

GnRH와 GnRH 수용체의 분자적 상호작용: GnRH-1 vs. GnRH-2

Molecular interaction of GnRH with GnRH receptor: GnRH-1 vs. GnRH-2

전남대학교 호르몬 연구센터

성 재 영

I 서 론

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)은 10개의 아미노산으로 구성된 신경펩타이드로 척추동물의 생식생리 조절에서 중요한 역할을 한다. 현재까지 척추동물에서 약 13 종의 GnRH isoform이 발견되었으며, 한 개체에 2 종류 이상의 GnRH가 발견되어 이를 GnRH-1과 GnRH-2 (어류에서는 GnRH-3이 존재한다)로 분류한다. 한 개체에 2종류 이상의 GnRH가 존재하는 것은 이에 상응하는 수용체 (GnRHR)가 2 종류 이상일 것을 시사한다. 최근에 어류에서 한 개체에 2종류의 GnRHR이 존재함이 밝혀졌고, 양서류에서는 3 종류의 GnRHR이 존재함이 밝혀졌다. 또한 포유류인 원숭이에서 두 번째 GnRHR이 발견됨으로써 포유류에도 서로 다른 2 종류의 GnRHR이 존재함이 증명되었으며, 이들 수용체는 mammalian type-I, type-II GnRHR이라 구분한다. Mammalian type-II GnRHR은 흥미롭게도 비포유 척추동물 (non-mammal)에서 발견되는 GnRHR와 구조적으로 유사하다. 본고에서는 nonmammalian, mammalian type-II GnRHR이 mammalian type-I GnRHR과 어떠한 구조적 차이를 보이는 가를 고찰하고, 이러한 구조적 차이가 이들 수용체의 기능 즉, 리간드 선택성, 신호전달 기전, 수용체의 세포내 합입기전에 어떠한 영향을 주는 가에 대하여 기술하고자 한다.

II. 2 혹은 3 종류의 GnRH

1971년 Schally와 Guillemin 박사 연구진들에 의해 GnRH의 아미노산 서열 및 구조적 특성이 밝혀진 이래 (Matsuo et al., 1971; Burgus et al., 1972) 척추동물에서 여러 종류의 GnRH 아미노산 서열이 분석되었다. 또한 GnRH의 임상적 중요성으로 현재까지 수천 가지의 GnRH analogue들이 합성되었고 생식내 분비질환 및 암세포치료에 사용되고 있다 (Sealfon et al., 1997). GnRH에 관한 연구는 주로 시상하부에서 합성되는 GnRH (GnRH-1)에 대해 집중되었다. 하지만 최근의 연구결과에 의하면, 척추동물의 중뇌 (midbrain)에서 새로운 GnRH (GnRH-2)가 존재함이 확인되었고 (White et al., 1998), 어류의 경우에는 중뇌 (telencephalon)에서 또 다른 GnRH (GnRH-3)가 있음이 관찰되었다 (Suzuki et al., 1992). 또한 포유동물에도 어류에서 발견되는 GnRH-3과 유사한 펩타이드가 발견되었다 (Yahalom et al., 1999). 따라서 모든 척추동물에는 2 혹은 3 종류의 GnRH가 존재하는 것으로 추정된다. 중뇌와 중뇌에서 발견되는 GnRH (GnRH-2 혹은 GnRH-3)는 그 신경말단이 주로 뇌의 전 지역에 분포하여, 이들은 신경전달자로

서의 기능을 가지는 것으로 추측된다. 하지만 아직까지 이들의 정확한 기능은 잘 연구되고 있지 않다. 시상하부에서 발견되는 GnRH-1은 종마다 특이한 변이형을 가지면서 진화과정에서 다양성을 보인 반면, GnRH-2는 모든 척추동물에서 그 변이형이 관찰되지 않아 진화적으로도 잘 보존된 것으로 추측된다 (Fernald and White, 1999). 대표적인 GnRH-1은 포유류 시상하부에서 처음 발견된 포유류형 GnRH (mGnRH)이다. mGnRH는 어류를 제외한 대부분의 척추동물에서 발견되며, 일부 조류 ([Gln⁸]GnRH, cGnRH-1)와 양서류 ([Trp⁸]GnRH)에서 그 변이형이 발견된다. 어류에서 발견되는 GnRH-1 변이형은 주로 [Ser⁸]GnRH (sbGnRH)이며, 몇몇 어류에서 종-특이적인 GnRH-1이 발견된다 (Powell et al., 1994). 이들 변이형은 대부분 8번째 아미노산이 변형되었다는 것이 특징이다 (Table 1). GnRH-2는 조류에서 처음 발견된 cGnRH-II ([His⁵Trp⁷Tyr⁸]GnRH)이다 (Miyamoto et al., 1984). cGnRH-II는 mGnRH와 비교해서 3개의 아미노산에서 차이를 보이며, 진화과정에서 변이형이 발견되지 않으며, 모든 척추동물에서 동일한 cGnRH-II가 나타난다 (White et al., 1998). GnRH-3은 sGnRH ([Trp⁷Leu⁸]GnRH)이다 (Suzuki et al., 1992). sGnRH는 mGnRH와 비교해서 2개의 아미노산에 차이를 보이며, 대부분의 어류에서 발견되며, 포유동물에도 존재할 것으로 추정되고 있다. 이와 같이 척추동물에 2 혹은 3 종류의 GnRH가 존재하는 것은 이에 상응하는 2 혹은 3 종류의 수용체가 있을 것을 제시한다.

III. 2 혹은 3 종류의 GnRH 수용체 (GnRHR)

GnRHR은 1992년 생쥐의 뇌하수체 세포에서 그 유전자가 최초로 클로닝되었고 (Tsutumi et al., 1992), 그 이후로 사람, 양, 원숭이 등 포유동물에서 클로닝되었다 (Chi et al., 1993; Brooks et al., 1993). 또한 비포유동물인 어류, 양서류 등에서 GnRHR이 클로닝되었다 (Tensen et al., 1997; Troskie et al., 2000). 최근에 본 연구진에서 양서류에서 3 종류의 GnRHR을 클로닝하면서 한 개체에 2 종류 이상의 GnRHR이 존재한다는 것이 최초로 증명되었다 (Wang et al., 2001a). 양서류에서 발견되는 GnRHR의 첫 번째 형 (bfGnRHR-1)은 주로 뇌하수체에서 발견된다. 반면에 두 번째 세 번째 형의 GnRHR (bfGnRHR-2,

Table 1. 척추동물에서 발견된 GnRH의 종류 및 그 분류: 밑줄 친 아미노산은 mGnRH에서 발견되는 아미노산과 다른 아미노산

	뇌에서 분포	GnRH 아미노산 서열	종 (species)
		mGnRH: pE-H-W-S-Y-G-L-R-P-G-NH ₂	척추동물 (어류제외)
		cGnRH-I: pE-H-W-S-Y-G-L-Q-P-G-NH ₂	닭
		TrpGnRH: pE-H-W-S-Y-G-L- <u>W</u> -P-G-NH ₂	북방산 개구리
GnRH-1	시상하부	sbGnRH: pE-H-W-S-Y-G-L- <u>S</u> -P-G-NH ₂	대부분의 어류
		hGnRH-I: pE-H-W-S- <u>H</u> -G-L- <u>S</u> -P-G-NH ₂	청어
		dfGnRH: pE-H-W-S- <u>H</u> -G- <u>W</u> - <u>L</u> -P-G-NH ₂	돔발상어
		cfGnRH: pE-H-W-S- <u>H</u> -G-L- <u>N</u> -P-G-NH ₂	메기
GnRH-2	중뇌	cGnRH-II: pE-H-W-S- <u>H</u> -G- <u>W</u> - <u>Y</u> -P-G-NH ₂	모든 척추동물
GnRH-3	중뇌	sGnRH: pE-H-W-S-Y-G- <u>W</u> - <u>L</u> -P-G-NH ₂	어류, 포유류 (?)

bfGnRHR-3)은 주로 뇌 (brain)에서 발견된다. 특이할 점은 뇌하수체에서 발견되는 bfGnRHR-1은 mGnRH (GnRH-1)에 비교적 높은 민감성을 가지고 있으나, bfGnRHR-2와 bfGnRHR-3은 상대적으로 mGnRH (GnRH-1)에 대한 반응성이 낮고 cGnRH-II (GnRH-2) 및 sGnRH (GnRH-3)에 대해서 매우 높은 반응성을 보인다. 따라서 bfGnRHR-1은 시상하부에서 합성되는 GnRH-1과 반응하면서 생식내분비 기능 조절에 관여하며, bfGnRHR-2와 bfGnRHR-3은 아마도, 뇌에 존재하는 GnRH-2 (혹은 아직 양서류에서 존재 여부가 밝혀지지 않았지만 GnRH-3)에 반응하여 신경조절기능 혹은 성적 행위조절에 관여 하리라 추측된다. 특이하게도 bfGnRHR-3은 생식주기상에서 번식기에 뇌하수체에서 발현되는 것으로 보아 GnRHR-3은 신경내분비 기능에도 일부 참여하는 것으로 사료된다 (Wang et al., 2001b). 이와 같이 세 종류의 GnRHR이 양서류의 뇌하수체와 뇌에 존재함은 기타 척추동물에서도 두 종류 이상의 GnRHR이 존재함을 시사하였다. 최근에 원숭이에서 두 번째 GnRHR이 클로닝되면서 이러한 가능성은 더욱 증가하였다 (Millar et al., 2001; Neill et al., 2001). 흥미롭게도 원숭이에서 발견된 두 번째 GnRHR은 기존에 발견된 포유동물의 첫 번째 GnRHR과는 상당한 차이점이 관찰되며, 오히려 비포유동물에서 발견된 GnRHR과 더욱 유사성을 보인다. 따라서 기존에 포유동물에서 발견된 수용체를 type-I GnRHR이라 하고, 원숭이에서 발견된 두 번째 수용체를 type-II GnRHR이라 한다.

IV. GnRH 수용체의 구조 및 기능과의 관계

GnRHR은 7개의 transmembrane (혹은 helix) domain (TM)을 가지는 막수용체로 G-protein coupled receptor (GPCR) 대가족 (superfamily) 중의 하나이다. GnRHR은 구조적으로 세포막 바깥으로 존재하는 N-terminal과 세포막에 존재하는 C-terminal이 있고, 7개의 TM, 3개의 extracellular loop (ECL) domain, 3개의 intracellular loop (ICL) domain이 있다. ECL domain과 TM의 세포막 바깥쪽에는 GnRH와 결합할 수 있는 부위가 존재하고, ICL domain과 TM의 세포막 안쪽으로는 신호전달과 관련된 부위가 존재한다. GnRHR의 ICL domain에는 serine과 threonine 아미노산이 존재하고 이들은 수용체의 인산화 (phosphorylation)에 관련되어 있다 (Stojilkovic et al., 1994). 수용체의 인산화는 수용체의 반응성을 조절할 뿐만 아니라, desensitization과 세포내로의 함입 (internalization)에 관련된다. GnRHR에는 ECL1과 ECL2에 cysteine 아미노산이 존재하여 disulfide bond를 형성하고 수용체의 구조안정에 중요한 역할을 한다 (Figure 1).

포유동물의 type-I GnRHR은 다른 비포유동물 GnRHR 그리고 포유류 type-II 수용체와 구조가 다르다. 흥미롭게도 포유류 type-II GnRHR은 비포유동물 GnRHR과 구조적으로 유사하다 (Figure 1). 포유동물 type-I GnRHR에서는 intracellular C-terminal domain이 존재하지 않는다 (Stojilkovic et al., 1994). GPCR에서 intracellular C-terminal domain은 수용체의 desensitization과 internalization에 관련되어 있다. Intracellular C-terminal domain에 존재하는 Ser이나 Thr 아미노산 부위는 수용체가 활성화된 후에 인산화 (phosphorylation)되며, 이로 인하여 수용체가 활성을 잃고 desensitization된다 (Willars et al., 1999; Heding et al., 1998). 또한 수용체에 arrestin 혹은 dynamin과 같은 adaptor 단백질의 도움으로 clathrin-mediated endocytosis가 일어나 GnRHR이 세포막 안쪽으로 들어가게 된다 (Heding et al., 2000). 이러한 현상을 수용체 internalization (함입)이라 한다. 따라서 intracellular C-terminal domain이 없는 포유류 type-I GnRHR의 경우 C-tail을 가지고 있는 type-II GnRHR이나 nonmammalian GnRHR에 비해 desensitization이 느리고, internalization 또한 느리게 진행되고 그 정도도 낮다 (Willars et al., 1999; Archarjee et al., 2002) (Figure 2).

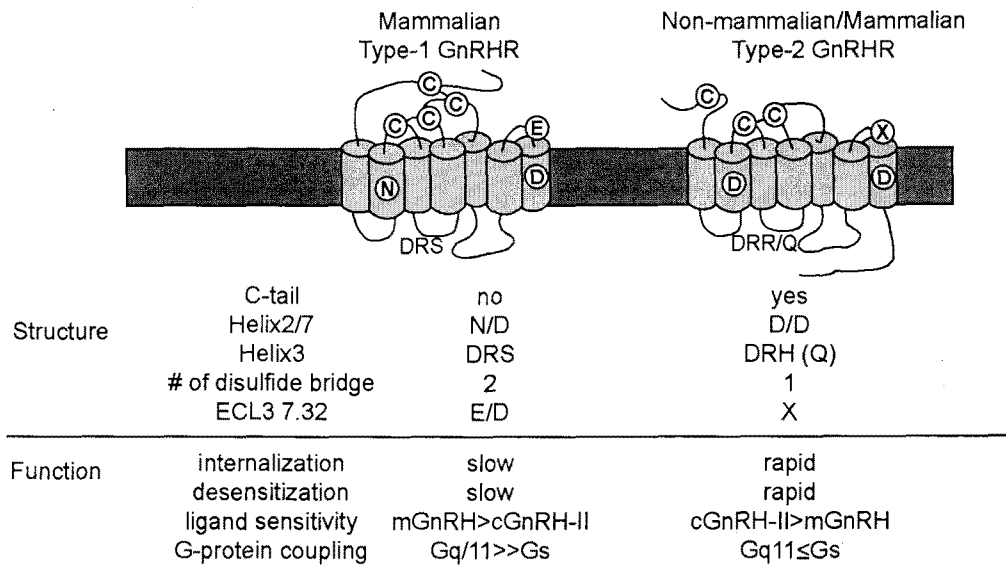


Figure 1. 포유동물 type-I GnRHR과 비포유동물 및 포유동물 type-II GnRHR의 구조 및 기능비교

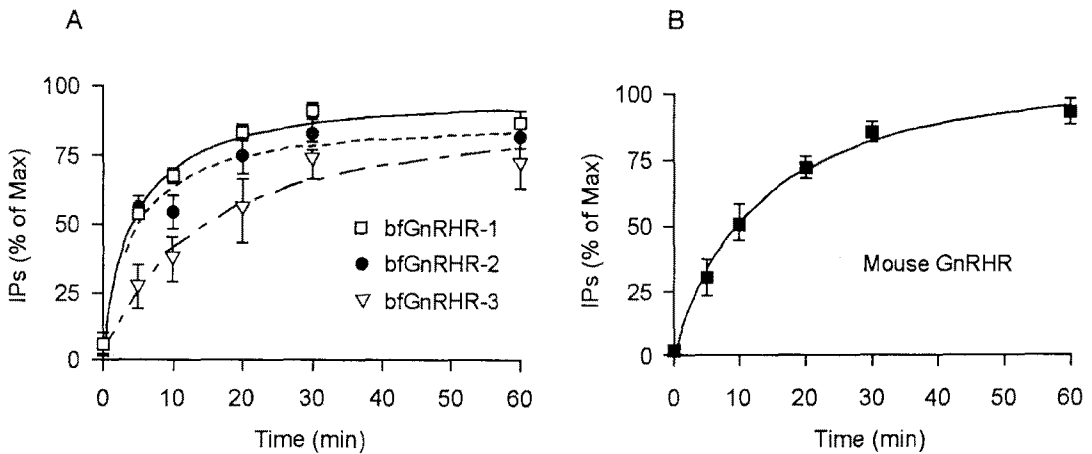


Figure 2. bfGnRHR와 mouse GnRHR의 desensitization rate. GnRH를 처리하고 각각의 수용체를 발현하는 세포에서 시간에 따른 inositol phosphate (IP)의 형성을 조사하였다. bfGnRHR-1과 bfGnRHR-3의 경우 짧은 시간에 IP 형성이 포화상태로 들어갔다. 즉 desensitization이 빠르게 일어났음을 보여준다. 반면 bfGnRHR-3과 mouse GnRHR의 포화상태에 이르기까지 오랜 시간이 필요하였다. 이는 이들 수용체의 desensitization이 상대적으로 느리게 일어났음을 보여준다.

대부분의 rhodopin-like GPCR의 경우 2번째 TM (TM2)에 Asp, 7번째 TM (TM7)에 Asn이 존재한다. 그런데 포유동물의 type-I GnRHR은 TM2와 TM7의 아미노산이 서로 치환되어 있다. 즉 TM2에 Asn이 TM7에 Asp이 존재한다. 반면 비포유동물의 GnRHR과 type-II GnRHR의 경우 TM2와 TM7에 모두 Asp가 존재한다. 이들 아미노산은 수용체의 구조를 안정화시키는데 중요한 역할을 할뿐만 아니라 세포내

신호전달에서도 중요한 역할을 한다 (Mitchell et al., 1998). Asp과 Asn은 서로 수소결합 (hydrogen bond)을 형성하여 TM2와 TM7이 서로 근접해 있게 된다. 이와 같은 수소결합에 의해 GnRHR의 구조가 안정화되는 것으로 알려져 있다. 따라서 이들 아미노산에 돌연변이를 일으킬 경우 수용체의 리간드와의 결합력 및 세포내 신호전달 능력이 현저히 저하된다. TM2와 TM7에 모두 Asp가 존재할 경우 두 TM간의 수소결합은 사라질 것이다. 따라서 두 TM간의 상호작용을 위해서는 또 다른 아미노산 부위가 관련되어 있을 것으로 추측된다.

포유동물의 type-I GnRHR의 경우 TM3과 ICL2 사이에 DRS motif를 가지고 있다. DRS motif는 세포내 신호전달 및 internalization과 밀접히 연관되어 있는 부위이다 (Arora et al., 1997). 흥미롭게도 type-II 및 비포유동물의 GnRHR의 경우에는 이 부분이 DRQ 혹은 DRH로 치환되어 있어 포유동물의 type-I GnRHR과는 차이를 보이고 있다 (Wang et al., 2001a; Millar et al., 2001). 따라서 이 motif의 경우 진화의 과정에서 다양하게 변형된 것을 알 수 있다. 하지만 아직까지 이 부분에서의 치환이 어떤 연관이 있는지는 조사되지 않고 있다.

비포유동물 및 포유동물 type-II GnRHR은 GnRH-1 (mGnRH) 보다는 GnRH-2 (cGnRH-II)에 보다 민감하게 반응한다. 반면 포유동물 type-I GnRHR은 GnRH-2 보다 GnRH-1에 보다 민감하다. type-I GnRHR가 GnRH-1에 더욱 민감한 것은 GnRH-1의 8번째 아미노산인 Arg이 type-I GnRHR의 ECL3의 7.32 위치에 존재하는 Glu 혹은 Asp와 같은 음전하를 가지는 아미노산과 상호작용하기 때문으로 알려져 있었다 (Sealfon et al., 1997). 실제로 type-II 및 비포유동물 GnRHR에는 ECL의 7.32 위치에 여러 가지 다른 아미노산이 존재한다. 이와 더불어 7.32 위치 앞쪽에 Pro이 뒤쪽에 Ser 혹은 Tyr이 존재하여 P-X-S/Y motif을 구성하는 반면 type-I 수용체는 S-E/D-P motif를 구성한다. 이러한 motif에 변화를 주었을 때 리간드 선택성이 바뀌는 것을 관찰하였다. 즉 type-I 수용체에서 Ser (7.31)을 비포유동물에서처럼 Pro으로 바꾸어 주면 GnRH-1에 대한 민감성은 떨어지는 반면 GnRH-2에 대한 민감성이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다 (Figure 3). 진화적으로 type-I GnRHR는 type-II 혹은 비포유동물의 GnRHR 보다 뒤늦게 나타난 것으로 추측된다. 또한 GnRH-1도 GnRH-2 보다 진화과정에 후세대에 나타났다. 따라서 비포

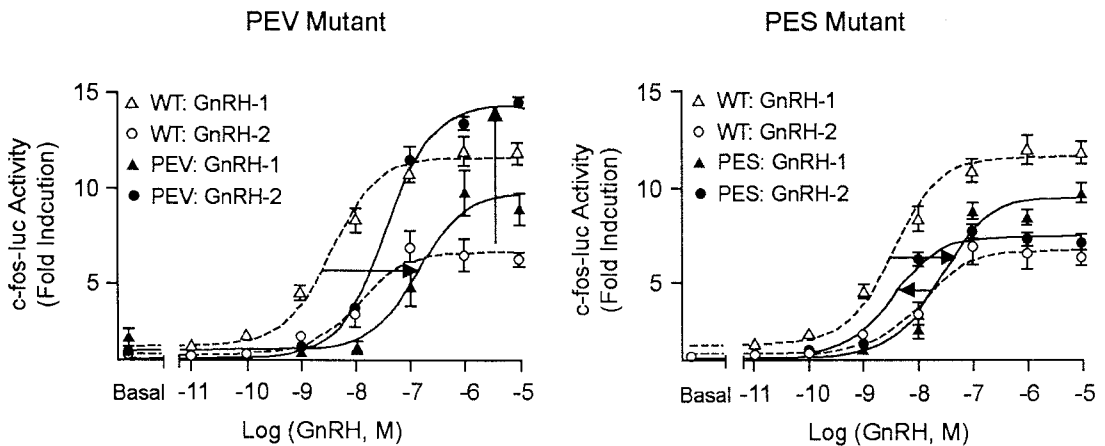


Figure 3. Ser (7.31) → Pro 돌연변이 rat GnRHR에서 리간드 선택성의 역전. Wild type (WT) rat GnRHR는 GnRH-2 (cGnRH-II) 보다 GnRH-1 (mGnRH)에 보다 민감하게 반응한다. 그러나 SE/DP motif에 돌연변이를 일으킨 PEV 혹은 PES 돌연변이 수용체는 GnRH-1 보다 GnRH-2에 더욱 민감하게 반응한다.

유동물에서 나타났던 P-X-S/Y motif가 S-E/D-P로 바뀌어가는 진화과정에서 type-I GnRHR의 GnRH-1에 대한 선택성이 증가한 것으로 사료된다.

V. 결론

이상과 같은 발견을 종합할 때 인간에서도 두 번째 혹은 세 번째 GnRHR이 존재할 가능성이 높음을 알 수 있다. 두 종류 이상의 GnRH와 두 종류 이상의 GnRHR이 한 개체에 존재함은 GnRH가 생식조절기전 이외에 새로운 기능이 있음을 시사한다. GnRH-2와 GnRH-3의 기능은 아직 알려지고 있지 않지만 이들의 뇌에서의 분포양상을 고려할 때 이들은 아마도 중추신경계에서 신경조절작용에 관여할 것으로 사료된다. 최근의 연구결과에 의하면, 양서류에서 GnRH-2가 교감신경절의 활성화에 관여되어 있음이 발견되었고 (Troskie, et al., 1997), sGnRH가 어류의 성적행위 조절에 관련되어 있음이 밝혀졌다 (Volkoff et al., 1999). 또한 sGnRH (GnRH-3)는 신경활성에서 pacemaker로서 작용할 수 있음이 제시되었다 (Abe and Oka, 2000). GnRH는 임상적 관점에서도 매우 중요하다. GnRH는 생식내분비 질환 및 스테로이드호르몬 관련 암세포 치료에도 사용된다. 이를 위해 현재까지 약 2000여종의 GnRH analogue가 개발되었다. 하지만 이들 analogue는 주로 포유동물의 뇌하수체에서 발견되는 GnRHR을 대상으로 한 것으로 대부분이 GnRH-1을 변형시켜 제작된 것이다. 아직까지 GnRH-2 혹은 GnRH-3의 analogue들은 많이 개발되지 않았는데, 인간에서도 또 다른 GnRHR이 있을 것으로 사료되는 바 이들을 대상으로 하는 analogue의 개발이 시급히 요구된다. 결론적으로, 인간을 포함한 포유동물에 두 번째 혹은 세 번째 GnRHR이 있을 가능성은 매우 높으며, 이의 발견은 GnRH의 기능을 총체적으로 이해하는데 결정적인 단서를 제공할 것이며, 이를 응용한 임상적 적용에도 매우 중요할 것으로 추측된다.

감사의 글

본 논문은 2001년 전남대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

참고 문헌

- Acharjee S, Maiti K, Soh JM, Im WB, Seong JY, Kwon HB. Differential desensitization and internalization of three different bullfrog gonadotropin-releasing hormone receptors. *Mol Cells* 2002; 14: 101-7.
- Arora KK, Cheng Z, Catt KJ. Mutations of the conserved DRS motif in the second intracellular loop of the gonadotropin-releasing hormone receptor affect expression, activation, and internalization. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1203-12.
- Abe H, Oka Y. Modulation of pacemaker activity by salmon gonadotropin-releasing hormone (sGnRH) in terminal nerve (TN)-GnRH neurons. *J Neurophysiol* 2000; 83: 3196-200.
- Brooks J, Taylor PL, Saunders PT, Eidne KA, Struthers WJ, McNeilly AS. Cloning and sequencing of the sheep pituitary gonadotropin-releasing hormone receptor and changes in expression of its mRNA during the estrous cycle. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 94: R23-7.
- Burgus R, Butcher M, Amoss M, Ling N, Monahan M, Rivier J, Fellows R, Blackwell R, Vale W, Guillemin R. Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF)

- (LH-hypothalamus-LRF-gas chromatography-mass spectrometry-decapeptide-Edman degradation). *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 278-82.
- Chi L, Zhou W, Prikhozhan A, Flanagan C, Davidson JS, Golembo M, Illing N, Millar RP, Sealfon SC. Cloning and characterization of the human GnRH receptor. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 91: R1-6.
- Fernald RD, White RB. Gonadotropin-releasing hormone genes: phylogeny, structure, and functions. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 224-40.
- Heding A, Vrecl M, Hanyaloglu AC, Sellar R, Taylor PL, Eidne KA. The rat gonadotropin-releasing hormone receptor internalizes via a beta-arrestin-independent, but dynamin-dependent, pathway: addition of a carboxyl-terminal tail confers beta-arrestin dependency. *Endocrinology* 2000; 141: 299-306.
- Illing N, Troskie BE, Nahorniak CS, Hapgood JP, Peter RE, Millar RP. Two gonadotropin-releasing hormone receptor subtypes with distinct ligand selectivity and differential distribution in brain and pituitary in the goldfish (*Carassius auratus*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2526-31.
- Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43: 1334-9.
- Millar R, Lowe S, Conklin D, Pawson A, Maudsley S, Troskie B, Ott T, Millar M, Lincoln G, Sellar R, Faurholm B, Scobie G, Kuestner R, Terasawa E, Katz A. A novel mammalian receptor for the evolutionarily conserved type II GnRH. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9636-41.
- Mitchell R, McCulloch D, Lutz E, Johnson M, MacKenzie C, Fennell M, Fink G, Zhou W, Sealfon SC. Rhodopsin-family receptors associate with small G proteins to activate phospholipase D. *Nature* 1998; 392: 411-4.
- Miyamoto K, Hasegawa Y, Nomura M, Igarashi M, Kangawa K, Matsuo H. Identification of the second gonadotropin-releasing hormone in chicken hypothalamus: evidence that gonadotropin secretion is probably controlled by two distinct gonadotropin-releasing hormones in avian species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3874-8.
- Neill JD, Duck LW, Sellers JC, Musgrove LC. A gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor specific for GnRH II in primates. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 1012-8.
- Powell JF, Zohar Y, Elizur A, Park M, Fischer WH, Craig AG, Rivier JE, Lovejoy DA, Sherwood NM. Three forms of gonadotropin-releasing hormone characterized from brains of one species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12081-5.
- Sealfon SC, Weinstein H, Millar RP. Molecular mechanisms of ligand interaction with the gonadotropin-releasing hormone receptor. *Endocr Rev* 1997; 18: 180-205.
- Stojilkovic SS, Reinhart J, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocr Rev* 1994; 15: 462-99.
- Suzuki M, Hyodo S, Kobayashi M, Aida K, Urano A. Characterization and localization of mRNA encoding the salmon-type gonadotrophin-releasing hormone precursor of the masu salmon. *J Mol Endocrinol* 1992; 9: 73-82.
- Tensen C, Okuzawa K, Blomenrohr M, Rebers F, Leurs R, Bogerd J, Schulz R, Goos H. Distinct efficacies for two endogenous ligands on a single cognate gonadoliberin receptor. *Eur J Biochem* 1997; 243: 134-

40.

- Troskie B, King JA, Millar RP, Peng YY, Kim J, Figueras H, Illing N. Chicken GnRH II-like peptides and a GnRH receptor selective for chicken GnRH II in amphibian sympathetic ganglia. *Neuroendocrinology* 1997; 65: 396-402.
- Troskie BE, Hapgood JP, Millar RP, Illing N. Complementary deoxyribonucleic acid cloning, gene expression, and ligand selectivity of a novel gonadotropin-releasing hormone receptor expressed in the pituitary and midbrain of *Xenopus laevis*. *Endocrinology* 2000; 141: 1764-71.
- Tsutsumi M, Zhou W, Millar RP, Mellon PL, Roberts JL, Flanagan CA, Dong K, Gillo B, Sealon SC. Cloning and functional expression of a mouse gonadotropin-releasing hormone receptor. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1163-9.
- Volkoff H, Peter RE. Actions of two forms of gonadotropin releasing hormone and a GnRH antagonist on spawning behavior of the goldfish *Carassius auratus*. *Gen Comp Endocrinol* 1999; 116: 347-55.
- Wang L, Borger J, Choi HS, Seong JY, Soh JM, Chun SY, Blumenröhr M, Troskie BE, Millar RP, Yun WH, McCann SM, Kwon HB. Three distinct types of gonadotropin-releasing hormone receptor characterized in the bullfrog. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001a; 98: 361-6.
- Wang L, Oh DY, Bogerd J, Choi HS, Ahn RS, Seong JY, Kwon HB. Inhibitory activity of alternative splice variants of the bullfrog GnRH receptor-3 on wild-type receptor signaling. *Endocrinology* 2001b; 142: 4015-25.
- White RB, Eisen JA, Kasten TL, Fernald RD. Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 305-9.
- Willars GB, Heding A, Vrecl M, Sellar R, Blumenrohr M, Nahorski SR, Eidne KA. Lack of a C-terminal tail in the mammalian gonadotropin-releasing hormone receptor confers resistance to agonist-dependent phosphorylation and rapid desensitization. *J Biol Chem* 1999; 274: 30146-53.
- Yahalom D, Chen A, Ben-Aroya N, Rahimipour S, Kaganovsky E, Okon E, Fridkin M, Koch Y. The gonadotropin-releasing hormone family of neuropeptides in the brain of human, bovine and rat: identification of a third isoform. *FEBS Lett* 1999; 463: 289-94.