

¹ Katedra Biotechnologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie,
ul. Rędzina 1b, 30-278 Kraków
e-mail: rzkaczor@cyf-kr.edu.pl

² Dział Technologii Ekologii i Ekonomiki Produkcji Zwierzęcej,
Instytut Zootechniki – Państwowy Instytut Badawczy,
ul. Krakowska 1, 30-083 Balice k. Krakowa

URSZULA KACZOR¹, KAMIL BRUTKOWSKI¹,
MIROSŁAW KUCHARSKI¹, ANDRZEJ KACZOR²

Zmienność w genach kisspeptyny i jej receptora a rozród zwierząt. Praca przeglądowa

Genetic variability of KiSS-1 and GPR-54 genes and its influence
on animal reproduction. A review

Streszczenie. Kisspeptyna (KiSS) i jej konstytutywny receptor GPR-54 odgrywają kluczową rolę w regulacji osi podwzgórze–przysadka–gonady (HPG), wpływając m.in. na aktywację gonadotropin osi w okresie dojrzewania człowieka. Potwierdzono, że mutacje w genie *KiSS-1* i *GPR-54* mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie CPP (wczesnego dojrzewania) i IHH (idiopatycznego hipogonadyzmu hipogonadotropowego). Rola zmienności w sekwencji genów *KiSS1/GPR54* u innych ssaków jest poznana w niewielkim zakresie, a doniesienia o związku polimorfizmów z parametrami użyteczności rozplodowej zwierząt gospodarskich są rozbieżne i wymagają kontynuowania badań.

Słowa kluczowe: KiSS-1, GPR-54, rozród, ssaki

WPROWADZENIE

Kisspeptyna pełni istotną rolę w neuroendokrynej regulacji procesu rozmnażania. Pierwszym krokiem na drodze do poznania i scharakteryzowania systemu Kisspeptyna/GPR54 (ligand-receptor) było odkrycie w 1996 r. genu *KiSS*. Wówczas przy użyciu subtraktywnej hybrydyzacji cDNA w liniach komórkowych czerniaka (łac. *melanoma*) (komórkach nowotworowych wykazujących supresję metastazy) wykryto nadekspresję genu *KiSS* [Lee in. 1997]. *KiSS-1* został skatalogowany jako gen hamujący metastazę *carcinoma*. Konstrukcja samej nazwy genu jest dosyć przewrotna. Jej pierwszy człon 'Ki' pochodzi od miejsca, w którym dokonano odkrycia, miejscowości Hershey w Pensylwanii, znanej z produkcji słynnych czekoladek „Hershey's Kisses”, a drugi 'SS' oznacza pierwotnie odkrytą funkcję – sekwencja supresorowa [Lee i in. 1997].

Białkowe produkty genu nazwano kisspeptynami, uważając, że są wynikiem przemian proteolitycznych wspólnego prekursora. Jest nim 145-aminokwasowy peptyd po-

siadający 19-aminokwasową sekwencję sygnałową, dwa potencjalne miejsca cięcia (aminokwasy 67 i 68) oraz terminalne miejsca cięcia i amidacji w pozycjach 121–122 aminokwasu (aa) [Muir i in. 2001]. Głównym produktem prohormonu jest 54-aa peptyd, w większości wydzielany przez łożysko, znany bliżej jako metastatyna lub kisspeptyna-54 (KP-54) [Ohtaki i in. 2001]. Istnieją również krótsze peptydy dzielące z KP-54 C-końcowy motyw Arg-Phe-NH₂ – są nimi kisspeptyny 10, 13 i 14 [Kotani i in. 2001]. Dotychczas nie odnaleziono miejsc cięcia odpowiadających za endogenne powstawanie krótszych kisspeptyn bezpośrednio z prekursora, uznano więc, że powstają one wskutek proteolitycznej degradacji łańcucha metastatyny [Popa i in. 2008].

Równocześnie z identyfikacją kisspeptyn odkryto receptor nadający im obecnie znaną, biologiczną funkcję. Okazał się nim GPR-54 – 396-aa polipeptyd należący do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (ang. *G-protein coupled receptor*). Po raz pierwszy został on sklonowany u szczura, jako receptor sierocy wykazujący około 45-procentowe podobieństwo do rejonów transmembranowych receptora galaninowego [Lee i in. 1999]. Nie wiąże się on jednak z galaniną ani peptydami strukturalnie do niej podobnymi [Ohtaki i in. 2001]. Wykazano, że kisspeptyny są w stanie aktywować receptor, działając ekstraktem z łożyska na linie komórkowe CHO-K1 (ang. *Chinese Hamster Ovary*) wykazujące ekspresję GPR-54. Wyizolowane kisspeptyny z ekstraktu łożyska aktywowały ludzki i szczurzy receptor GPR-54 w komórkach CHO-K1 [Kotani i in. 2001].

STRUKTURA GENETYCZNA I PROTEOMICZNA SYSTEMU KISSPEPTYNA/GPR-54

Sekwencje cDNA genów *KiSS-1* i receptora zostały sklonowane dla wielu gatunków zwierząt (człowiek, szympan, bydło, świnia, owca – sekwencja mRNA, mysz oraz szczur). Gen *KiSS-1* u człowieka, szympana i myszy znajduje się na chromosomie 1, u świni na 9, u owcy na 12, u szczura na 13, natomiast u bydła na chromosomie 16.

Początkowo sugerowano, że u człowieka jest on złożony z czterech egzonów i trzech intronów, z czego pierwszy i drugi egzon nie ulegają translacji, a pozostałe dwa kodują prekursor kisspeptyny [West i in. 1998]. Gen *KiSS-1* u ssaków składa się z trzech egzonów, z których pierwszy, nieulegający translacji, jest wynikiem scalenia 2 początkowych egzonów opublikowanych pierwotnie przez Westa i in. [Luan i in. 2007]. Mysi gen *KiSS* zawiera tylko dwa ulegające translacji egzony, odpowiadające dwóm ostatnim egzonom ludzkiego genu [Um i in. 2010]. Na uwagę zasługuje fakt, że u myszy odnaleziono aż sześć izoform (a-f) transkryptu *KiSS* będących produktem alternatywnego splicingu. U wszystkich ssaków sekwencja kodująca minimalną długość peptydu (Kp-10) niezbędną do aktywacji receptora jest położona w ostatnim egzonie. Dopiero 10 lat po odkryciu ludzkiej sekwencji zidentyfikowano cDNA genu *KiSS-1* u ryb doskonałokostnych (łac. *Teleostei*): ryżanki japońskiej i danio pręgowanego [Biran i in. 2008]. To opóźnienie było spowodowane m.in. stosunkowo niskim stopniem homologii pomiędzy genem *KiSS-1* u ssaków a innych gatunków.

Największy stopień homologii (więcej niż 85%) można zaobserwować między naczelnymi (człowiek, szympan i makak), podczas gdy podobieństwo między człowiekiem, bydłem i gryzoniami (mysz i szczur) wynosi już tylko 45–50%. Badania zespołu Tomikawy poszerzyły badaną grupę zwierząt o dwa gatunki: owcę i świnię. Z opracowanego drzewa filogenetycznego wynika, że spośród sekwencji przedstawionych gatunków sekwencja świni wykazuje najwyższą homologię do naczelnych, natomiast owca jest

najbardziej podobna do sekwencji bydła. Znamienny jest fakt, że charakterystyczny C-końcowy motyw RF-NH₂ był obserwowany tylko u naczelnych, u pozostałych gatunków w miejscu fenyloalaniny (F) występuje tyrozyna (Y) [Tomikawa i in. 2010].

Ludzki gen kodujący receptor *GPR-54*, znany też jako *KiSSR* znajduje się na chromosomie 19p13.3 i zawiera 5 egzonów i 4 introny. Sekwencje tego genu udało się zidentyfikować także u innych ssaków: myszy, szczura, świni, bydła czy rezusa (odpowiednio na chromosomach: 10, 7, 2, 7, 19). W wyniku badań nad ewolucją genu kodującego receptor, u ryb i płazów znaleziono izoformę *GPR 54-2*, nieobecną w genomach ssaków [Um i in. 2010].

Ludzki transkrypt genu *GPR-54* zlokalizowano m.in. w łożysku, przysadce mózgowej, trzustce i rdzeniu kręgowym [Kotani i in. 2001, Muir i in. 2001, Ohtaki i in. 2001]. U innych gatunków sekwencje transkryptu odnaleziono w centralnym układzie nerwowym – u myszy, w strukturach mózgu (podwzgórze, hipokampie, korze mózgowej), w wątrobie i jelitach – u szczura oraz w gonadach u owcy i świni.

Szczurzy receptor kisspeptyny wykazuje 85-procentową homologię do sekwencji ludzkiej, wzrasta ona nawet do 98% w rejonach transmembranowych, podczas gdy podobieństwo sekwencji myszy i człowieka wynosi 82% [Kirby i in. 2010]. Wynik ten świadczy o wyższym stopniu konserwatywności struktur receptora aniżeli ligandu.

WPŁYW ZMIENNOŚCI W GENACH KISSPEPTYNY I JEJ RECEPTORA NA ROZRÓD SSAKÓW

Genetyczna i neuroendokrynną kontrola dojrzewania płciowego pozostaje jedną z największych zagadek biologii człowieka. Wydzielanie gonadoliberyny (GnRH) przez podwzgórze powoduje inicjację pulsacyjnego wydzielania gonadotropin (FSH i LH), decydując o wydzielaniu hormonów płciowych przez gonady, procesie dojrzewania i gametogenezie [Sztuka i Zdrojewicz 2006]. O ile fizjologiczna rola gonadoliberyny w reprodukcji ssaków jest oczywista, o tyle genetyczne czynniki regulujące jej sekrecję nie są jeszcze w pełni poznane. Identyfikacja tych czynników jest niezbędna do kompleksowego poznania mechanizmów kierujących rozrodem, a także do prowadzenia badań nad zaburzeniami w procesie dojrzewania.

Kisspeptyna i jej receptor mają szczególne znaczenie w okresie dojrzewania. Wpływają na prawidłowość procesu, zapoczątkowując uwalnianie hormonów LH i FSH. Wpływ kisspeptyny na procesy rozrodcze człowieka wykazano, stwierdzając, że mutacje w obrębie genu kodującego hormon lub jego receptor powodują zespół chorobowy charakteryzujący się wtórną niedoczynnością gonad, nazywany idiopatycznym hipogonadyzmem hipogonadotropowym (IHH). De Roux i współpracownicy, badając przypadek 20-letniego mężczyzny, u którego stwierdzono charakterystyczne dla IHH objawy – zmniejszone jądra, brak owłosienia łonowego, niski wzrost i wagę oraz niedorozwój kości – powiązali te objawy z obecnością mutacji w genie *GPR-54*. Mutacją okazała się delecja 155 nt obejmująca końcową część 4 intronu i początek 5 egzonu, która usuwa miejsce akceptorowe splicingu. Powstały produkt ma tylko 237 aa i nie jest zdolny do transdukcji sygnału [de Roux i in. 2003]. Z IHH powiązано występowanie mutacji (T443C, egzon 3; p.L148S), tranzycję w pozycji C991T (egzon 5; p.R331X) oraz transwersję T/A w pozycji 1195 (egzon 5, X339A) [Seminara i in. 2003]. Inne mutacje w obrębie tego genu to m.in.: substytucje p.C223R i p.R297L, insercja 1001_1002C (mutacja z przesunięciem

ramki odczytu)], p.L102P oraz mutacja typu indel w 5 egzonie [Lanfranco i in. 2005, Semple i in. 2005, Tenenbaum-Rakover i in. 2007, Teles i in. 2010]. W odniesieniu do tranzykcji w pozycji 815 nt (p.F272S) odkrytej u męskich i żeńskich pacjentów ze zdiagnozowaną ciężką postacią IHH wykazano, że wpływa ona na inhibicję przekazywania sygnału przez receptor indukowany kisspeptyną, a sama ekspresja *GPR-54* jest dramatycznie niska [Nimri i in. 2011]. Badania prowadzone u ludzi wykazały częściowy związek między obecnością heterozygotycznych RSV (ang. *rare sequences variants*) w obrębie genu *KiSS-1* a zaburzeniami związanymi z deficytem GnRH [Chan i in. 2011]. Dwie mutacje aktywujące zidentyfikowano w obrębie genu kodującego kisspeptynę: p. P74S oraz p. H90D. Mutacje te nie mają wpływu na region kodujący aktywną część białka. Fenotypowo mutacje te skutkują ciężkimi postaciami wczesnego dojrzewania płciowego CPP (Central Precocious Puberty). Ostatnie badania wykazały, że częstości alleli dla trzech SNP, 55648184 C/G, 55648186 -/ t, a 55648176 T / G, istotnie różniły się u pacjentów z CPP i u osób zdrowych. Haplotyp GGGC-ACCC został zidentyfikowany jako taki, który może wywierać działanie ochronne przed CPP [Young-Jun i in. 2014]. Wykazano, że kisspeptyna-54 powstała w wyniku mutacji p. P74S ma większą stabilność aniżeli jej natywny odpowiednik [Silveira i in. 2010].

Nieocenioną pomocą w poznaniu zależności między IHH a dysfunkcjami w genach kodujących kisspeptynę i jej receptor okazały się modele transgenicznymy myszy z indukowanymi mutacjami (*KiSS*^{-/-} oraz *GPR54*^{-/-}). Inaktywacja receptora wykazała nieprawidłowy rozwój płciowy i obniżony poziom hormonów GnRH, FSH oraz LH. U samic *GPR54*^{-/-} stwierdzono słabe otwarcie pochwy, zwężenie rogów macicy, niewykształconą tkankę sutka oraz mniejszą masę jajników [Seminara i in. 2003]. Ponadto obserwowano tylko I- i II-rzędowe pęcherzyki jajnikowe, brak pęcherzyków Graafa oraz ciała żółtego. Osobniki męskie *GPR54*^{-/-} posiadały zmniejszone jądra i pęcherzyki nasienne, a także nie w pełni rozwinięte gruczoły napletkowe i prostatę. Utrudniona spermatogeneza spowodowała znaczący spadek liczby plemników [Funes i in. 2003]. Zespół d'Anglemona [2007] nie zaobserwował u myszy z wyłączonym genem *KiSS-1* zaburzeń w rozwoju narządów płciowych ani ich degeneracji – wykazywały taki sam fenotyp jak myszy *KiSS*^{+/+}, były jednak nieplodne. Podanie obwodowo kisspeptyny spowodowało wzrost wydzielania LH [d'Anglemon i in. 2007]. Sugeruje to, że brak kisspeptyny nie wpływa negatywnie na funkcjonowanie poszczególnych składowych osi HPG, a odpowiednia stymulacja hormonalna umożliwia ich prawidłowe działanie. Lapatto i in. [2007] uzyskali u samic myszy Kiss-KO (ang. *knockout*) dwa odrębne fenotypy. Połowa z nich miała obniżoną masę jajników, pozostałe charakteryzowały się zrogowaczeniem pochwy i masą gonad porównywalną do typu dzikiego. Podanie egzogennej kisspeptyny myszom Kiss-KO i *Gpr54*-KO spowodowało wzrost gonadotropin tylko wśród osobników z wyciszonym genem *KiSS-1* [Lapatto i in. 2007]. Świadczy to o tym, że brak receptora *GPR54* lub upośledzenie jego funkcji wiąże się z dużo poważniejszymi konsekwencjami aniżeli deficyt kisspeptyny.

Kisspeptyna jako hormon stymulujący uwalnianie gonadoliberyny z podwzgórza wpływa pośrednio na sekrecję gonadotropin. Nieobecność lub dysfunkcje receptora kisspeptyny powodują zaburzenia w okresie dojrzewania u zwierząt. *KiSS-1*/system *GPR54* jest ogólnie uważany za kluczowy regulator i katalizator dojrzewania u ssaków. Analiza sekwencji eksonu 2 genu *KiSS-1* u 9 indyjskich ras kóz różniących się wczesnością dojrzewania i plennością wykazała obecność w intronie 1 mutacji G296C, T455G,

T505A, T693C, T950C i w intronie 2 – T1125C, A2510G, C2540T, A2803G, przy czym G296C, G2510A, C2540T związane były z wielkością miotu. Autorzy sugerują ich wpływ na stabilność mRNA i ilość syntetyzowanego białka oraz aktywność seksualną kóz [Maitra i in. 2014b]. Publikacje z ostatnich lat donoszą także o wpływie polimorfizmu zarówno w genach hormonu, jak i receptora na plenność kóz i owiec [Chu i in. 2012, Cao i in. 2011]. W toku badań nad sekwencją genu *KiSS-1* zespół Cao ustalił obecność dwóch substytucji w egzonie 3 (G3433A, C3688A), trzech substytucji w intronie 1 (G296C, G454T i T505A) oraz 18-nukleotydowej mutacji typu indel (1960 nt–1977 nt) w intronie 2. W *locus* G296C odnaleziono trzy genotypy a największą średnią życiową plennością odznaczały się kozy o genotypie CC – o blisko 0,8 jagnięcia/miot więcej niż kozy o genotypach GG i GC. Analogicznie w odniesieniu do mutacji typu indel 1960 nt–1977 nt – osobniki będące homozygotami –/– miały wyższą średnią plenność (ok. 0,75 jagnięcia/miot) od pozostałych z genotypem +/+ i –/– [Cao i in. 2010]. Przedmiotem badań zespołu Hou był fragment drugiego intronu genu *KiSS-1* u kóz trzech plennych ras azjatyckich: xining saanen (SG), guanzhong (GZ) and boer (BG). Zidentyfikowano allele (T, C i G) oraz 4 genotypy (TT, TC, CC i TG) za pomocą techniki SSCP, także w 2 intronie *KiSS-1* wykryto SNP: T2643C i 8bp delekcja (2677AGTTCCCC), przy czym u kóz xinong saanen ujawniono zależność między genotypem TC a plennością, natomiast u kóz guanzhong istnienie tej zależności potwierdzono dla genotypów TT i TC [Hou i in. 2011].

Badając polimorfizm w genie *KiSS-1* u egipskich ras kóz baladi, barki, zarabi oraz owiec rahmani, ossmi i barki, wykazano obecność substytucji 125 T>A w intronie 1 [Othman i in. 2015]. Przedmiotem badań zespołu Chu i in. [2012] był polimorfizm genów *KiSS-1* i *GPR-54* u czterech ras owiec o zróżnicowanej plenności. W wyniku badań potwierdzono wystąpienie 6 SNP (C981T, C996T, T997C, C1034G, G1035A oraz C1039T) w obrębie sekwencji 1 egzonu genu *KiSS-1*. Substytucje te (prócz C996T) powodowały zmiany w sekwencji aminokwasowej białka odpowiednio: Arg7Trp, Phe12Leu, Asn24Lys, Val25Met, Ala26Val. Ponadto w drugim egzonie genu receptora wykazano 2 SNP – T2630C, A2411C – powodujące zmiany aminokwasów odpowiednio Met90Thr i Asp107Ala. W obrębie plennej rasy small tail han różnice w plenności pomiędzy kozami o różnych genotypach wynosiły 0,8 jagnięcia/miot. Potwierdzono także wpływ polimorfizmu G1384A w regionie promotora genu *KiSS-1* na plenność kóz rasy guanzhong [An i in. 2015]. A polimorfizmy 2124T>A i 2270C>T były istotnie związane z wielkością miotu, osobniki z allelem T rodziły więcej kozłat niż z A i C [An i in. 2013a, 2013b]. Natomiast brak wpływu substytucji G1035A w genie *KiSS-1* na aktywność reprodukcyjną maciorek rasy sarda wykazał zespół Luridiana [Luridiana i in. 2014].

Cao i in. (2011), badając polimorfizm w obrębie sekwencji genu receptora *GPR54* u kóz rasy jining grey, zidentyfikowali w obrębie 5 egzonu 3 SNP (G4014A, G4136A, C4152T). W *locus* C4152T stwierdzono 3 genotypy, a kozy o genotypie TT i CT wykazywały istotnie wyższą plenność niż o genotypie CC. W pozostałych *loci* nie stwierdzono wpływu genotypu na liczebność miotu [Cao i in. 2011]. Nowe mutacje w 1 egzonie C1122T i 1 intronie T1830C wykazano u indyjskich kóz [Maitra i in. 2014a], natomiast u kóz black bengal nie stwierdzono istotnego wpływu polimorfizmu w *locus* C1122T na wczesność dojrzewania płciowego i wielkość miotu kóz [Ahlawat i in. 2015]. Również brak wpływu 7 SNP w *locus* *KiSS-1* na czas osiągnięcia dojrzałości loch u mieszańców duroc × erhualian stwierdzono u świń [Li i in. 2008].

LITERATURA

- Ahlawat S., Sharma R., Maitra A., Borana K., Tantia M.S., Prakash V., 2015. Association analysis of novel SNP In GPR54 gene with reproductive traits in Indian goats. *Indian J. Dairy Sci.* 68(1).
- An X.P., Han P., Zhao H.B., Yan Y., Ma T., Fang F., Meng F.X., Song Y.X., Wang J.G., Cao B.Y., 2013a. Molecular cloning and characterization of KISS1 promoter and effect of KISS gene mutations on litter size In the goat. *Genet. Mol. Res.* 12, 4, 4308–4316.
- An X.P., Hou J.X., Lei Y.N., Gao T.Y., Cao B.Y., 2015. Polymorphism and DNA methylation in the promoter modulate KISS gene expression and are associated with litter size in goats. *Anim Reprod Sci.* 155, 36–41, doi: 10.1016/j.anireprosci.2015.01.013.
- An X.P., Ma T., Hou J.X., Fang F., Han P., Yan Y., Zhao H.B., Song Y.X., Wang J.G., Cao P.Y., 2013b. Association analysis on DNA sequence of KiSS-1 gene and litter size In goats. *BMC Genetics* 14, 63–68.
- Biran J., Ben-Dor S., Levavi-Sivan B., 2008. Molecular identification and functional characterization of the kisspeptin/kisspeptin receptor system in lower vertebrates. *Biol. Reprod.* 79, 776–786.
- Cao G.L., Chu M.X., Fang L., Di R., Feng T., Li N., 2010. Analysis on DNA sequence of *KiSS-1* gene and its association with litter size in goats. *Mol. Biol. Rep.* 37, 3921–3929.
- Cao G.L., Chu M.X., Fang L., Feng T., Di R., Li N., 2011. Analysis on DNA sequence of *GPR54* gene and its association with litter size in goats. *Mol. Biol. Rep.* 38, 383–3848.
- Chan Y.M., Broder-Fingert S., Paraschos S., Lapatto R., Au M., Hughes V., Bianco S.D., Min L., Plummer L., Cerrato F., De Guillebon A., Wu I.H., 2011. GnRH deficient phenotypes in humans and mice with heterozygous variants in KISS1/Kiss1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1771–1781.
- Chu M., Xiao C., Feng T., Fu Y., Cao G., Fang L., Di R., Tang Q., Huang D., Ma Y., Li K., Li N., 2012. Polymorphisms of KiSS-1 and GPR54 genes and their relationships with litter size in sheep. *Mol. Biol. Rep.* 39, 3291–3297.
- d'Anglemont de Tassigny X., Fagg L.A., Dixon J.P., Day K., Leitch H.G. in., 2007. Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 10714–10719.
- De Roux N., Genin E., Carel J.C., Matsuda F., Chaussain J.L., Milgrom E., 2003. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 10972–10976.
- Funes S., Hedrick J.A., Vassileva G., Markowitz L., Abbondanzo S., Golovko A., Yang S., Monsma F.J., Gustafson E.L., 2003. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *BBRC* 312, 1357–1363.
- Hou J.X., An X.P., Wang J.G., Song Y.X., Cui Y.H., Wang Y.F., Chen Q.J., Cao B.Y., 2011. New genetic polymorphisms of *KiSS-1* gene and their association with litter size in goats. *Small Rum. Res.* 96(2), 106–110.
- Kirby H.R., Maguire J.J., Colledge W.H., Davenport A.P., 2010. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVII. Kisspeptin receptor nomenclature, distribution and function. *Pharmacol. Rev.*, 62, 565–578.
- Kotani M., Dethoux M., Vandenbogaerde A., Communi D., Vanderwinden J.M., Le Poul E., Brezillon S., Tyldesley R., Suarez-Huerta N., Vandeput F., 2001. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J. Biol. Chem.* 276, 34631–34636.

- Lapatto R., Pallais J.C., Zhang D., Chan Y.M., Mahan A., Cerrato F., Le W.W., Hoffman G.E., Seminara S.B., 2007. Kiss1/mice exhibit more variable hypogonadism than *gpr54*/mice. *Endocrinology* 148, 4927–4936.
- Lee D.K., Nguyen T., O'Neill G.P., Chang R., Liu Y., Howard A.D., Coulombe N., Tan C.P., Tang-Nguyen A.T., George S.R., 1999. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett.* 446, 103–107.
- Lee J.H., Welch D.R., 1997. Identification of highly expressed genes in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. *Int. J. Cancer* 71, 1035–1044.
- Li S., Ren J., Yang G., Guo Y., Huang L., 2008. Characterization of the porcine Kisspeptins receptor gene and evaluation as candidate for timing of puberty in sows. *J Anim. Breed. Genet.* 125(4), 219–27.
- Luan X., Zhou Y., Wang W., Yu H., Li P., Gan X., Wei D., Xiao J., 2007. Association study of the polymorphisms in the *KISS1* gene with central precocious puberty in Chinese girls. *Eur. J. Endocrinol.* 157, 113–118.
- Luridiana S., Mura M.C., Daga C., Cosso G., Bodano S., Farcia F., Zidda F., Carcangiu V., 2014. Influences of melatonin treatment, melatonin receptor 1A (*MTNR1A*) and kisspeptin (*KiSS-1*) gene polymorphisms on first conception in Sarda ewe lambs. *Reprod. Fert. Develop.*, <http://dx.doi.org/10.1071/RD14120>.
- Maitra A., Sarma R., Ahlawat S., Tantia M.S., 2014a. Novel genetic polymorphism in caprine *GPR54* gene associated with productive functions. *Indian J. Anim. Sci.* 84 (11), 1196–1201.
- Maitra A., Sarma R., Ahlawat S., Tantia M., S., Roy M., Prakash V., 2014b. Association analysis of polymorphisms in caprine *KiSS 1* gene with reproductive traits. *Anim. Reprod. Sci.* 151 (1–2), 10, 71–77.
- Muir A.I., Chamberlain L., Elshourbagy N.A., Michalovich D., Moore D.J., Calamari A., Szekeres P.G., Sarau H.M., Chambers J.K., Murdock P., 2001. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide *KiSS-1*. *J. Biol. Chem.* 276, 28969–28975.
- Nimri R., Lebenthal Y., Lazar L., Chevrier L., Phillip M., Bar M., Hernandez-Mora E., de Roux N., Gat-Yablonski G., 2011. A novel loss-of-function mutation in *GPR54/KISS1R* leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 536–545.
- Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., Matsumoto H., Hori A., Kanehashi K., Terao Y., Kumano S., Takatsu Y., Masuda Y., 2001. Metastasis suppressor gene *KiSS-1* encodes peptide ligand of a G protein-coupled receptor. *Nature* 411, 613–617.
- Othman E., Darwish H., Abou-Eisha A., El-Din A., Abdel-Samad M., 2015. DNA characterization and polymorphism of *KISS1* gene in Egyptian small ruminant breeds. *Af. J. Biotech.* 14 (30), 2335–2340.
- Popa S.M., Clifton D.K., Steiner R.A., 2008. The role of kisspeptins and *GPR54* in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu. Rev. Physiol.* 70, 213–238.
- Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E., Thresher R.R., Acierno J.S. i in., 2003. The *GPR54* gene as a regulator of puberty. *New Engl. J. Med.* 349, 1614–1627.
- Semple R.K., Achermann J.C., Ellery J., Farooqi I.S., Karet F.E., Stanhope R.G., O'rahilly S., Aparicio S.A., 2005. Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (3), 1849–1855.
- Silveira L.G., Noel S.D., Silveira-Neto A.P., Abreu A.P., Brito V.N., Santos M.G., Bianco S.D., Kuohung W., Xu S., Gryngarten M., Escobar M.E., Arnhold I.J., Mendonca B.B., Kaiser

- U.B., Latronico A.C., 2010. Mutations of the *KISS1* gene in disorders of puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 2276–2280.
- Sztuka A., Zdrojewicz Z., 2006. Kisspeptin – hormon of puberty? *Adv. Clin. Exp. Med.* 15, 949–952.
- Teles M.G., Trarbach E.B., Noel S.D., Guerra-Junior G. i in., 2010. A novel homozygous splice acceptor site mutation of *KISS1R* in two siblings with normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Eur. J. Endocrinol.* 163, 29–34.
- Tenenbaum-Rakover Y., Commenges-Ducos M., Iovane A., Aumas C., Admoni O., de Roux N., 2007. Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of *GPR54*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 1137–1144.
- Tomikawa J., Homma T., Tajima S., Shibata T., Inamoto Y., Takase K., Inoue N., Ohkura S., Uenoyama Y., Maeda K., Tsukamura H., 2010. Molecular Characterization and estrogen regulation of hypothalamic *KISS1* gene in the pig. *Biol. Rep.* 82, 313–319.
- Um H.N., Han J.M., Hwang J.I., Hong S.I., Vaudry H., Seong J.Y., 2010. Molecular coevolution of kisspeptins and their receptors from fish to mammals. *Ann. NY Acad. Sci.* 1200, 67–74.
- West A., Vojta P.J., Welch D.R., Weissman B.E., 1998. Chromosome localization and genomic structure of the *KiSS-1* metastasis suppressor gene (*KISS1*). *Genomics* 54, 145–148.
- Young-Jun R., Kee-Hyoung L., Jung M. K., Woo Jung L., Jung Hyun K., Ho-Seong K., 2014. *KISS1* gene polymorphisms in Korean girls with Central Precocious Puberty. *J. Korean Med. Sci.* 29(8), 1120–1125.

Summary. Kisspeptin (*KiSS*) and its constitutive receptor *GPR-54* play a key role in the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG), affecting, for example, activation gonadotropin axis in adolescent humans. Mutations in the gene *KiSS-1* and *GPR-54* may play an important role in the pathogenesis of CPP (early puberty) and the IHH (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism). The role of variation in gene sequences *KiSS1/GPR54* in other mammals is not well known, and the relationships of polymorphisms with parameters of reproductive performance of livestock are divergent and require further studies.

Key words: *KiSS-1*, *GPR-54*, reproduction, mammals