

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00419

KISS-1/GPR54 基因及其在生殖中的作用

冯涛¹, 储明星², 张英杰¹

1. 甘肃农业大学动物科学技术学院, 兰州 730070;

2. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 中国农业科学院家养动物遗传资源与种质创新重点开放实验室, 北京 100094

摘要: *KISS-1* 及其受体 *GPR54* 基因对青春期的正常启动具有重要作用。青春期开始前, 动物下丘脑中 *KISS-1* 和 *GPR54* mRNA 水平很高, Kisspeptins(*KISS-1* 基因产物)通过激活 *GPR54* 增加促性腺激素的释放, *KISS-1* 基因的表达受性腺类固醇激素的调控。*GPR54* 基因突变可以导致人和鼠的特发性促性腺激素分泌不足性腺机能减退症和促性腺激素依赖性性早熟。文章还介绍了 *KISS-1*、*GPR54* 基因的结构、表达、多态性以及和其它生殖调控因子之间的相互关系。

关键词: *KISS-1* 基因; *GPR54* 基因; Kisspeptin; 生殖; 调控

KISS-1/GPR54 genes and their role in reproduction

FENG Tao¹, CHU Ming-Xing², ZHANG Ying-Jie¹

1. College of Animal Science and Technology, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China;

2. The Key Laboratory of Domestic Animal Genetic Resources and Germplasm Innovation of CAAS, Institute of Animal Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100094, China

Abstract: *KISS-1* gene and its receptor gene *GPR54* play key roles in the initiation of puberty onset. The peptide product of the *KISS-1* gene, Kisspeptins stimulate gonadotrophins release to initiate puberty through the expression of *GPR54* gene in the brain. So the level of *KISS-1* and *GPR54* mRNA in hypothalamus was very high on the onset of puberty. The expression of *KISS-1* gene was regulated by steroid hormone in different nuclei within the forebrain to control the reproduction in puberty. Loss of function mutations of *GPR54* gene could cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) and gonadotrophin-dependant premature puberty. This review also introduced the structure, expression, homology comparison, polymorphism of *KISS-1* and *GPR54* genes and their interrelation with other regulators of reproduction.

Keywords: *KISS-1* gene; *GPR54* gene; kisspeptin; reproduction; modulation

在动物上, 生殖作为生命过程中一个重要的环节受到广泛的重视和研究。在青春期, 一系列复杂的身体发育和神经内分泌事件导致了 GnRH(促性腺激素释放激素)的激活、促性腺激素分泌增强和性腺完全成熟, 动物逐渐获得生殖能力^[1]。因此, 青春前后体内因素对生殖的影响和调控成为了研究的

焦点。*KISS-1/GPR54* 基因在脑部的表达, 被认为是动物青春期启动的催化剂。近年来, 人们利用分子克隆、消减杂交以及免疫组织化学等方法对 *KISS-1* 和 *GPR54* 基因进行了广泛的研究, 逐步揭示了这两个基因的结构和功能, 并研究了它们和青春期启动、下丘脑——垂体——性腺(HPG)轴以及不孕不育

收稿日期: 2007-10-07; 修回日期: 2007-12-06

基金项目: 国家 973 计划(No.2006CB102105)、国家 863 计划(No.2006AA10Z139)和国家自然科学基金项目(No.30540052)资助[Supported by National Key Basic Research and Development Program of China (No.2006CB102105), Hi-Tech Research and Development Program of China (No.2006AA10Z139), and National Natural Science Foundation of China (No.30540052)]

作者简介: 冯涛(1980-), 男, 甘肃庆阳人, 在读博士, 专业方向: 分子遗传学。Tel: 0931-7632148; E-mail: fengt@gsau.edu.cn

通讯作者: 储明星(1968-), 男, 安徽贵池人, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 分子数量遗传学。Tel: 010-62819850; E-mail: mxchu@263.net

现象之间的密切关系。本文就这些方面的最新研究进展作一简要综述。

1 *KISS-1* 和 *GPR54* 基因的克隆和结构

1.1 *KISS-1* 基因的克隆和结构

Lee 等^[2]用消减杂交的方法研究人黑瘤素细胞不同转移能力时发现并命名了 *KISS-1* 基因。该基因定位在人类染色体 1q32-41, 基因结构包含 4 个外显子和 3 个内含子, 前两个外显子不翻译, 第 3 外显子的 5' 端包含 38 个非编码碱基对, 其后为转录起始位点及 100 个可编码碱基对。第 4 外显子含有 332 个编码碱基对和终止密码子^[3,4]。2001 年, 这个基因的产物肽 Kisspeptin 被发现, 它们是同一蛋白质前体不同水解过程的产物。人类 *KISS-1* 前体包含 145 个氨基酸, 具有一个 19 个氨基酸的信号序列, 中间有一个 54 个氨基酸的区域, 一侧有两个潜在的盐基裂解位点(第 57 和 67 氨基酸), 另一侧有一个末端裂解位点(第 121~124 氨基酸之间)。Kisspeptin 能进一步裂解成 Kisspeptin-14, -13, -10 等(图 1), 统称为 Kisspeptins, 它们具有相似的生物活性和功能。主要的 Kisspeptin 肽是一个 54 个氨基酸的肽, 被称为 metastin(转移抑素, 因其具有抗肿瘤转移作用而得名)或 Kisspeptin-54^[1]。研究表明, Kisspeptin 是 *GPR54* 的配体, Kisspeptins 的 C 末端一般都有 -Arg-Phe-NH₂ (-Rfamide)(精氨酸-苯丙氨酸酰胺基)序列, 这对维持其生物活性具有重要意义^[5]。大鼠和小鼠中, metastin 由 52 个氨基酸组成^[1]。

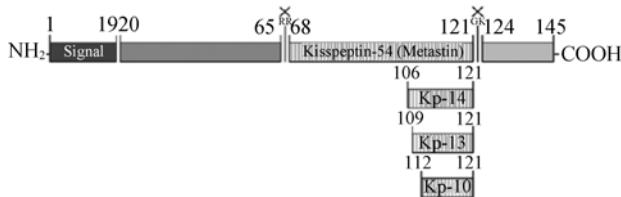


图 1 人 Kisspeptins 的结构特征^[1]

Fig. 1 Structural features of human Kisspeptins^[1]

迄今为止, 许多哺乳动物的 *KISS-1* cDNA 序列都被克隆, 包括人、黑猩猩、短尾猿、牛、绵羊、大鼠和小鼠, GenBank 登录号分别为: NM_002256、XM_514123、AY823262、XM_867473、DQ059506、NM_181692 和 NM_178260。分析比较灵长类动物的氨基酸序列, 发现有高于 85% 的同源性, 但人、牛和啮齿类动物的同源性在 45%~50% 之间。基因数据库中未见非哺乳动物 *KISS-1* 基因的 cDNA 或者蛋白质

序列^[6]。

1.2 *GPR54* 基因的克隆和结构

GPR54(G protein-coupled receptor 54)是 *KISS-1* 蛋白的受体, 即 *GPR54* 的正常配体是由 *KISS-1* 基因编码的, 属 G 蛋白偶联受体视紫红质家族成员, 直到发现它与 Kisspeptin 具有非常高的亲和力时才被重视和研究^[7]。1999 年, 大鼠的 *GPR54* 被 Lee 等^[8]克隆出来。2001 年, 人 *GPR54* 基因被克隆, 定位在第 19 号染色体上, 也叫 AXOR12 或 hoT7T175, 由 5 个外显子和 4 个内含子组成。包含 1 197 bp 的开放阅读框, 编码含 398 个氨基酸残基的蛋白, 该蛋白包含 7 个疏水性的跨膜区和 3 个潜在的糖基化位点, 是一个分子量为 75 kDa 蛋白质^[9]。Ishwar 等^[10]克隆出罗比鱼的 *GPR54* cDNA, 包括一个开放的阅读框, 包含 1 131 个碱基对, 编码 377 个氨基酸, 和人的 *GPR54* 有 56% 的同源性。

许多动物 *GPR54* 基因的 cDNA 序列已被报道, 其中不但有哺乳动物, 包括人、短尾猿、大鼠、小鼠和猪(GenBank 登录号分别为 NM_032551、AY823261、NM_023992、NM_053244 和 DQ459345/46), 而且也有非哺乳动物, 有斑马鱼、罗比鱼、细须石首鱼等(GenBank 登录号分别为 XM_685300、AB_162143、ABC75101.1)。经过序列比对, 灵长类和啮齿类动物的序列同源性大于 80%, 这比 *KISS-1* 高。人、鱼和牛蛙之间的同源性大于 45%, 人和刺猬的同源性大于 20%。说明了 *KISS-1/GPR54* 系统在进化过程中序列具有高度的保守性^[6]。

2 *KISS-1* 和 *GPR54* 基因的表达

2.1 *KISS-1* 基因的表达

KISS-1 和 *GPR54* 基因表达定位研究主要是采用反转录 PCR(RT-PCR)和免疫组织化学反应(IR, immunohistochemistry reaction)的方法进行的。人正常组织中胎盘表达 *KISS-1* 最高, 其次是睾丸、胰腺、肝脏和小肠。在脑部, *KISS-1* mRNA 离散的分布在中枢神经系统, 包括神经中枢基部和下丘脑^[1]。大鼠的 *KISS-1* 基因表达产物在脑内广泛分布, 其中下丘脑的表达量高于脑干和脊髓^[11,12], 弓状核(ARC)和前腹侧室周核(AVPV)的表达量最高^[13]。*KISS-1* 基因的表达与性别有关, 雌性动物脑中 *KISS-1* mRNA 表达量高于雄性, 是因为雌性动物的 AVPV 在体积和容量上都要大于雄性动物^[7]。

2.2 *GPR54* 基因的表达

GPR54 基因在人胰腺和胎盘表达量最高, 在睾丸、脾、甲状腺、肾上腺和淋巴结等器官中度表达, 在脑内下丘脑弓状核和基底神经节、垂体高度表达^[11,14]。Kotani 等^[15]发现在成年动物的额上回、尾状核、扣带回、海马、脑桥髓质以及杏仁核, 还有下丘脑和垂体均检测到了 *GPR54* 表达。另外, Felecia 等^[9]发现 *KISS-1* 和 *GPR54* 在大动脉、冠状动脉和脐静脉中也有表达, 说明 *KISS-1/GPR54* 系统在生物系统中可能调节着多种生理功能^[1]。

不同学者对基因表达的结果研究存在差异, 可能是因为物种不同以及使用的 Kisspeptin 抗体不同所致^[16]。

3 *KISS-1* 和 *GPR54* 基因与生殖的关系

3.1 *KISS-1/GPR54* 系统调控青春期的开始

在青春期开始前后, 大鼠下丘脑中检测到了非常高的 *KISS-1* 和 *GPR54* mRNA 水平^[7]。这个现象后来在灵长类动物中也被发现, 从幼年期到青春期, 雌性下丘脑中 *KISS-1* 和 *GPR54* mRNA 的水平显著上升^[17]; 同样, 雄猴下丘脑中 *KISS-1* mRNA 水平也在青春期中增加, 说明灵长类动物青春期 GnRH 释放的增加是通过激活 *GPR54* 来实现的, 这一作用来自于下丘脑 *KISS-1* 的表达和 Kisspeptin 在脑部的释放^[18]。对 Kisspeptins 功能的研究表明, 给未成熟的动物持续注射 Kisspeptin-10 能诱导早熟、阴道开张和早期促性腺轴系的活化; 在给幼年阶段末期的灵长类持续注射 Kisspeptin-10 能提前引发和青春期开始时一样的 GnRH 分泌^[1]。另一方面, 利用 *GPR54* 基因敲除小鼠和人类特发性促性腺激素分泌不足性腺机能减退症 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH) 个体研究 *KISS-1/GPR54* 系统对青春期的作用时发现, *GPR54* 突变小鼠的表型与性腺类固醇激素分泌缺乏时一致, 即突变的雌性小鼠没有经历性成熟, 当与成熟雄性交配时, 它们表现出阴道开张失败并不能受孕; 雄性突变个体睾丸和阴茎很小, 并且不能产生精子^[14]。可能的原因是 *GPR54* 的突变切断了 GnRH 脉冲分泌, 说明了 *KISS-1/GPR54* 系统在青春期启动和生殖上具有不可缺少的作用^[20]。另外, 在非繁殖季节给绵羊静脉注射 Kisspeptin 能促使 90% 的绵羊排卵, 说明 Kisspeptin 水平降低是导致非繁殖季节缺乏生殖活动的原因^[19]。*GPR54* 突变或受体缺失能造成人或小鼠的 IHH 疾病,

也说明 *GPR54* 发出的信号是性成熟的先决条件^[20]。

给不同年龄阶段的大鼠脑部注射 Kisspeptin-10, 小至 1 pmol 的剂量都能引起成年大鼠最大的促黄体素 (LH) 分泌高峰, 而青年大鼠却没有类似的反应; 给青春期前的大鼠注射大剂量的 Kisspeptin-10, 能有力地刺激 GnRH 的分泌和 LH 的释放, 充分说明了 *KISS-1/GPR54* 系统在青春期开始的时间选择上有重要作用^[1]。

Kisspeptin 在启动青春期时表现为两个方面的作用: 一方面是增加下丘脑 Kisspeptins 的含量; 另一方面是提高了 Kisspeptins 对 GnRH 神经元的作用效率, 这一作用可能是通过 *GPR54* 信号转导过程实现的^[7,21,23]。

3.2 Kisspeptin 刺激促性腺激素释放

Kisspeptins 能刺激动物促性腺激素的分泌。这一现象首先被 Gottsch 等^[22]发现, 给小鼠侧脑室注射 Kisspeptin-52 和 Kisspeptin-10, 即使很低的剂量也能引起 LH 和 FSH 急速的分泌。随后, 相同的现象在大鼠^[1,23]、绵羊^[24]、灵长类动物^[21]和人类^[25]中发现。研究表明, 即使很低剂量的 Kisspeptin 仍然可以引起促性腺激素的释放, 尤其是在灵长类和人类中, 这种影响会持续很长一段时间^[16]。

Kisspeptins 刺激促性腺激素释放是通过 *GPR54* 的表达来实现的。Kisspeptins 的这种刺激效应可以被 GnRH 的拮抗物阻断^[21,23,26]。这种阻断表现在 GnRH 细胞水平而非垂体促性腺物质水平上, 说明了真正引起促性腺激素分泌的原因是 *GPR54* 在垂体中的表达^[15,27]。Irwig 等^[28]利用双标记原位杂交技术发现了大鼠脑中 77% 的 GnRH 神经元表达 *GPR54*, 而在小鼠上为 55% ~ 90%。同时, 发现了 Kisspeptin 免疫反应性曲张纤维和 GnRH 神经元存在非常紧密的联系, 但具体的位置不明确。Heather 等^[7]在哺乳动物上的研究也证实了 Kisspeptins 从垂体中刺激促性腺激素的释放, 从而刺激前脑中 GnRH 的释放, 整个过程首先活化 *GPR54*, 继而由 GnRH 神经元来表达 *GPR54*。绵羊上的研究也支持了这个结果, 在中央突起的表面区域发现了 Kisspeptin 免疫反应曲张神经纤维, 说明了 Kisspeptin 被分泌到垂体入口处从而作用于垂体腺^[29]。Kisspeptin-10 对 LH 释放的影响在敲除 *GPR54* 基因的小鼠上没有被表现出来, 这些小鼠仍然保留了垂体对 GnRH 的影响, 说明 Kisspeptin 对促性腺激素的影响只有通过 *GPR54* 来调控^[1]。脑内室注射 (ICV) Kisspeptin-52 和 Kisspeptin-54

可引起大鼠 GnRH 神经元剧烈的反应, 给绵羊 ICV Kisspeptin-10 可引起第三脑室脑脊液中 GnRH 水平的提高^[24]。卵巢切除(OVX)绵羊的 ARC 中, *KISS-1* 的季节性变化表达说明了 Kisspeptin 刺激 GnRH 分泌是控制季节改变对繁殖功能影响的根本因素^[30]。给健康男性急剧注射 Kisspeptin 可有效增加血浆 LH 水平和显著提高血浆促卵泡素(FSH)和睾酮(T)的水平^[31]。在非哺乳动物丽鱼科中, Parhar 等^[32]发现了有 45%~60% 的 GnRH 神经元表达 *GPR54*, 说明了 Kisspeptin 直接作用于 GnRH 细胞。也说明了 Kisspeptin 作为 GnRH 神经元的守护者在生物进化中很好地保护了这种功能^[1]。

过量的 Kisspeptin 对性腺轴系有负调节作用。Murphy 等^[33]研究了外源注射 Kisspeptin 对雄性大鼠 HPG 的影响, 结果表明, 急性注射可引起血浆中 LH 和 T 含量的急剧升高, 但缓慢注射 13 天后却观察到血浆中 T 的含量下降, 组织学观察输精管退化, 睾丸重量下降。

3.3 性腺类固醇激素对 *KISS-1* 基因表达的调控

性腺类固醇激素对 *KISS-1* 基因表达的调控主要是通过切除性腺类固醇激素产生的器官(生殖器官)和外源性注射性腺类固醇激素的动物模型来研究基因表达及其变化规律。性腺类固醇激素通过直接作用于 *KISS-1* 神经元来调节 *KISS-1* mRNA 在脑部的表达。在 ARC 中, 性腺类固醇激素抑制 *KISS-1* 的表达, 说明了这些神经元充当负反馈调节促性腺激素分泌的通道; 在 AVPV 中, 性腺类固醇激素诱导 *KISS-1* 的分泌, 说明这个区域的 *KISS-1* 神经元可能在雌性排卵前的 LH 峰和雄性的性行为中发挥作用^[34]。在小鼠和绵羊上的研究说明了 *KISS-1* 神经元能够表达性腺类固醇激素受体^[16]。Smith 等^[30]分别检测了黄体期、OVX 绵羊和经过雌二醇(E)或者孕酮(P)处理的 OVX 绵羊的脑部, 结果表明 *KISS-1* 在绵羊脑部 ARC 中的表达受慢性 E 和 P 水平的负调节, 类固醇激素可能通过改变 Kisspeptin 信号实现对 GnRH 发挥负反馈作用的调节。

性腺类固醇激素对 *KISS-1* 基因表达的调控与性别有关。在猕猴中, *KISS-1* 基因表达在青春期性腺切除的雄性和性腺完整的雌性青春期中 ARC 中表达增加, 但是 *GPR54* 的表达只有在雌性个体观察到了增加^[21]。说明在青春期前后, 雌性 *GPR54* mRNA 的表达水平要远远超过切除性腺的雄性。在绵羊中, E 和 P 慢性的负反馈影响减少 ARC 中 *KISS-1* 的表达,

但 E 的急性负反馈调节也作用于 ARC 逆向调节 *KISS-1*^[16]。说明不同性腺类固醇激素对 *KISS-1* 基因表达的调控也呈现不同的方式。

Heather 等^[7]用示意图的形式展示了性腺类固醇激素对 *KISS-1* 表达的调控(图 2)。Kisspeptins 刺激神经内分泌生殖轴系, 而性腺类固醇激素却对前脑不同核区的 *KISS-1* mRNA 表达进行不同的调节。ARC 和 AVPV 中的神经元释放 Kisspeptins 刺激 GnRH 分泌, 后者诱导 LH 和 FSH 的释放。性腺通过分泌性腺类固醇激素应答促性腺激素, 促性腺激素接着反馈调节 Kisspeptin 神经元的活性, 抑制 *KISS-1* 在 ARC 中的表达, 诱导其在 AVPV 中的表达。性腺类固醇激素对 *KISS-1* 表达的诱导效应可能促进排卵前 LH 峰的出现。

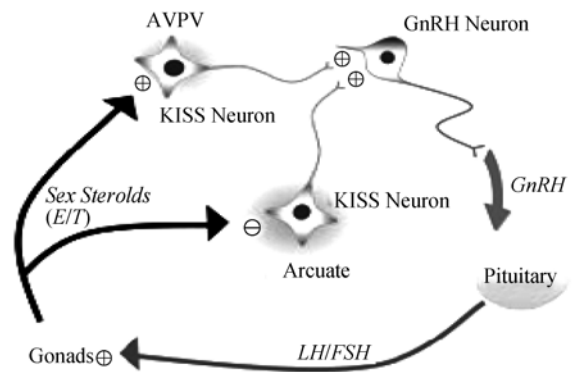


图 2 *KISS-1* 刺激促性腺激素释放和性腺类固醇激素对 *KISS-1* 表达的调控^[7]

Fig. 2 *KISS-1* stimulates gonadotrophin secretion and gonadal steroids regulate *KISS-1* expression^[7]

3.4 其他调控因子和 *KISS-1* 的关系

3.4.1 褪黑激素(Melatonin)

Malpaux 等^[35]在下丘脑基部和弓状核的尾部发现了褪黑激素受体的存在, 推测褪黑激素信号可能会影响 *KISS-1* 基因的表达。对处在短日照(SD)的叙利亚仓鼠进行研究发现, ARC 中 *KISS-1* 基因的表达受到褪黑激素的负反馈调节而不是通过性腺激素变化进行调节, 推测褪黑激素可能是通过影响 *KISS-1* 的表达来调控生殖现象^[36]。但 *KISS-1* 神经元是否表达褪黑激素受体, 目前仍不清楚。

3.4.2 瘦素(Leptin)

Leptin 由脂肪细胞产生并且作用于下丘脑, 特别是 ARC, 调节食物摄入和能量代谢^[37]。Leptin 也被认为具有调节生殖和青春期启动的作用^[38], 但是证据显示它并不直接作用于 GnRH 神经元^[39]。因此,

肯定存在中间调节的神经内分泌通道, *KISS-1* 神经元可能就发挥了桥梁作用。禁食的大鼠^[40]和 ob/ob 小鼠^[41] ARC 中 *KISS-1* mRNA 的表达减少, 而 Leptin 处理后增加了 ARC 中 *KISS-1* mRNA 的表达, 大约 60% 的 *KISS-1* 神经元表达 Leptin 受体。这些数据说明了 Kisspeptins 接受了来自 Leptin 的直接刺激。 *KISS-1* 表达减少导致小鼠的繁殖缺陷^[41]。

3.4.3 光周期

季节性繁殖动物的生殖与光照长短有密切的关系, 改变日照的时间, 这类动物会经历一个繁殖的波动。Greives 等^[42]研究西伯利亚仓鼠的生殖现象时发现长时间放置在 SD 后, 雄仓鼠的生殖轴系活动出现静止, AVPV 中的 Kisspeptin 细胞显著下降, 而 ARC 中 Kisspeptin 细胞数量增加。相反, 具有正常繁殖性能的仓鼠 AVPV 中出现较多数量的 Kisspeptin 细胞, 但在 ARC 上只有极少数表达。而无论仓鼠处于哪一种光周期和哪一个生殖阶段, 注射 Kisspeptin 都可显著的提高 LH 的水平。说明 Kisspeptin 在调整和传递环境相关的信息到生殖轴系时发挥着重要的作用, 也在调整季节更替对生殖功能的影响上发挥重要的作用。也有学者猜想, 光周期是通过褪黑激素调整 *KISS-1* 的转导从而作用于繁殖轴系^[36,43]。

3.4.4 体况和能量储备

促性腺轴系的激活程度依赖身体充足的能量储备, 能量缺乏会导致青春期延迟和不育^[11]。禁食引发了青春期前大鼠下丘脑 *KISS-1* 表达量的减少和 *GPR54* mRNA 水平的提高, 体内 LH 对 Kisspeptin 的应答能力有所提高, GnRH 促分泌素的作用也被激活。而给营养不良的大鼠缓慢注射 Kisspeptin 能引起约 60% 的个体阴道开张以及引起促性腺激素分泌和雌激素应答反应, 但注射 Kisspeptin 没有引起食物摄取模式的变化^[40]。

3.4.5 繁殖活动

怀孕女性血浆中 Kisspeptin 水平非常高, 胎盘被认为是其来源^[31]。ARC 中 *KISS-1* mRNA 的表达可受吮乳的刺激而被抑制^[44]。OVX 绵羊 ARC 中 *KISS-1* mRNA 的表达从非繁殖季节到繁殖季节显著增加^[30]。在非繁殖季节, 仓鼠 *KISS-1* mRNA 的表达较繁殖季节低^[43]。

4 *GPR54* 基因的多态性

GPR54 基因的多态性主要是在研究人类的 IHH

疾病过程中被发现的。Semple 等^[45]在研究 IHH 患者时, 发现了两个杂合子错义突变, C223R(脯氨酸 223 精氨酸)和 R297L(精氨酸 297 亮氨酸), 前者能很大程度地削弱 *GPR54* 信号的转导, 而后者则表现为通过 Kisspeptin 剂量的改变来缓慢地改变 *GPR54* 的活性。Lanfranco 等^[46]利用 PCR-SSCP 技术在研究家族 IHH 患者时发现 *GPR54* 基因的一个杂合突变 R262Q。同时也在一个散发的 IHH 患者检测到了一个新的纯合子突变, 即在 *GPR54* 基因的 1 001 和 1 002 碱基中间插入了一个 C, 导致一个开放阅读框的转换, 延长了 43 个氨基酸在细胞内的受体区域增加了脯氨酸残基的含量, 这个患者出现了青春期延迟, 睾丸激素水平、LH 和 FSH 水平均低于正常值。Tenenbaum-Rakover 等^[47]在人类 IHH 患者发现一个纯合子突变 T305C, 导致 L102P(亮氨酸 102 脯氨酸), 这个替代完全抑制了 *GPR54* 信号的转导。Felecia 等^[9]在研究沙特阿拉伯的一个 IHH 患者的家庭时发现, *GPR54* 基因纯合子在第 3 外显子由 C 突变为 T, 导致从丝氨酸到亮氨酸的替换(L148S); 在一个有非洲和美洲血统的 IHH 患者身上发现第 331 个氨基酸上由 C 突变为 T, 导致一个提前出现的终止密码子(R331X, 无义突变), 以及第 1 195 个核苷酸上出现由 T 到 A 的突变, 导致精氨酸取代了一个终止密码子(X399R, 终止密码突变)。作为研究结果之一, Felecia 等总结并绘制了一幅人类 *GPR54* 基因和单核苷酸多态性的图谱(图 3), 标记了已经发现和报道的突变^[9]。而和 IHH 患者的突变不同, Teles 等^[48]发现 *GPR54* 基因突变可能会通过增加 GnRH 的释放来引起早熟。关于 *KISS-1* 基因的多态性尚未见报道。

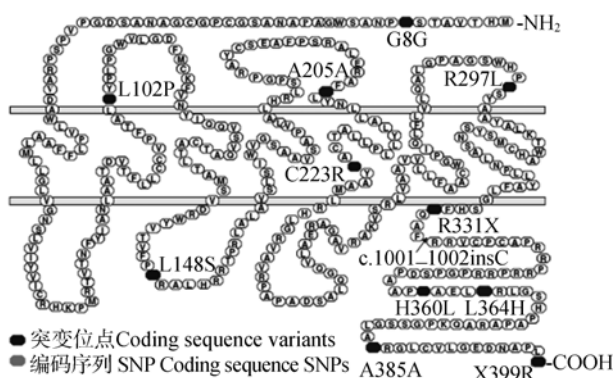


图3 *GPR54* 基因突变位点和单核苷酸多态性^[9]

Fig. 3 Published coding sequence mutations of *GPR54* and its coding sequence SNPs^[9]

参考文献(References):

- [1] Manuel TS. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human Reproduction Update*, 2006, 12 (5): 631–639. [\[DOI\]](#)
- [2] Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR. KISS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(23): 1731–1737. [\[DOI\]](#)
- [3] West A, Vojta PJ, Welch DR, Weissman BE. Chromosome localization and genomic structure of the KISS-1 metastasis suppressor gene (KISS-1). *Genomics*, 1998, 54(1): 145–148. [\[DOI\]](#)
- [4] JIANG Tao, ZHANG Shu-Lan. Progress in research on correlation between KISS-1 and metastasis of cancer. *Chinese Journal of Maternal and Child Health Research*, 2003, 14(6): 437–439.
姜涛, 张淑兰. KISS-1 与肿瘤转移的研究进展. 国外医学妇幼保健分册, 2003, 14(6): 437–439.
- [5] GAN Xiao-Hong, HONG Hua-Zhu, XIAO Jun-Hua. The role of GPR54 and its ligand in human puberty. *Inter J Endocrinol Metab*, 2006, 26(6): 424–426.
甘晓红, 洪华珠, 肖君华. GPR54 及其配体与青春期发育. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26 (6): 424–426.
- [6] Juan R, Manuel TS. KISS-1 system and reproduction: comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *Gen Comp Endocrinol*, 2007, 539(1-3): 132–140.
- [7] Heather MD, Donald KC, Robert AS. Kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*, 2006, 147(3): 1154–1158.
- [8] Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Chang R, Liu Y, Howard AD, Coulombe N, Tan CP, Tang-Nguyen AT, George SR. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett*, 1999, 446: 103–107. [\[DOI\]](#)
- [9] Cerrato F, Seminara SB. Human genetics of GPR54. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8: 47–55. [\[DOI\]](#)
- [10] Ishwar SP. GnRH and gprc: laser-captured single cell gene profiling. *Fish Physiol Biochem*, 2005, 31: 153–156. [\[DOI\]](#)
- [11] WANG Xue-Song, TANG Jun. A new reproduction hormone modulation system: KISS-1/GPR54. *Foreign Medical Sciences (Family Planning/Reproductive Health Fascicle)*, 2006, 25 (4): 197–199.
王雪松, 汤军. 新的生殖激素调控系统 KISS-1/GPR54. 国外医学计划生育/生殖健康分册, 2006, 25(4): 197–199.
- [12] Brailoiu GC, Dun SL, Ohsawa M, Yin D, Yang J, Chang JK, Brailoiu E, Dun NJ. KISS-1 expression and metastatin-like immunoreactivity in the rat brain. *J Comp Neurol*, 2005, 481(3): 314–329. [\[DOI\]](#)
- [13] Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA. KISS-1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci*, 2006, 26(25): 6687–6694. [\[DOI\]](#)
- [14] Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, Yang S, Monsma FJ, Gustafson EL. The KISS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(4): 1357–1363. [\[DOI\]](#)
- [15] Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brezillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M. The metastasis suppressor gene KISS-1 encodes kisspeptins the natural ligands of the orphan G protein coupled receptor GPR54. *J Biol Chem*, 2001, 276: 34631–34636. [\[DOI\]](#)
- [16] Smith JT, Clarke IJ. Kisspeptin expression in the brain: catalyst for the initiation of puberty. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(1): 1–9. [\[DOI\]](#)
- [17] Han S, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *The Journal of Neuroscience*, 2005, 25(49): 11349–11356. [\[DOI\]](#)
- [18] Plant TM, Ramaswamy S, DiPietro MJ. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. *Endocrinology*, 2006, 147(2): 1007–1013. [\[DOI\]](#)
- [19] Clarke IJ, Smith JT, Morrissey A, Doughton B, Cameron A, Caraty A. Kisspeptin stimulates ovulation in seasonally acyclic ewes. In: Proc 89th Annual Meeting of the Endocrine Society. Toronto, Ontario, Canada, 2007.
- [20] Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 254-255: 91–96.
- [21] Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(6): 2129–2134. [\[DOI\]](#)
- [22] Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*, 2004, 145(9): 4073–4077. [\[DOI\]](#)
- [23] Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastatin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(2): 383–388. [\[DOI\]](#)
- [24] Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(5): 1761–1766. [\[DOI\]](#)
- [25] Dhillo WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, McGowan BM, Amber V, Patel

- S, Ghatel MA, Bloom SR. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6609–6615. [\[DOI\]](#)
- [26] Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus: sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, 2006, 147(12): 5817–5825. [\[DOI\]](#)
- [27] Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KISS-1. *J Biol Chem*, 2001, 276(31): 28969–28975. [\[DOI\]](#)
- [28] Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Popa SM, Cunningham MJ, Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KISS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*, 2004, 80(4): 264–272. [\[DOI\]](#)
- [29] Smith JT, Pereira A, Roa A, Morgan KRM, Clarke IJ. Evidence that pituitary gonadotropes are not major targets of kisspeptin. In: Proc 89th Annual Meeting of the Endocrine Society. 2007, Toronto, Ontario, Canada.
- [30] Smith JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ. KISS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. *Endocrinology*, 2007, 148(3): 1150–1157. [\[DOI\]](#)
- [31] Dhillon WS, Murphy KG, Bloom SR. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8: 41–46. [\[DOI\]](#)
- [32] Parhar IS, 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. [\[DOI\]](#)
- [33] Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Bewick GA, Stamp GW, Curtis AE, Cooke JH, Jethwa PH, Todd JF, Ghatel MA, Bloom SR. Chronic subcutaneous administration of kisspeptin-54 causes testicular degeneration in adult male rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(5): 1074–1082. [\[DOI\]](#)
- [34] Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*, 2006, 131(4): 623–630. [\[DOI\]](#)
- [35] Malpoux B, Daveau A, Maurice-Mandon F, Duarte G, Chemineau P. Evidence that melatonin acts in the pre-mammillary hypothalamic area to control reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by in situ microimplant delivery. *Endocrinology*, 1998, 139(4): 1508–1516. [\[DOI\]](#)
- [36] Revel FG, Ansel L, Klosien P, Saboureaux M, Pevet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V. Kisspeptin: a key link to seasonal breeding. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007, 8(1): 57–65. [\[DOI\]](#)
- [37] Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995, 269(5223): 540–543. [\[DOI\]](#)
- [38] Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod*, 1999, 60(2): 216–222. [\[DOI\]](#)
- [39] Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology*, 1998, 139(11): 4652–4662. [\[DOI\]](#)
- [40] Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, Vazquez MJ, Vigo E, Casanueva FF, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. 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. [\[DOI\]](#)
- [41] Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KISS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol*, 2006, 18(4): 298–303. [\[DOI\]](#)
- [42] Greives TJ, Mason AO, Scotti MA, Levine J, Ketterson ED, Kriegsfeld LJ, Demas GE. Environmental control of kisspeptin: implications for seasonal reproduction. *Endocrinology*, 2007, 148(3): 1158–1166. [\[DOI\]](#)
- [43] Revel FG, Saboureaux M, Masson-Pevet M, Pevet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V. Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr Biol*, 2006, 16(17): 1730–1735. [\[DOI\]](#)
- [44] Yamada S, Uenoyama Y, Kinoshita M, Iwata K, Takase K, Matsui H, Adachi S, Inoue K, Maeda KI, Tsukamura H. Inhibition of metastin (kisspeptin-54)-GPR54 signaling in the arcuate nucleus-median eminence region during lactation in rats. *Endocrinology*, 2007, 148: 2226–2232. [\[DOI\]](#)
- [45] Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, O'Rahilly S, Aparicio SA. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (3): 1849–1855. [\[DOI\]](#)
- [46] Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, Herding EM, Nieschlag E, Simoni M. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153 (6): 845–852. [\[DOI\]](#)
- [47] Tenenbaum-Rakover Y, Commenges-Ducos M, Iovane A, Aumas C, Admoni O, de Roux N. Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3): 1137–1144. [\[DOI\]](#)
- [48] Teles MG, Bianco SZ, Brito VN, Trarbach E, Seminara SB, Arnhold IJP, Mendonca BB, Kaiser U, Latronico AC. An activating mutation in GPR54 gene causes gonadotropin-dependent precocious puberty. 88th Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston, 2006, OR34-3: 123.