

## Alcuni Aspetti Filogenetici dell'Endocrinologia Comparata dei Vertebrati

Alberto Peyrot

To cite this article: Alberto Peyrot (1968) Alcuni Aspetti Filogenetici dell'Endocrinologia Comparata dei Vertebrati, Italian Journal of Zoology, 35:4, 257-289, DOI: [10.1080/11250006809440067](https://doi.org/10.1080/11250006809440067)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/11250006809440067>



Published online: 14 Sep 2009.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 910



View related articles [↗](#)

RELAZIONE

ALCUNI ASPETTI FILOGENETICI DELL'ENDOCRINOLOGIA  
COMPARATA DEI VERTEBRATI

ALBERTO PEYROT

Istituto di Anatomia Comparata dell'Università di Torino

INTRODUZIONE

Molti esempi delle modificazioni a cui le ghiandole endocrine, o gli ormoni da esse prodotti, sono andati incontro nel corso dell'evoluzione dei Vertebrati furono illustrati nel recente passato: basta ricordare la rassegna di BARRINGTON (1962), il vivace volumetto dello stesso autore recante, appunto, il titolo «Hormones and Evolution» (1964), e la memoria di BERN sulla endocrinologia dei Pesci (1967).

La presente relazione non ha, quindi, pretese di novità, ma si propone semplicemente di richiamare l'attenzione di quanti non seguono da vicino i progressi dell'Endocrinologia comparata, sull'apporto che questa giovane branca della biologia può dare anche a problemi di rilevante portata, quali, appunto, quelli connessi con la Evoluzione dei Vertebrati.

Nelle pagine che seguiranno verranno prospettati fatti relativi a tre argomenti, prescelti fra i molti di non minore interesse, vuoi per la loro intrinseca chiarezza vuoi perché di essi abbiamo una più diretta conoscenza.

I tre argomenti riguardano :

1) L'interpretazione della evoluzione morfologica del sistema neurosecernente caudale.

2) L'interpretazione dell'evoluzione morfologica dell'eminenza mediale e del sistema portale ipofisario.

3) L'interpretazione dell'evoluzione molecolare di un gruppo di ormoni (gli ormoni neuroipofisari).

## IL SISTEMA NEUROSECERNENTE CAUDALE

Il sistema neurosecernente caudale, come è noto, è localizzato nella regione caudale del midollo spinale di numerosi Pesci. È stato studiato a fondo solo in tre gruppi sistematici e cioè gli Elasmobranchi (7 specie), i Condrostei (1 specie), e i Teleostei (più di 400 specie esaminate), ma numerosi dati permettono di ritenere che esso esista anche negli Olostei (SPEIDEL, 1922) e nei Dipnoi (BERN e TAKASUGI, 1962). Se, quindi, non è del tutto esatto indicarlo come sistema *proprio dei « Pesci »* in genere, resta comunque il fatto che esso è assai diffusamente presente nei gruppi sistematici fin'ora studiati. La sua presenza nei Ciclostomi (STERBA, 1962; PEYROT, 1964; SCHUMACHER, cit. da STERBA, 1965) è dubbia mentre nei Tetrapodi (SANO, 1954, 1958) non si può ritenere dimostrata (GHOSH, BERN, GHOSH e NISHIOKA, 1962).

Le caratteristiche morfologiche del sistema in alcuni casi mostrano una singolare analogia con quelle del sistema neurosecernente ipotalamo-ipofisario. Infatti nella sua espressione più completa, quale si osserva nei Teleostei più evoluti, esso è formato da un certo numero di neuroni secernenti (cellule di Dahlgren) localizzati in una zona relativamente limitata del midollo spinale, i cui assoni terminano in un organo neuroemale ben organizzato, spesso lobato, la urofisi (uroipofisi).

Nell'ambito dei vari gruppi di Pesci, tuttavia, possono essere riconosciute differenze notevoli di organizzazione riguardanti soprattutto la distribuzione delle cellule di Dahlgren, la presenza o l'assenza dell'organo neuroemale e le sue caratteristiche strutturali. In base a queste differenze numerosi AA. hanno tentativamente tracciato un quadro dell'evoluzione filogenetica del sistema in questione. In considerazione del fatto che esso è presente in gruppi sistematicamente distinti come gli Elasmobranchi, i Condrostei e i Teleostei è verosimile che esso fosse presente nei Vertebrati ancestrali (FRIDBERG e BERN, 1968).

Le caratteristiche morfologiche del sistema neurosecernente caudale nei due gruppi sistematici più studiati a questo riguardo, gli Elasmobranchi e i Teleostei, (cfr. le rassegne recenti di BERN e TAKASUGI, 1962; FRIDBERG, 1963; PEYROT, 1965; ARVY, 1966; FRIDBERG e BERN, 1968) possono essere così schematizzate.

Nella sua espressione più semplice e, presumibilmente, più primitiva (anche se non è del tutto da escludere un fenomeno di regressione secondaria) il sistema è rappresentato in alcuni Elasmobranchi (*Squalus*, *Scyliorhinus*). Le cellule di Dahlgren sono distribuite in un ampio tratto del midollo spinale (ad es. per una estensione corrispondente a 40-60 verte-

bre) ed hanno, talvolta, prolungamenti molto brevi (\*) che non fuoriescono dal midollo spinale. Il prodotto di secrezione, convogliato lungo i prolungamenti, viene riversato a livello di aree meningeo vascolarizzate situate in corrispondenza della superficie ventro-laterale del midollo spinale, aree che si estendono per tutta la regione in cui sono presenti le cellule di Dahlgren. Ma, in parte, il neurosecreto viene anche immesso direttamente nei capillari intramidollari (FRIDBERG, 1963; PEYROT e VELLANO, 1967). Nelle razze (AFZELIUS e FRIDBERG, 1963; FRIDBERG, 1962, 1963; PEYROT e VELLANO, 1967) alle due aree vascolarizzate laterali se ne aggiunge una ventrale, mentre le terminazioni nervose rimangono intramidollari.

Nelle Torpedini le cellule di Dahlgren tendono a distribuirsi in un tratto più limitato del midollo e le loro terminazioni escono, nella maggior parte, dal midollo e penetrano nell'unica area vascolarizzata ventrale, assai sviluppata, che in *Trygon violacea* assume le caratteristiche di un vero e proprio organo neuroemale di limitata estensione. In questa specie le cellule di Dahlgren sono concentrate in un segmento relativamente poco esteso del midollo (fig. 1).

Da quanto siamo venuti esponendo, si deduce che le tendenze evolutive nell'ambito del sistema neurosecernente caudale degli Elasmobranchi consistono :

- a) nella concentrazione delle cellule di Dahlgren in aree progressivamente più ristrette del midollo spinale ;
- b) nella specializzazione delle aree vascolarizzate meningeo che da laterali si fanno ventrali e infine si organizzano in un primitivo organo neuroemale ;
- c) nel progressivo allungamento dei prolungamenti delle cellule neurosecernenti che seguono i capillari delle aree vascolari specializzate nella loro migrazione in posizione ventrale ed extrameningea.

Non è privo di significato che le stesse tappe verosimilmente percorse nella filogenesi degli Elasmobranchi sono riconoscibili durante la ontogenesi del sistema neurosecernente caudale dei Teleostei (Luccio, FRIDBERG, 1962) nei quali detto sistema raggiunge un più alto grado di complicazione morfologica (fig. 1).

Nella sua espressione più completa il sistema neurosecernente caudale dei Teleostei, quale si presenta, per es., nei Ciprinidi (SANO, 1961; PEYROT, 1964b), consta di un gruppo di cellule di Dahlgren, concentrate in un'area terminale del midollo spinale talora estesa fino al *filum terminale*,

---

(\*) I prolungamenti delle cellule di Dahlgren degli Elasmobranchi presentano i caratteri substrutturali propri sia dei dendriti che dei neuriti delle cellule nervose tipiche (AFZELIUS e FRIDBERG, 1963).

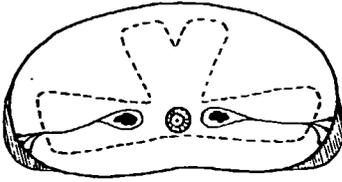
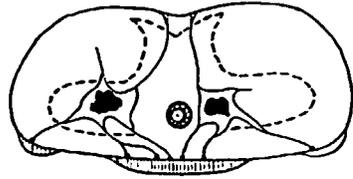
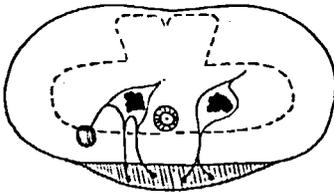
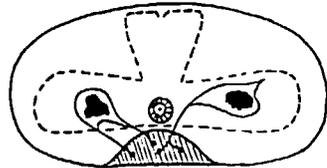
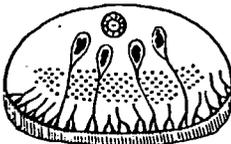
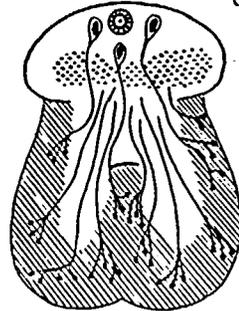
*Squalus acanthias**Raja batris**Torpedo ocellata**Trygon violacea**Esox lucius*  
(Stadiò di 65 mm)*Leuciscus rutilus*  
(adulto)

Fig. 1 — Schema della regione caudale del midollo spinale a livello del sistema neurosecernente in alcune specie di Elasmobranchi (I-IV), a livello della zona in cui si svilupperà l'urofisi in un giovane luccio di 65 mm (V) e a livello della urofisi in *Leuciscus rutilus* (VI). Le cellule di Dahlgren sono indicate dai nuclei neri; i loro processi, che trasportano il neurosecreto sono indicati dalle terminazioni a bulbo. La linea più marcata indica la endomeninge. Il tessuto vascolarizzato col quale i prolungamenti delle cellule neurosecernenti si mettono in rapporto è indicato dalla striatura obliqua. In V e VI la punteggiatura indica i processi delle cellule di Dahlgren sezionati trasversalmente. Lo schema non è in scala. (Da G. FRIDBERG: in Gen. comp. Endocrinol., 2, p. 261, 1962. Per concessione dell'«Academic Press»).

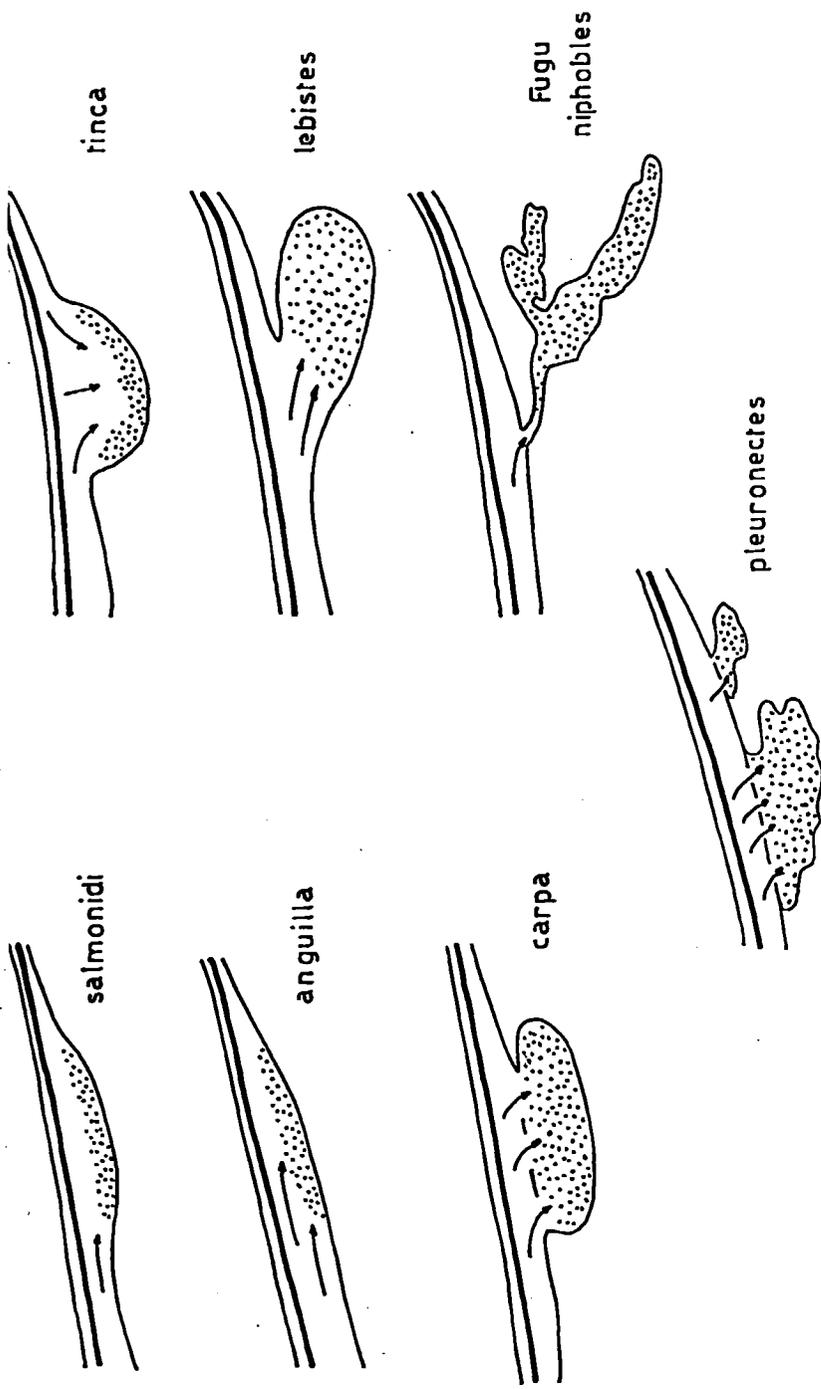


Fig. 2 — Rappresentazione schematica di vari tipi di urofilosi nei Teleostei. *Fugu niphobles* imitato da ENAMI e IMAI, 1950 *Lebistes* e *Pleuronectes* imitati da FRIDBERG e BERN, 1968. Le arce punteggiate rappresentano la regione neuroectodermale della urofilosi, le frecce la direzione dei processi delle cellule di Dahlgren che penetrano in essa.

i cui prolungamenti terminano sui capillari di un organo neuroemiale, l'urofisi, situato sulla faccia ventrale del midollo spinale e ad esso collegata da un più o meno ampio peduncolo.

Le esaurienti ricerche comparative condotte su di un numero elevato di specie indicano che questo tipo di organizzazione è stato raggiunto per gradi, probabilmente a partire da una situazione non dissimile da quella attualmente rappresentata nei Teleostei più primitivi, gli Isospondili, nei quali le cellule secernenti sono alquanto disseminate, e l'urofisi è largamente sessile, tuttavia morfologicamente distinta. Se le diverse situazioni presenti nel sistema neurosecernente caudale dei Teleostei (fig. 2) (e alle quali è stato attribuito il valore di caratteristica tassonomica, McLEAN, 1965) siano l'espressione di una differenziazione progressiva o siano state

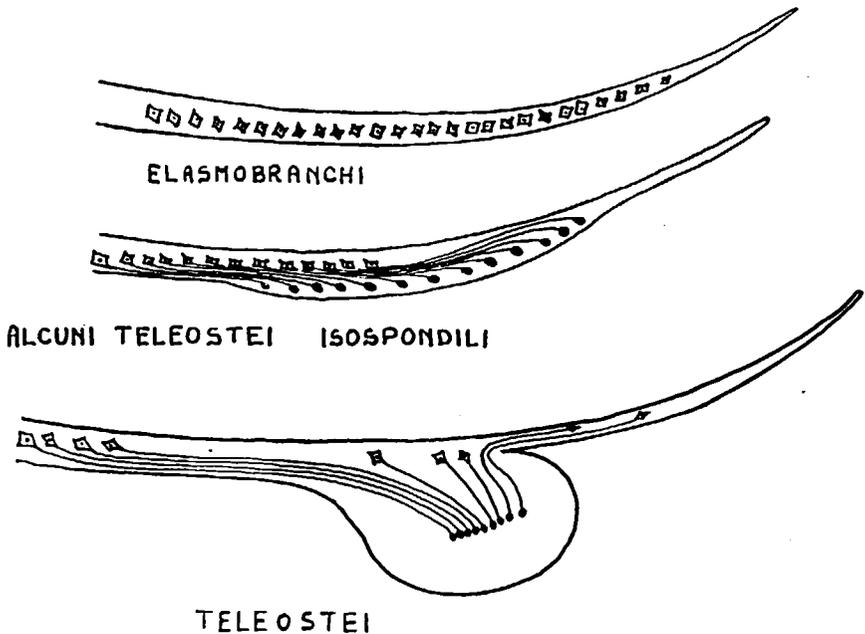


Fig. 3 — Schema delle possibili tappe della evoluzione del sistema neurosecernente caudale nei pesci. È probabile che la situazione che si osserva negli Elasmobranchi rappresenti una condizione primitiva; non si può escludere però che essa possa essere derivata secondariamente da una condizione simile a quella che si osserva negli Isospondili (Elopidi, Salmonidi) per una sopravvenuta incapacità dei neuroni secernenti a sviluppare processi assonici. (Da. H. A. BERN e N. TAKASUGI: in Gen. comp. Endocrinol., 2, p. 107, 1960. Per concessione dell' « Academic Press ». Modificato parzialmente secondo G. FRIDBERG e H. A. BERN, 1968).

raggiunte indipendentemente nel corso di una possibile evoluzione polifiletica del superordine è difficile stabilire sulla scorta delle informazioni disponibili (cfr. FRIDBERG e BERN, 1968); come, d'altra parte, è difficile ricostruire le tappe della derivazione del tipo di organizzazione dei Teleostei da quello degli Elasmobranchi (fig. 3). A questo riguardo, tuttavia, non è privo di interesse ricordare che tanto nei Condrostei (ILAMANA, 1962) quanto negli Olostei (BERN e TAKASUGI, 1962) e nei Dipnoi (BERN e TAKASUGI, 1962; BERN, YAGI e NISHIOKA, 1965) manca una vera urofisi e il sistema neurosecernente caudale è strutturato, nelle linee generali, secondo il modello degli Elasmobranchi.

#### L'EMINENZA MEDIALE E IL SISTEMA PORTALE IPOTALMO-IPOFISARIO

Ben più complessa è la situazione presentata dal sistema neurosecernente ipotalamo-ipofisario. Con ragionevole certezza si ritiene oggi che, nei Tetrapodi, questo sistema funzioni alla stregua di un trasduttore endocrino mediante il quale gli stimoli di diversa natura insorgenti nell'am-

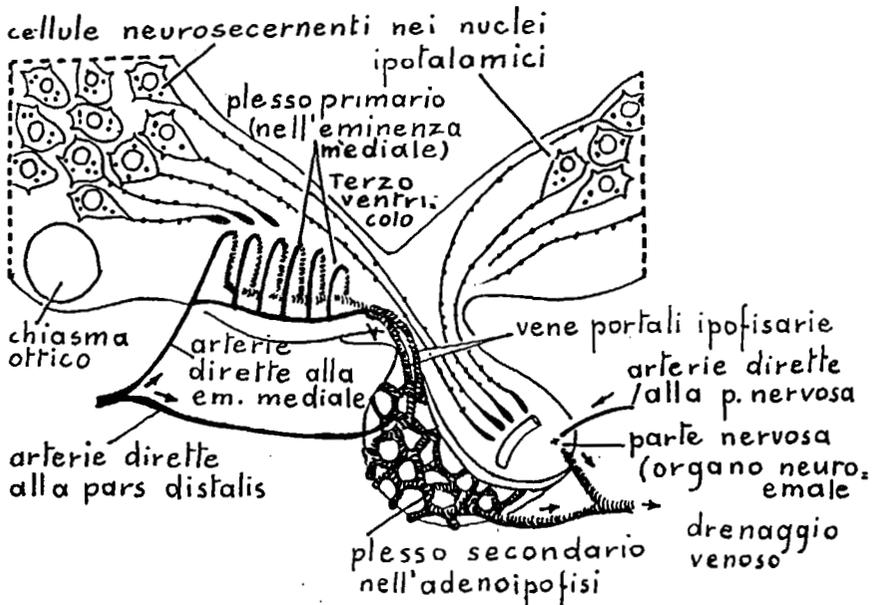


Fig. 4 — Schema dei rapporti nervosi e vascolari fra ipotalamo e ipofisi nei Mammiferi. (Da C. D. TURNER in: *Gen. Endocrinology*, p. 43. W. B. Saunders Co. Ed., 1966).

biente esterno od interno modulano qualitativamente e quantitativamente l'attività dell'adenoipofisi.

Il substrato morfologico del meccanismo riflesso neuroendocrino ipotalamico è rappresentato da neuroni specializzati nei quali lo stimolo nervoso viene trasformato in messaggio chimico, nella fattispecie un neuroormone, il quale viene liberato a livello delle espansioni sinaptoidi sui capillari di organi neuroemali specializzati. Da questo plesso primario di capillari prendono origine un numero limitato di vene portali che si risolvono in un plesso secondario (fig. 4) nel lobo distale dell'adenoipofisi (per una breve rassegna cfr. MAZZI, 1966).

Un sistema siffatto è, come dicevamo, operante in tutti i Tetrapodi, ivi compresi i meno altamente differenziati, gli Anfibi urodela, nei quali, tuttavia, il sistema portale ipofisario è presente anche se di tipo semplificato (cfr. MAZZI e PEYROT, 1957).

Nei Tetrapodi i trasduttori endocrini ipotalamici cadono in due distinte categorie. La prima comprende i neuroni magnocellulari, deputati alla elaborazione degli octapeptidi postipofisari, facilmente riconoscibili giacché in essi il neuroormone si lega, nel granulo di neurosecreto, a una proteina solforata identificabile con opportuni metodi istochimici. I neuroormoni di questo sistema vengono liberati nel lobo nervoso della neuroipofisi ed agiscono su effettori periferici. La seconda categoria comprende neuroni, variamente ubicati nell'ipotalamo e deputati ad elaborare i messaggi chimici che, liberati nei capillari dell'eminenza mediale, agiscono come « releasing » o « inhibiting factors » nei confronti delle cellule preipofisarie specializzate nella produzione delle diverse tropine. Il riconoscimento di questi neuroni, non facilmente identificabili per via istochimica, e la loro discriminazione dai neuroni neurosecernenti postipofisari è talvolta fattibile nelle micrografie elettroniche (cfr. i numerosi articoli contenuti in *Neuroendocrinology*, MARTINI e GANONG (Eds), 1966, per la bibliografia).

Da quanto siamo venuti dicendo appare evidente che il sistema ipotalamo-ipofisario rappresenta un dispositivo di estrema importanza, giacché esso costituisce l'anello mediante il quale si stabilisce il collegamento fra il sistema nervoso centrale e l'adenoipofisi, e tramite il quale il sistema nervoso centrale invia i suoi messaggi all'adenoipofisi. Ora è di grande interesse, da un punto di vista comparativo, tentare di chiarire se i presupposti morfologici del riflesso neuroendocrino costituiscano una « scoperta » dei Tetrapodi o se, invece, essi siano operanti, e in quale misura, anche nei Pesci.

Un esame comparativo dei dati disponibili, anche se limitato, come nel presente caso, all'analisi delle relazioni vascolari tra ipotalamo ed ipo-

fisi, consente di stabilire che il problema delle interrelazioni ipotalamo-ipofisarie ha trovato soluzioni diverse nella filogenesi dei Vertebrati, e di intravedere, nelle linee generali, l'andamento del processo evolutivo. In primo luogo possiamo constatare che il dispositivo anatomico proprio dei Tetrapodi probabilmente era già operante nei Coanoitti (\*), giacché esistono strette assomiglianze morfologiche tra l'adenoipofisi, il sistema ipotalamo-ipofisario e il sistema portale ipofisario dei Dipnoi e quello degli Anfibi urodeli (DAWSON 1940; WINGSTRAND, 1956; KERR e VAN OORDT, 1966).

Per quanto concerne gli Agnati, GORBMAN (1965) a conclusione di un accurato studio delle relazioni vascolari fra la adenoipofisi e la neuroipofisi di un Missinoideo (*Polistotrema stouti*) (GORBMAN et al., 1968) e di due lamprede (*Petromyzon marinus* e *Lampetra planeri*, GORBMAN, 1965) esclude l'esistenza, in ambedue i gruppi sistematici, delle basi anatomiche di un riflesso neuroendocrino ipotalamico (fig. 5). Nella neuroipofisi, ampiamente sacculare, si distingue una regione anteriore o antero-ventrale relativamente sprovvista di terminazioni di assoni neurosecernenti ed una regione posteriore o postero-dorsale (nei Missinoidei) ricca di tali terminazioni. Quest'ultima regione, abbondantemente vascolarizzata, può essere ritenuta omologa della parte nervosa dell'ipofisi dei Vertebrati superiori, mentre la parte anteriore, scarsamente o punto vascolarizzata, non riveste i caratteri propri della eminenza mediale.

La identificazione della eminenza mediale con una regione del pavimento ipotalamico situata subito innanzi alla parte anteriore della neuroipofisi, proposta da OLSSON (1959) in *Mixine glutinosa*, secondo GORBMAN non è accettabile, giacché i capillari che irrorano questa regione, modestamente provvista di terminazioni neurosecernenti in *Polistotrema*, entrano a comporre un sistema portale che si risolve nella regione neuroemale della neuroipofisi corrispondente al lobo posteriore. L'adenoipofisi a nessun livello risulta collegata vascolarmente con la neuroipofisi dalla quale, anzi, è in gran parte separata da un setto connettivale, ove si eccettui la sua parte caudale (omologabile alla parte intermedia). Que-

---

(\*) Stando alle incomplete descrizioni sin'ora disponibili l'ipofisi del celacantino *Latimeria chalumnae* sarebbe organizzata in modo affatto particolare giacché essa rimane in rapporto con la volta buccale tramite un cordone parzialmente ghiandolare ed è spostata alquanto rostralmente tanto da situarsi al di sotto del telencefalo, sopravanzandolo. L'adenoipofisi si comporrebbe di due parti, l'una situata in contatto con le digitazioni della neuroipofisi, l'altra connessa alla prima da un cordone connettivale contenente isolotti di tessuto ghiandolare, ubicata nella regione etmo-sfenoidale del cranio. L'intera ipofisi misurerebbe circa 10 cm. di lunghezza (cfr. MILLOT e ANTONY, 1955, 1959).

st'ultima è intimamente connessa con la parte nervosa con la quale condivide la vascolarizzazione, assicurata da una rete capillare situata al confine fra gli strati di tessuto nervoso ed epiteliale.

Nei Condritti l'adenoiipofisi, caratterizzata dalla presenza di un lobo inferiore o ventrale (provvisto di una vascolarizzazione indipendente: MEURLING, 1967), è molto estesa in senso antero posteriore e può essere suddivisa in tre parti, che alcuni Autori (cfr. WINGSTRAND, 1966), in base a considerazioni comparative, designano, come nei Teleostei, pro- meso- e meta-adenoiipofisi. MELLINGER (1963), non ritenendo valida la omolo-

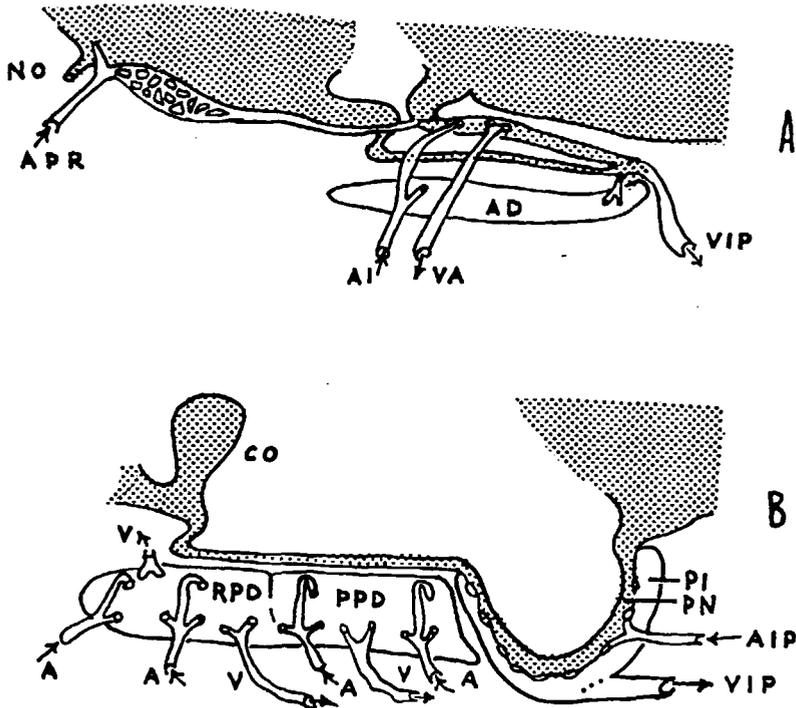


Fig. 5 — Schema della vascolarizzazione dell'ipofisi nei Missinoidei (A) e nei Petromizonti (B). L'area punteggiata corrisponde all'encefalo e alla neuroipofisi. A, piccole arterie (rami della carotide interna); AD, adenoipofisi; AI, arteria ipofisaria; AIP, arteria ipofisaria posteriore; APR, arteria preipofisaria; CO, chiasma ottico; NO, nervo ottico; PI, pars intermedia; PN, pars nervosa; PPD, proximal pars distalis; RPD, rostral pars distalis; V, piccole vene ipofisarie; VA, vena ipofisaria anteriore; VIP, vena ipofisaria posteriore. (Da A. GORSMAN, in: *Arch. anat. microscop. et morphol. expér.*, 54, p. 167, 1965).

gazione delle parti, preferisce distinguere un lobo anteriore, suddiviso in testa e coda (= pro- e meso-adenopofisi) e un lobo neurointermedio (= meta-adenopofisi) (fig. 6).

Dai diverticoli dorsale e laterale del sacco infundibolare si differenzia un tipico sacco vascoloso, rispetto al quale la neuroipofisi, che prende origine dalla parete ventrale del sacco, si trova situata ventralmente o caudalmente. Nella neuroipofisi si distinguono un lobo nervoso, caudale, in relazione topografica più o meno stretta con la meta-adenopofisi, e, secondo le recenti valutazioni (MELLINGER, 1960; MEURLING, 1960), una eminenza mediale.

Il rapporto che intercede fra neuroipofisi e parte intermedia varia notevolmente nell'ambito dei Condritti, giacché in alcuni squaliformi (*Squalus acanthias*, *Eteropterus*, *Squatina squatina*) la parte nervosa rimane separata dal lobo intermedio anche da una lamina connettivale, mentre in tutti gli altri Selaci vi è una compenetrazione più o meno accentuata di digitazioni del lobo nervoso, in vario grado provviste di fibre neurosecretorie del fascio ipotalamo-ipofisario, nel sottostante lobo intermedio.

La situazione degli Squaliformi viene considerata primitiva (MEURLING, 1962; JØRGENSEN e LARSEN, 1967) e da essa possono essere derivate le complicazioni note, secondo le modalità suggerite da MEURLING (1962)

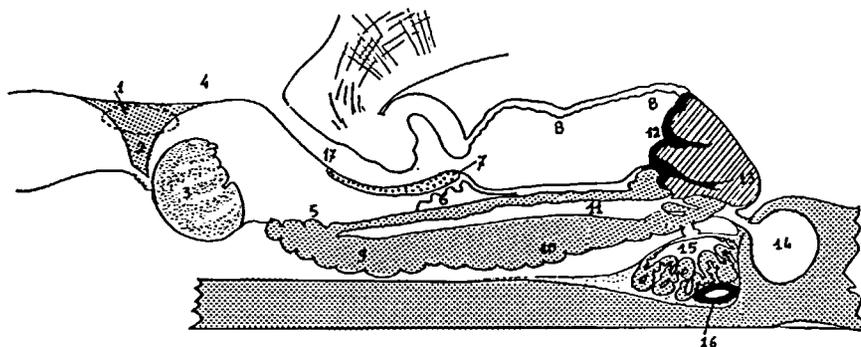


Fig. 6 — Sezione mediana semischematicca attraverso la regione ipotalamo ipofisaria in *Scylliorhinus caniculus*. 1, nucleo preottico; 2, recesso preottico; 3, chiasma ottico; 4, terzo ventricolo; 5, eminenza mediale anteriore; 6, eminenza mediale posteriore; 7, nucleo del tuber; 8, sacco vascoloso; 9, testa del lobo anteriore; 10, coda del lobo anteriore; 11, cavità del lobo anteriore; 12, pars nervosa; 13, pars intermedia; 14, vena ipofisaria; 15, lobo ventrale; 16, ramo della carotide; 17, infundibolo. (Da J. MELLINGER: Thèse de Doctorat, p. 79, 1963, semplificato).

(fig. 7). Giova, tuttavia, sottolineare che non vi sono strette relazioni fra tipo di organizzazione del lobo neurointermedio e posizione sistematica delle specie (MELLINGER, 1966).

Come abbiamo già detto, dalla parte craniale del sacco infundibolare si differenzia la eminenza mediale, nella quale terminano scarse fibre del fascio ipotalamo ipofisario, che si viene a trovare in contatto con la parte dorsale della testa del lobo anteriore (lamina tuberale secondo MEL-

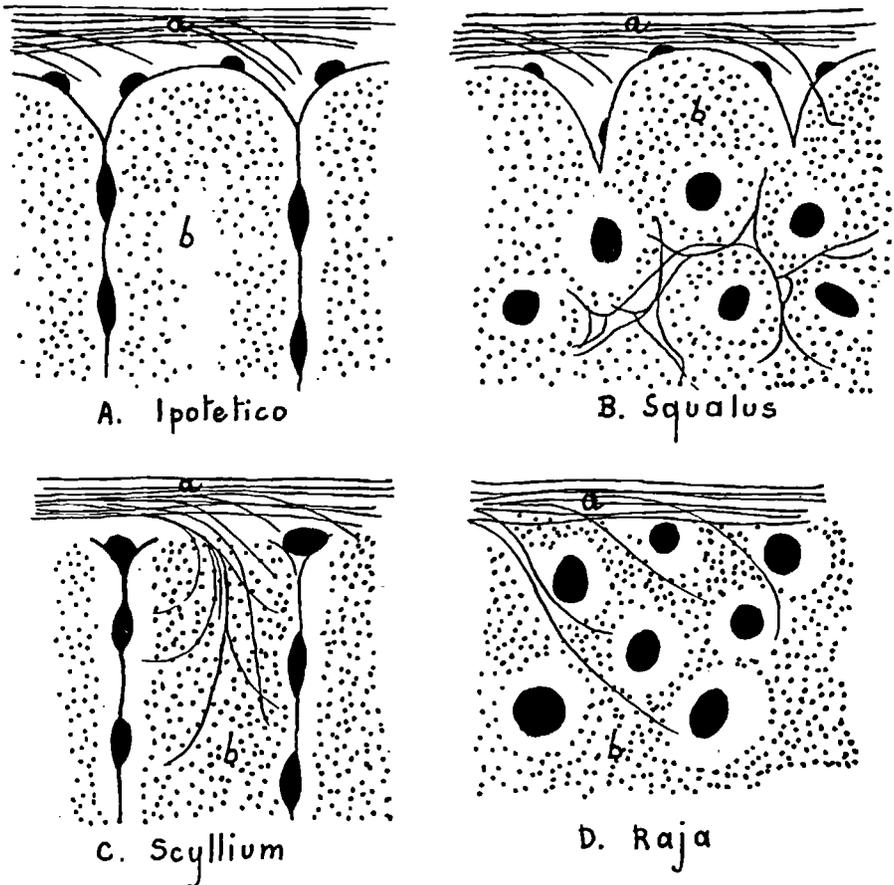


Fig. 7 — Schema dei rapporti fra lobo nervoso e lobo intermedio nei Selaci. A. rappresenta uno stadio comune, ipotetico, nell'evoluzione di tali rapporti; linee marcate = membrane connettivali e strato ependimale che delimita il ventricolo; linee sottili = nervi; in B esse rappresentano anche le fibre reticolari all'interno del lobo intermedio. (Da P. MEURLING, in : Z. Zellforsch., 58, p. 66, 1962).

LINGER, 1963). In base ai rapporti vascolari, nella eminenza mediale dei Selaci si possono distinguere due regioni: l'una, anteriore, abbracciata ventralmente da un sistema vascolare scarsamente differenziato i cui capillari trapassano nella testa del lobo anteriore; l'altra, posteriore, alla cui superficie si trovano due plessi glomerulari primari (figg. 8 e 9). Questi si raccolgono in vasi portali ipofisari i quali, a loro volta, si risolvono nel plesso capillare secondario della coda del lobo anteriore. In *Scylliorhinus* e in qualche altra specie di Selaci un secondo sistema portale alimenta il lobo intermedio attraverso le vene afferenti laterali e i vasi del sacco vascoloso. Secondo JØRGENSEN e LARSEN (1967) questo sistema troverebbe riscontro nel sistema portale tra encefalo ed ipofisi, descritto da CRUZ (1956, 1959) negli Anfibi anuri. Comunque il sangue che circola nel lobo

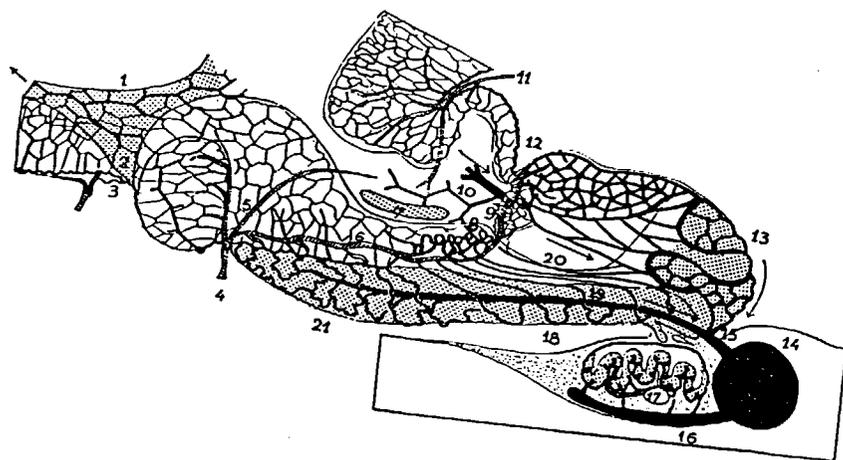


Fig. 8 — Rappresentazione schematica della vascolarizzazione della regione ipotalamo-ipofisaria in *Scylliorhinus caniculus*. 1, regione preottica; 2, recesso preottico; 3, plesso superficiale; 4, arteria ipotalamica inferiore; 5, arteria dei lobi ipotalamici inferiori; 6, eminenza mediale anteriore; 7, orifizio verso i lobi inferiori; 8, plesso primario dell'eminenza mediale posteriore; 9, zona reticulata del plesso perineurale; 10, vene laterali afferenti del lobo neuro-intermedio; 11, arteria ipotalamica superiore; 12, sacco vascoloso e il suo plesso primario; 13, plesso secondario del lobo neuro-intermedio; 14, vena ipofisaria; 15, vena del legamento ipofisario; 16, vene del lobo ventrale; 17, arteriole del lobo ventrale; provenienti dalle arterie cerebrali; 18, plesso secondario della coda del lobo anteriore; 19, vena centrale del loro anteriore; 20, vasi portali; 21, plesso capillare della testa del lobo anteriore. (Da J. MELLINGER: Thèse de Doctorat, p. 112, 1963).

neurointermedio non raggiunge che in piccola parte il lobo distale (MEURLING, 1967).

Riassumendo, le caratteristiche più importanti del complesso ipotalamo ipofisario dei Condritti, tanto degli Elasmobranchi ai quali abbiamo fatto finora esplicito cenno, quanto degli Olocefali (SATHYANESAN, 1965; JASINSKI e GORBMAN, 1966) consistono: nella circostanza che la penetrazione di tessuto nervoso è circoscritta soltanto alla parte caudale dell'ipofisi; nella presenza di un sistema portale che collega un distretto specializzato della neuroipofisi, ricco di terminazioni neurosecretorie e pertanto omologabile alla eminenza mediale, e la parte distale, a sua volta suddivisibile in coda e testa. Ora, una siffatta organizzazione del complesso ipotalamo ipofisario si trova conservata, nelle linee generali, nei Condrostei (POLEŇOV, 1966; SATHYANESAN e CHAVIN, 1967) e negli Olostei (SATHYANESAN e CHAVIN, 1967; KERR, 1968) mentre si riporta a uno schema diverso il complesso ipotalamo- ipofisario dei Polipteriformi e dei Teleostei.

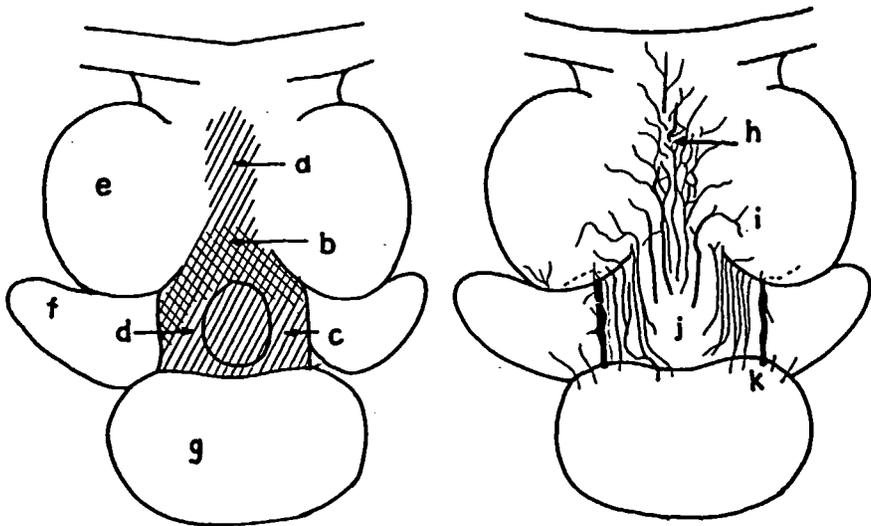


Fig. 9 — Schema della regione ipotalamo ipofisaria di *Raja* vista ventralmente. Sono indicati: l'estensione delle eminenze mediali, i loro rapporti con le altre aree della regione e la posizione del sistema portale a, eminenza mediale anteriore; b, eminenza mediale posteriore; c, peduncolo ipofisario; d, area d'inserzione della pars medialis; e, lobo inferiore; f, lobo laterale del sacco vascolare; g, pars neuro-intermedia; h, vasi collettori diretti verso la pars medialis; j, area ove i vasi penetrano nella pars medialis; k, vasi portali che penetrano nella pars neurointermerdia. (Da P. MEURLING, in: *Sarsia*, 23, p. 83, 1967).

Nei Polipterini il sistema ipotalamo-*ipofisario* è contraddistinto da alcuni caratteri peculiari (GERARD e CORDIER, 1936; WINGSTRAND, 1966; KERR, 1968) e cioè: 1) persistenza del condotto *ipofisario* che si dilata in corrispondenza della sua terminazione nel lobo distale, inviando brevi diverticoli nel tessuto ghiandolare. Il condotto *ipofisario* rimane presente a sviluppo ultimato, soltanto nei Chimeridi (FUJITA, 1963) e negli stadi di sviluppo precoce di alcuni Teleostei primitivi (aringa: BUCHMANN, 1940; *Chanos*: TAMPI, 1953; *Elops*: OLSSON, 1958); 2) nel lobo neurointermedio (la parte più voluminosa della ghiandola) la commistione delle componenti nervosa e ghiandolare è molto intima e complessa. Infatti dal pavimento infundibolare si distaccano numerose saccocce le cui estremità cicche si prolungano in un processo solido al cui centro si trovano cellule ependimali circondate da una guaina di tessuto nervoso ricco di granuli di neurosecreto. Il tessuto ghiandolare è fortemente suddiviso sia da questi processi neurali sia da un ricco plesso di capillari; 3) il lobo distale può essere suddiviso, in base alla distribuzione preferenziale dei tipi cellulari, in due porzioni fra di loro non chiaramente delimitate: una più omogenea, dorsale, ed una, ventrale in rapporto con il condotto *ipofisario*. Secondo KERR (1968) la porzione dorsale potrebbe corrispondere alla meso-*adenoipofisi* dei Teleostei, quella ventrale alla pro-*adenoipofisi*; 4) il fascio preottico-*ipofisario* si suddivide in un fascio principale, che si distribuisce al lobo neurointermedio, e in un fascio sussidiario che prende rapporto con un plesso di vasi sanguigni sulla superficie ventrale dell'encefalo, situato alquanto innanzi rispetto all'*ipofisi*. Alcuni rami del plesso si dirigono ventralmente e caudalmente, attraversano il cuscinetto connettivale che involge l'*ipofisi* e si distribuiscono prevalentemente al lobo distale.

Prescindendo da ogni particolare ricordiamo che nell'*ipofisi* tipica dei Teleostei, l'*adenoipofisi* è suddivisibile in tre parti: pro-, meso- e meta-*adenoipofisi*; la neuro*ipofisi* si ramifica in tutt'e tre le parti dell'*adenoipofisi*, inviando processi più numerosi nella meta-*adenoipofisi*. La omologazione della componente della neuro*ipofisi* dei Teleostei con il lobo nervoso e la eminenza mediale dei Tetrapodi è ancora controversa. Infatti in base a considerazioni embriologiche e morfologiche, il lobo nervoso degli Amnioti sembrerebbe doversi omologare al sacco vascoloso dei Teleostei (TILNEY, 1915, 1938; WINGSTRAND, 1951, 1956, 1959; VAN DE KAMER e SCHUURMANS, 1953). Tuttavia prevale oggi la valutazione derivata da considerazioni d'ordine funzionale, secondo cui nella neuro*ipofisi* dei Teleostei si potrebbe identificare il lobo nervoso con la regione molto ricca di terminazioni neurosecretorie e che si trova in rapporto con la meta *adenoipofisi*, mentre la parte in rapporto con la meso- e la pro-*adenoipofisi* (DAMMERMAN, 1910;

GREEN, 1951; DIEPEN, 1954; SCHARRER, 1954) potrebbe omologarsi con la eminenzia mediana. Questa concezione, « la sola che permette di spiegare le particolarità anatomiche del complesso ipofisario dei pesci » (FOLLENUS, 1965), è sottoscritta anche da WINGSTRAND (1966) il quale suppone che, nella regione del sacco infundibolare, abbia avuto luogo « a shift of functions ».

Lo studio particolareggiato delle connessioni vascolari fra la neuroipofisi e la adenoipofisi nei Teleostei ha consentito di accertare, nelle linee generali, la presenza di due circuiti vascolari fra di loro direttamente interconnessi. Il circuito primario, emanante dalle arterie ipofisarie, è costituito da un reticolo superficiale di capillari accolto al margine della lamina interposta fra neuro- e adeno-ipofisi. Da esso si distaccano numerosi capillari radiali (nei Ciprinidi in parte confluenti in una vena profonda) che si distribuiscono ai diversi lobi dell'adenoipofisi (fig. 10) (anche per i riferimenti bibliografici cfr. FOLLENUS, 1965; JØRGENSEN e LARSEN, 1967; WINGSTRAND, 1966).

Il problema delle relazioni filogenetiche fra i tipi di organizzazione del sistema ipotalamo-ipofisario testé schematizzati nei Pesci è stato di recente discusso da WINGSTRAND (1966), JØRGENSEN e LARSEN (1967) e KERR (1968). Per la sua semplicità e per il suo contenuto ci sembra rive-

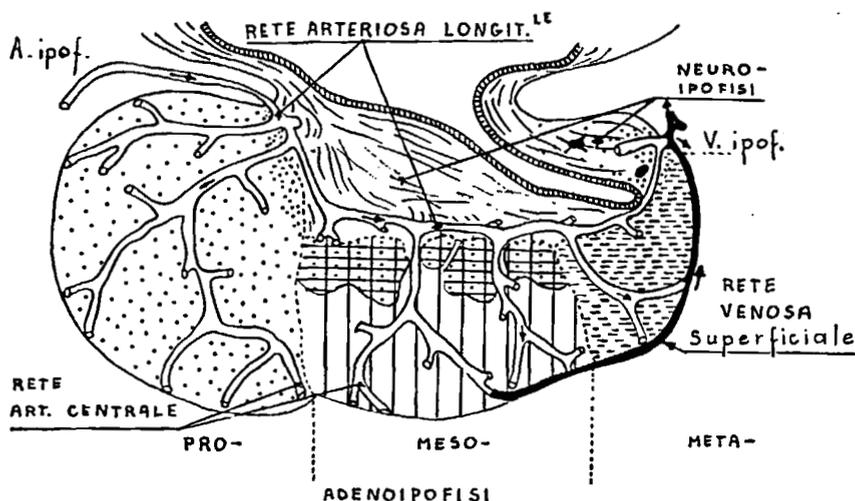


Fig. 10 — Schema della disposizione della rete vascolare intraintraipofisaria nei diversi lobi ghiandolari. Ricostruzione da una serie di sezioni parasagittali. (Da E. FOLLENUS, in: *Annales des Sc. Naturelles (Zoologie)*, 7, p. 76, 1965). (Da T. KERR, in: *J. Morph.*, 124, p. 85, Tav. 4, 1968).

stire un particolare interesse lo schema interpretativo di KERR in parte derivato da precedenti osservazioni di DIEPEN (1953-54; 1962) e illustrato nella fig. 11.

Partendo dall'assunto che dal dispositivo vascolare presente negli attuali Elasmobranchi siano derivati quelli operanti negli Osteitti e nei Tetrapodi, KERR suppone la comparsa, nel corso dell'evoluzione, di uno stadio teorico, nel quale il plesso vascolare sarebbe rimasto imprigionato al confine fra adenoipofisi e neuroipofisi in seguito alla fusione della parte dorsale dell'adenoipofisi con il pavimento infundibolare. Successivamente

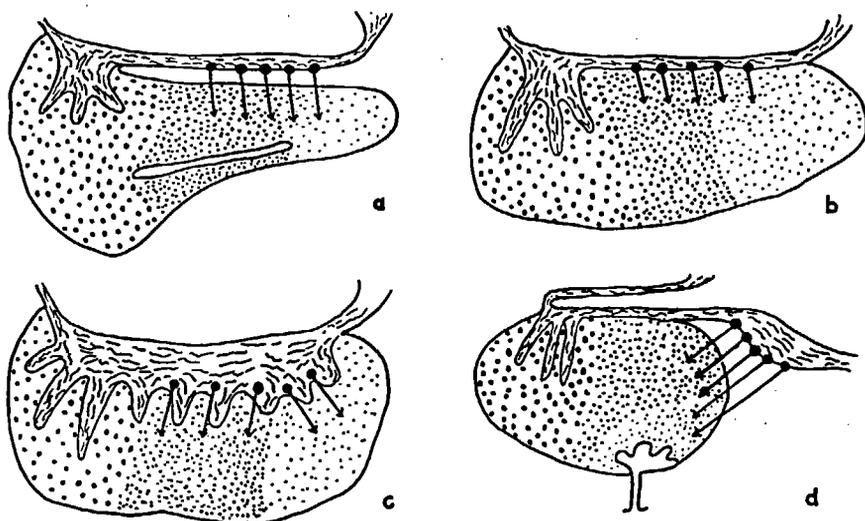


Fig. 11 — Schema illustrante l'ipotesi di KERR circa l'evoluzione dell'ipofisi nei pesci. a) Elasmobranchi, olocefali, *Acipenser* e, forse, olostei. Il lobo distale è separato dall'encefalo da tessuto connettivo che i vasi portalì attraversano portandosi dal plesso vascolare dell'eminenza mediale entro il tessuto ghiandolare. b) Stadio teorico in cui la superficie dorsale del lobo distale si è fusa col pavimento diencefalico ma non vi è ancora penetrazione di tessuto nervoso nel lobo distale. c) Situazione dei Teleostei nei quali il pavimento diencefalico si è ispessito ed in via processi nelle diverse parti del lobo distale. I vasi del plesso vascolare rimangono ancora all'interfaccia fra il tessuto nervoso e quello ghiandolare. d) *Polypterus*: L'ipofisi si è spostata all'indietro e la parte anteriore del lobo distale ha subito una rotazione in direzione ventrale. La ghiandola si è così separata dalla regione dell'eminenza mediale e i vasi portalì si sono allungati. Vasi portalì dell'eminenza mediale in nero, con frecce indicanti la direzione del flusso sanguigno; tessuto nervoso indicato dal tratteggio e linee irregolari; regioni dell'adenoipofisi punteggiate in modo diverso. Estremità craniale a destra.

avrebbe avuto luogo una limitata penetrazione di tessuto nervoso nelle due suddivisioni anteriori (pro- e meso-adenopofisi o regione rostrale e prossimale della parte distale), come si constata nella ghiandola dei Teleostei tipici.

Tuttavia anche in questa fase evolutiva il plesso vascolare mantiene la sua posizione originale nella interfaccia tra il tessuto nervoso e quello ghiandolare. La disposizione tipica dei Polipterini — che richiama quella propria degli Anfibi e dei Dipnoi — secondo KERR potrebbe dipendere da una rotazione in senso ventrale della parte craniale dell'adenopofisi, per cui l'intera ghiandola sarebbe scivolata caudalmente rispetto all'encefalo e al plesso vascolare. In conseguenza di ciò i vasi che collegano il plesso della eminenza mediale si sarebbero resi superficiali, distribuendosi alla parte distale dopo aver attraversato il cuscinetto di tessuto connettivale che l'involge.

Una valutazione complessiva dei dati anatomici disponibili brevemente riassunti permette di concludere che la differenziazione, nell'ambito della neuroipofisi, della eminenza mediale e di un sistema portale ipofisario più o meno perfezionato si è verificata precocemente nel corso della evoluzione dei Vertebrati, probabilmente nella transizione fra Agnati e Gnastostomi. Nei primi, infatti, non sembrano esistere le basi anatomiche di un riflesso neuroendocrino. Siffatto riflesso è probabilmente limitato alla regolazione del pigmento, in considerazione delle intime relazioni fra la parte intermedia e la parte nervosa, che condividono anche la vascolarizzazione. Come rileva GORBMAN (1965), nei Missinoidei, che vivono in un ambiente nel quale le proprietà fisiche sono costanti, non sembrerebbe essenziale un meccanismo che coordinasse i fenomeni ciclici dell'ambiente con quelli endocrini, e perciò non sembrerebbe essere necessario un legame vascolare fra sistema nervoso centrale e adenopofisi. Nei Petromizontidi un siffatto meccanismo sembrerebbe essere importante per la regolazione dei fenomeni stagionali, come la maturazione delle gonadi, le migrazioni, la costruzione del nido, ecc. Tuttavia — anche se sono state addotte prove di variazioni a carico del sistema neurosecretorio di larve di *Entosphenus* in rapporto alla durata della illuminazione (OTZAN e GORBMAN, 1960) — in base ai dati disponibili sembrerebbe lecito concludere che, anche nei Petromizontidi, la parte distale dell'adenopofisi funzioni in condizioni di apparente isolamento della neuroipofisi. Secondo GORBMAN i Ciclostomi potrebbero rappresentare « uno stadio della evoluzione nel quale una parte soltanto dell'adenopofisi (la meta-adenopofisi = lobo intermedio), ma non l'altra, si è venuta a trovare sotto l'influenza del sistema nervoso centrale ».

Nel successivo stadio del processo evolutivo, quello rappresentato dai Condritti, il dispositivo anatomico del riflesso neuroendocrino appare già ben differenziato, giacché tanto la eminenzza mediale quanto il sistema portale ipofisario sono morfologicamente differenziati. In conseguenza non sembra ulteriormente difendibile il punto di vista prospettato da GREEN nel 1951 e successivamente sostenuto da WINGSTRAND (1959) e JØRGENSEN e LARSEN (1960), secondo il quale la eminenzza mediale si sarebbe differenziata dalla neuroipofisi, primitivamente indivisa, soltanto nei Tetrapodi, in relazione con l'adattamento alla vita terrestre. Ed anche l'opinione di GREEN (1951) che il sistema portale ipofisario derivi da un semplice plesso interposto fra l'encefalo e l'adenopofisi è stato di recente posta in discussione da MEURLING (1967) al quale si deve un'interessante ipotesi sull'evoluzione del sistema portale ipofisario e dell'eminenzza mediale. Secondo il MEURLING, dunque, il sistema portale potrebbe rappresentare una porzione specializzata ventrale di un primitivo sistema di vasi che decorrono lungo l'ipotalamo e l'adenopofisi, e che vengono drenati nelle vene interorbitali (fig. 12). Questo sistema verrebbe impiegato per il trasporto dei neuroormoni al lobo anteriore, mentre il dispositivo vascolare che serve il lobo intermedio avrebbe conservato i caratteri di primitività. L'eminenzza mediale, secondo MEURLING, potrebbe essere derivata non già da una specializzazione funzionale nell'ambito della neuroipofisi,

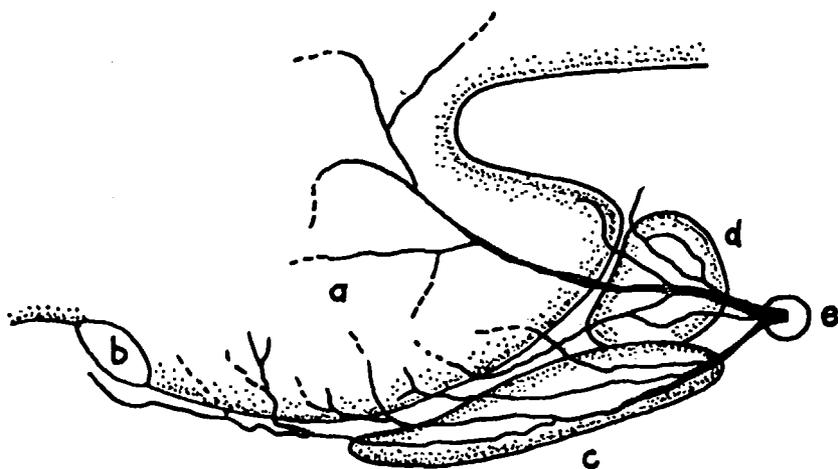


Fig. 12 — Schema (semplificato da osservazioni su varie specie) della circolazione venosa nella regione ipofisaria degli Elasmobranchi. Le linee tratteggiate indicano i vasi intracraniali. a, ipotalamo; b, chiasma; c, lobo anteriore; d, lobo intermedio; e, vena interorbitale. (Da P. MEURLING, in: Sarsia, 28, p. 97, 1967).

primitivamente indivisa, bensì da un'area indifferenziata del pavimento ipotalamico situata innanzi al lobo neurale. Sulla parete dei capillari di questa area si sarebbero progressivamente venute concentrando le terminazioni nervose dei trasduttori ipotalamici (che controllano l'adenipofisi) i quali, in una condizione primitiva, sarebbero stati provvisti di corti neuriti terminanti sulla parete dei circostanti capillari del circolo generale. Dalle sovraesposte considerazioni MEURLING trae la conclusione che il sistema portale ipofisario riveste un carattere più primitivo di quanto fosse in precedenza supposto; esso potrebbe essersi evoluto come una specializzazione del sistema generale di drenaggio della regione ventrale dell'ipotalamo.

#### GLI ORMONI NEUROIPOFISARI

La prima dimostrazione di un'azione farmacologica esercitata dagli ormoni neuroipofisari è da attribuirsi a OLIVER e SCHAFER (1965) i quali riconobbero che gli estratti del lobo posteriore dell'ipofisi dei Mammiferi esercitavano una azione vasopressoria (ipertensiva). Successivamente vennero poste in evidenza anche l'azione antidiuretica, ossitocica e galattogena esercitata dai medesimi estratti. Numerose ricerche furono quindi dirette ad accertare se le proprietà fisiologiche degli estratti del lobo posteriore dell'ipofisi dei Mammiferi fossero dovute ad un solo o a diversi ormoni, e se questi principi attivi fossero presenti anche nell'ipofisi dei rappresentanti delle altre classi di Vertebrati.

Il primo problema fu avviato a soluzione dalle ricerche di DUDLEY (1923) e di KAMM *et al.* (1923) i quali dimostrarono che dagli estratti di lobo posteriore di ipofisi di Mammiferi si possono separare due frazioni attive; solo più tardi, tuttavia, DU VIGNEAUD *et al.* (1953), TUPPY e MICHL (1953), ACHER e CHAUVET (1953, 1954) accertarono che questa attività è dovuta a due octapeptidi ciclici: la vasopressina, dotata di attività antidiuretica e l'ossitocina, dotata di attività ossitocica e galattogena. L'azione vasopressoria del primo ormone è da considerarsi più farmacologica che fisiologica (ACHER, 1966), ma il termine vasopressina rimane perché ormai entrato nell'uso.

Nel frattempo si accertò (HERRING, 1913, 1915; HOGGEN e DE BEER, 1925) che gli estratti di lobo nervoso dell'ipofisi dei Vertebrati non Mammiferi, erano in grado di produrre effetti farmacologici simili a quelli degli estratti di ghiandola ottenuti dai Mammiferi.

L'affermarsi del concetto di neurosecrezione introdotto da BARGMAN e SCHARRER (1951) e l'accertata presenza di attività ossitocica e vasopres-

sica negli estratti di ipotalamo (cfr. per la bibliografia LEDERIS, 1962) permisero, inoltre, di localizzare il sito di formazione dei principi attivi neuroipofisari a livello dei nuclei neuroscernenti ipotalamici.

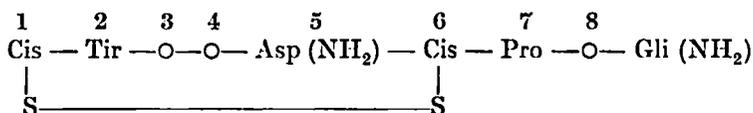
Allo stato attuale delle nostre conoscenze nelle diverse classi dei Vertebrati sono stati isolati e identificati nella loro composizione chimica sette ormoni neuroipofisari dei quali è anche stata saggiata l'azione farmacologica (fig. 13).

Tutti gli ormoni fin'ora studiati sono octapeptidi caratterizzati da una struttura comune; questa è rappresentata da una catena di nove re-

posizione									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	N.
Cis - Tir - Ile - GluNH <sub>2</sub> - AspNH <sub>2</sub> - Cis - Pro - Leu - - - GliNH <sub>2</sub>									1
-----									
oxitocina									
Cis - Tir - Fen - GluNH <sub>2</sub> - AspNH <sub>2</sub> - Cis - Pro - Arg - - - GliNH <sub>2</sub>									2
-----									
arginina vasopressina									
Cis - Tir - Fen - GluNH <sub>2</sub> - AspNH <sub>2</sub> - Cis - Pro - Lis - - - GliNH <sub>2</sub>									3
-----									
lisina vasopressina									
Cis - Tir - Ile - GluNH <sub>2</sub> - AspNH <sub>2</sub> - Cis - Pro - Arg - - - GliNH <sub>2</sub>									4
-----									
vasotocina = 8 Arg oxitocina									
Cis - Tir - Ile - Ser - - - AspNH <sub>2</sub> - Cis - Pro - Ile - - - GliNH <sub>2</sub>									5
-----									
isotocina = ittiotocina = 4-Ser, 8 Ile oxitocina									
Cis - Tir - Ile - GluNH <sub>2</sub> - AspNH <sub>2</sub> - Cis - Pro - Ile - - - GliNH <sub>2</sub>									6
-----									
mesotocina = 8 Ile oxitocina									
Cis - Tir - Ile - Ser - - - AspNH <sub>2</sub> - Cis - Pro - GluNH <sub>2</sub> - GliNH <sub>2</sub>									7
-----									
glumitocina = 4 Ser, 8 GluNH <sub>2</sub> oxitocina									

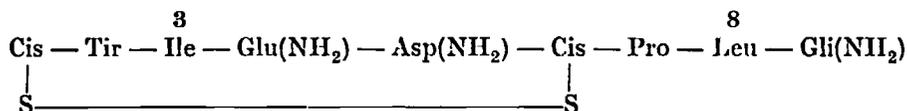
Fig. 13 — Composizione e sequenza degli aminoacidi nei sette ormoni neuroipofisari fin'ora identificati chimicamente.

sidui aminoacidi con un ponte -S-S- che unisce i residui in posizione 1 e 6. A questa catena si può attribuire una struttura del tipo :

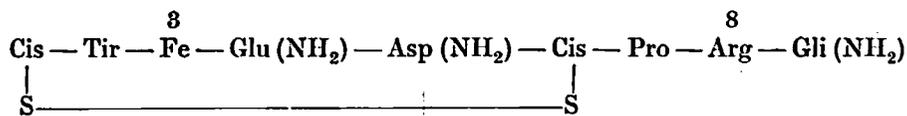


Le differenze nelle caratteristiche chimiche degli ormoni neuroipofisari oggi noti nei rappresentanti delle diverse classi dei Vertebrati sono dovute esclusivamente a differenze negli aminoacidi in posizione 3, 4 e 8.

Gli ormoni neuroipofisari per primi isolati nei Mammiferi furono l'ossitocina



e la vasopressina (8 Arg — Vasopressina)



i quali differiscono fra loro solamente perchè l'ossitocina possiede in posizione 3 la isoleucina invece della fenilalanina e in posizione 8 la leucina invece della arginina.

#### *Distribuzione degli octapeptidi neuroipofisari*

Le ricerche comparative, estese a specie rappresentative di tutte le classi, sembrerebbero dimostrare che, con l'eccezione dei Ciclostomi, i Vertebrati possiedono almeno due (più di due nei Condritti) principi attivi neuroipofisari: uno ad azione vasopressoria-antidiuretica, l'altro (o gli altri nei Condritti) ad azione ossitocina-simile. L'azione vasopressoria e antidiuretica sarebbe legata, se si accettano le conclusioni di SAWYER (1964, 1965a), alla presenza, nella molecola, di un aminoacido basico in posizione 8.

Alla luce delle attuali conoscenze si può delineare il seguente quadro della distribuzione degli ormoni neuroipofisari nei Vertebrati:

1) Nei Ciclostomi sembrerebbe accertata la presenza di un solo prin-

cipio attivo neuroipofisario (SAWYER, MUNSICK e VAN DYKE, 1961a; SAWYER, 1965b; FOLLET e HELLER, 1964a) le cui caratteristiche corrispondono a quelle della vasotocina o arginina-vasotocina (8 arginina-ossitocina) che presenta il ciclo della ossitocina e la catena terminale della vasopressina con un residuo di arginina in posizione 8. La vasotocina possiede una netta attività antidiuretica (SAWYER, 1960) ed anche attività ossitocica.

2) Fra i Condritti, negli Elasmobranchi la presenza di vasotocina, inizialmente negata (SAWYER, 1965a,b), è stata successivamente riscontrata (ACHER, CHAUVET e CHAUVET, 1967). Secondo SAWYER (1967) nella neuroipofisi degli Elasmobranchi sarebbero inoltre presenti almeno tre principi attivi ossitocina-simili, uno dei quali identificato e caratterizzato chimicamente in alcuni Raiformi (ACHER *et al.*, 1965; ACHER *et al.*, 1967) come 4 serina-8 glutammina ossitocina e indicato col nome di glutitocina.

Gli altri principi attivi sarebbero degli analoghi della 8-glutammina (cioè un octapeptide con l'anello della ossitocina e la Glu (NH<sub>2</sub>) in posizione 8: Vliegenthart e Versteeg, 1965; SAWYER, 1967) o la stessa ossitocina recentemente identificata almeno in *Hexancus* (HELLER e SPICKETT, 1967).

Negli Olocefali sarebbero presenti sia la arginina vasotocina sia un principio ossitocina-simile o forse (SAWYER, 1964; HELLER e SPICKETT, 1967) la stessa ossitocina.

3) Fra gli Osteitti, i Teleostei producono, oltre alla vasotocina, anche un secondo principio: la isotocina (4 serina-8 isoleucina-ossitocina) (HELLER, 1963) ad azione ossitocina-simile. La stessa situazione pare riscontrarsi negli Olostei (FOLLET e HELLER, 1964a) mentre nei Condrostei è stata fin'ora accertata la sola presenza di vasotocina (Vliegenthart e Versteeg, 1967). Un interesse particolare presentano i Politterini nei quali è stata riconosciuta (SAWYER, 1964) la presenza sia di vasotocina, sia di un principio ossitocico con proprietà farmacologiche molto vicine a quelle della 8-isoleucina-ossitocina (mesotocina) caratteristica degli Anfibi (SAWYER, 1964).

Dalla neuroipofisi dei Dipnoi sono stati isolati due principi attivi dei quali uno corrisponde alla vasotocina, l'altro alla mesotocina (FOLLET e HELLER, 1964b). SAWYER (1964), tuttavia, ha ritrovato in *Protopterus* un principio attivo le cui proprietà non sono distinguibili da quelle della ossitocina dei Mammiferi.

4) Negli Anfibi, accanto alla vasotocina si trova un principio ossitocina-simile rappresentato dalla mesotocina (8-isoleucina-ossitocina) (ACHER *et al.*, 1967b).

5) Nei Rettili HELLER e PICKERING (1961) dimostrarono l'esistenza di due principi attivi, che MUNSICK (1966) ritenne di poter identificare l'uno come vasotocina, l'altro come mesotocina; mentre negli Uccelli sarebbero presenti la vasotocina e l'ossitocina.

6) In tutti i Mammiferi fin'ora studiati è presente l'ossitocina mentre l'ormone antidiuretico può essere identificato nella arginina-vasopressina. Soltanto nei Suiformi (maiale, ippopotamo) e nel topolino « Perù » (\*) (STEWART, 1968) l'ormone antidiuretico è invece rappresentato dalla lisina-vasopressina che possiede un residuo di lisina in posizione 8 invece della arginina.

Dalla neuroipofisi di alcuni Suiformi (Pecari: SAWYER, 1966b; Vliegenthart e Versteeg, 1967) è stata estratta una miscela di lisina e arginina-vasopressina.

In conclusione, quindi, in tutti i Vertebrati non Mammiferi, il principio neuroipofisario ad azione antidiuretica (vasopressoria) è rappresentato dalla vasotocina; soltanto nei Mammiferi dalla arginina-vasopressina o dalla lisina-vasopressina.

Il principio ad azione ossitocica è invece presente in un'ampia gamma di forme diverse (isotocina, mesotocina, glumitocina, ossitocina) ciascuna caratteristica di uno o più gruppi di Vertebrati.

L'accrescersi delle conoscenze circa la struttura degli ormoni neuroipofisari nella serie dei Vertebrati e la loro struttura peptidica relativamente semplice, con numerose caratteristiche comuni, ha offerto l'opportunità di tentare una interpretazione della loro evoluzione molecolare durante la filogenesi (fig. 14).

Numerosi ricercatori hanno affrontato questo problema, anche in termini di codice genetico (ACHER, 1963, 1965; ACHER e coll., 1965, 1967; FOLLET, e HELLER, 1964; HELLER e SPICKETT, 1967; SAWYER, 1964, 1965; Vliegenthart e Versteeg, 1965, 1967), giungendo a risultati di notevole interesse anche se non sempre del tutto concordanti.

La descrizione che segue si attiene essenzialmente allo schema recentemente proposto da HELLER e SPICKETT (1967).

Vi è un consenso quasi generale nel ritenere che la molecola della vasotocina rappresenti il peptide neuro-ipofisario filogeneticamente più antico. Infatti esso è presente come il solo principio attivo nella neuroipofisi dei Vertebrati più primitivi attualmente viventi, i Ciclostomi.

Dalla vasotocina avrebbero preso origine, per mutazioni successive

---

(\*) Questi topolini sono derivati da 20 generazioni di inincrocio da pochi animali catturati allo stato selvatico in Perù.

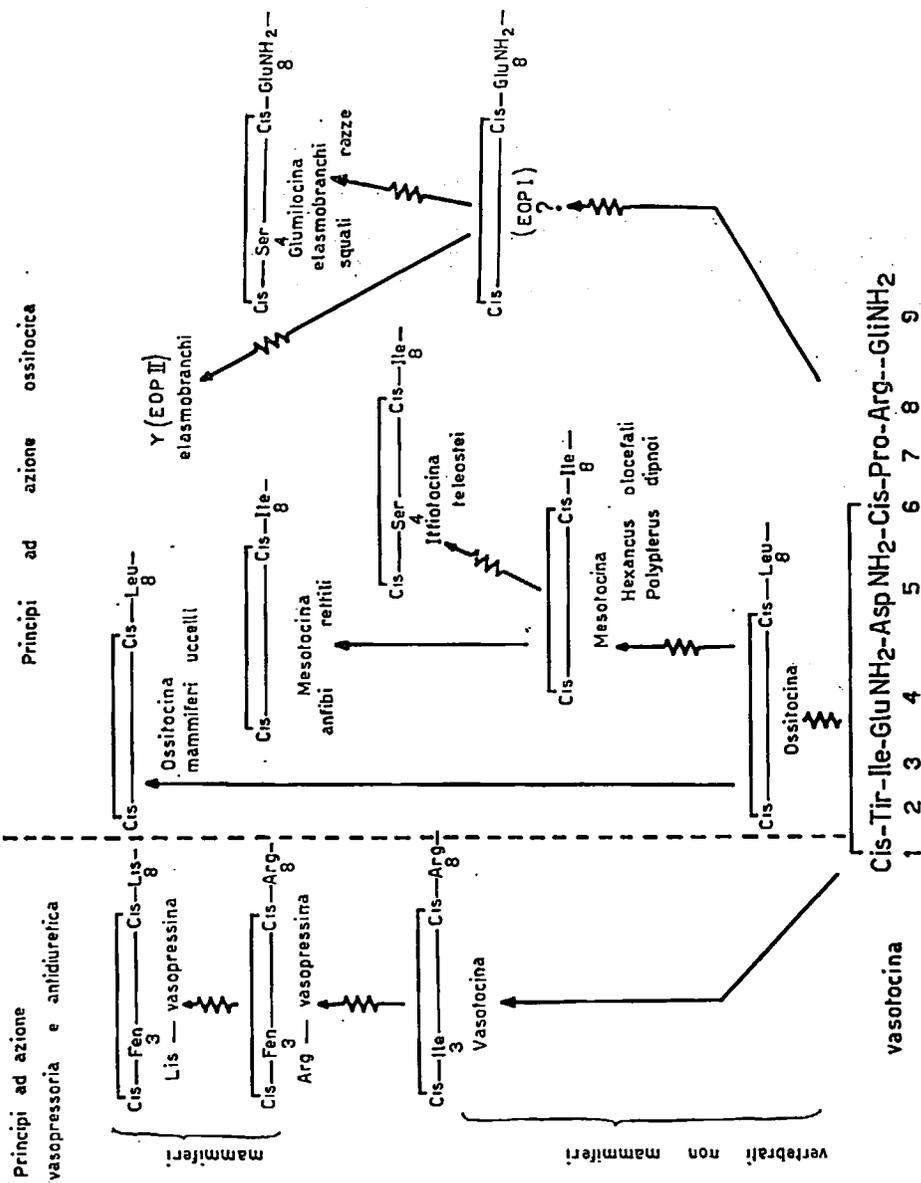


Fig. 14 — Schema illustrante la possibile evoluzione dei principi neuroipofisari ad azione vasopressoria e ossitrocica.

che hanno interessato gli aminoacidi nelle posizioni chiave 3, 4 e 8, da una parte i principi vasopressori-antidiuretici, dall'altra i principi ad azione ossitocica. La prima linea è la meno complessa giacché la vasotocina è stata conservata come ormone antidiuretico-vasopressorio in tutti i Vertebrati fino agli Uccelli compresi. Soltanto nei Mammiferi essa viene sostituita da un altro principio vasopressorio, la arginina-vasotocina, che si può ammettere essere derivata dalla vasotocina in seguito a una mutazione che ha portato alla sostituzione della isoleucina con la fenilalanina in posizione 3. Questo ormone presenta un certo grado di polimorfismo, inerente all'arginina in posizione 8, che può essere sostituita dalla lisina, dando luogo alla lisina-vasopressina, un principio farmacologicamente meno attivo dell'arginina vasopressina, presente, come il solo fattore pressorio, in alcuni suidi e nel topolino razza Perù, coesistente con l'arginina-vasopressina in altri suidi (FERGUSON e HELLER, 1965; STEWART, 1958).

L'interpretazione della filogenesi degli ormoni ad azione ossitocica è più complessa poiché sussistono differenze rilevanti nei diversi gruppi di Vertebrati. Secondo lo schema interpretativo proposto da HELLER e SPICKETT (1967) per mutazione interessante l'aminoacido in posizione 8, dalla vasotocina sarebbe derivata dapprima l'ossitocina (sostituzione dell'arginina con la leucina) e in un secondo tempo la mesotocina (sostituzione della leucina con la isoleucina). In favore della comparsa dell'ossitocina nelle prime fasi dell'evoluzione degli ormoni ossitocici sta il riconoscimento di questo principio negli Elasmobranchi primitivi (*Hexancus*: HELLER e ROY, 1965) negli Olocefali (SAWYER, 1965; HELLER e ROY sec. HELLER e SPICKETT, 1967) e nei Dipnoi (SAWYER, 1965a).

Ma è probabile che l'ossitocina abbia precocemente dato origine alla mesotocina, giacché i due ormoni coesistono nei Dipnoi come pure negli Anfibi e nei Rettili: in queste ultime due classi la mesotocina rappresenta il principio più abbondante, mentre negli Uccelli e nei Mammiferi la ossitocina prende il sopravvento e la mesotocina non viene ulteriormente prodotta. La precocità della comparsa della mesotocina è testimoniata anche dalla presenza di questo principio nei più primitivi degli Attinotterigi attualmente viventi, i Polipterini (SAWYER e VAN DYKE, 1963). Negli Attinotterigi più evoluti, i Teleostei, la mesotocina è stata sostituita dalla ittiotocina, in seguito a una mutazione che ha interessato la posizione 4 in cui la glutamina è stata sostituita dalla serina.

Nei Condritti la evoluzione dei principi post-ipofisari del tipo ossitocico sarebbe stata più complessa avendo seguito, probabilmente, due linee diverse: la prima, adottata dagli Elasmobranchi più primitivi e dagli Olocefali, avrebbe portato dalla vasotocina alla mesotocina attraverso la

ossitocina. La seconda, adottata dagli Elasmobranchi più evoluti, e di essi del tutto peculiare, comporterebbe, secondo SAWYER (1967), la formazione, a partire dalla vasotocina, di un polipeptide (composto X = EOP I) EOP = Elasmobranchs oxytocin-like principle non meglio identificato, probabilmente del tipo 8-glutammina-ossitocina, dal quale sarebbero derivati sia la glutitocina sia l'EOP II, principio non ancora identificato chimicamente.

Dello schema evolutivo dei principi postipofisari di tipo ossitocico testé illustrato furono proposte alcune varianti. VLIEGENTHART e VERSTEEG (1967) ritengono che nei Condritti siano comparsi, indipendentemente dalla linea evolutiva principale, numerosi octapeptidi fra i quali, oltre la vasotocina e l'ossitocina, una Glu-NH<sub>2</sub>-8-ossitocina (= EOP I) e una 4-Ser-8-Arg-ossitocina. Propongono, inoltre, numerose alternative evolutive per le quali rimandiamo al lavoro originale.

Un'interpretazione assai diversa dell'evoluzione degli ormoni ipofisari è stata proposta e sostenuta invece da ACHER e coll. (1965, 1967) i quali ritengono di poter determinare una linea evolutiva dei principi ossitocici secondo lo schema :

ittiotocina (isotocina) → mesotocina → ossitocina

attribuendo, perciò, alla ittiotocina il ruolo di octapeptide più antico. L'ittiotocina sarebbe derivata non dalla vasotocina, ma, parallelamente ad essa, da una molecola ancestrale, comune alle due serie di principi attivi neuroipofisari.

## RIASSUNTO

Alla luce delle più recenti acquisizioni viene discussa la possibile interpretazione della evoluzione morfologica di due sistemi neuroendocrini (il sistema neurosecernente caudale e il sistema portale ipotalamo-ipofisario e l'eminenza mediale) e della evoluzione molecolare degli ormoni neuroipofisari.

L'evoluzione del sistema neurosecernente caudale — che trova la sua espressione più semplice e presumibilmente primitiva negli Elasmobranchi — sarebbe avvenuta, da un lato, mediante il progressivo concentrazione delle cellule di Dahlgren in un'area limitata del midollo spinale e dall'altro mediante la specializzazione dell'area vascolarizzata verso la quale, lungo i prolungamenti di dette cellule, viene convogliato il neurosecreto. Quest'area vascolarizzata assume, nei Teleostei, le caratteristiche di un ben distinto organo neuroemale di accumulo-rilascio del neurosecreto: l'urofisi.

A proposito del sistema portale-ipofisario viene dato rilievo all'ipotesi — suffragata da numerose osservazioni — che la sua differenziazione si sia verificata nel corso dell'evoluzione dei Vertebrati assai precocemente e probabilmente già nella fase del passaggio fra Agnati e Gnatostomi.

Secondo tale ipotesi, il sistema portale, già nei primi Gnatostomi, potrebbe rappresentare una porzione specializzata di un sistema primitivo di drenaggio della re-

gione ventrale dell'ipotalamo. L'eminenza mediale, a sua volta, si sarebbe evoluta attraverso la progressiva specializzazione di un'area del pavimento ipotalamico situata in posizione anteriore rispetto al lobo neurale dell'ipofisi.

L'interpretazione della evoluzione molecolare degli ormoni neuroipofisari si basa sull'assunto che la molecola della vasotocina rappresenti il peptide neuroipofisario filogeneticamente più antico dal quale, per mutazioni successive interessanti gli aminoacidi in posizione 3, 4 e 8 sarebbero derivati, da un lato i principi ad azione vasopressoria-antidiuretica, dall'altro quelli ad azione ossitocica.

L'evoluzione filogenetica della prima linea di ormoni appare assai semplice e la sua interpretazione trova concorde la maggior parte degli autori. Più complessa, date le differenze osservate nei diversi gruppi di Vertebrati, appare invece essere stata l'evoluzione degli ormoni ad azione ossitocica. Vengono esposte brevemente le diverse ipotesi avanzate per interpretarla.

## SUMMARY

In the light of most recent knowledge, a possible interpretation is discussed concerning both the morphological evolution of two neuroendocrine systems (i.e. the caudal neurosecretory system and the hypothalamo-hypophyseal and medial eminence system) and the molecular evolution of the neurohypophyseal hormones.

The evolution of the neurosecretory caudal system, which is represented in its most simplified and presumably primitive pattern in Elasmobranchs, might have arisen on the one hand through the progressive grouping of Dahlgren cells in a restricted area of the spinal cord, and on the other hand through the specialization of the vascularized area towards which neurosecretion is conveyed, along the processes of these cells. In Teleosts, this vascularized area takes on the characters of a sharply defined neurohemal storage-release organ, namely the urophysis.

With regard to the hypothalamo-hypophyseal portal system, the hypothesis supported by a number of observations, that its differentiation has occurred rather early in the course of vertebrate evolution, possibly already in the transition from Agnates to Gnatostomes, is emphasized. According to this hypothesis, in the earliest Gnatostomes already the portal system might represent a specialized area of a primitive draining system of the ventral region of the hypothalamic floor located anteriorly to the pituitary nervous lobe.

The interpretation of the molecular evolution of the neurohypophyseal hormones, rests on the assumption that phylogenetically vasotocin is the oldest neurohypophyseal peptide from which, through subsequent mutations involving the aminoacids in position 3, 4 and 8, both the principles with a vasopressin-antidiuretic action and those with an oxytocic activity would have derived.

The phylogenetic evolution of the first hormonal line seems rather simple and most workers are in agreement as to its interpretation. By contrast, more complex, owing to the differences observed in different vertebrate groups, appears to have been the evolution of the hormones with an oxytocin action. The various hypotheses advanced for its interpretation are briefly reported.

## BIBLIOGRAFIA

- ACHER R., 1958 - *Etat naturel des principes ocytotique et vasopressique de la neurohypophyse*. In: *Zweites Internationales Symposium über Neurosekretion*. Lund, 1957, pp. 71-68, Springer-Verlag.
- ACHER R., 1966 - *Chemistry of neurohypophysial hormones*. In HARRIS G. W. e DONOVAN B. T. (Eds.): *The pituitary gland*, 3: 269-287, Butterworths, London.
- ACHER R. e CAUVET J., 1953 - *La structure de la vasopressine de boeuf*. *Biochim. Biophys. Acta*, 12: 487-488.
- ACHER R. e CHAUVET J., 1954 - *La structure de la vasopressine de boeuf*. *Biochim. Biophys. Acta*, 14: 421-429.
- ACHER R., CHAUVET J. e LENCI M. T., 1959 - *Purification et structure de l'ocytocine et de la vasopressine du cheval*. *Biochim. Biophys. Acta*, 31: 545-548.
- ACHER R., CHAUVET J. and CHAUVET M. T., 1967 - *Phylogeny of the neurohypophysial hormones*. *Nature*, 216: 1037-1038.
- ACHER R., CHAUVET J., CHAUVET M. T. e CREPY D., 1965 - *Phylogeny of vertebrate neurohypophysial hormones*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 5: 662.
- ACHER R., CHAUVET M. T. e CREPY D., 1965 - *Phylogenie des peptides neurohypophysaires: isolement d'une nouvelle hormone, la glumitocine (Ser<sub>4</sub>-Glu<sub>8</sub>-ocytocine) présente chez un poisson cartilagineux, la raie (Raia clavata)*. *Biochim. Biophys. Acta*, 107: 893-896.
- ACHER R., CHAUVET J., CHAUVET M. T. e CREPY D., 1967 - *Les hormones neurohypophysaires des Amphibiens: isolement et caractérisation de la mésotocine et de la vasotocine chez le Crapaud (Bufo bufo)*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 8: 337-343.
- AZELIUS B. A. e FRIDBERG G., 1963 - *The fine structure of the caudal neurosecretory system in Raia batis*. *Z. Zellforsch.*, 59: 289-308.
- ARVY L., 1966 - *Le système neurosécréteur spinal des poissons ou « système neurosécréteur caudal d'Enami »*. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 91: 217-249.
- BARGMAN W. e SCHARRE E., 1951 - *Am. Scientist*, 39: 255-259, citato da HELLER, 1963.
- BARRINGTON E. J. W., 1962 - *Hormones and vertebrate evolution*. *Experientia*, 18: 201-210.
- BARRINGTON E. J. W., 1964 - *Hormones and evolution*. The English University Press Ltd., London.
- BERN H. A., 1967 - *Hormones and endocrine glands of fishes*. *Science*, 158: 455-462.
- BERN H. A. e TAKASUGI N., 1962 - *The caudal neurosecretory system of fishes*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 2: 96-110.
- BERN H. A., YAGI K. e NISHIOKA R., 1965 - *Structure and function of the caudal neurosecretory system of fishes*. *Arch. Anat. microscopique*, 54: 217-238.
- BUCHMANN H., 1940. - *Hypophyse und Thyroidea in Individualzyklus der Herings*. *Zool. Jb.*, 66: 191-262.
- CRUZ A. R., 1956 - *Sur l'existence de deux systèmes porte dans l'hypophyse des Amphibiens Anoures*. *Compt. Rend.*, 242: 189-190.
- CRUZ A. R., 1959 - *Sur l'existence d'un système porte dans la neuro-hypophyse des Amphibiens Anoures*. *Acta Anat.*, 36: 153-168.
- DAMMERMAN K. W., 1910 - *Der Saccus vasculosus der Fische ein Tiefeorgan*. *Z. wiss. Zool.*, 96: 654-726.
- DAWSON A. B., 1940 - *The pituitary gland of the african Lungfish, Protopterus aethiopicus*. *Biul. Bull. Wood's Hole*, 78: 275-282.

- DIEPEN R., 1953 - *Über das Hystophysiology of synapses and neurosecretion*. Pergamon Press, Oxford.
- DIEPEN R., 1954 - *Über das hypophysen-Hypothalamussystem bei Knochen fischen (Eine vergleichend-anatomische Betrachtung)*. Verh. Anat. Ges. Jena Anat. Anz. Erg., 100 : 111-122.
- DIEPEN R., 1962 - *Der hypothalamus*. In : MÖLLENDORFF-BARGMANN : *Handb. mikr. Anat. des Menschen*. Bd. 4, T. 7, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- DUDLEY H. W., 1923 - *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 21, 103-122, citato da HELLER, 1963.
- DU VIGNEAUD V., LAWLER H. C. e POPENOE E. A., 1953 - *Enzymatic cleavage of glycynamide from vasopressin and a proposed structure for this pressor-antidiuretic hormone of the posterior pituitary*. *J. Amer. Chem. Soc.*, 75 : 4880-4881.
- FERGUSON D. R. e HELLER H., 1965 - *Distribution of neurohypophysial hormones in mammals*. *J. Physiol.*, 180 : 846-863.
- FOLLENIUS E., 1965 - *Bases structurales et ultrastructurales des corrélations hypothalamo-hypophysaires chez quelques espèces de poissons Téléostéens*. *Ann. Sc. Natur. Zoologie (Paris)*, 12 Sér. t. VII : 1-150.
- FOLLET B. K. e HELLER H., 1964 - *The neurohypophysial hormones of bony fishes and cyclostomes*. *J. Physiol.*, 172 : 74-91.
- FRIDBERG G., 1962 - *The caudal neurosecretory system in some Elasmobranchs*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 2 : 249-266.
- FRIDBERG G., 1963 - *Morphological studies on the caudal neurosecretory system in Teleosts and Elasmobranchs.*, 1-20, Ake Nyblom and Co., Boktycheri AB. Stockolm.
- FRIDBERG G. e BERN H. A., 1968 - *The urophysis and the caudal neurosecretory system of fishes*. *Biol. Rev.*, 43 : 175-199.
- FUJITA T., 1963 - *Über das Zwischenhirn-Hypophysensystem von Chimaera monstrosa*. *Z. Zellforsch.*, 60 : 147-162.
- GERARD P. e CORDIER R., 1936a - *Sur la région infundibulo-hypophysaire de Polypterus weeksi*. *C.R. Assoc. Anat. (Milan)*, 1-10.
- GHOSH A., BERN H. A., GHOSH I. e NISHIOKA R., 1962 - *Nature of the inclusions in the lumbosacral neurons of birds*. *Anat. Rec.*, 143 : 195-217.
- GORBMAN A., 1965 - *Vascular relations between the neurohypophysis and adenohypophysis of cyclostomes and the problem of evolution of hypothalamic neuroendocrine regulation*. *Arch. Anat. Microscop. Morphol. Exptl.*, 54 : 163-194.
- GORBMAN A., KOBAYASHI H. e UEMURA H., 1963 - *The vascularisation of the hypophysial structures of the hagfish*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 3 : 05-514.
- GREEN J. D., 1947b - *Vessels and nerves of amphibians hypophysis*. *Anat. Rec.*, 99 : 21-54.
- HAMANA K., 1962 - *Über die neurophysis spinalis caudalis bei Fischen*. *J. Kyoto Pref. Med. Univ.*, 71 : 478-490.
- HELLER H., 1963 - *Neurohypophysial hormones*. In : VON EULER U. S. e HELLER H. (Eds.) : *Comparative endocrinology*, vol. I : 25-80, Academic Press (New York and London).
- HELLER H. e PICKERING B. T., 1961 - *Neurohypophysial hormones of non mammalian vertebrates*. *J. Physiol.*, 155 : 98-114.
- HELLER H. e BENTLEY P. J., 1965 - *Phylogenetic distribution of the effects of neurohypophysial hormones on water and sodium metabolism*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 5 : 96-108.
- HELLER H. e ROY B. P., 1965 - *Elasmobranch neurohypophysial hormones*. *J. Physiol.*, 177 : 50-51.

- HELLER H. e SPICKETT S. G., 1967 - *The polymorphism of the neurohypophysial hormones*. In: *Memoirs of the society of Endocrinology*, n° 15, *Endocrine genetics*, 89-106, Cambridge University Press.
- HERRING P. T., 1918 - *Further observations upon the comparative anatomy and physiology of the pituitary body*. *Quat. J. exp. Physiol.*, 6: 73-108.
- HERRING P. T., 1915 - *The origin of the active material of the posterior lobe of the pituitary body*. *Quat. J. exp. Physiol.*, 8: 245-265.
- HOGBEN L. T. e DE BEER G. R., 1925 - *Quat. J. exptl. Physiol.*, 15: 163-176, citati da HELLER, 1963.
- JASINKI A. e GORBMAN A., 1966 - *Hypothalamo-hypophysial vascular and neurosecretory links in Ratfish, Hydrolagus colliei (Lay and Bennet)*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 6: 470-490.
- JØRGENSEN C. B. e OLESEN LARSEN L., 1960 - *Comparative aspects of hypothalamic-hypophysial relationship*. *Ergebn. Biol.*, 22: 1-29.
- JØRGENSEN C. B. e OLESEN LARSEN L., 1967 - *Neuroendocrine mechanism in lower vertebrates*. *Neuroendocrinology*, 2: 485-528.
- KAMER J. C. VAN DE e SCHUURMANS A. J., 1953 - *Development and structure of the saccus vasculosus of Scylliorhinus caniculus (L.)*. *J. Embryol. exp. morphol.*, 1: 85-96.
- KAMM O., ALDRICH T. B., GROTE T. W., ROWE L. W. e BUGBEE E. P., 1928 - *The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland*. *J. Amer. Chem. Soc.*, 50: 573-601.
- KERR T., 1968 - *The pituitary in Polypterines and its relationship to other fish pituitaries*. *J. Morphol.*, 124: 23-36.
- KERR T. e VAN OORDT P. G. W. J., 1966 - *The pituitary of the African lungfish Protopterus sp.* *Gen. Comp. Endocrinol.*, 7: 549-558.
- LEDERIS K., 1962 - *The distribution of vasopressin and oxytocin in hypothalamic nuclei*. In: *Memoirs of the society for Endocrinology*. N° 12 *Neurosecretion.*, 227-239, Academic Press (New York and London).
- MARTINI L. e GANONG W. F., 1966 - *Neuroendocrinology*, vol. I e II. Academic Press (New York and London).
- MAZZI V., 1966 - *Recenti vedute sulla regolazione neuro-umorale dell'adenoipofisi*. *Scientia*, 60: 1-7.
- MAZZI V. e PETROT A., 1957 - *La eminenza mediale della neuroipofisi negli anfibi urodeli*. *Mon. zool. it.*, 64: 181-188.
- MCLEAN B. H., 1965 - *Comparative histology of the caudal neurosecretory system in teleost fishes*. M. A. Thesis in Zoology, University of California, Berkeley, citato da FRIDBERG e BERN, 1958.
- MELLINGER J., 1960 - *Contribution à l'étude de la vascularisation et du développement de la région hypophysaire d'un sélacien, Scylliorhinus caniculus (L.)*. *Bull. Soc. Zool. Zool. Franc.*, 85: 123-139.
- MELLINGER J., 1963 - *Les relations neuro-vasculo-glandulaires dans l'appareil hypophysaires de la Roussette, Scylliorhinus caniculus (L.) (Poissons Elasmobranches)*. Thèse Sciences, Strasbourg, Impr. Alsatia.
- MELLINGER J., 1966 - *Variations de la structure hypophysaires chez les Choudrichtyens: étude de l'auge de mer (Squatina) et de la pastenague (Trygon)*. *Ann. Endocrinol.*, Paris, 27: 439-450.

- MEURLING P., 1960 - *Presence of a pituitary portal system in elasmobranchs*. Nature, 187: 336-337.
- MEURLING P., 1962 - *The relations between neural and intermediate lobes in the pituitary of Squalus acanthias*. Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat., 58: 51-69.
- MEURLING P., 1967 - *The vascularisation of the pituitary in Elasmobranchs*. Sarsia, 28: 1-104.
- MILLOT J. e ANTHONY J., 1955 - *Considérations physiomorphologiques sur la tête de Latimeria (Crossoptérygien Coelacanthide)*. C.R. Acad. Sci., Paris, 241: 114-116.
- MILLOT J. e ANTHONY J., 1959 - *Resultats actuels de l'étude du coelacanth Latimeria chalumnae Smith, dernier des crossopterygiens*. Proc. XV Int. Congr. Zool. London, 36: 44.
- MUNSICK R. A., 1966 - *Chromatographic and pharmacologic characterization of the neurohypophysial hormones of an amphibian and a reptile*. Endocrinology, 78: 591-599.
- OLIVER G. e SCHAFER E. A., 1895 - *On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs*. J. Physiol. (London), 18: 277-279.
- OLSSON R., 1958 - *A bucco-hypophysial canal in Elops saurus*. Nature, 182: 1745.
- OLSSON R., 1959 - *The neurosecretory hypothalamus system and the adenohypophysis of Mixine*. Z. Zellforsch., 58: 51-69.
- OZTAN N. e GORBMAN A., 1960 - *The hypophysis and hypothalamo hypophysial neurosecretory system of larval lampreys and their response to light*. J. Morphol., 106: 243-261.
- PERKS A. M. e SAWYER W. H., 1965 - *A new neurohypophyseal principle in an elasmobranch, Raja ocellata*. Nature, 205: 154-156.
- PEYROT A., 1964a - *Il sistema neurosecernente caudale degli Ittiopsidi. Osservazioni sulla lampreda di ruscello (Lampetra Zanandreai Vladikov)*. Boll. soc. ital. Biol. Sper., 40: 207-210.
- PEYROT A., 1964b - *Recherches histo-enzymologiques sur le système neurosecréteur caudal de quelques Téléostéens (Cyprinus carpio L., Tinca tinca L. et Salmo fario L.)*. Gen. comp. Endocrinol., 4: 320-330.
- PEYROT A., 1965 - *Il sistema neurosecernente caudale dei pesci*. Ric. Sci., 35: 115-140.
- PEYROT A. e VELLANO C., 1967 - *Ricerche istologiche ed istochimiche sul sistema neurosecernente caudale degli Elasmobranchi*. Arch. ital. Anat. Embriol., 71: 1-14.
- POLENOV A. L., 1966 - *About proximal neurosecretory contact region of preopticohypophysial system in Acipenseridae*. C.R. Acad. Sci., U.R.S.S., 169: 1467-1470.
- SANO Y., 1954 - *Über die Neurosekretion der Vorderhornzellen in Lumbalmark der Vogel*. Okajimas Folia Anat. Jap., 26: 1-9.
- SANO Y., 1958 - *Beobachtungen zur Morphologie der Neurosekretion bei Wirbeltieren*. Zweites internationales Symposium über neurosekretion, 68-67, Berlin, Springer-Verlag.
- SANO Y., 1961 - *Das caudale neurosekretorische System bei Fischen*. Ergebn. Biol., 24: 191-212.
- SATHYANESAN A. G., 1965 - *The hypophysis and hypothalamo hypophysial system in the Chimaeroid fish, Hydrolagus collicii (Lay and Bennet), with a note on their vascularization*. J. Morphol., 116: 413-449.
- SATHYANESAN A. B. e CHAVIN W., 1967 - *Hypothalamo-hypophyseal neurosecretory system in the primitive actinopterygian fishes (Holostei and Chondrostei)*. Acta Anat., 68: 284-299.
- SAWYER W. H., 1960 - *Increased water permeability of the bullfrog (Rana catesbeiana)*

- bladder in vitro response to syntetic oxitocin and arginine vasotocin and to neurohypophysial extracts from non-mammalian vertebrates. *Endocrinology*, 66 : 112-120.
- SAWYER W. H., 1964 - *Vertebrate neurohypophysial principles*. *Endocrinology*, 75 : 981-990.
- SAWYER W. H., 1965a - *Evolution of neurohypophysial principles*. *Arch. Anat. microscopique*, 54 : 295-312.
- SAWYER W. H., 1965b - *Active neurohypophysial principles from a Cyclostome (Petromyzon marinus) and two cartilaginous fishes (Squalus acanthias and Hydrolagus collei)*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 5 : 427-439.
- SAWYER W. H., 1966a - *Biological assays for neurohypophysial principles in tissues and blood*. In HARRIS G. W. e DONOVAN B. T. (Eds.): *The pituitary gland*, vol. 3 : 388-306, Butterworths, London.
- SAWYER W. H., 1966b - *Neurohypophysial principles of vertebrates*. In - HARRIS G. W. e DONOVAN B. T. (Eds.): *The pituitary gland*, vol. 3 : 307-329, Butterworths, London.
- SAWYER W. H., 1967 - *Chromatographic and pharmacological characteristics of the active neurohypophysial principles of the spiny dogfish Squalus acanthias*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 9 : 303-311.
- SAWYER W. H. e VAN DYKE H. B., 1963 - *Principles resembling oxytocin in neurohypophysies of bony fishes*. *Fed. Proc.* 22, 386 (Abstr.).
- SAWYER W. H., MUNSIX R. A. e VAN DYKE H. B., 1961a - *Pharmacological characteristics of the active principles of neurohypophysial extracts from several species of fishes*. *Endocrinology*, 68 : 215-225.
- SAWYER W. H., MUNSIX R. A. e VAN DYKE H. B., 1961b - *Evidence for presence of arginine vasotocin (arginine-vasotocin) and oxytocin in neurohypophysial extracts from amphibians and reptiles*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 1 : 30-36.
- SCHARRER E., 1954 - *Neurosecretion in the vertebrates : a survey*. *Pubbl. staz. Zool. Napoli*, 24, suppl. 8-10.
- SPEIDEL C. C., 1922 - *Further comparative studies in other fishes of cells that are homologous to the large irregular gland cells in the spinal cord of the skates*. *J. comp. Neurol.*, 34 : 303-317.
- STERBA C., 1962 - *Distribution of nerve cells with secretory like granules in Petromyzontes*. *Nature*, 193 : 400-401, 1962.
- STERBA G., 1905 - *Zur cerebrospinalen Neurokrinie der Wirbeltiere*. *Verh. dt. zool. Ges.*, 393-440.
- STEWART A. D., 1968 - *Genetic variations in the neurohypophysial hormones of the mouse*. *J. Endocrinol.*, 41 : XIX.
- TAMPI P. R. S., 1953 - *On the structure of the pituitary and thryroid of Chanos chanos (Forsk.)*. *Proc. Nat. Inst. Sci., India*, 19 : 247-256.
- TILNEY F., 1915 - *The morphology of the diencephalis floor*. *J. Comp. Neurol.*, 25 : 213-282.
- TUPPY H. e MICHL H., 1953 - *Über die chemische Struktur des Oxytocins*. *Monatsch. Chem.*, 84 : 1011-1020.
- VLIEGENTHART J. F. G. e VERSTEEG D. H. G., 1965 - *The evolution of the vertebrate neurohypophysial hormones*. *Gen. comp. Endocrinol.*, 5 : 712-718.
- VLIEGENTHART J. F. G. e VERSTEEG D. H. G., 1967 - *The evolution of the vertebrate neurohypophysial hormones in relation to the genetic code*. *J. Endocrinol.*, 38 : 3-12.
- WINGSTRAND K. G., 1951 - *The structure and development of the avian pituitary. From a comparative and functional viewpoint*. *Doct. Thesis, Lund. Gleerup*.

- WINGSTRAND K. B., 1956 – *The structure of the pituitary of the African lungfish, Protopterus annectens (Owen)*. Vidensk. Medd. Dansk. Naturhist. Foren., **118**: 193–210.
- WINGSTRAND K. G., 1959 – *Attempts at a comparison between the neurohypophysial region in fishes and tetrapods with particular regard to amphibians*. In : GORBMAN A. (Ed.): *Comparative endocrinology*, 393–403, Wiley and Sons, N.Y.
- WINGSTRAND K. G., 1966 – *Comparative anatomy and evolution of the hypophysis*. In : HARRIS G. W. e DONOVAN B. T. (Eds.): *The pituitary gland*, vol. I : 58–126, Butterworths, London.
-