中, Moon 等(2009)通过 CRE-luc(对应 AC/PKA 通路)和 SRE-luc(对应 PLC/PKC 通路)报告系统表明, Kiss 能够激活转染了牛蛙(*Rana catesbeiana*) Kiss2R 的非洲绿猴肾纤维细胞系(CV-1 cells)中 SRE-luc 的活性, 但对 CRE-luc 活性无影响。此外, PKC 抑制剂 GF109203X 预处理 CV-1 细胞系显著性地降低了 Kiss 诱导的 SRE-luc 的活性, 而 Rho 激酶抑制剂 Y-27632 预处理 CV-1 细胞系部分阻断了 Kiss 诱导的 SRE-luc 的活性, 上述结果显示, 牛蛙 Kiss2R 可能主要与 PKC 通路偶联, 部分与 Rho 激酶通路偶联(Moon *et al.*, 2009)。同样, 非洲爪蟾(*Xenopus laevis*) 3 种 KissR 也都与 PKC 通路偶联(Lee *et al.*, 2009)。

在鱼类中, 由于存在 2 种 Kiss 及 3 种 KissR, 且不同配体与受体之间能够互作, 导致其信号转导机制更加复杂。斜带石斑鱼中只存在 Kiss2/Kiss2R 系统, Kiss2 能够激活转染了石斑鱼 Kiss2R 的 COS-7 细胞系中 SRE-luc 的活性, 但是, 对 CRE-luc 活性无影响(Shi *et al.*, 2010)。同样, 斑马鱼 Kiss2R 也只与 PKC 通路偶联, 而 Kiss1R 均与 PKC 和 PKA 通路偶联(Biran *et al.*, 2008)。相反, 鲑鱼 Kiss1R 只与 PKC 通路偶联, 而 Kiss2R 均与 PKC 和 PKA 通路偶联(Ohga *et al.*, 2013)。尽管蓝鳍金枪鱼、黄条鲮和半滑舌鳎 Kiss2R 均与 PKC 和 PKA 通路偶联, 但其功能主要由 PKC 通路介导(Nocillado *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2017c)。此外, 在金鱼和欧洲海鲈中存在 2 种 Kiss 和 KissR, 每种配体均能激活 2 种受体, 但表现出不同的配体选择性。欧洲海鲈 Kiss1 与 Kiss1R 亲和性较高, 而 Kiss2 与 Kiss2R 亲和性较高, 配体受体结合后, 均能激活 PKA 和 PKC 通路(Felip *et al.*, 2015)。相反, 金鱼 Kiss1 与 Kiss2R 亲和性较高, 而 Kiss2 与 Kiss1R 亲和性也较高, 二者结合后, 也均能激活 PKA 和 PKC 通路(Li *et al.*, 2009)。此外, Ca²⁺通路参与了 Kiss1 诱导的金鱼垂体细胞 LH 及 GH 分泌(Chang *et al.*, 2012)。综上所述, 多种信号通路介导了鱼类 Kiss/KissR 系统的功能, 然而 Kiss 参与鱼类生殖调控的作用机制网络尚不完善, 需要进一步深入研究。

6 鱼类 *kiss/kissr* 系统的表达调控研究

6.1 性类固醇激素及甲状腺激素对 *kiss/kissr* 系统的调控作用

性类固醇激素是影响 *kiss* 基因表达的主要调控因子之一, 其对 *kiss* 基因的不同调控(上调/下调)完美解释了性类固醇激素对生殖调控的正负反馈机制, 这也是生殖神经内分泌领域研究的一大进展(Kitahashi *et al.*, 2013)。在青鳉中, 卵巢切除后, 导致其下丘脑核腹侧结节(Nucleus ventral tuberis, NVT)中 Kiss1 神经元的数量显著性降低, 而 E2 处理后, NVT 中 Kiss1 神经元的数量又回到本底水平, 这表明 NVT 中 Kiss1 神经元可能参与了生殖轴的正反馈调控(Kanda *et al.*, 2008)。进一步研究表明, 青鳉 Kiss1 神经元中表达 E2 受体, 然而 Kiss2 神经元中不表达 E2 受体, 且卵巢切除后不影响 Kiss2 神经元的数量, 这表明 Kiss1 而非 Kiss2 直接参与了青鳉生殖调控(Mitani *et al.*, 2010)。相反, 卵巢切除后, 只降低了金鱼下丘脑视前区(Preoptic area, POA)中 Kiss2 神经元的数量, 而 E2 处理后 POA 中, Kiss2 神经元的数量又回到本底水平, 并且, 只有

Kiss2 神经元中表达 E2 受体, 这表明 Kiss2 而非 Kiss1, 直接参与了金鱼生殖调控(Kanda *et al*, 2012)。E2 促进了斑马鱼脑 *kiss2*、*kiss2r* 及 *kiss1* 的表达水平, 对 *kiss1r* 的表达水平无影响(Servili *et al*, 2011)。与之类似, E2 也促进了蓝刻齿雀鲷(*Chrysiptera cyanea*)脑和欧洲海鲈垂体细胞 *kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平(Espigares *et al*, 2015b; Imamura *et al*, 2016)。然而, 用 E2 处理卵巢切除后的欧洲海鲈, 却不影响其下丘脑中 *kiss1*、*kiss2*、*kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平(Alvarado *et al*, 2016)。同样, E2 也不影响半滑舌鳎下丘脑中 *kiss2* 及 *kiss2r* 的表达水平(Wang *et al*, 2017b)。根据浓度及处理时间的不同, EE2(17 α -ethinylestradiol) 促进或者抑制了稀有鮈鲫(*Gobiocypris rarus*)脑 *kiss1*、*kiss2*、*kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平(Yang *et al*, 2016)。

Kiss/KissR 系统也介导了睾酮(Testosterone, T)对生殖轴的反馈调控。一方面, 用睾酮处理卵巢切除后的雌性条纹鲈, 降低了其脑中 *kiss1*、*kiss2* 及 *kiss2r* 的表达水平(Klenke *et al*, 2011)。另一方面, 用睾酮处理精巢切除后的雄性欧洲海鲈, 降低了其下丘脑中 *kiss2* 的表达水平, 却不影响 *kiss1*、*kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平(Alvarado *et al*, 2016)。然而, 睾酮促进了雄性欧洲海鲈垂体细胞 *kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平, 对 *kiss2* 的表达水平无影响(Espigares *et al*, 2015b)。此外, 睾酮也不影响半滑舌鳎下丘脑中 *kiss2* 及 *kiss2r* 的表达水平(Wang *et al*, 2017b)。目前, 关于甲状腺激素(Thyroid hormone)对鱼类 *kiss/kissr* 系统的调控作用仅见于罗非鱼。腹腔注射甲状腺激素, 显著地增加了罗非鱼脑 *kiss2* 的表达水平, 但由于甲状腺激素受体不在 Kiss2 神经元中表达, 这表明甲状腺激素是以间接的方式影响 *kiss2* 的表达(Ogawa *et al*, 2013)。综上所述, 性类固醇激素及甲状腺激素通过影响 *kiss/kissr* 系统的表达水平进而影响鱼类生殖调控。

6.2 Kisspeptin 等神经肽对 *kiss/kissr* 系统的调控作用

在鱼类中, Kiss 对 *kiss/kissr* 系统的自分泌调控也进行了研究。颅腔注射 Kiss1 抑制了斑马鱼松果体中 *kiss1* 的表达水平(Ogawa *et al*, 2012), 而 Kiss2 促进了半滑舌鳎下丘脑中 *kiss2* 的表达水平(Wang *et al*, 2017a)。腹腔注射 Kiss1 促进了黑头呆鱼脑 *kiss2r* 的表达水平(Filby *et al*, 2008)。然而, 埋植 Kiss1 和 Kiss2 均不影响黄条鲮脑 *kiss2r* 的表达水平(Nocillado *et al*, 2013)。同样, 侧脑室注射 Kiss1 和 Kiss2 也不影响欧洲海鲈下丘脑 *kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平, 却促进了前中脑 *kiss2r* 的表达水平(Espigares *et al*, 2015a)。而 Kiss2 却抑制了半滑舌鳎下丘脑中 *kiss2r* 的表达水平

(Wang *et al*, 2017a)。特别是 Kiss 对杂交条纹鲈脑 *kiss2r* 的表达调控与生殖周期有关。在青春前期, 肌肉注射 Kiss1 不影响 *kiss2r* 的表达水平, 而 Kiss2 上调了 *kiss2r* 的表达水平; 在性腺复苏期, Kiss1 和 Kiss2 均显著地抑制了 *kiss2r* 的表达水平(Zmora *et al*, 2012)。综上所述, Kiss 对 *kiss/kissr* 系统的表达调控因物种、生殖周期和注射途径而异, 甚至在同一物种的不同生殖周期, Kiss1 和 Kiss2 可能发挥了不同的作用。

促性腺激素抑制激素(Gonadotropin-inhibitory hormone, GnIH)是迄今为止在脊椎动物中鉴定出的唯一具有抑制生殖功能的下丘脑神经肽, 通过其受体 GnIHR (之前被称作 GPR147)介导作用于脑-垂体-性腺轴进而影响动物生殖调控(Tsutsui *et al*, 2010; Ubuka *et al*, 2016; Wang *et al*, 2018)。目前, 从鱼类到哺乳类都鉴定出了 *gnih/gnihr* 的同源基因, 并且每种鱼类 *gnih* 基因编码有 2 种或者 3 种成熟多肽, 即 GnIH-1、GnIH-2 及 GnIH-3 (Ogawa *et al*, 2014; Tsutsui *et al*, 2010; Ubuka *et al*, 2016; 王滨等, 2016)。GnIH 对 *kiss/kissr* 的表达调控也有少数报道。在半滑舌鳎中, GnIH-1 和 GnIH-2 均不影响下丘脑中 *kiss2* 的表达水平(刘权等, 2017)。腹腔注射斜带石斑鱼 3 种 GnIH 多肽也不影响其下丘脑 *kiss2* 的表达水平(Wang *et al*, 2015)。此外, 哺乳类 GnIH 同源多肽 RFRP3 也不影响大鼠 *kiss1* 表达水平(Johnson *et al*, 2008)。尽管侧脑室注射欧洲海鲈 GnIH-1 不影响其脑 *kiss1*、*kiss2*、*kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平, 但是, GnIH-2 均降低了 *kiss1*、*kiss2* 及 *kiss1r* 的表达水平, 这说明在欧洲海鲈中, GnIH-2 主要发挥了生殖调控的抑制作用(Paullada-Salmeron *et al*, 2016)。

尽管 Kiss 能够通过直接作用于 GnRH 神经元, 促进 GnRH 分泌进而上调生殖轴, GnRH 也能够反作用于 *kiss/kissr* 系统, 进而影响其表达调控。GnRH 类似物(D-Ala⁶, Pro⁹Net)-mGnRH_a 促进了欧洲海鲈垂体细胞 *kiss2* 的表达水平, 对 *kiss1r* 及 *kiss2r* 表达水平无影响(Espigares *et al*, 2015b)。同样, GnRH 类似物不影响黄条鲮和半滑舌鳎 *kiss2r* 的表达水平(Nocillado *et al*, 2013; Wang *et al*, 2017a), 也不影响半滑舌鳎 *kiss2* 的表达水平(Wang *et al*, 2017a)。总之, 关于 GnRH 对 *kiss/kissr* 系统的表达调控作用研究较少, 需要进一步深入研究。

6.3 光照对 *kiss/kissr* 系统的调控作用

光照是影响鱼类及其他脊椎动物生殖调控的一个重要环境因子, 其作用主要由松果体夜间分泌的褪黑激素介导(Kitahashi *et al*, 2013)。目前, 关于光照对

鱼类 *kiss/kissr* 系统的表达调控研究相对较少且存在争议。如持续性光照降低了罗非鱼脑 *kiss2r* 的表达水平,表明光照能够以直接或者间接的方式影响 *kiss2r* 的表达(Martinez-Chavez *et al*, 2008)。同样,持续性光照导致欧洲海鲈前中脑 *kiss1* 及 *kiss1r* 的表达量不再随季节变化而变化(Espigares *et al*, 2017)。长光照(繁殖状态)条件下,青鳉下丘脑核腹侧结节中 Kiss1 神经元的数量显著性高于短光照(非繁殖状态)(Kanda *et al*, 2008)。而在模拟自然光照(促进生殖)条件和持续性光照(抑制生殖)条件下,大西洋鳕(*Gadus morhua*)脑 *kiss2* 及 *kiss2r* 的表达量无显著性差异,这说明光照不影响大西洋鳕 *kiss2/kiss2r* 基因表达(Cowan *et al*, 2012)。特别是褪黑激素促进了斑马鱼脑 *kiss1* 及 *kiss2* 的表达水平(Carnevali *et al*, 2011),却抑制了欧洲海鲈脑 *kiss1* 及 *kiss2* 的表达水平(Alvarado *et al*, 2015)。综上所述,Kiss/KissR 系统可能介导了光照(及褪黑激素)对鱼类生殖调控过程,然而具体作用机制因物种而异,需要进一步深入研究。

6.4 温度对 *kiss/kissr* 系统的调控作用

对变温动物而言,温度是影响其生殖调控的一个重要环境因子。水温升高或者降低均能抑制鱼类生殖,但其分子机制仍不清楚。Kiss 作为鱼类生殖调控的一个重要因子,温度对 *kiss/kissr* 基因的表达调控作用也有了初步研究。斑马鱼最适繁殖温度为 26℃~28℃,低于 20℃或者高于 30℃均能降低其繁殖能力(Shahjahan *et al*, 2013)。将斑马鱼置于低温(15℃)、正常温度(27℃)和高温(35℃) 7 d 后研究发现,低温组斑马鱼全脑 *kiss1* 的表达量显著性增加,高温组 *kiss1* 的表达量与正常组相比无显著性差异;而低温组和高温组斑马鱼全脑 *kiss2* 的表达量较正常组均显著性降低(Shahjahan *et al*, 2013)。此外,低温也增加了斑马鱼松果体等部分脑区 *kiss1r* 的表达量,然而,低温和高温均降低了斑马鱼下丘脑等部分脑区 *kiss2r* 的表达量(Shahjahan *et al*, 2013)。上述结果表明,温度调控斑马鱼 *kiss1/kiss1r* 及 *kiss2/kiss2r* 表达的作用机制是不同的,低温激活了 *kiss1/kiss1r* 系统,而低温和高温均抑制了 *kiss2/kiss2r* 系统,说明 *kiss1/kiss1r* 和 *kiss2/kiss2r* 系统可能参与了斑马鱼不同的生理功能(Shahjahan *et al*, 2013)。

同样,将星点东方鲀置于低温(14℃)、正常温度(21℃)和高温(28℃) 7 d 后研究发现,低温组和高温组性腺指数 GSI 显著性降低;低温组和高温组脑 *kiss2/kiss2r* 表达量也显著性降低;与此同时,低温和高温组均抑制了脑 *gnrh1*、垂体 *fsh β* 及 *lh β* 的表达水平(Shahjahan

et al, 2016)。上述结果表明,低温和高温组通过抑制 *kiss/gnrh1/gth* 系统,进而阻断星点东方鲀生殖。银汉鱼(*Odontesthes bonariensis*)的性别决定、分化与温度紧密相关,低温(17℃~19℃)导致 100%全雌,高温(29℃)导致 100%全雄,而 24℃~25℃导致雌雄比例各半(Tovar Bohorquez *et al*, 2017)。在高温条件下,银汉仔鱼整个脑部 *kiss2* 的表达量在孵化后 4 周显著性增加;而在低温条件下,脑部 *kiss2* 的表达量在孵化后 8 周内保持不变,这表明 Kiss2 可能在雄性发育过程中性别决定阶段发挥了重要作用(Tovar Bohorquez *et al*, 2017)。

6.5 饥饿对 *kiss/kissr* 系统的调控作用

营养状况也会影响动物生殖活动。目前,关于 Kiss 介导的能量平衡与生殖之间关系的研究较少。在哺乳类中,饥饿导致小鼠(*Mus musculus*)下丘脑 *kiss1* 及 *kiss1r* 表达量降低(Luque *et al*, 2007)。同样,饥饿也降低了大鼠下丘脑 *kiss1* 的表达量,却增加了 *kiss1r* 的表达量(Castellano *et al*, 2005)。在鱼类中,饥饿 15 d 导致塞内加尔鳎体重减少,却增加了下丘脑 *kiss2* 及 *kiss2r* 的表达水平,但对胃中 *kiss2* 及 *kiss2r* 的表达水平无影响(Mechaly *et al*, 2011)。同样,饥饿也增加了欧洲海鲈下丘脑 *kiss1*、*kiss2*、*kiss1r* 及 *kiss2r* 的表达水平(Escobar *et al*, 2016)。综上所述,饥饿对哺乳类和鱼类 *kiss/kissr* 系统的不同调控作用表明,该系统可能在哺乳类和鱼类能量平衡过程中起着相反的作用。此外,Kiss/KissR 系统是否参与了鱼类摄食调控仍不得而知,需要进一步深入研究。

7 小结

Kiss 是一种多功能的神经肽,它在下丘脑-垂体-性腺轴多个水平参与了哺乳动物生殖调控。目前,尽管已在多种鱼类中鉴定出了 Kiss/KissR 系统,但其在鱼类生殖调控中的精确作用需要进一步研究; Kiss 调控垂体激素分泌及其基因表达的信号转导机制网络需要进一步完善; Kiss 是否参与鱼类摄食调控及其作用机制尚未阐明; Kiss 与其他因子(例如 GnIH、GnRH 等)之间如何互作,在生殖轴各个水平将多种信号整合进而调控生殖等生理过程仍不清楚,只有阐明上述机制才能更好地了解 Kiss 参与鱼类生殖、生长及代谢的协调过程。该综述总结了鱼类 Kiss 及其受体的研究进展,并对 Kiss 的生理学功能、信号转导机制以及 *kiss/kissr* 表达调控研究进行概括讨论,增加了人们对 Kiss/KissR 系统参与鱼类生殖调控机制的认识,为后续研究提供参考。

参 考 文 献

- Akazome Y, Kanda S, Okubo K, *et al.* Functional and evolutionary insights into vertebrate kisspeptin systems from studies of fish brain. *Journal of Fish Biology*, 2010, 76(1): 161–182
- Alvarado MV, Carrillo M, Felip A. Expression of kisspeptins and their receptors, *gnrh-1/gnrhr-II-1a* and gonadotropin genes in the brain of adult male and female European sea bass during different gonadal stages. *General and Comparative Endocrinology*, 2013, 187: 104–116
- Alvarado MV, Carrillo M, Felip A. Melatonin-induced changes in kiss/*gnrh* gene expression patterns in the brain of male sea bass during spermatogenesis. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2015, 185: 69–79
- Alvarado MV, Servili A, Moles G, *et al.* Actions of sex steroids on kisspeptin expression and other reproduction-related genes in the brain of the teleost fish European sea bass. *Journal of Experimental Biology*, 2016, 219: 3353–3365
- Beck BH, Fuller SA, Peatman E, *et al.* Chronic exogenous kisspeptin administration accelerates gonadal development in basses of the genus *Morone*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2012, 162(3): 265–273
- Biran J, Ben-Dor S, Levavi-Sivan B. Molecular identification and functional characterization of the kisspeptin/kisspeptin receptor system in lower vertebrates. *Biology of Reproduction*, 2008, 79(4): 776–786
- Carnevali O, Gioacchini F, Maradonna F, *et al.* Melatonin induces follicle maturation in *Danio rerio*. *PLoS One*, 2011, 6: e19978
- Castano JP, Martinez-Fuentes AJ, Gutierrez-Pascual E, *et al.* Intracellular signaling pathways activated by kisspeptins through GPR54: Do multiple signals underlie function diversity? *Peptides*, 2009, 30(1): 10–15
- Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, *et al.* Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology*, 2005, 146(9): 3917–3925
- Chang JP, Mar A, Wlasichuk M, *et al.* Kisspeptin-1 directly stimulates LH and GH secretion from goldfish pituitary cells in a Ca^{2+} -dependent manner. *General and Comparative Endocrinology*, 2012, 179(1): 38–46
- Cowan M, Davie A, Migaud H. Photoperiod effects on the expression of kisspeptin and gonadotropin genes in Atlantic cod, *Gadus morhua*, during first maturation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2012, 163(1): 82–94
- d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Dixon JP, *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional *Kiss1* gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(25): 10714–10719
- de Roux N, Genin E, Carel JC, *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(19): 10972–10976
- Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*, 2006, 147(3): 1154–1158
- Elizur A, Nocillado J, Biran J, *et al.* Advancement of the onset of puberty in *Seriola lalandi* by chronic treatment with kiss peptides. *Indian Journal Science Technology*, 2011, 4: 274–275
- Escobar S, Felip A, Zanuy S, *et al.* Is the kisspeptin system involved in responses to food restriction in order to preserve reproduction in pubertal male sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2016, 199: 38–46
- Espigares F, Carrillo M, Gomez A, *et al.* The forebrain-midbrain acts as functional endocrine signaling pathway of Kiss2/*Gnrh1* system controlling the gonadotroph activity in the teleost fish European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Biology of Reproduction*, 2015a, 92(3): 70
- Espigares F, Rocha A, Gomez A, *et al.* Photoperiod modulates the reproductive axis of european sea bass through regulation of kiss1 and *gnrh2* neuronal expression. *General and Comparative Endocrinology*, 2017, 240: 35–45
- Espigares F, Zanuy S, Gomez A. Kiss2 as a regulator of Lh and Fsh secretion via Paracrine/Autocrine signaling in the teleost fish European Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*). *Biology of Reproduction*, 2015b, 93(5): 114
- Fairgrieve MR, Shibata Y, Smith EK, *et al.* Molecular characterization of the gonadal kisspeptin system: Cloning, tissue distribution, gene expression analysis and localization in sablefish (*Anoplopoma fimbria*). *General and Comparative Endocrinology*, 2016, 225: 212–223
- Felip A, Espigares F, Zanuy S, *et al.* Differential activation of kiss receptors by Kiss1 and Kiss2 peptides in the sea bass. *Reproduction*, 2015, 150(3): 227–243
- Felip A, Zanuy S, Pineda R, *et al.* Evidence for two distinct KiSS genes in non-placental vertebrates that encode kisspeptins with different gonadotropin-releasing activities in fish and mammals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 312(1–2): 61–71
- Filby AL, van Aerle R, Duitman J, *et al.* The kisspeptin/gonadotropin-releasing hormone pathway and molecular signaling of puberty in fish. *Biology of Reproduction*, 2008, 78(2): 278–289
- Imamura S, Hur SP, Takeuchi Y, *et al.* Molecular cloning of kisspeptin receptor genes (*gpr54-1* and *gpr54-2*) and their expression profiles in the brain of a tropical damselfish during different gonadal stages. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*,

- 2016, 203: 9–16
- Johnson MA, Fraley GS. Rat RFRP-3 alters hypothalamic GHRH expression and growth hormone secretion but does not affect KiSS-1 gene expression or the onset of puberty in male rats. *Neuroendocrinology*, 2008, 88(4): 305–315
- Kanda S, Akazome Y, Matsunaga T, *et al.* Identification of KiSS-1 product kisspeptin and steroid-sensitive sexually dimorphic kisspeptin neurons in medaka (*Oryzias latipes*). *Endocrinology*, 2008, 149(5): 2467–2476
- Kanda S, Karigo T, Oka Y. Steroid sensitive kiss2 neurones in the goldfish: evolutionary insights into the duplicate kisspeptin gene-expressing neurones. *Journal of Neuroendocrinology*, 2012, 24(6): 897–906
- Kim NN, Choi YU, Park HS, *et al.* Kisspeptin regulates the somatic growth-related factors of the cinnamon clownfish *Amphiprion melanopus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2015, 179: 17–24
- Kitahashi T, Ogawa S, Parhar IS. Cloning and expression of kiss2 in the zebrafish and medaka. *Endocrinology*, 2009, 150(2): 821–831
- Kitahashi T, Parhar IS. Comparative aspects of kisspeptin gene regulation. *General and Comparative Endocrinology*, 2013, 181(1): 197–202
- Klenke U, Zmora N, Stubblefield J, *et al.* Expression patterns of the kisspeptin system and GnRH1 correlate in their response to gonadal feedback in female striped bass. *Indian Journal of Science Technology*, 2011, 4(S8): 33–34
- Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, *et al.* The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(37): 34631–34636
- Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, *et al.* Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Letters*, 1999, 446(1): 103–107
- Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, *et al.* KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, 88(23): 1731–1737
- Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Research*, 1997, 57(12): 2384–2387
- Lee YR, Tsunekawa K, Moon MJ, *et al.* Molecular evolution of multiple forms of kisspeptins and GPR54 receptors in vertebrates. *Endocrinology*, 2009, 150(6): 2837–2846
- Li S, Zhang Y, Liu Y, *et al.* Structural and functional multiplicity of the kisspeptin/GPR54 system in goldfish (*Carassius auratus*). *Journal of Endocrinology*, 2009, 201(3): 407–418
- Liu Q, Wang B, Liu XZ, *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 多肽对半滑舌鳎(*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]
- Luque RM, Kineman RD, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: Analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 4601–4611
- Martinez-Chavez CC, Minghetti M, Migaud H. GPR54 and rGnRH I gene expression during the onset of puberty in *Nile tilapia*. *General and Comparative Endocrinology*, 2008, 156(2): 224–233
- Mechaly AS, Vinas J, Murphy C, *et al.* Gene structure of the Kiss1 receptor-2 (Kiss1r-2) in the Atlantic halibut: Insights into the evolution and regulation of Kiss1r genes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, 317(1–2): 78–89
- Mechaly AS, Vinas J, Piferrer F. Gene structure analysis of kisspeptin-2 (Kiss2) in the Senegalese sole (*Solea senegalensis*): Characterization of two splice variants of Kiss2, and novel evidence for metabolic regulation of kisspeptin signaling in non-mammalian species. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2011, 339(1–2): 14–24
- Mechaly AS, Vinas J, Piferrer F. Identification of two isoforms of the Kisspeptin-1 receptor (kiss1r) generated by alternative splicing in a modern teleost, the Senegalese sole (*Solea senegalensis*). *Biology of Reproduction*, 2009, 80(1): 60–69
- Mechaly AS, Vinas J, Piferrer F. The kisspeptin system genes in teleost fish, their structure and regulation, with particular attention to the situation in Pleuronectiformes. *General and Comparative Endocrinology*, 2013, 188(1): 258–268
- Migaud H, Ismail R, Cowan M, *et al.* Kisspeptin and seasonal control of reproduction in male European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *General and Comparative Endocrinology*, 2012, 179(3): 384–399
- Mitani Y, Kanda S, Akazome Y, *et al.* Hypothalamic Kiss1 but not Kiss2 neurons are involved in estrogen feedback in medaka (*Oryzias latipes*). *Endocrinology*, 2010, 151(4): 1751–1759
- Mohamed JS, Benninghoff AD, Holt GJ, *et al.* Developmental expression of the G protein-coupled receptor 54 and three GnRH mRNAs in the teleost fish cobia. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2007, 38(1–2): 235–244
- Moon JS, Lee YR, Oh DY, *et al.* Molecular cloning of the bullfrog kisspeptin receptor GPR54 with high sensitivity to *Xenopus* kisspeptin. *Peptides*, 2009, 30(1): 171–179
- Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, *et al.* AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(31): 28969–28975
- Nocillado JN, Biran J, Lee YY, *et al.* The Kiss2 receptor (Kiss2r) gene in Southern Bluefin Tuna, *Thunnus maccoyii* and in Yellowtail Kingfish, *Seriola lalandi*-functional analysis and isolation of transcript variants. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012, 362(1–2): 211–220

- Nocillado JN, Levavi-Sivan B, Carrick F, *et al.* Temporal expression of G-protein-coupled receptor 54 (GPR54), gonadotropin-releasing hormones (GnRH), and dopamine receptor D2 (drd2) in pubertal female grey mullet, *Mugil cephalus*. *General and Comparative Endocrinology*, 2007, 150(2): 278–287
- Nocillado JN, Zohar Y, Biran J, *et al.* Chronic kisspeptin administration stimulated gonadal development in pre-pubertal male yellowtail kingfish (*Seriola lalandi*; Perciformes) during the breeding and non-breeding season. *General and Comparative Endocrinology*, 2013, 191(9): 168–176
- Ogawa S, Ng KW, Ramadasan PN, *et al.* Habenular Kiss1 neurons modulate the serotonergic system in the brain of zebrafish. *Endocrinology*, 2012, 153(5): 2398–2407
- Ogawa S, Ng KW, Xue X, *et al.* Thyroid hormone upregulates hypothalamic kiss2 Gene in the male Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4: 184
- Ogawa S, Parhar IS. Structural and functional divergence of gonadotropin-inhibitory hormone from jawless fish to mammals. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5 (5): 177
- Ohga H, Fujinaga Y, Selvaraj S, *et al.* Identification, characterization, and expression profiles of two subtypes of kisspeptin receptors in a scombroid fish (Chub mackerel). *General and Comparative Endocrinology*, 2013, 193: 130–140
- Ohga H, Selvaraj S, Adachi H, *et al.* Functional analysis of kisspeptin peptides in adult immature chub mackerel (*Scomber japonicus*) using an intracerebroventricular administration method. *Neuroscience Letters*, 2014, 561: 203–207
- Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, *et al.* Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*, 2001, 411(6837): 613–617
- Onuma TA, Duan C. Duplicated Kiss1 receptor genes in zebrafish: Distinct gene expression patterns, different ligand selectivity, and a novel nuclear isoform with transactivating activity. *FASEB Journal*, 2012, 26(7): 2941–2950
- Parhar I S, Ogawa S, Sakuma Y. Laser-captured single digoxigenin-labeled neurons of gonadotropin-releasing hormone types reveal a novel G protein-coupled receptor (Gpr54) during maturation in cichlid fish. *Endocrinology*, 2004, 145(8): 3613–3618
- Park JW, Jin YH, Oh SY, *et al.* Kisspeptin2 stimulates the HPG axis in immature Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 2016, 202: 31–38
- Pasquier J, Kamech N, Lafont AG, *et al.* Molecular evolution of GPCRs: Kisspeptin/kisspeptin receptors. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2014, 52(3): 101–117
- Pasquier J, Lafont AG, Jeng SR, *et al.* Multiple kisspeptin receptors in early osteichthyans provide new insights into the evolution of this receptor family. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48931
- Pasquier J, Lafont AG, Leprince J, *et al.* First evidence for a direct inhibitory effect of kisspeptins on LH expression in the eel, *Anguilla anguilla*. *General and Comparative Endocrinology*, 2011, 173(1): 216–225
- Paullada-Salmeron JA, Cowan M, Aliaga-Guerrero M, *et al.* Gonadotropin inhibitory hormone down-regulates the brain-Pituitary reproductive axis of male European Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*). *Biology of Reproduction*, 2016, 94(6): 121
- Roa J, Navarro VM, Tena-Sempere M. Kisspeptins in reproductive biology: Consensus knowledge and recent developments. *Biology of Reproduction*, 2011, 85(4): 650–660
- Saha A, Pradhan A, Sengupta S, *et al.* Molecular characterization of two kiss genes and their expression in rohu (*Labeo rohita*) during annual reproductive cycle. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 2016, 191: 135–145
- Selvaraj S, Kitano H, Fujinaga Y, *et al.* Molecular characterization, tissue distribution, and mRNA expression profiles of two Kiss genes in the adult male and female chub mackerel (*Scomber japonicus*) during different gonadal stages. *General and Comparative Endocrinology*, 2010, 169(1): 28–38
- Selvaraj S, Ohga H, Kitano H, *et al.* Peripheral administration of Kiss1 pentadecapeptide induces gonadal development in sexually immature adult scombroid fish. *Zoology Science*, 2013a, 30(6): 446–454
- Selvaraj S, Ohga H, Nyuji M, *et al.* Subcutaneous administration of Kiss1 pentadecapeptide accelerates spermatogenesis in prepubertal male chub mackerel (*Scomber japonicus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2013b, 166(2): 228–236
- Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, *et al.* The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349(17): 1614–1627
- Servili A, Le Page Y, Leprince J, *et al.* Organization of two independent kisspeptin systems derived from evolutionary-ancient kiss genes in the brain of zebrafish. *Endocrinology*, 2011, 152(4): 1527–1540
- Shahi N, Singh AK, Sahoo M, *et al.* Molecular cloning, characterization and expression profile of kisspeptin1 and kisspeptin1 receptor at brain-pituitary-gonad (BPG) axis of golden mahseer, *Tor putitora* (Hamilton, 1822) during gonadal development. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 205: 13–29
- Shahjahan M, Kitahashi T, Ando H. Temperature affects sexual maturation through the control of kisspeptin, kisspeptin receptor, GnRH and GTH subunit gene expression in the grass puffer during the spawning season. *General and Comparative Endocrinology*, 2016, 243: 138–145
- Shahjahan M, Kitahashi T, Ogawa S, *et al.* Temperature differentially regulates the two kisspeptin systems in the brain of zebrafish. *General and Comparative Endocrinology*, 2013,

- 193(4): 79–85
- Shahjahan M, Motohashi E, Doi H, *et al.* Elevation of Kiss2 and its receptor gene expression in the brain and pituitary of grass puffer during the spawning season. *General and Comparative Endocrinology*, 2010, 169(1): 48–57
- Shi Y, Zhang Y, Li S, *et al.* Molecular identification of the Kiss2/Kiss1ra system and its potential function during 17 α -methyltestosterone-induced sex reversal in the orange-spotted grouper, *Epinephelus coioides*. *Biology of Reproduction*, 2010, 83(1): 63–74
- Tang H, Liu Y, Luo D, *et al.* The kiss/kissr systems are dispensable for zebrafish reproduction: Evidence from gene knockout studies. *Endocrinology*, 2015, 156(2): 589–599
- Tena-Sempere M. Roles of kisspeptins in the control of hypothalamic-gonadotropic function: Focus on sexual differentiation and puberty onset. *Endocrine Development*, 2010, 17: 52–62
- Tena-Sempere M, Felip A, Gomez A, *et al.* Comparative insights of the kisspeptin/kisspeptin receptor system: Lessons from non-mammalian vertebrates. *General and Comparative Endocrinology*, 2012, 175(2): 234–243
- Tovar Bohorquez MO, Mechaly AS, Hughes LC, *et al.* Kisspeptin system in pejerrey fish (*Odontesthes bonariensis*). Characterization and gene expression pattern during early developmental stages. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2017, 204: 146–156
- Tsutsui K, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, *et al.* Discovery and evolutionary history of gonadotrophin-inhibitory hormone and kisspeptin: new key neuropeptides controlling reproduction. *Journal of Neuroendocrinology*, 2010, 22(7): 716–727
- Ubuka T, Son YL, Tsutsui K. Molecular, cellular, morphological, physiological and behavioral aspects of gonadotropin-inhibitory hormone. *General and Comparative Endocrinology*, 2016, 227: 27–50
- Um HN, Han JM, Hwang JI, *et al.* Molecular coevolution of kisspeptins and their receptors from fish to mammals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1200(1): 67–74
- van Aerle R, Kille P, Lange A, *et al.* Evidence for the existence of a functional Kiss1/Kiss1 receptor pathway in fish. *Peptides*, 2008, 29(1): 57–64
- Wang B, Liu Q, Liu XZ, *et al.* Molecular characterization of Kiss2 receptor and *in vitro* effects of Kiss2 on reproduction-related gene expression in the hypothalamus of half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*). *General and Comparative Endocrinology*, 2017a, 249, 55–63
- Wang B, Liu Q, Liu XZ, *et al.* Molecular characterization and expression profiles of LPXRFa at the brain-pituitary-gonad axis of half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*) during ovarian maturation. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 216, 59–68
- Wang B, Liu Q, Liu XZ, *et al.* Molecular characterization of *kiss2* and differential regulation of reproduction-related genes by sex steroids in the hypothalamus of half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*). *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2017b, 213, 46–55
- Wang B, Liu XZ, Liu Q, *et al.* Molecular cloning, localization, and expression analysis of *gnrh2* in different tissues of half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*) during ovarian maturation. *Progress in Fishery Sciences*, 2017, 38(1): 63–72 [王滨, 柳学周, 刘权, 等. 半滑舌鳎 (*Cynoglossus semilaevis*) *gnrh2* 基因克隆、组织分布及卵巢成熟过程中表达分析. *渔业科学进展*, 2017, 38(1): 63–72]
- Wang, B, Yang, G, Liu, Q, *et al.* Inhibitory action of tongue sole LPXRFa, the piscine ortholog of gonadotropin-inhibitory hormone, on the signaling pathway induced by tongue sole kisspeptin in COS-7 cells transfected with their cognate receptors. *Peptides*, 2017c, 95, 62–67
- Wang B, Liu XZ, Xu YJ, *et al.* Progress of research on gonadotropin-inhibitory hormone and its receptors in fish. *Journal of Fisheries of China*, 2016, 40(2): 278–287 [王滨, 柳学周, 徐永江, 等. 鱼类促性腺激素抑制激素及其受体的研究进展. *水产学报*, 2016, 40(2): 278–287]
- Wang Q, Qi X, Guo Y, *et al.* Molecular identification of GnIH/GnIHR signal and its reproductive function in protogynous hermaphroditic orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*). *General and Comparative Endocrinology*, 2015, 216: 9–23
- Yang B, Jiang Q, Chan T, *et al.* Goldfish kisspeptin: molecular cloning, tissue distribution of transcript expression, and stimulatory effects on prolactin, growth hormone and luteinizing hormone secretion and gene expression via direct actions at the pituitary level. *General and Comparative Endocrinology*, 2010, 165(1): 60–71
- Yang Y, Gao J, Yuan C, *et al.* Molecular identification of Kiss/GPR54 and function analysis with mRNA expression profiles exposure to 17 α -ethinylestradiol in rare minnow *Gobiocypris rarus*. *Molecular Biology Reports*, 2016, 43(7): 739–749
- Zhao Y, Wayne NL. Effects of kisspeptin1 on electrical activity of an extrahypothalamic population of gonadotropin-releasing hormone neurons in medaka (*Oryzias latipes*). *PLoS One*, 2012, 7(5): e37909
- Zmora N, Stubblefield J, Golan M, *et al.* The medio-basal hypothalamus as a dynamic and plastic reproduction-related kisspeptin-gnrh-pituitary center in fish. *Endocrinology*, 2014, 155(5): 1874–1886
- Zmora N, Stubblefield J, Zulperi Z, *et al.* Differential and gonad stage-dependent roles of kisspeptin1 and kisspeptin2 in reproduction in the modern teleosts, morone species. *Biology of Reproduction*, 2012, 86(6): 177
- Zmora N, Stubblefield JD, Wong TT, *et al.* Kisspeptin

antagonists reveal kisspeptin 1 and kisspeptin 2 differential regulation of reproduction in the teleost, *Morone saxatilis*. *Biology of Reproduction*, 2015, 93(3): 76

Zohar Y, Munoz-Cueto JA, Elizur A, *et al.* Neuroendocrinology of reproduction in teleost fish. *General and Comparative Endocrinology*, 2010, 165(3): 438–455

(编辑 陈严)

Regulatory Mechanisms of Kisspeptin on the Reproductive Axis in Fish

WANG Bin^{1,2}, LIU Xuezhou^{1,2①}, XU Yongjiang^{1,2}, SHI Bao^{1,2}, LIU Quan^{1,3}

(1. Key Laboratory of Sustainable Development of Marine Fisheries, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071; 2 Laboratory for Marine Fisheries and Food Production Processes, Pilot National Laboratory for Marine Science and Technology (Qingdao), Qingdao 266071.; 3 College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306)

Abstract Kisspeptin (Kiss or Kp), a novel physiologically active peptide encoded by the *KISS1/Kiss1* gene, activates its cognate receptor KissR (also known as GPR54) in various target tissues to exert disparate functions, including inhibition of tumor metastasis and control of reproductive function. The *KISS1* gene was originally isolated from human melanoma and breast cancer cells, and kisspeptin was initially called metastin in consideration of its suppressive effects on tumor growth and metastasis. With the exception of the platypus, a mammalian monotreme, which has two forms of kisspeptin genes (*Kiss1* and *Kiss2*), there is only one ligand, *Kiss1*, and its receptor, *Kiss1R* in placental mammals. However, this situation is different and even complex in non-mammalian species. Three *kiss/kissr* genes were described in amphibians, while searches in the chicken genome databases failed to identify these paralogous genes. To date, multiple forms of *kiss/kissr* genes have been identified in many teleosts, including Cypriniformes, Perciformes, Pleuronectiformes, Tetraodontiformes, Beloniformes, Scorpaeniformes, Salmoniformes and Gadiformes. A dual kisspeptin system, *kiss1/kiss1r* and *kiss2/kiss2r*, have been detected in medaka, zebrafish, goldfish, chub mackerel, striped bass, and European sea bass, while only *kiss2/kiss2r* was identified in orange-spotted grouper, grass puffer, *Nile tilapia*, *Atlantic halibut*, *Senegalese sole*, and half-smooth tongue sole. In addition, the physiological relevance and functions of the Kiss/KissR system for the neuroendocrine regulation of reproduction remains to be established in fish. It should be noted that the mechanisms underlying the actions of Kiss on the hypothalamo-pituitary-gonadal (HPG) axis are still far from being fully understood. Given the multiple forms of *kiss* and *kissr* genes obtained in teleosts, the regulation of fish reproduction by the Kiss system is even complex. This review briefly summarized the progress of research on Kiss and its receptors, with special emphasis on the physiological functions of Kiss in fish, the signaling transduction pathways as well as the regulation of *kiss/kissr* gene expression. We hope that this review will contribute to future studies.

Key words Fish; Kisspeptin; kisspeptin receptor; Reproduction; Signal transduction; Regulation of gene expression

① Corresponding author: LIU Xuezhou, E-mail: liuxz@ysfri.ac.cn