

促性腺激素释放激素 (GnRH) 结构与功能 及其受体的进化发展^{*}

林浩然

(中山大学生命科学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 促性腺激素释放激素是下丘脑分泌产生的神经激素, 对脊椎动物生殖的调控起重要作用。自 1971 年从猪和羊的脑分离出 GnRH 以来, 到目前 GnRH 家族至少已有 24 个类型, 其中 14 种来自脊椎动物, 10 种来自无脊椎动物。除章鱼 GnRH (octo GnRH) 外, 所有的 GnRH 肽都由 10 个氨基酸组成, 其分子长度和部份氨基酸序列非常保守。每种脊椎动物都产生多种 GnRH 类型。无脊椎动物鉴别的 10 种 GnRH 类型、9 种来自被囊类, 1 种是由 12 个氨基酸组成的章鱼 GnRH。生理学研究表明 GnRH 和无脊椎动物的生殖功能有密切联系; 此外, GnRH 在一些无脊椎动物还起着性外激素的作用, 刺激它们自行产卵。自克隆小鼠 GnRH 受体转录物以来, 已在 22 种动物克隆 32 个 GnRH 受体 cDNA, 其中 11 种是哺乳动物, 11 种是其他脊椎动物。无脊椎动物只在果蝇鉴别出一种类 GnRH 受体。以鱼类为例, 氨基酸序列分析表明鱼类的 GnRH-R 属于 G-蛋白偶联受体家族 (GPCRs) 中视紫红质亚族中的 β -亚群, 它们由 3 个主要功能域组成, 包括 N-端细胞外功能域, 7 个跨膜功能域和 C-端细胞质功能域。系统发生分析表明鱼类的 GnRH-R 主要有两个类型, 即 I 型和 II 型; 每个类型还包括 2 到 3 个亚型。编码不同的 GnRH-R 类型的基因, 具有不同的基因结构。GnRH-R 基因的表达主要集中在生殖系统及相关的器官与组织, 但每种鱼类 GnRH-R 的不同类型与亚型在组织或细胞中的具体分布有所不同。

关键词: 促性腺激素释放激素; 结构与功能; 受体; 进化发展

中图分类号: Q575⁺. 12; Q189 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2004) 06-0001-05

促性腺激素释放激素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 是下丘脑分泌产生的神经激素, 它和脑垂体促性腺激素分泌细胞的特异性受体结合后刺激促性腺激素 (gonadotropin, GtH) 的产生和释放, 起着调节生殖活动的作用。

1 GnRH 的结构和功能

自 1971 年从猪和羊^[1,2] 的脑分离出 GnRH 以来, 到目前 GnRH 家族至少已经有 24 个类型 (即同种型, molecular isoform), 其中, 14 种来自脊椎动物, 10 种来自无脊椎动物; 每个 GnRH 类型都以它们最先鉴别出来的动物命名, 它们的分子结构如表 1。

除章鱼 GnRH (octo GnRH) 外, 所有的 GnRH 肽都由 10 个氨基酸组成, 包括起始的焦谷氨酸 (pGlu)^[1]、丝氨酸 (Ser)^[3]、脯氨酸 (Pro)^[4]、甘氨酸 (Gly)^[5] 和 NH₂。GnRH 分子的长度及部分氨基酸序列在脊椎动物近 5 亿年的进化过程中保持不变, 表明这些保守的分子结构对 GnRH 肽的生物活性和构象、与受体结合、对酶解的抵抗力等是起重

要作用的。

每种脊椎动物的脑至少合成 2 种 GnRH 类型, 其中一种出现在下丘脑而作用于脑垂体, 称为 GnRH-I; 其他的 1~2 种出现在下丘脑以外的脑区, 可能不直接参与 GtH 合成与分泌的调控, 称为 GnRH-II 或 GnRH-III (表 2)。

以鱼类为例, 它们的脑至少产生 2 种 GnRH 类型; 而且, 许多鱼类还产生 3 种 GnRH 类型。到目前为止, 所有研究的鱼类都有 cGnRH-II, 所以它是非常保守的。除鳗鲡、鲛鱼、齿蝶鱼外, 所有的硬骨鱼都有 sGnRH。至于产生 3 种 GnRH 类型的鱼类, 其第 3 种 GnRH 类型变化较大, 包括 sbGnRH (鲷鱼)、hgGnRH (鲱鱼)、wfGnRH (白鲢)、pjGnRH (青鳉) 等。

许多 GnRH 类型的 cDNA 序列已经克隆和分析, 它们的前体 (prepro GnRH) 包括: 信号肽 (约 20~25 氨基酸残基), 具有生物活性的 GnRH 十肽, 加工位点 (Gly-Lys-Arg) 和 GnRH 连接肽 (GAP, 约 40~50 氨基酸残基)。根据脊椎动物的 GnRH 前体, 可将 GnRH 的进化划分为 3 个主要分

^{*} 收稿日期: 2004-08-30

基金项目: 教育部重点科学技术资助项目 (02156)

作者简介: 林浩然 (1934 年生), 男, 教授, 院士; E-mail: ls32@zsu.edu.cn

表 1 GnRH 的化学结构¹⁾
Tab 1 Chemical structure of GnRH

GnRH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
脊椎动物										
哺乳类	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH ₂
豚鼠	pGlu	Tyr	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Val	Arg	Pro	Gly-NH ₂
鸡 I	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Leu	Gln	Pro	Gly-NH ₂
蛙	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Leu	Trp	Pro	Gly-NH ₂
鲷鱼	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly-NH ₂
鲑鱼	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Trp	Leu	Pro	Gly-NH ₂
白鲑	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Met	Asp	Pro	Gly-NH ₂
青鳉	pGlu	His	Tyr	Ser	Phe	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly-NH ₂
鲶鱼	pGlu	His	Tyr	Ser	His	Gly	Leu	Asn	Pro	Gly-NH ₂
鲱鱼	pGlu	His	Tyr	Ser	His	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly-NH ₂
鸡 II	pGlu	His	Tyr	Ser	His	Gly	Trp	Tyr	Pro	Gly-NH ₂
鲨鱼	pGlu	His	Tyr	Ser	His	Gly	Trp	Leu	Pro	Gly-NH ₂
七鳃鳗 III	pGlu	His	Tyr	Ser	His	Asp	Trp	Lys	Pro	Gly-NH ₂
七鳃鳗 I	pGlu	His	Tyr	Ser	Leu	Glu	Trp	Lys	Pro	Gly-NH ₂
无脊椎动物										
章鱼	pGlu Asn Tyr	His	Phe	Ser	Asn	Gly	Trp	His	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 I	pGlu	His	Tyr	Ser	Asp	Trp	Phe	Lys	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 II	pGlu	His	Tyr	Ser	Leu	Cys	His	Ala	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 III	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Glu	Phe	Met	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 IV	pGlu	His	Tyr	Ser	Asn	Gln	Leu	Thr	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 V	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Glu	Tyr	Met	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 VI	pGlu	His	Tyr	Ser	Lys	Gly	Tyr	Ser	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 VII	pGlu	His	Tyr	Ser	Tyr	Ala	Leu	Ser	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 VIII	pGlu	His	Tyr	Ser	Leu	Ala	Leu	Ser	Pro	Gly-NH ₂
海鞘 IX	pGlu	His	Tyr	Ser	Asn	Lys	Leu	Ala	Pro	Gly-NH ₂

1) 引自 Gorlman 等^[3]

支：①包括由鱼类、两栖类到哺乳类的下丘脑促激素分泌的 GnRH 类型；②包括由鱼类到哺乳类的 cGnRH-II；③包括所有各种鱼类的 sGnRH。

表 2 脊椎动物的 GnRH 同系群
Tab 2 The lineages of vertebrate GnRH

GnRH 类型	在脑区的分布/来源	基本功能
GnRH-I	下丘脑，间脑	刺激脑垂体 GtH 合成与分泌
GnRH-II	中脑及其他脑区	起神经递质作用，间接参与生殖活动的调节
GnRH-III	嗅叶，端脑	起神经递质作用，间接参与生殖活动的调节

采用免疫组织化学和原位杂交技术，可以定位分析产生不同 GnRH 类型的神经元在脑的分布位置。如图 1 所示^[4]，在欧洲鳗鱼，分布于下丘脑视前区并进入脑垂体刺激 GtH 释放的是 mGnRH；在金鱼和马苏大麻哈鱼，分布于下丘脑视前区并进入脑垂体刺激 GtH 释放的主要是 sGnRH；而在欧洲鲈

鱼，分布于下丘脑视前区并进入脑垂体刺激 GtH 释放的主要是 sbGnRH。

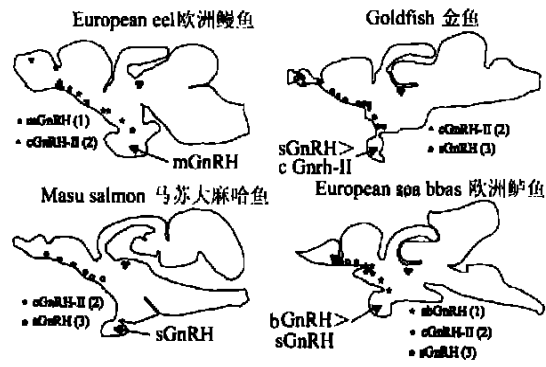


图 1 不同 GnRH 类型的神经元在脑的分布^[4]
Fig 1 The main types of organization of GnRH forms in teleosts

在无脊椎动物鉴别的 10 种 GnRH 类型当中，有 9 种出现在 2 种尾索动物（定名为被囊类即海鞘 GnRH-I 到海鞘 GnRH-IX），另外 1 种是由 12 个氨基酸组成的章鱼 GnRH。采用免疫细胞化学、免疫

学和层析技术已在海绵动物、腔肠动物、线虫动物、环节动物、软体动物、节肢动物、棘皮动物、半索动物、头索动物等证明存在 GnRH 免疫反应或类似 GnRH 免疫反应的物质。

研究表明 GnRH 及其类似物在无脊椎动物亦起着刺激生殖活动的作用。例如，用 mGnRH 和 cGnRH-I 和一种被囊动物 *Ciona intestinalis* 的性腺进行离体孵育，能促进性腺类固醇激素的释放^[5]；注射各种 GnRH 类型，包括海鞘 GnRH-I 和 GnRH-II，能诱导被囊动物 *C. intestinalis* 配子释放^[6]；合成的哺乳类 GnRH 能刺激田螺 *Helisoma tricola* 产卵量增加^[7]；免疫细胞化学研究还显示起 GnRH 免疫反应的细胞分布在和田螺生殖系统有联系的神经节中，证明 GnRH 调节它的生殖活动^[8]。

最近的研究还表明 GnRH 在一些无脊椎动物起着性外激素的作用^[3]。例如，在海水中加入低浓度的 GnRH，能诱导半索动物 *Saccoglossus* sp. 和软体动物 *Mopalia* sp. 迅速将成熟的配子脱落到海水中；七鳃鳗 GnRH-I 和海鞘 GnRH-II 以 1.0 mg/L 的浓度能刺激成熟配子释放，但七鳃鳗 GnRH-III、海鞘 GnRH-I 和 cGnRH-II 以同样的浓度却不起作用，表明这些软体动物存在某种分子识别的机能，可能是受体—信号的传导通路。于是，一些特定的 GnRH 起着性外激素作用，刺激成熟的个体自行产卵，并在它们生存的水体中成功的受精。

由此说明，在由低等无脊椎动物到高等脊椎动物的进化发展过程中，GnRH 对动物生殖活动的调控都起着重要作用。

2 GnRH 的受体（GnRH-R）

自 1992 年从小鼠克隆 GnRH 受体转录物以来^[9]，已在 22 种动物克隆 32 个 GnRH 受体 cDNA，其中 11 种是哺乳动物，11 种是非哺乳类脊椎动物^[10]。无脊椎动物只在果蝇 *Drosophila melanogaster* 鉴别出一种类 GnRH 受体^[11]，初步研究表明这种受体的基因结构和哺乳类 GnRH 受体基因在进化上有联系；但尚需鉴别其配体后才能确定它是否是无脊椎动物中参与生殖功能调控的 GnRH 受体。

以鱼类为例，在金鱼、虹鳟、非洲鲶鱼 *Clarias geriepinus*、青鳉 *Oryzias latipes*、条纹鲈 *Morone saxatilis*、杜氏 *Seriola dumerilii*、伯氏朴丽鱼 *Haplochromis bertonii*、日本鳗鲡 *Anguilla japonica* 等都已得到编码 GnRH-R 的 cDNA^[4]。氨基酸序列分析表明鱼类的 GnRH-R 和许多肽类激素受体一样属于 G 蛋白偶联受体家族（GPCRs）中视紫红质

(rhodopsin) 亚族中的β-亚群^[12]。

以日本鳗鲡的 GnRH-R 为例（图 2），它由 3 个主要功能域组成，包括 N 端细胞外功能域（30~40 氨基酸），7 个跨膜功能域（280~290 氨基酸）和 C 端细胞质功能域（30~50 氨基酸）^[13]。7 个跨膜功能域是保守的跨膜 α 螺旋，将受体固定到细胞膜上。和哺乳类 GnRH-R 不同的是鱼类 GnRH-R 的第二跨膜域以天冬氨酸（Asp）取代天冬酰胺（Asn）；而最明显的差别是鱼类 GnRH-R 有一个 C-端的细胞质功能域。

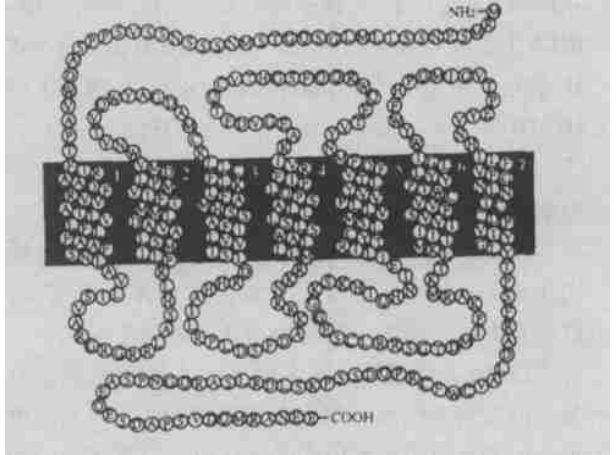


图 2 日本鳗鲡的 GnRH-R
Fig 2 GnRH-R of Japanese eel (*Anguilla japonica*)

鳗鲡 GnRH-R 的 cDNA 由 3 233 bp 组成，包括 5' 非翻译区（320 bp）、可读框（1 140 bp）、终止密码子（TAG）和 3' 非翻译区（1 770 bp）。可读框编码 380 个氨基酸的 GnRH-R。

鳗鲡 GnRH-R 的氨基酸序列和鲶鱼与金鱼的 GnRH-R 有 73%和 72%的相似性；而和大鼠与人的 GnRH-R 只有 37%和 36%的相似性。鳗鲡 GnRH-R 基因由 3 个外显子（1，2，3）和 2 个内含子（A，B）组成。外显子 1 包含 5' 非翻译区和部分可读框（跨膜功能域 TM1—3 和 TM4 的一部分），外显子 2 包括 TM4 和 TM5，外显子 3 包括可读框的其余部分和 3' 非翻译区。内含子 A 和 B 的长度分别为 2 296 bp 和 331 bp。

采用 RT-PCR 检测 GnRH-R 在鳗鲡各种组织的表达。结果显示 GnRH-R 在脑垂体的表达最明显，在脑的各个部分和精巢都有表达，在眼和嗅觉上皮有较弱的表达；而在肝脏、肾脏、脾脏、心脏、鳃、肠、胰脏、肌肉、皮肤和鳍没有表达。这表明 GnRH 主要作用于脑垂体促进 GnH 的合成与释放，此外，在脑、视觉器、嗅觉器、性腺等亦起着局部的功能。

根据红鳍东方鲀 *Fugu rubripes* 整个基因组和斑

马鱼 *Danio rerio* 部分基因组草图以及金鱼、鲵鱼等 GnRH-R 序列的综合分析, 表明鱼类的 GnRH-R 主要有 2 个类型, 即 I 型和 II 型; 每个类型还包括 2 到 3 个亚型。

例如: 红鳍东方_𩚰的 GnRH-R1, GnRH-R2 和 GnRH-R3, 属于 GnRH-R I 型, 而 GnRH-R4 和 GnRH-R5, 属于 GnRH-R II 型; 斑马鱼的 GnRH-R2 和 GnRH-R4, 属于 GnRH-R I 型, 而 GnRH-R1 和 GnRH-R3 属于 GnRH-R II 型。

鱼类 GnRH-R I 型和 II 型的区别主要是在跨膜功能域 TM II 和 TM VII 有不同的基元。在 TM III GnRH-R I 型有 C/GAFVT 基元, 而 GnRH-R II 型有 SAFIL 基元; 在 TM VII GnRH-R I 型起始是 DLEGKVS HSLTH 等序列, 而 GnRH-R II 型有 VTPEY 等基元。

GnRH-R I 型基因由 3 个外显子和 2 个内含子组成, 5' 旁侧区是 TATA 和 CAAT。

GnRH-R II 型基因结构较为复杂。例如, 虹鳟由 3 或 4 个外显子组成, 青_𩚰由 4 个外显子组成, 红鳍东方_𩚰、鳊_𩚰、斑马鱼由 3 个外显子组成。

GnRH-R 基因的分布主要集中在生殖系统以及相关的器官和组织, 但每种鱼类 GnRH-R 的不同类型和亚型在组织或细胞中的具体分布有所不同。例如, 条纹鲈和尖吻鲈的 GnRH-R 属于 I 型, 它在脑垂体高度表达, 且在性腺成熟期的表达增加, 而在脑和卵巢的表达较弱。相反, 虹鳟的 GnRH-R 属于 II 型, 它在脑垂体的表达很弱, 而在脑和性腺表达较强。金鱼、鳊_𩚰、鲵鱼、罗非鱼等的 II 型 GnRH-R 主要在不同的脑区 (如视顶盖、下丘脑、端脑、小脑) 表达, 而在脑垂体、性腺、视网膜表达较弱。金鱼、鲵鱼、鳊_𩚰等的 I 型 GnRH-R 比 II 型 GnRH-R 的分布较广, 但主要是在脑垂体表达。金鱼 I 型和 II 型 GnRH-R 在脑垂体促性腺激素分泌细胞表达, 而在生长激素分泌细胞表达较弱; 罗非鱼 II 型 GnRH-R 的 A 亚型和 B 亚型在脑垂体促性腺激素分泌细胞和催乳激素分泌细胞的时空表达亦有所不同。条纹鲈 I 型 GnRH-R 主要在脑垂体生长激素分泌细胞表达。

到目前为止, GnRH-R 属于这 2 个类型的代表种类包括鲑形目、鲤形目、鲵形目、鳊形目、鰕形目、鲈形目、_𩚰形目的鱼类, 表明这 2 个 GnRH-R 类型的分布相当广泛。

哺乳类的 GnRH-R 和鱼类一样, 亦存在 2 个类型。

最近的研究表明两栖类的牛蛙 GnRH-R (bfGnRH-R) 还存在 3 个类型^[4], 其结构、分布和功能如下:

bfGnRH-R-I: 由编码 407 个氨基酸的 1 839 个核苷酸组成; 和 bfGnRH-R-II 有 40% 的相似性, 和 bfGnRH-R-III 有 53% 的相似性; 和其它已知的 GnRH-Rs 有 30% ~ 50% 相似性。它和非哺乳类的 GnRH-R 一样, 含有 74 个氨基酸组成的 C 端细胞质尾部。对 αGnRH-II 结合能力是对 mGnRH 的 10 ~ 20 倍; 对 IGnRH-II 有较高的结合能力。mRNA 在脑垂体表达, 以冬眠期表达最强, 繁殖期次之, 繁殖期后最低。

bfGnRH-R-2: 由编码 371 个氨基酸的 2 086 个核苷酸组成; 和 bfGnRH-R-III 有 40% 的相似性; 和其它已知的 GnRH-Rs 有 30% ~ 50% 相似性。它和非哺乳类的 GnRH-R 一样, 含有 57 个氨基酸组成的 C 端细胞质尾部。对 αGnRH-II 结合能力是对 mGnRH 的 100 倍; 对 IGnRH-III αGnRH-I 和 sbGnRH 有相似的结合能力。mRNA 在前脑和后脑表达, 在 9 月份表达最低。

bfGnRH-R-3: 由编码 420 个氨基酸的 1 772 个核苷酸组成; 和其它已知的 GnRH-Rs 有 30% ~ 50% 相似性。它和非哺乳类的 GnRH-R 一样, 含有 79 个氨基酸组成的 C 端细胞质尾部。对 αGnRH-II 结合能力是对 mGnRH 的 10 ~ 20 倍; 对 αGnRH-I 有较高的结合能力。mRNA 在前脑和后脑表达, 在 9 月份表达最强。

由此可见, 牛蛙的 3 个类型 GnRH-R 有不同的结构和分布, 都具有和 GnRH 特异结合的功能; 它们不同的时空表达形式表明它们都对生殖活动的调节起着重要作用。

值得注意的是一种动物存在着不同类型以及亚型的 GnRH-R, 它们是否具有不同的或独特的功能? 要弄清这个问题, 必需进行 GnRH-R 基因结构与调控、配体的特异性和选择性以及 GnRH-R 不同类型与亚型的组织/细胞分布等综合研究与分析。

至于从鱼类到哺乳类的 GnRH-R 在进化上的关系, 目前还不清楚, 有待于对各种不同类群动物的 GnRH-R 做更多地分析研究。

参考文献:

[1] AMOSS M, BURGUS R, BLACKWELL R, et al. Purification, amino acid composition and N-terminus of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor (LRF) of ovine origin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1971, 44: 205-210.

[2] MATROU H, BABA Y, NAIR R M, et al. Structure of the porcine LH- and fish-releasing hormone, I. The proposed amino acid sequence[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1971, 43: 1334-1339.

- [3] GORBMAN A, SOWER S A. Evolution of the role of GnRH in animal (Metazoan) biology[J] . Gen Comp Endocrinol, 2003, 134: 207—213.
- [4] LETHIMONIES C, MADIGOE T, MUNOZ-CUETS J, et al. Evolutionary aspects of GnRHs: GnRH neuronal systems and GnRH receptors in teleost fish[J] . Gen Comp Endocrinol, 2004, 135: 1—16.
- [5] DI FIORE M M, TASTOGI R K, CECILIANI F, et al. Mammalian and chicken-like forms of gonadotropin-releasing hormone in the gonad of a protochordate, *Ciona intestinalis* [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 2343—2348.
- [6] TERAOKA K. Induction of gamete release by gonadotropin-releasing hormone in a protochordate, *Ciona intestinalis*[J] . Gen Comp Endocrinol, 2001, 124: 277—284.
- [7] YOUNG K G, ZALITACH R, CHANG J P, et al. Distribution and possible reproductive role of a gonadotropin-releasing hormone-like peptide in the pond snail, *Helisoma trivolvis*[J] . Soc Neurosci Abstr, 1997, 23: 696.
- [8] YOUNG K G, CHANG J P, GOLDBERG J I. Gonadotropin-releasing hormone neuronal system of the freshwater snails *Helisoma trivolvis* and *Lymnaea stagnalis*: possible involvement in reproduction[J] . J Comp Neurol, 1999, 404: 427—437.
- [9] TSUTSUMI M, ZHOU W, MILLAR R P, et al. Cloning and functional expression of a mouse gonadotropin-releasing hormone receptor[J] . Mol Endocrinol, 1992, 6: 1163—1169.
- [10] SOWER S A, NUCCI N V, SILVER M R. Gonadotropin-releasing hormone // MARTINI L, ed. Encyclopedia of endocrinology and endocrine diseases[C] . Elsevier, 2004.
- [11] HAUSER F, SONDERGAARD L, GRIMMEDIKHUIJZES C J. Molecular cloning, genomic organization and development regulation of a novel receptor from *Drosophila melanogaster* structurally related to gonadotropin-releasing hormone receptors for vertebrates [J] . Biochem Biophys Res Commun, 1998, 249: 822—828.
- [12] FRDRIKSSON R, LAGERSTROM M G, LUNDIN L G, et al. The G-protein coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints[J] . Mol Pharmacol, 2003, 63: 1256—1272.
- [13] OKUBO K, SUETAKE H, USAMI T, et al. Molecular cloning and tissue-specific expression of a gonadotropin-releasing hormone receptor in the Japanese eel[J] . Gen Comp Endocrinol, 2000, 119: 191—192.
- [14] WANG L, BOGERD J, CHOI H S, et al. Three distinct types of GnRH receptor characterized in the bullfrog[J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 361—366.

Evolutionary Aspects of the Structures and Functions of Gonadotropin Releasing hormone (GnRH) and Its Receptors

LIN Hao ran

(School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) is the key hypothalamic neurohormone that is important in the control of reproduction for all vertebrates. GnRH was first isolated in 1971 from the brain of pigs and sheep, since then, the GnRH family has expanded to include at least 24 molecular isoforms, 14 from vertebrates and 10 invertebrates. Except for the octo GnRH from octopus, in all GnRH peptides, the length and certain regions of the molecules have been highly conserved. Multiple form of GnRH have been identified in representative species of all classes of vertebrates. The primary structures of ten invertebrate GnRH forms have been identified, nine in tunicates and a GnRH of 12 amino acids has been identified in octopus. Physiological studies have indicated that GnRH are associated with reproductive function in invertebrates. In addition, GnRH in some invertebrates may function as pheromones serving to stimulate simultaneous spawning. Since the first cloning of a GnRH receptor from the mouse, a total of 32 GnRH receptor cDNAs have been identified in 22 organisms, 11 mammals and 11 other vertebrates. In the invertebrates, only one GnRH-like receptor has been identified in *Drosophila melanogaster*. In teleosts, analysis of the primary amino acids sequence of GnRH receptors indicates that they belong to the G-protein coupled receptors family (GPCRs), rhodopsin subfamily, beta subgroup. Members of the GPCRs show three main functional domains that includes an N-terminal extracellular domain, a large trans-membrane domain and a short C-terminal cytoplasmic domain. Phylogenetical analysis of known teleost GnRH R indicates the presence of two main types, termed type I and type II, and each of the main type may include 2 or 3 subtypes. Genes encoding distinct GnRH R types show different genomic organization. Although GnRH R genes are expressed widely, but mostly in reproductive tissues, however, differences in tissue and/or cellular distribution have been described for each GnRH R types and subtypes identified in a single fish species.

Key words: gonadotropin releasing hormone (GnRH); structure and function receptor; evolution