



嗅觉受体在非嗅觉组织和细胞中的作用及其机制*

陈倩** 唐智 赖陈岑

(贵州中医药大学第一附属医院, 贵阳 550002)

摘要 嗅觉受体 (olfactory receptor) 不仅表达在鼻腔中, 还广泛表达在全身其他部位, 起着重要的生理作用. 本文综述了非嗅觉组织和细胞中表达的嗅觉受体及其功能, 这些嗅觉受体通过调控细胞周围的内源性化学物质, 维持正常的生理功能, 并且能在选定的外源性配体刺激下, 表现出特定的功能. 在医药领域, 大约有 40% 上市药物的作用靶点都来自于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 家族, 而嗅觉受体是 GPCR 中最大的基因家族, 鉴于其表现出的重要作用, 我们推测这些嗅觉受体可能成为未来重要的药物靶标. 本文对非嗅觉组织和细胞中嗅觉受体功能的综述, 一方面有利于将其作为潜在药物靶点, 开发新的药物, 另一方面也为中药中挥发性单体的药理作用提供了新的研究思路.

关键词 嗅觉受体, 非嗅觉组织, 药物靶点

中图分类号 Q71, R322.9+4

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0169

1 嗅觉受体及其在嗅觉组织中的工作原理

嗅觉是动物最重要的感觉之一, 许多动物依赖嗅觉来觅食、择偶和趋利避害等. 嗅觉受体 (olfactory receptor, OR) 是动物嗅觉系统的重要组成部分, 是嗅觉发生的起始环节, 嗅觉受体基因超家族是 1991 年由 Linda buck 和 Richard Axel^[1] 在哺乳动物体内首次发现, 为此这两位美国科学家获得了 2004 年诺贝尔医学及生理学奖. 嗅觉受体的发现, 揭示了生物嗅觉识别的分子机制, 揭开了嗅觉产生的神秘面纱.

1.1 嗅觉受体

嗅觉受体是一类具有 7 次跨膜结构, 能够与外界化学物质 (配体) 特异性结合, 从而引起细胞内信号传递的膜蛋白^[2]. 该蛋白质总长度约为 300 ~ 350 个氨基酸, 具有一个胞外的 N 末端和胞内的 C 末端, 7 次跨膜结构形成了 3 个胞内环和 3 个胞外

环, 每个跨膜域段由 19 ~ 26 个氨基酸组成^[3] (图 1). 通过比对不同嗅觉受体的氨基酸序列发现, 嗅觉受体之间拥有高度的保守性和变异性. 例如, 在人类嗅觉受体的氨基酸序列中, 约有 1/4 的氨基酸残基高度保守, 其一致性高于 80%, 而嗅觉受体第 3、4、5 个跨膜域段的氨基酸序列则高度变异^[4-5], 氨基酸序列的多样性是受体与不同配体结合的结构基础, 因而这 3 个域段也被认为是嗅觉受体与配体结合的部位^[6].

嗅觉受体属于数目庞大的 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCR) 家族, 并且是目前已知最大的基因家族, 编码嗅觉受体的基因约占

* 贵州省科技计划项目 ([2019] 1031) 和贵州省教育厅创新群体重大项目 (KY [2016] 035) 资助.

** 通讯联系人.

Tel: 18885046043, E-mail: cathy97031@126.com

收稿日期: 2019-07-22, 接受日期: 2019-12-26

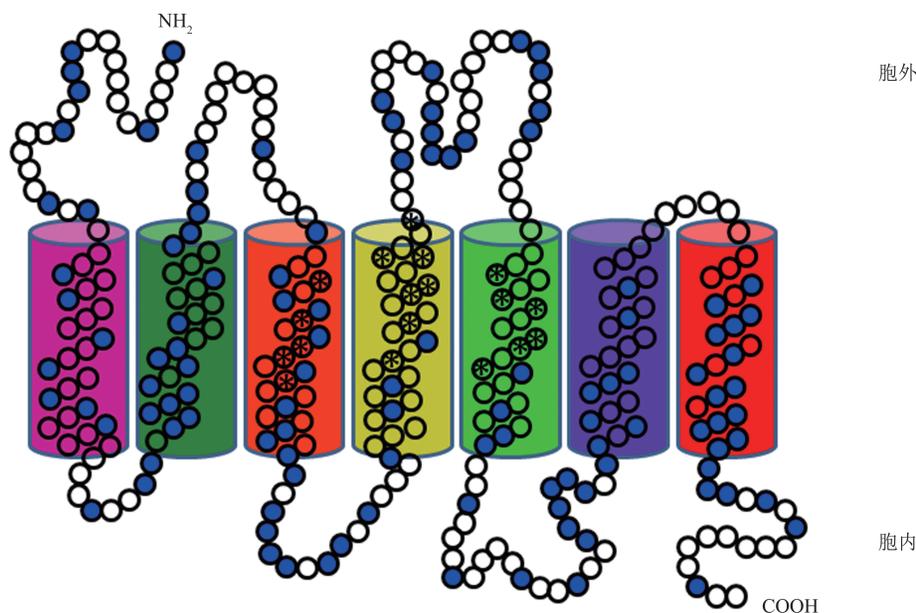


Fig. 1 Schematic representation of an olfactory receptor

图1 嗅觉受体蛋白质结构示意图

●: 保守的氨基酸残基位置, ⊕: 多变的氨基酸残基位置.

哺乳动物基因组基因总量的3%~5%，总数量约有1 000多个^[7]。根据序列同源性比对，嗅觉受体被分为两大类：第I类（class-I）和第II类（class-II）。其中，第I类嗅觉受体基因最早是在鱼类中鉴定出来，因而被认为用于识别水溶性气味分子，而第II类嗅觉受体基因主要在哺乳动物中发现，通常被认为对挥发性气味分子敏感，两栖类动物中则表达了两类嗅觉受体，用于水陆环境下对气味物质的感知^[8-9]。

1.2 哺乳动物的嗅觉传导机制

在哺乳动物的嗅觉组织中，嗅觉受体主要表达于嗅上皮部位的嗅神经元表面，一个嗅神经元只表达一种嗅觉受体。当环境中的气味分子进入到鼻腔后，会与嗅神经细胞上的嗅觉受体特异性结合，从而活化与之偶联的G蛋白（ G_{olf} ），并使其脱离，脱离的G蛋白激活腺嘌呤环化酶III（adenyl cyclase III, ACIII），导致细胞内第二信使——cAMP增加，增加的cAMP可以打开嗅神经细胞膜上的环核苷酸门控阳离子通道（cyclic nucleotide-gated cation channels, CNG），使 Ca^{2+} 等大量阳离子进入

细胞，随着胞内 Ca^{2+} 浓度的升高，依赖 Ca^{2+} 的 Cl^- 门控通道打开，引起胞内 Cl^- 外流，导致细胞膜去极化，进而形成动作电位，把气味分子的化学信号转换为电信号。该电信号从神经元直接传递到嗅球，从嗅球开始逐次传递，最终抵达嗅觉皮层（梨状皮质、海马体和杏仁核），实现嗅觉的感知^[10]（图2）。

尽管嗅觉受体家族非常庞大，但是如果一个嗅觉受体只特异性识别一种化合物，这个庞大的基因家族与环境中的数以万计的挥发性化合物的数量相比就不足为道了。研究表明，每一种嗅觉受体能够以不同的亲和力结合不同的化合物，并且能够产生独特的神经元活动^[11-12]。一个嗅觉受体能够识别多种气味分子，一种气味分子也能被多个嗅觉受体识别，这样通过不同的嗅觉受体组合，就能识别环境中成千上万的气味分子。研究还发现，气味分子结构或浓度上的微小变化都会改变嗅觉受体的组合方式。但是，能被同一个嗅觉受体识别的气味分子在结构上具有相似性^[13]。

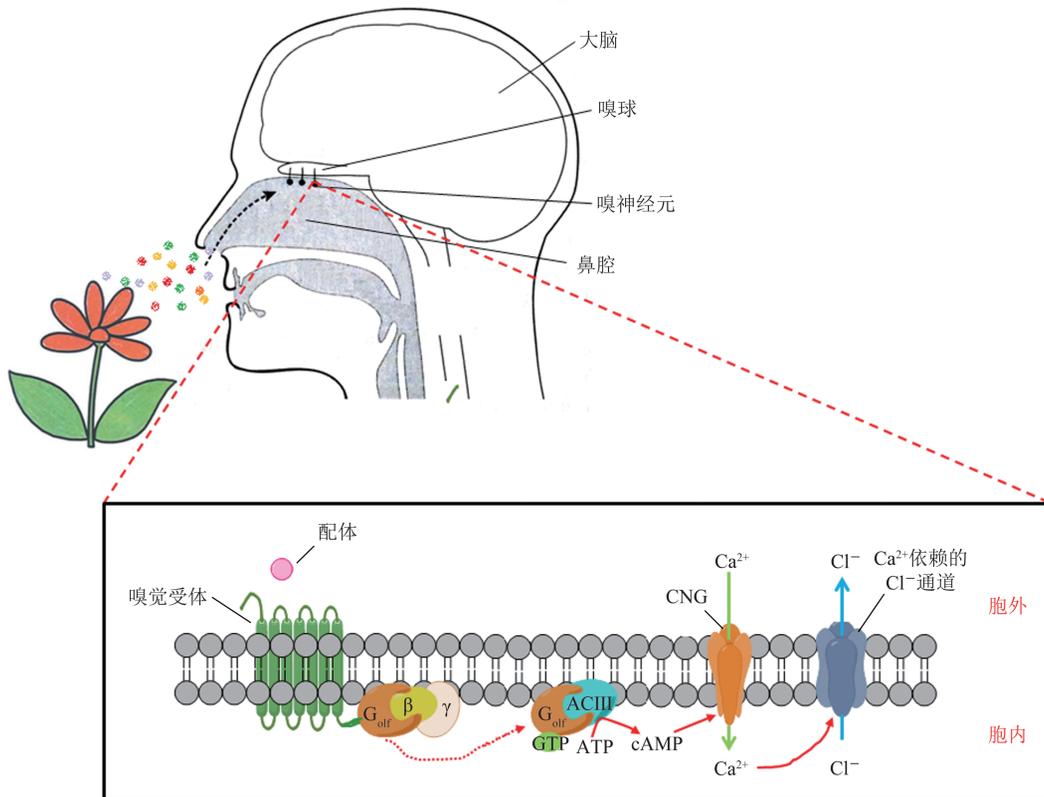


Fig. 2 Mechanism of olfactory signal transduction

图2 嗅觉信号传递示意图

其中, β 和 γ 是G蛋白的另外2个亚基.

2 嗅觉受体在非嗅觉组织和细胞中的表达及功能

1991年 Linda buck 和 Richard Axel^[1] 在哺乳动物鼻腔中鉴定出嗅觉受体以后, 仅隔了一年的时间, Parmentier等^[14] 就在哺乳动物生殖细胞中鉴定出嗅觉受体的表达, 这提示着 Linda buck 和 Richard Axel在鼻腔中鉴定的嗅觉受体基因家族数量并不完整. 随后, 在人的睾丸、舌头、红细胞、前列腺, 以及小鼠的胎盘、大脑、神经系统等组织中也陆续发现嗅觉受体的表达, 但是当时将这些非嗅觉组织中表达的嗅觉受体描述为“ectopic expressed olfactory receptors”, 即在体内异常位置表达的嗅觉受体^[15]. 在过去的20年间, 随着测序技术的不断发展, 在更多的非嗅觉组织中发现了嗅觉受体的表达, 包括脂肪组织、呼吸道、心脏、肾脏、肝脏、肺、皮肤、大脑、结肠、唾液腺、骨骼肌、胰腺、胎盘、视网膜等部位^[7, 16-18]. 转录组结果还表明, 所有被检测的细胞和组织中都表达了多

个嗅觉受体, 这些嗅觉受体在非嗅觉组织中的表达既有普遍性, 又有特异性. 例如, 嗅觉受体 OR2W3 和 OR51E1 在所有被检测的组织中都普遍存在, 而另一些嗅觉受体只特异性地表达在某些组织中, 如睾丸中的 OR4N4^[7]. 这些结果提示, 鼻腔外表达的嗅觉受体是正常存在, 而并非“异位”表达的, 而且它们在特定的组织中可能具有特定的生物学功能.

2.1 皮肤

皮肤是人体的最外层屏障, 它不间断地与外界环境接触, 不仅保护人体免受病原体的侵害, 还可以感知环境中的温度、湿度和机械刺激. 除此之外, 皮肤还能感知到环境中的化学刺激, 这些化学刺激主要通过皮肤表皮层中表达的受体介导, 例如, 瞬时受体电位通道 (transient receptor potential channels)、ATP受体等. 但是, 近年来的研究发现, 对某些化学刺激的感知可能也来自皮肤中表达的嗅觉受体. 例如, 嗅觉受体 OR2AT4 表达在皮肤的角质形成细胞和毛囊中, 该受体能被一种人造檀

香的气味物质 (sandalore) 激活, 激活后的 OR2AT4 在角质形成细胞中能够促进细胞增殖和迁移, 进而促进皮肤伤口的愈合^[19], 在毛囊中嗅觉受体 OR2AT4 通过诱导胰岛素样生长因子 (IGF-1) 的分泌, 促进毛发的生长^[20]. 嗅觉受体 OR2A4/7 表达在皮肤角质形成细胞和黑色素细胞中, 能影响胞内信号分子 AKT 和 Chk-2 的磷酸化、炎症因子 IL-1 的分泌, 进而影响细胞增殖^[21]; 而只表达在角质形成细胞中的 OR51B5 则与细胞迁移和再生有关, 还影响 Hsp27、AMPK1 和 p38MAPK 的磷酸化、以及 IL-6 的分泌^[22]. 由此可见, 皮肤中表达的嗅觉受体, 在其有效配体的刺激下, 具有缓解皮肤炎症、促进皮肤伤口愈合和毛发生长的作用.

另外, 皮肤上表达的嗅觉受体可能还介导了三叉神经对化学刺激的感知. 三叉神经纤维分布于面部黏膜和皮肤等部位, 它们能够直接从皮下游离的神经末梢获得刺激, 也能够间接地从相邻细胞那里获得刺激信息. 日常生活中遇到的大多数高浓度气味在产生嗅觉的同时, 还能够产生三叉神经感觉, 如烧灼感、针刺感、痒感等^[23]. 这些气味物质是以何种方式被三叉神经感知的? 研究人员在体外通过气味刺激共培养的人角质形成细胞 HaCaT 和小鼠三叉神经细胞时获得了答案. 当人造檀香 sandalore 及其衍生物刺激共培养的细胞时, HaCaT 细胞首先感知到气味物质, 释放 ATP 作为信号分子, 将信号传递给邻近的三叉神经细胞^[24], 而同样的气味物质刺激单独培养的小鼠三叉神经细胞时, 没有任何反应. 研究结果表明了三叉神经对气味物质的感知是由邻近的角质形成细胞传递的, 而角质形成细胞对人造檀香 sandalore 及其衍生物的反应主要由细胞膜上表达的嗅觉受体介导 (前文已述). 进而推测, 角质形成细胞上的嗅觉受体是感知气味物质, 并介导三叉神经感知气味刺激的关键分子.

我国自古以来, 就有使用香料缓解病症的传统, 即通过芳香物自然挥发或燃烧释放出来的气体对人体呼吸系统和皮肤进行刺激的自然疗法. 例如, 从辛味药川穹中提取的挥发油能够诱导瘢痕成纤维细胞凋亡, 说明它对瘢痕的发生有预防作用, 对已经形成的瘢痕组织有很好的治疗作用^[25]. 姜黄挥发油能够抑制皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞的增殖^[26]等. 但是这些挥发油是否通过皮肤上的嗅觉受体识别并发挥作用, 目前尚不明晰. 因此, 研究中药挥发油与皮肤上嗅觉受体的相互作用, 对于揭

示挥发油的作用机理和药物作用靶点具有重要意义.

2.2 呼吸道与肺

同样地, 肺部由于长期进行气体交换, 又具有较大的表面面积, 是最容易接触环境中挥发性成分的器官之一, 因而推测, 肺组织中可能也表达了嗅觉受体^[27]. 基于此, 研究人员发现, 体内的肺神经内分泌细胞 (pulmonary neuroendocrine cells, PNECs) 和体外原代培养的细胞中确实都表达了多个嗅觉受体. PNECs 是一类罕见的气道上皮细胞, 起着化学传感的作用. 当原代培养的 PNECs 暴露于挥发性化学物质中时, PNECs 分泌的血清素水平降低, 并导致神经肽——降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 释放到基础培养基中^[28], 即 PNECs 能直接响应挥发性化学物质. 又鉴于 PNECs 表达了嗅觉受体, 因而推测 PNECs 可能是通过嗅觉受体识别的挥发性成分, 进而引起细胞响应. 神经介质的大量释放可能在一些气道慢性炎症疾病, 如慢阻肺和哮喘发病过程中具有重要作用, 而这些气道慢性疾病又与环境中的化学刺激相关. 这项研究推测 PNECs 上的嗅觉受体是环境中化学刺激的作用靶点之一, 将来可能成为治疗气道相关疾病的关键分子. 但是遗憾的是, 作者并没有进一步检测这些嗅觉受体与挥发性化学物质之间的相互作用.

另一项研究是在人气道平滑肌细胞 (human airway smooth muscle cells, HASMCs) 中进行的, HASMCs 的异常也与气道慢性炎症疾病的发病相关, 这些异常包括肌肉细胞的收缩和炎症因子的过度产生. HASMCs 中表达的嗅觉受体 OR2AG1, 在其激活剂作用下能抑制组胺诱导的平滑肌细胞收缩; 而另一个嗅觉受体 OR1D2, 激活状态下能促进平滑肌细胞收缩, 同时还诱导炎症因子 IL-8 和 GM-CSF 的分泌, 这些响应都能在 OR1D2 拮抗剂的作用下被抑制^[29]. 另外, 激活小鼠肺巨噬细胞中表达的嗅觉受体, 还能促进单核细胞趋化蛋白-1 的产生^[30].

2.3 睾丸

精子具有独特的化学感知能力, 从而可以在与卵细胞受精过程中实现定向运动. 而非嗅觉组织中表达的嗅觉受体最早就是在睾丸中发现的, 推测这些嗅觉受体可能为精子感应周围环境, 实现定向游动起着作用^[14]. 目前, 睾丸和精子中嗅觉受体完整的转录本库已构建完成, 进一步揭示了睾丸是除

鼻腔外, 表达嗅觉受体最丰富的组织^[7, 31]。

OR1D2 (hOR17-4) 是第一个被鉴定的人类非嗅觉组织中表达的嗅觉受体, 表达在人类睾丸中。当化学物质对叔丁基苯丙醛 (bourgeonal) 刺激精子时, 可导致精子内 Ca^{2+} 升高, 进而引起精子向卵细胞发生快速的运动^[32]。在后来的研究中还发现, 精子对叔丁基苯丙醛气味敏感性的降低与原发性不孕具有相关性^[33-34]。嗅觉受体 OR7A5 和 OR4 是精子中表达的另外 2 个嗅觉受体, 用它们的有效配体 (Myrac 和 PI-23472) 刺激精子, 并将精子的反应与对叔丁基苯丙醛刺激下精子的反应进行比较, 发现激活不同的嗅觉受体所诱导的 Ca^{2+} 信号具有独特的时空性, 即不同嗅觉受体表现出来的不同反应特征, 可能在受精过程的不同阶段发挥特定的作用^[35]。

有趣的是, 使用气相色谱检测了女性阴道分泌物和卵泡液中的化合物, 大约检测到 20 种不同的气味成分, 其中就包括嗅觉受体 OR1D2、OR4D1 和 OR7A5 的有效配体^[36]。该结果更进一步说明了, 精子中表达的嗅觉受体能够通过感知女性阴道和输卵管中的内源气味成分, 引导精子快速、准确地游向卵细胞, 完成受精。

2.4 血液与血管

血液是体内的运输工具, 运载着体内各种物质, 如激素、代谢物、营养物质、无机盐等, 这其中不仅包括内源性的激素, 还包括很多来自饮食、呼吸时获得的外源性物质。多项研究在血液中检测到了嗅觉受体的表达, 例如, 口服 β -肾上腺素能受体的阻滞剂阿昔洛尔后, 能够在受试人群的血液中检测到嗅觉受体 OR2W3 的表达量显著下调^[37]。当发生创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 时, 外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中也检测到嗅觉受体 OR11H1、OR4M1 和 OR52N5 表达量显著下调, 这 3 个嗅觉受体还同时表达在大脑的多个区域, 因而推测 PBMC 中这些嗅觉受体的表达下调可能与 TBI 的脑损伤程度相关^[38]。

血液中白细胞表面表达了多种 GPCR^[39-40], 包括趋化因子受体、游离脂肪酸受体、缓激肽受体、前列腺素受体、补体受体和甲酰肽受体等, 这些受体有助于白细胞对感染和免疫作出响应。但是, 细胞免疫系统不仅会持续暴露于内源性细胞因子、激素、生长因子和介质中, 还会暴露于一些食源性化学物质中, 如芳香化合物或促味剂等^[41]。那么,

细胞免疫系统是如何识别这些化学物质的呢? 痕量胺相关受体 (trace amine-associated receptors, TAAR) 本来被认为是表达在嗅上皮细胞, 作为感知胺相关气味的一种嗅觉受体。但是研究发现, TAAR 也表达在人外周血白细胞中。其中, TAAR1 和 TAAR2 在其配体 β -phenylethylamine (2-PEA) 的作用下, 能够有效诱导中性粒细胞、T 细胞和 B 细胞的免疫功能, 如趋化迁移、细胞因子和免疫球蛋白的产生^[42]。作者还进一步明确了 5 类白细胞 (中性粒细胞、B 细胞、T 细胞、NK 细胞和单核细胞) 中表达的嗅觉受体类型, 以及它们的表达特征。结果表明, 与一个嗅神经元中只表达一种嗅觉受体的表达模式不同, 在白细胞中多个嗅觉受体可以表达在同一个细胞上, 这是嗅觉受体在非嗅觉组织和嗅觉组织中的重要区别^[43]。

在血管方面, 血管生成可以发生在生理或病理过程中: 为了运输氧和营养物质到新生的组织, 需要从原来存在的血管结构上长出新的血管, 这对于血管重构、女性生理周期和创伤愈合具有重要的作用^[44]。而异常的血管生成会导致各种疾病, 例如肿瘤、糖尿病、免疫病、先兆子痫和肢体缺血等^[45]。因此, 了解血管生成的调控机制对于有效地处理和避免血管疾病具有重要意义。在形成新血管的过程中, 内皮细胞是必不可少的一员, 它的出芽、增殖、迁移和围成管样结构起着重要的作用。而内皮细胞胞质 Ca^{2+} 水平的变化则在内皮细胞的增殖和迁移过程中起着重要的作用。研究表明, 嗅觉受体 OR10J5 不仅表达在主动脉和冠状动脉中, 还表达在人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 中。HUVEC 细胞中的 OR10J5 在其配体新铃兰醛 (lyral) 的作用下, 能激活 Ca^{2+} 依赖的 AKT 途径, 进而促进细胞的迁移。在体内实验中, 新铃兰醛能够促进小鼠的血管生成, 进一步证实了非嗅觉组织中的嗅觉受体 OR10J5 在体内的生理作用^[46]。

尽管动物能够通过低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 转录途径, 在低氧 (缺氧) 条件下维持机体的氧稳态。但是, 在急性缺氧的条件下机体是如何反应的尚不清楚。研究发现, 小鼠嗅觉受体 Olf78 在颈动脉体的血管球细胞中过表达, 血管球细胞是一种对氧非常敏感的细胞, 分布在颈动脉分叉处, 通过化学感应监测血氧浓度, 并在氧气浓度下降时的几秒内刺激呼吸。乳酸是一种在缺氧条件下迅速累积并诱导机体产生低

氧应答反应的代谢物,也是Olf78的有效配体.用乳酸激活Olf78后,会诱导血管球细胞中的钙离子浓度瞬间发生变化,从而刺激颈动脉窦神经活动.由此可见,嗅觉受体能感知血氧浓度下降时机体产生的乳酸,以此作为呼吸过程中机体缺氧的传感器^[47-48].

2.5 心脏

研究发现,感受脂肪酸的嗅觉受体OR51E1在成人和胎儿的心脏发育阶段都高度表达.同时,该研究还以OR51E1的已知配体壬酸(nonanoic acid)为先导结构,筛选了大量能够激活和抑制OR51E1的配体,并且发现,有一部分配体本来就对OR51E1的激活浓度存在于血浆和心外膜的脂肪组织中,提示心脏中表达的嗅觉受体OR51E1能够被内源性化学物质激活.功能研究发现,激活状态的OR51E1在心脏中具有负性肌力作用.这些结果表明,嗅觉受体OR51E1被内源性化学物质激活后,可能对心脏功能的代谢调节起着重要作用^[49].

在动物中,嗅觉受体OL1不仅表达在大鼠的嗅黏膜上,还表达在其心脏中.虽然其功能未知,但是研究人员通过PCR和原位杂交的方法,检测发现OL1在大鼠出生后早期表达量最大,而在成年阶段几乎检测不到.因此,推测OL1不仅在大鼠鼻腔中起着识别气味的的作用,还可能与大鼠的心脏形态发育相关^[50].

2.6 胃肠道

胃肠道由于其消化吸收的生理功能,能够接触大量的外部刺激物质,如消化食物和内部微生物产生的气味物质等.小肠中的内分泌细胞肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC),就能感知肠腔中的内容物,进而调控胃、胆囊、胰腺和肠道的功能.研究人员在分离培养的人肠黏膜肠嗜铬细胞和源自人肠嗜铬细胞的细胞系BON中,发现了4种嗅觉受体(OR73、hOR17-7/11、OR1G1和hOR17-210)的表达.气味物质百里香酚(thymol)激活其中的嗅觉受体OR1G1能够诱导细胞的Ca²⁺流,提高胞内Ca²⁺水平,从而促进血清素的分泌^[51].血清素是由EC细胞分泌、调节肠道蠕动和上皮细胞转运的重要物质.因此,与血清素分泌相关的药物可以用于治疗肠道功能性疾病,如肠易激综合征^[52].另外,在人结直肠腺细胞系NCI-H716和小鼠小肠中表达的嗅觉受体(包括人嗅觉受体OR1A1、OR1G1和小鼠嗅觉受体olfr43)能被天然存在的气味物质香叶醇和香茅醛激活,促进胰高血糖素样

肽-1(GLP-1)的分泌,从而维持葡萄糖的稳态^[53].

2.7 大脑

近来,在人类、小鼠和大鼠大脑中多个区域都发现了嗅觉受体及其下游相关分子(ACIII和G_{olf})的表达,表明了大脑中表达的嗅觉受体可能起着GPCR的作用^[54].并且,在很多具有认知功能障碍疾病(阿尔茨海默病、克雅病、精神分裂症和帕金森病等)的患者和小鼠模型脑中,嗅受体不管在转录水平还是蛋白质水平都呈现出显著性差异,这些在表达量上的差异可能与认知功能障碍的发病进程相关,但是它们的功能目前还未知^[55-58].

前文所述,在TBI患者的PBMC样品中表达量异常下调的3个嗅觉受体,还表达在多个大脑区域^[38].这些区域包括颞回、内嗅皮质、枕叶皮质和海马等.其中的嗅觉受体OR4M1的激活,能够通过JNK信号通路,降低皮质-海马神经元原代培养细胞中Tau蛋白的磷酸化水平,而Tau蛋白的过度磷酸化是神经退行性疾病的发病机制之一^[38].

2.8 肝脏

肝脏是糖异生和脂肪代谢的主要器官.白脂素是一种葡萄糖调控激素,机体在饥饿状态时,由脂肪组织分泌,作用于肝脏,能够通过GPCR激活的cAMP途径,促进肝脏糖异生作用.但是白脂素的受体一直未知.近期清华大学王一国教授团队^[59]的研究发现,小鼠的嗅觉受体Olf734在肝脏组织中有表达,而敲除Olf734基因的小鼠对白脂素的反应降低,表现在:cAMP水平和糖异生能力下降,而胰岛素敏感性增强.由此可见,嗅觉受体除了能被气味物质激活,还可能是某些体内激素的受体,Olf734作为白脂素的受体,在饥饿和肥胖条件下,对于维持葡萄糖稳态发挥着关键作用,为糖尿病的治疗提供了一个潜在药物靶点.而另一个在小鼠脂肪和肝脏组织中高度表达的嗅觉受体olfr544,被壬二酸(azelaic acid)激活后^[60],特异性诱导脂肪细胞中依赖PKA途径的脂解作用,促进肝脏组织中的脂肪酸氧化和生酮作用,进而促进脂肪消耗.口服壬二酸6w后的高脂饮食小鼠,可通过cAMP-PKA-CREB途径,诱导PPAR- α 的表达,进而获得减脂效果^[61].同样地,嗅觉受体olfr16及其在人类中的同源分子OR10J5都分别表达在小鼠和人的肝脏细胞中,研究人员发现OR10J5在肝脏细胞中也起着调节脂肪代谢的作用^[62].

2.9 胰腺

前文已述, 刺激小肠 EC 细胞表达的嗅觉受体, 能够提高胞内 Ca^{2+} 水平, 从而促进血清素的分泌^[51]. 有趣的是, 在另一项研究中, 作者发现胰腺 EC 细胞 QGP-1 中表达的嗅觉受体 OR2J3, 在其气味配体新洋茉莉醛 (helional) 的刺激下, 能通过 PKG 途径降低胞内 Ca^{2+} 水平, 进而分泌血清素^[63]. 这时, 血清素通过转谷氨酰胺酶与胞内的 GTP 酶共价连接, 使靶标蛋白质血清素化, 进而调节胰岛素的分泌^[64]. 这些结果提示了非嗅觉组织中嗅觉受体作用机制的复杂性.

另外, 上述表达在脂肪和肝脏组织中的嗅觉受体 Olf544, 在小鼠的胰岛 α 细胞内也有表达, 在其配体壬二酸刺激下, 胰岛 α 细胞内 Ca^{2+} 水平升高, 从而调节小鼠胰高血糖素的分泌^[65]. 在小鼠胰岛 β 细胞中, Olf15 的表达同样起着调节胰腺功能的作用: 食物中常见的中长链脂肪酸——辛酸是 Olf15 的有效配体, 在它的刺激下, 能够加强葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS), 从而改善体内葡萄糖耐量. 但是, 在这个过程中, 嗅觉受体介导的 GSIS 是通过磷脂酶 C-三磷酸肌醇而不是 cAMP-蛋白激酶 A 途径完成的^[66-67]. 众所周知, 食物中的营养成分, 如游离脂肪酸、氨基酸和果糖, 在调节血糖方面很重要, 研究也进一步提示了, 胰岛细胞中的嗅觉受体可能具有感应食物营养成分, 进一步调节血糖的重要功能.

2.10 肾脏

肾脏中也表达了嗅觉受体^[68-70]. Olf78 不仅表达在颈动脉体的氧敏感性血管球细胞中, 还表达在小鼠脉管系统的平滑肌细胞中, 包括肾脏的传入小动脉. 肾脏传入小动脉是肾脏肾小球旁器的一部分, 主要负责肾素的分泌, 而肾素是一种对血压起调节作用的酶. 研究发现, 小鼠肾脏中表达的 Olf78 对短链脂肪酸有反应, 从而介导肾素分泌, 进而调节血压. 这些短链脂肪酸主要是膳食纤维接触肠道时, 肠道菌群消化这些膳食纤维产生的醋酸盐和丙酸盐. 即肠道微生物代谢产生的短链脂肪酸 (主要是丙酸盐), 通过肾脏表达的嗅觉受体 Olf78 来调节小鼠的血压^[71]. 该研究团队还发现, 嗅觉受体 olfr1393 特异性表达在肾近端小管中, 肾近端小管是肾脏中葡萄糖重吸收的重要部位, 敲除 olfr1393 基因的小鼠体内, 葡萄糖转运蛋白 Sglt1 的表达量显著下降, 尽管血糖和胰岛素水平正常, 但

是糖耐量获得了改善^[72].

2.11 其他组织

除了上述组织和细胞外, 近期还在视网膜、脂肪细胞和味觉细胞中发现了嗅觉受体的表达. 例如, 转录组和免疫组化都证实了在人视网膜不同类型细胞中有嗅觉受体表达, 如视锥细胞中表达的 OR2W3, 光感受器上表达的 OR5P3 和 OR10AD1, 以及表达量最高、存在于不同类型视网膜细胞中的 OR6B3. 但是这些受体在视网膜上的作用还有待研究^[17]. 小鼠脂肪细胞 3T3-L1 中表达的嗅觉受体 MOR23 能够在 α -雪松烯 (α -cedrene) 作用下, 减少脂质含量、增加氧消耗率^[73]. 人和小鼠的味觉细胞对气味物质有反应, 当沉默细胞中 ACIII 的表达或使用 ACIII 的阻滞剂后, 细胞对气味物质的响应就消失了, 因而推测味觉系统通过其表达的嗅觉受体感知气味物质^[18].

2.12 肿瘤细胞

嗅觉受体除了在正常组织中表达, 在肿瘤组织和细胞中也能检测到其表达, 并且影响着肿瘤细胞的增殖和转移.

非小细胞肺癌细胞系 A549 中表达的嗅觉受体 OR2J3 能被新洋茉莉醛激活, 进而激发 PI3K、胞内 Ca^{2+} 的释放和 ERK 的磷酸化, 抑制癌细胞增殖和迁移, 导致癌细胞的凋亡^[74]. 结肠癌细胞 HCT116 中表达的嗅觉受体 OR51B4, 其有效配体是一种闻起来有女贞花气味的分子 Troenan, 当 Troenan 处理 HCT116 细胞系和肿瘤组织样本时, 这些癌细胞增殖速度明显减缓, 细胞移动变慢, 而细胞凋亡增加^[75]. 人肝癌细胞系 Huh7 中同样表达了嗅觉受体, 其中 OR1A2 能被香茅醛 ((-)-citronellal) 激活, OR1A2 的激活导致 Huh7 细胞中 p38 MAPK 的磷酸化和癌细胞增殖减少^[76]. 肝母瘤细胞 HepG2 中高度表达的嗅觉受体 OR1A1, 能被香芹酮 ((-)-carvone) 激活, 再通过 PKA-CREB-HES-1 信号途径调节肝脏甘油三酯的代谢^[77]. 由于嗅觉受体 OR51E2 在人类前列腺上皮内瘤细胞 PIN 和前列腺癌中的过表达, 也被称为前列腺特异的 G 蛋白偶联受体 (prostate-specific G-protein coupled receptor, PSGR)^[78]. OR51E2 不仅具有早期前列腺癌检测和诊断的潜力^[79], 并且发现在其有效配体 β -紫罗酮 (β -ionone) 的作用下, OR51E2 能够诱导人前列腺癌细胞系 LNCaP 和人前列腺上皮细胞中的 Ca^{2+} 升高, 进而磷酸化 p38 和 SAPK/JNK, 从而抑制前列腺癌细胞的增殖^[80-81]. 后来, 研究人员

在前列腺中鉴定出了OR51E2的内源性配体羟基雄烯二酮(19-hydroxyandrostenedione), OR51E2在羟基雄烯二酮的激活下,能够降低肿瘤细胞的细胞活性.进一步证实了非嗅觉组织中表达的嗅受体在体内发挥重要的生理作用^[82].在人慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)细胞K562和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的白细胞中,嗅觉受体OR2AT4的激动剂人造檀香通过ACIII-cAMP途径诱发强烈的Ca²⁺流,而其拮抗剂Phenirat能抑制人造檀香诱导的细胞内Ca²⁺增加.蛋白质印迹和流式细胞术实验表明,OR2AT4的刺激是通过p38-MAPK的去磷酸化和p44/42-MAPK的磷酸化,诱导细胞凋亡来减少细胞的增殖^[83].该作者在另一个嗅觉受体OR51B5上也做了同样的研究,OR51B5的激动剂异壬醇也能诱发细胞的Ca²⁺流,但是异壬醇的亲合力较低,诱导的Ca²⁺流也较低,从而引起的生理效应也有差异.例如,OR2AT4的激活能完全抑制K562的增殖,而在异壬醇的作用下,只能抑制25%的K562细胞增殖^[84].膀胱癌患者的尿液中嗅受体OR10H1高度表达,研究发现:激活嗅受体OR10H1能促进膀胱癌细胞ATP和血清素的分泌,显著降低癌细胞的增殖和迁移,一定程度上诱导癌细胞的凋亡^[85].近期在乳腺癌组织中检测出嗅受体OR2T6,该受体的有效配体还未知,但是在乳腺癌细胞系MCF-7和MDA-MA-231中沉默该受体基因的表达后,发现该受体可能通过MAPK/ERK途径调节上皮-间质转化(EMT)过程,促进乳腺癌细胞的恶性进展^[86].这些研究提示,肿瘤中嗅觉受体介导的信号途径,可以在其激活后调节肿瘤细胞的增殖、凋亡和分化,为肿瘤的治疗提供了新的选择,而对嗅觉受体具有较高亲和力的配体会对生理过程产生更显著的影响.

在上述配体中,除了几种人工合成的香料物质(新洋茉莉醛、Troenan、人造檀香等)以外,香茅醛是香茅草精油的主要成分之一^[87],香芹酮是留兰香和藏茴香精油的主要成分之一^[88], β -紫罗酮广泛存在于水果和植物中^[89],它们都是天然的萜类化合物,是植物挥发油的重要成分,具有抗炎、抗氧化、抗过敏和抑制肿瘤发展的作用^[88-91],它们在胞内影响的信号通路一直备受关注,但是在细胞上最初作用的分子并不明晰.解析嗅觉受体对肿瘤细胞产生作用的机理,不仅为肿瘤抑制提供新的靶点,也为中药单体作用机理的理解提供不一样的

角度.

除此之外,研究人员还在某些肿瘤患者的分泌物、代谢物中检测到嗅觉受体的过表达,例如上述膀胱癌患者尿液中的嗅受体OR10H1^[81]、前列腺癌细胞中的OR51E2^[79]、乳腺癌患者组织中的OR2B6^[92](此受体在健康人群的组织中没有表达)、黑色素瘤细胞中表达而正常黑色素细胞中没有的嗅受体OR2C3^[93],这些过表达的嗅觉受体还具有成为肿瘤早期诊断标志物的潜力.

综上所述,嗅觉受体在非嗅觉组织和细胞中,不仅能够通过把控细胞、组织周围的内源性化学物质,维持器官的正常生理功能,还能在选定的外源性配体的刺激下,表现出特定的功能.在医药领域,大约有40%上市药物的作用靶点都来自于GPCR家族^[94],而嗅觉受体作为GPCR中最大的基因家族,鉴于其在组织中参与的生物学过程,以及在外部配体的作用下表现出的特定功能,推测这些嗅觉受体可能成为将来重要的药物靶标^[95-96].

但是,目前非嗅觉组织表达的嗅觉受体大部分是通过高通量测序的方式发现的,与其庞大的数量相比,我们对这些嗅觉受体在非嗅觉组织中的表达特征和功能还知之甚少.因此,筛选非嗅觉组织中表达的嗅觉受体,解析其功能,是该领域研究的重点和热点.

3 嗅觉受体在非嗅觉组织中的工作原理

随着嗅觉受体在非嗅觉组织中的不断发现,其功能也获得了越来越多的实验解析.但同时也发现嗅觉受体在非嗅觉组织中的表达特征和信号传递,与其在嗅觉组织中大相径庭.

3.1 非嗅觉组织中嗅觉受体的表达特征

鼻黏膜中的嗅觉神经元上有很多嗅觉受体,但是一个嗅神经元只表达一种嗅觉受体.这一特性成为嗅觉信息编码的重要结构基础^[97-98].但是,在非嗅觉组织中,同一个细胞上可以表达多个嗅觉受体.例如,在小鼠胰岛组织和胰岛 β 细胞系MIN6中,都表达了Olf15和Olf821^[67],皮肤、睾丸和肌肉细胞中也表达了不止一种嗅觉受体^[22, 99-101].并且研究表明,不同的嗅觉受体在同一个细胞中介导不同的信号通路,进而能发挥不同的生理学作用.

3.2 非嗅觉组织中嗅觉受体介导的信号通路

嗅觉受体在非嗅觉组织中涉及的信号通路和下游信号复合物也与嗅觉组织中的不同.在嗅神经元

中, 嗅觉受体被激活后, 涉及到的胞内信号复合物主要是嗅觉受体-G蛋白-腺嘌呤环化酶III-环核苷酸门控离子通道 (OR-G_{olf}-ACIII-CNG), 其中环核苷酸门控离子通道 CNG 由 CNGA2、CNGA4 和 CNGB1 亚基组成^[102]; 而在被检测的所有非嗅觉组织中, G_{olf}、ACIII 和 cAMP 都能检测到, 只有 CNGA2 亚基除了在睾丸中能检测到, 在其他组织中都没有检测到^[7].

在结直肠癌中, 嗅觉受体依赖的胞质内 Ca²⁺ 升高不是由嗅觉经典信号 OR-Golf-ACIII-CNG 介导, 而主要是由 PLC-IP₃/Ca²⁺ 信号通路介导的^[75], 胞质中升高的 Ca²⁺ 可能来源于线粒体储存; 胰腺 EC 细胞 QGP-1 中嗅觉受体 OR2J3 被新洋茉莉醛激活, 不是引起胞内 Ca²⁺ 的升高, 而是通过 PKG 途径降低胞内 Ca²⁺ 水平, 进而分泌血清素^[63]; 同样是嗅觉受体 OR2J3, 非小细胞肺癌细胞中的 OR2J3 被新洋茉莉醛激活时, 却是通过 PI3K 途径, 释放胞内储存的 Ca²⁺, 进而磷酸化 ERK^[103]; 有趣的是, 这个过程又与结直肠癌中的胞内 Ca²⁺ 释放不同, 非小

细胞肺癌细胞中没有 PLC 的参与, 这还是首次发现 PI3K 介导胞内储存 Ca²⁺ 的释放不需要 PLC 的参与, 或者有别的分子参与而还没被发现; 前列腺癌细胞中, OR51E2 能被紫罗兰酮激活, 下游涉及的信号通路包括: SRC 信号通路诱导 TRPV 离子通道介导的 Ca²⁺ 流、p38-MAPK 和 JNK-SAPK 等^[104-105]; 而在晚期去势难治性前列腺癌细胞中, 紫罗兰酮的刺激能降低 p70 S6K 的磷酸化作用, 低浓度紫罗兰酮的刺激却诱导激活 G_{βγ} 和下游 PI3K-AKT 信号通路^[106-107].

由此可见, 非嗅觉组织中的嗅觉受体如同 GPCR 家族其他成员一样, 能够结合细胞周围环境中的化学物质, 并激活细胞内一系列信号通路, 最终引起细胞状态的改变 (图 3). 同一种嗅觉受体, 在同样配体的激活下, 在不同细胞中介导不同的信号转导, 产生不同的细胞行为和生理作用. 非嗅觉组织中嗅觉受体调控信号通路的多样性, 以及产生的不同功能, 进一步提示了这些嗅觉受体可能成为多种疾病的潜在治疗靶点.

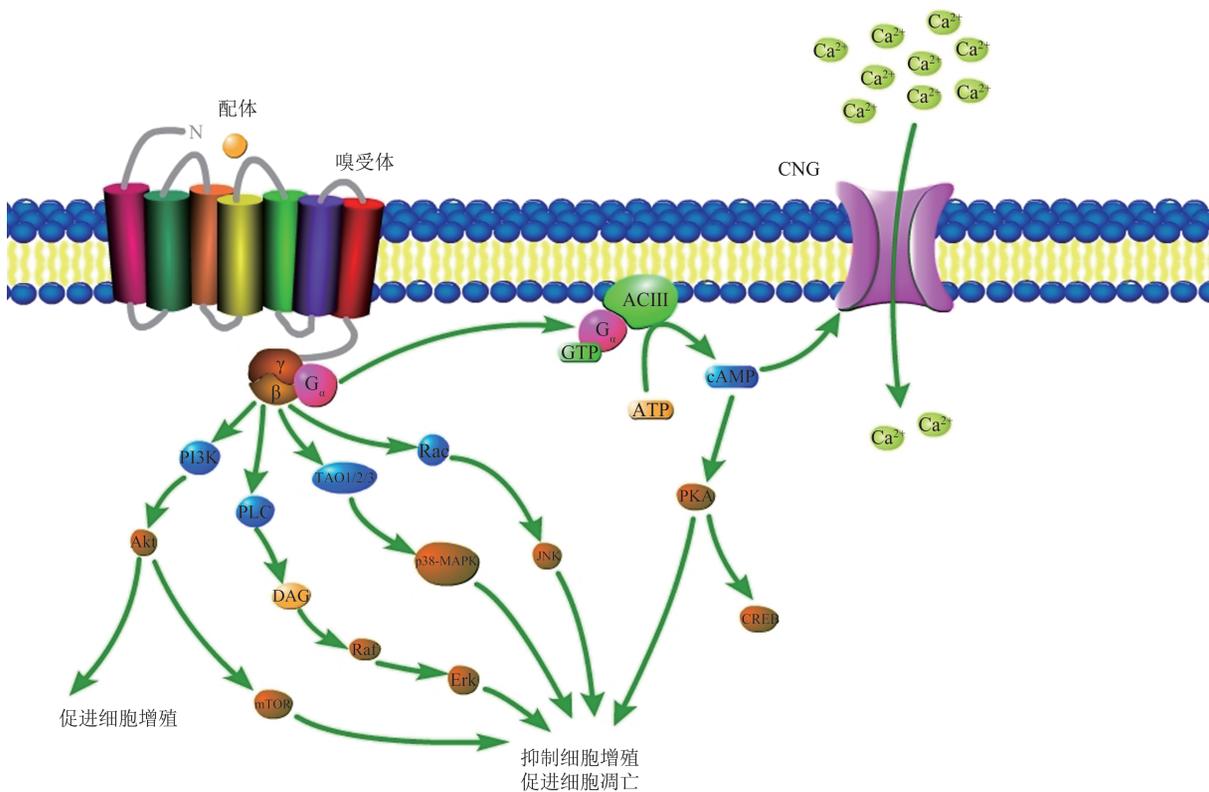


Fig. 3 Signaling pathways involved in olfactory receptors in the non-olfactory tissues

图3 非嗅觉组中嗅觉受体可能涉及的信号通路

4 总结与展望

中国和东南亚国家历来就有使用香料的历史。史料记载,春秋战国时期,香料植物在中国中原地区就有了广泛的使用,人们将这些植物独特的香味,用于熏香、辟秽、驱虫、医疗养生等多种领域。例如,百里香作为食物香料,使用了数个世纪。而在中医领域,百里香被认为可以减轻疼痛和咳嗽,尤其是对胸痛和感冒引起的咳嗽、牙疼等^[108]。现代分析化学和医学研究表明,这些香味植物的抑菌、防腐、抗氧化作用,主要归因于其中的几种化合物,例如百里香中的百里香酚、丁香中的丁香酚以及木香中的紫罗兰酮等^[89, 109-110]。这些化合物都是一些具有挥发性的成分,不仅可以接触皮肤,还能通过呼吸系统、消化系统抵达身体各处,甚至可能通过经鼻入脑的转运通路,抵达中枢神经系统^[111]。而本文综述的表达在身体多个器官的嗅觉受体,很可能就是这些挥发成分的靶标分子。通过解析这些嗅觉受体的有效配体,以及在各器官中的生理功能,一方面有利于将其作为潜在药物靶点,开发新的药物,另一方面为中药中挥发性单体的药理作用提供了新的研究思路。

另外,非嗅觉组织中的嗅觉受体不仅可以感知挥发性化学物质,还能感知一些激素类的化学物质。表明这些嗅觉受体在非嗅觉组织和细胞中,也能受到邻近细胞和组织分泌的化学因子的刺激,通过把控细胞周围的内源性化学物质,维持器官的正常生理功能。如果器官发生了病变,必然会影响细胞的正常分泌,而异常的分泌物可能也会刺激邻近细胞的嗅觉受体,产生异常的生理表现。例如,近年来研究火热的肠道微生物,前文已述,微生物的一些代谢产物也可能是嗅觉受体的有效配体。从这个角度考虑,解析嗅觉受体在非嗅觉组织中的生理功能,有利于理解人体的正常生态环境和疾病的可能发生机制。

但是,与人体内表达的300多个嗅觉受体相比,上述的研究只涉及到很少一部分的嗅觉受体。而目前非嗅觉组织表达的嗅觉受体大部分是通过高通量测序的方式发现的,与其庞大的数量相比,我们对这些嗅觉受体在非嗅觉组织中的表达特征和功能还知之甚少。而对嗅觉受体功能研究还存在几方面挑战:

a. 嗅觉受体在非嗅觉组织中的表达水平较低。虽然可以通过RT-PCR获得一些嗅觉受体在非嗅觉

组织中的表达谱,但是很难通过原位杂交检测到它们在组织中的表达。而常用的免疫组化等方法,也很难在嗅觉受体上开展,因为嗅觉受体之间的同源性较高,而目前能获得的高特异性抗体十分有限^[112]。这样的现状阻碍了嗅觉受体在非嗅觉组织中的鉴定和表达特征研究。

b. 对非嗅觉组织中表达的嗅觉受体有效外部配体的研究还存在很大空缺。目前去孤儿化的非嗅觉组织嗅觉受体总数还不到10%,这大大阻碍了对这些嗅觉受体在非嗅觉组织中的功能解析,同时也表明了非嗅觉组织中嗅觉受体还存在很大的研究空间。

c. 前文已述,非嗅觉组织中的嗅觉受体表达在不同器官中,本身就可能感知其周围环境的化学物质,进而发挥正常或异常的生理功能。因此,仅仅找到嗅觉受体的外部配体只能在体外研究嗅觉受体功能,其在体内的生理功能还有赖于对其内部化学物质的成分进行分析,找出嗅觉受体的内部配体。

参 考 文 献

- [1] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 2004, **65**(1): 175-187
- [2] Behrens M, Briand L, De March C A, *et al.* Structure-function relationships of olfactory and taste receptors. *Chemical Senses*, 2018, **43**(2): 81-87
- [3] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991, **65**(1): 175-187
- [4] Fuchs T, Glusman G, Horn-Saban S, *et al.* The human olfactory subgenome: from sequence to structure and evolution. *Human Genetics*, 2001, **108**(1): 1-13
- [5] Mombaerts P. Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science (New York, NY)*, 1999, **286**(5440): 707-711
- [6] Floriano W B, Vaidehi N, Goddard W A, 3rd. Making sense of olfaction through predictions of the 3-D structure and function of olfactory receptors. *Chemical Senses*, 2004, **29**(4): 269-290
- [7] Flegel C, Manteniotis S, Osthold S, *et al.* Expression profile of ectopic olfactory receptors determined by deep sequencing. *Plos One*, 2013, **8**(2): e55368
- [8] Yoshihito N, Masatoshi N. Evolutionary dynamics of olfactory receptor genes in fishes and tetrapods. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(17): 6039-6044
- [9] Freitag J, Krieger J, Strotmann J, *et al.* Two classes of olfactory receptors in *xenopus laevis*. *Neuron*, 1995, **15**(6): 1383-1392
- [10] Firestein S. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 2001, **413**(6852): 211-218
- [11] Wachowiak M, Shipley M T. Coding and synaptic processing of sensory information in the glomerular layer of the olfactory bulb. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2006, **17**(4): 411-423

- [12] Bhandawat V, Reisert J, Yau K W. Elementary response of olfactory receptor neurons to odorants. *Science (New York, NY)*, 2005, **308**(5730): 1931-1934
- [13] Malnic B, Hirono J, Sato T, *et al.* Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 1999, **96**(5): 713-723
- [14] Parmentier M, Libert F, Schurmans S, *et al.* Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells. *Nature*, 1992, **355**(6359): 453-455
- [15] Feldmesser E, Olender T, Khen M, *et al.* Widespread ectopic expression of olfactory receptor genes. *BMC Genomics*, 2006, **7**: 121
- [16] Jovancevic N, Khalfaoui S, Weinrich M, *et al.* Odorant receptor 51E2 agonist beta-ionone regulates RPE cell migration and proliferation. *Front Physiol*, 2017, **8**: 888
- [17] Jovancevic N, Wunderlich K A, Haering C, *et al.* Deep sequencing of the human retinae reveals the expression of odorant receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017, **11**: 3
- [18] Malik B, Elkaddi N, Turkistani J, *et al.* Mammalian taste cells express functional olfactory receptors. *Chemical Senses*, 2019, **44**(5): 289-301
- [19] Busse D, Kudella P, Gruning N M, *et al.* A synthetic sandalwood odorant induces wound-healing processes in human keratinocytes *via* the olfactory receptor OR2AT4. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2014, **134**(11): 2823-2832
- [20] Chéret J, Bertolini M, Ponce L, *et al.* Olfactory receptor OR2AT4 regulates human hair growth. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 3624
- [21] Wojcik S, Weidinger D, Stander S, *et al.* Functional characterization of the extranasal OR2A4/7 expressed in human melanocytes. *Experimental Dermatology*, 2018, **27**(11): 1216-1223
- [22] Tsai T, Veitinger S, Peek I, *et al.* Two olfactory receptors-OR2A4/7 and OR51B5-differentially affect epidermal proliferation and differentiation. *Experimental Dermatology*, 2017, **26**(1): 58-65
- [23] 任媛媛, 魏永祥. 三叉神经感觉对嗅觉的影响. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, **46**(9): 783-786
Ren Y Y, Wei Y X. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2011, **46**(09): 783-786
- [24] Sondersorg A C, Busse D, Kyereme J, *et al.* Chemosensory information processing between keratinocytes and trigeminal neurons. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, **289**(25): 17529-17540
- [25] 冉霞. 川芎挥发油对皮肤瘢痕增生的治疗作用及其安全性评价[D]. 上海: 华东师范大学, 2012
Ran X. *The Therapeutic Effect of Essential Oil of Ligusticum Chuanxiong hort. on Human Hypertrophic Scar and Its Safety Evaluation* [D]. Shanghai: East China Normal University, 2012
- [26] 孙耀辉, 尹瑶, 丁秀敏, 等. 姜黄挥发油抑制皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞增殖的 Notch 通路机制研究. *实用预防医学*, 2017, **24**(10): 1193-1196
Sun Y H, Yi Y, Ding X M, *et al.* *Practical Preventive Medicine*, 2017, **24**(10): 1193-1196
- [27] Torres-Torrel H, Ortega-Sáenz P, Macías D, *et al.* The role of Olfr78 in the breathing circuit of mice. *Nature*, 2018, **561**(7724): E33-E40
- [28] Gu X, Karp P H, Brody S L, *et al.* Chemosensory functions for pulmonary neuroendocrine cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2014, **50**(3): 637-646
- [29] Kalbe B, Knobloch J, Schulz V M, *et al.* Olfactory receptors modulate physiological processes in human airway smooth muscle cells. *Frontiers in Physiology*, 2016, **7**: 339
- [30] Li J J, Tay H L, Plank M, *et al.* Activation of olfactory receptors on mouse pulmonary macrophages promotes monocyte chemotactic protein-1 production. *Plos One*, 2013, **8**(11): e80148
- [31] Flegel C, Vogel F, Hofreuter A, *et al.* Characterization of the olfactory receptors expressed in human spermatozoa. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2016, **2**: 73
- [32] Marc S, Gunter G, Alexandra P, *et al.* Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science (New York, NY)*, 2003, **299**(5615): 2054-2058
- [33] Ottaviano G, Zuccarello D, Menegazzo M, *et al.* Human olfactory sensitivity for bourgeonal and male infertility: a preliminary investigation. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 2013, **270**(12): 3079-3086
- [34] Sinding C, Kemper E, Spornraft-Ragaller P, *et al.* Decreased perception of bourgeonal may be linked to male idiopathic infertility. *Chemical Senses*, 2013, **38**(5): 439-445
- [35] Veitinger T, Riffell J R, Veitinger S, *et al.* Chemosensory Ca²⁺ dynamics correlate with diverse behavioral phenotypes in human sperm. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, **286**(19): 17311-17325
- [36] Hartmann C, Triller A, Spehr M, *et al.* Sperm-activating odorous substances in human follicular fluid and vaginal secretion: identification by gas chromatography - olfactometry and Ca²⁺ imaging. *Chempluschem*, 2013, **78**(7): 695-702
- [37] Kohli U, Grayson B L, Aune T M, *et al.* Change in mRNA expression after atenolol, a beta-adrenergic receptor antagonist and association with pharmacological response. *Archives of Drug Information*, 2009, **2**(3): 41-50
- [38] Zhao W, Ho L, Varghese M, *et al.* Decreased level of olfactory receptors in blood cells following traumatic brain injury and potential association with tauopathy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, **34**(2): 417-429
- [39] Kehrl J H. G-protein-coupled receptor signaling, RGS proteins, and lymphocyte function. *Critical Reviews in Immunology*, 2004, **24**(6): 409-423
- [40] Jane L, Zidar D A, Kate S, *et al.* G-protein-coupled receptor expression, function, and signaling in macrophages. *J Leukoc Biol*, 2007, **82**(1): 16-32
- [41] Annette Z, Kathie H, Michael R. Study of the metabolism of estragole in humans consuming fennel tea. *Chemical Research in Toxicology*, 2009, **22**(12): 1929-1937
- [42] Babusyte A, Krautwurst D. Tracing amines to their receptors: a synopsis in light of recent literature. *Cell Biol: Res Ther*, 2013, **2**: 2
- [43] Agne M, Julia F, Kristina F, *et al.* Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J Leukoc Biol*, 2015, **97**(3): 533-545
- [44] Rundhaug J E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, 2010, **9**(2): 267-285
- [45] Viallard C, Larrivee B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis*, 2017, **20**(4): 409-426
- [46] Kim S H, Yoon Y C, Lee A S, *et al.* Expression of human olfactory receptor 10J5 in heart aorta, coronary artery, and endothelial cells

- and its functional role in angiogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, **460**(2): 404-408
- [47] Chang A J, Ortega F E, Riegler J, *et al.* Oxygen regulation of breathing through an olfactory receptor activated by lactate. *Nature*, 2015, **527**(7577): 240-244
- [48] Santillo M, Damiano S. Commentary: oxygen regulation of breathing through an olfactory receptor activated by lactate. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, **10**:213
- [49] Jovancevic N, Dendorfer A, Matzkies M, *et al.* Medium-chain fatty acids modulate myocardial function *via* a cardiac odorant receptor. *Basic Research in Cardiology*, 2017, **112**(2): 13-32
- [50] Drutel G, Arrang J M, Diaz J, *et al.* Cloning of OL1, a putative olfactory receptor and its expression in the developing rat heart. *Receptors & Channels*, 1995, **3**(1): 33-40
- [51] Braun T, Volland P, Kunz L, *et al.* Enterochromaffin cells of the human gut: sensors for spices and odorants. *Gastroenterology*, 2007, **132**(5): 1890-1901
- [52] Gershon M D. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, **13**(s2): 15-30
- [53] Kim K S, Lee I S, Kim K H, *et al.* Activation of intestinal olfactory receptor stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and attenuates hyperglycemia in type 2 diabetic mice. *Scientific Reports*, 2017, **7**(1): 13978
- [54] Garcia-Esparcia P, Schlüter A, Carmona M, *et al.* Functional genomics reveals dysregulation of cortical olfactory receptors in parkinson disease: novel putative chemoreceptors in the human brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2013, **72**(6): 524-539
- [55] Shaw C A, Li Y, Wiszniewska J, *et al.* Olfactory copy number association with age at onset of Alzheimer disease. *Neurology*, 2011, **76**(15): 1302-1309
- [56] Ansoleaga B, Garcia-Esparcia P, Llorens F, *et al.* Dysregulation of brain olfactory and taste receptors in AD, PSP and CJD, and AD-related model. *Neuroscience*, 2013, **248**:369-382
- [57] Fanny G, Delphine S, Véréna L, *et al.* Expression of the cerebral olfactory receptors Olfr110/111 and Olfr544 is altered during aging and in Alzheimer's disease-like mice. *Molecular Neurobiology*, 2019, **56**(3): 2057-2072
- [58] Humby T, Davies W. Brain gene expression in a novel mouse model of postpartum mood disorder. *Translational Neuroscience*, 2019, **10**:168-174
- [59] Li E, Shan H, Chen L, *et al.* OLF734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell Metabolism*, 2019, **30**(2): 319-328.e8
- [60] Thach T T, Hong Y J, Lee S, *et al.* Molecular determinants of the olfactory receptor Olfr544 activation by azelaic acid. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, **485**(2): 241-248
- [61] Wu C, Hwang S H, Jia Y, *et al.* Olfactory receptor 544 reduces adiposity by steering fuel preference toward fats. 2017, **127**(11): 4118-4123
- [62] Tong T, Ryu S E, Min Y, *et al.* Olfactory receptor 10J5 responding to alpha-cedrene regulates hepatic steatosis *via* the cAMP-PKA pathway. *Scientific Reports*, 2017, **7**(1): 9471
- [63] Kalbe B, Schlimm M, Mohrhardt J, *et al.* Helional induces Ca²⁺ decrease and serotonin secretion of QGP-1 cells *via* a PKG-mediated pathway. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2016, **57**(3): 201-210
- [64] Robinson R. Serotonin's role in the pancreas revealed at last. *Plos Biology*, 2009, **7**(10): e1000227
- [65] Kang N, Bahk Y Y, Lee N, *et al.* Olfactory receptor Olfr544 responding to azelaic acid regulates glucagon secretion in alpha-cells of mouse pancreatic islets. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, **460**(3): 616-621
- [66] Leem J, Shim H M, Cho H, *et al.* Octanoic acid potentiates glucose-stimulated insulin secretion and expression of glucokinase through the olfactory receptor in pancreatic beta-cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, **503**(1): 278-284
- [67] Munakata Y, Yamada T, Imai J, *et al.* Olfactory receptors are expressed in pancreatic beta-cells and promote glucose-stimulated insulin secretion. *Scientific Reports*, 2018, **8**(1): 1499
- [68] Pluznick J L, Zou D J, Zhang X, *et al.* Functional expression of the olfactory signaling system in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, **106**(6): 2059-2064
- [69] Kalbe B, Schlimm M, Wojcik S, *et al.* Olfactory signaling components and olfactory receptors are expressed in tubule cells of the human kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2016, **610**:8-15
- [70] Halperin Kuhns V L, Sanchez J, Sarver D C, *et al.* Characterizing novel olfactory receptors expressed in the murine renal cortex. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2019, **317**(1): F172-F186
- [71] Pluznick J L, Protzko R J, Gevorgyan H, *et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110**(11): 4410-4415
- [72] Shepard B D, Cheval L, Peterlin Z, *et al.* A renal olfactory receptor aids in kidney glucose handling. *Scientific Reports*, 2016, **6**:35215
- [73] Tong T, Park J, Moon C, *et al.* Regulation of adipogenesis and thermogenesis through mouse olfactory receptor 23 stimulated by alpha-cedrene in 3T3-L1 cells. *Nutrients*, 2018, **10**(11). pii: E1781
- [74] Kalbe B, Schulz V M, Schlimm M, *et al.* Helional-induced activation of human olfactory receptor 2J3 promotes apoptosis and inhibits proliferation in a non-small-cell lung cancer cell line. *European Journal of Cell Biology*, 2017, **96**(1): 34-46
- [75] Weber L, Al-Refae K, Ebbert J, *et al.* Activation of odorant receptor in colorectal cancer cells leads to inhibition of cell proliferation and apoptosis. *Plos One*, 2017, **12**(3): e0172491
- [76] Maßberg D, Simon A, Häussinger D, *et al.* Monoterpene (-)-citronellal affects hepatocarcinoma cell signaling *via* an olfactory receptor. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, 2015, **566**:100-109
- [77] Wu C, Jia Y, Lee J H, *et al.* Activation of OR1A1 suppresses PPAR-gamma expression by inducing HES-1 in cultured hepatocytes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2015, **64**:75-80
- [78] Wolf S, Jovancevic N, Gelis L, *et al.* Dynamical binding modes determine agonistic and antagonistic ligand effects in the prostate-specific G-protein coupled receptor (PSGR). *Scientific Reports*, 2017, **7**(1): 16007
- [79] Weng J, Wang J, Cai Y, *et al.* Increased expression of prostate-specific G-protein-coupled receptor in human prostate intraepithelial neoplasia and prostate cancers. *International*

- Journal of Cancer, 2005, **113**(5): 811-818
- [80] Neuhaus E M, Zhang W, Gelis L, *et al.* Activation of an olfactory receptor inhibits proliferation of prostate cancer cells. The Journal of Biological Chemistry, 2009, **284**(24): 16218-16225
- [81] Maßberg D, Jovancevic N, Offermann A, *et al.* The activation of OR51E1 causes growth suppression of human prostate cancer cells. Oncotarget, 2016, **7**(30): 48231-48249
- [82] Abaffy T, Bain J R, Muehlbauer M J, *et al.* A testosterone metabolite 19-hydroxyandrostenedione induces neuroendocrine trans-differentiation of prostate cancer cells *via* an ectopic olfactory receptor. Front Oncol, 2018, **8**:162
- [83] Manteniotis S, Wojcik S, Brauhoff P, *et al.* Functional characterization of the ectopically expressed olfactory receptor 2AT4 in human myelogenous leukemia. Cell Death Discovery, 2016, **2**:15070
- [84] Manteniotis S, Wojcik S, Gothert J R, *et al.* Deorphanization and characterization of the ectopically expressed olfactory receptor OR51B5 in myelogenous leukemia cells. Cell Death Discovery, 2016, **2**:16010
- [85] Lea W, A. S W, Stathis P, *et al.* Characterization of the olfactory receptor OR10H1 in human urinary bladder cancer. Frontiers in Physiology, 2018, **9**:456
- [86] Li M, Wang X, Ma R R, *et al.* The olfactory receptor family 2, subfamily T, member 6 (OR2T6) is involved in breast cancer progression *via* initiating epithelial-mesenchymal transition and MAPK/ERK pathway. Front Oncol, 2019, **9**:1210
- [87] Altshuler O, Abu-Abied M, Chaimovitch D, *et al.* Enantioselective effects of (+) - and (-) -citronellal on animal and plant microtubules. Journal of Natural Products, 2013, **76**(9): 1598-1604
- [88] Nogoceke F P, Barcaro I M, De Sousa D P, *et al.* Antimanic-like effects of (R) - (-) -carvone and (S) - (+) -carvone in mice. Neuroscience Letters, 2016, **619**:43-48
- [89] Ansari M, Emami S. Beta-ionone and its analogs as promising anticancer agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, **123**:141-154
- [90] Melo M S, Guimaraes A G, Santana M F, *et al.* Anti-inflammatory and redox-protective activities of citronellal. Biological Research, 2011, **44**(4): 363-368
- [91] Terracciano S, Aquino M, Rodriquez M, *et al.* Chemistry and biology of anti-inflammatory marine natural products: molecules interfering with cyclooxygenase, NF-kappaB and other unidentified targets. Current Medicinal Chemistry, 2006, **13**(16): 1947-1969
- [92] Weber L, Maßberg D, Becker C, *et al.* Olfactory receptors as biomarkers in human breast carcinoma tissues. Front Oncol, 2018, **8**:33
- [93] Ranzani M, Iyer V, Ibarra-Soria X, *et al.* Revisiting olfactory receptors as putative drivers of cancer. Wellcome Open Res, 2017, **2**:9
- [94] Hutchings C J, Koglin M, Olson W C, *et al.* Opportunities for therapeutic antibodies directed at G-protein-coupled receptors. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, **16**(9): 787-810
- [95] Lee S-J, Depoortere I, Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. Nature Reviews Drug Discovery, 2019, **18**(2): 116-138
- [96] Di Pizio A, Behrens M. Beyond the flavour: the potential druggability of chemosensory G protein-coupled receptors. Int J Mol Sci, 2019, **20**(6). pii: E1402
- [97] Ressler K J, Sullivan S L, Buck L B. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. Cell, 1994, **79**(7): 1245-1255
- [98] Degl'innocenti A, D'errico A. Regulatory features for odorant receptor genes in the mouse genome. Frontiers in Genetics, 2017, **8**:19
- [99] Fukuda N, Touhara K. Developmental expression patterns of testicular olfactory receptor genes during mouse spermatogenesis. Genes Cells, 2006, **11**(1): 71-81
- [100] Griffin C A, Kafadar K A, Pavlath G K. MOR23 promotes muscle regeneration and regulates cell adhesion and migration. Developmental Cell, 2009, **17**(5): 649-661
- [101] Kalbe B, Osterloh M, Schulz V M, *et al.* OR2H2 regulates the differentiation of human myoblast cells by its ligand aldehyde 13-13. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2018, **645**:72-80
- [102] Bonigk W, Bradley J, Muller F, *et al.* The native rat olfactory cyclic nucleotide-gated channel is composed of three distinct subunits. The Journal of Neuroscience, 1999, **19**(13): 5332-5347
- [103] Kalbe B, Schulz V M, Schlimm M, *et al.* Helional-induced activation of human olfactory receptor 2J3 promotes apoptosis and inhibits proliferation in a non-small-cell lung cancer cell line. European Journal of Cell Biology, 2016, **96**(1): 34-46
- [104] Neuhaus E M, Weiyi Z, Lian G, *et al.* Activation of an olfactory receptor inhibits proliferation of prostate cancer cells. Journal of Biological Chemistry, 2009, **284**(24): 16218-16225
- [105] Wiese H, Lian G, Wiese S, *et al.* Quantitative phosphoproteomics reveals the protein tyrosine kinase Pyk2 as a central effector of olfactory receptor signaling in prostate cancer cells. BBA - Proteins and Proteomics, 2015, **1854**(6): 632-640
- [106] Sanz G, Leray I, Dewaele A, *et al.* Promotion of cancer cell invasiveness and metastasis emergence caused by olfactory receptor stimulation. Plos One, 2014, **9**(1): e85110
- [107] Rodriguez M, Luo W, Weng J, *et al.* PSGR promotes prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer xenograft growth through NF-κB. Oncogenesis, 2014, **3**: e114
- [108] Van D B C, Lemli J. Pharmacological and chemical investigation of thyme liquid extracts. Planta Medica, 1981, **41**(02):129-135
- [109] De La Chapa J J, Singha P K, Lee D R, *et al.* Thymol inhibits oral squamous cell carcinoma growth *via* mitochondria-mediated apoptosis. J Oral Pathol Med, 2018, **47**(7): 674-682
- [110] Fangjun L, Zhijia Y. Tumor suppressive roles of eugenol in human lung cancer cells. Thoracic Cancer, 2018, **9**(1): 25-29
- [111] 刘煜德, 孙寒静, 李荣, 等. 冰片对川芎嗪经鼻腔吸入脑的影响. 中国中药杂志, 2008, **33**(3): 259-261
Liu Y D, Sun H J, Li R, *et al.* China Journal of Chinese Materia Medica, 2008, **33**(3): 259-261
- [112] Kang N, Koo J. Olfactory receptors in non-chemosensory tissues. BMB Reports, 2012, **45**(11): 612-622

The Roles and Mechanism of Olfactory Receptors in Non-olfactory Tissues and Cells*

CHEN Qian**, TANG Zhi, LAI Chen-Cen

(The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

Abstract Olfactory receptors (OR) are not only expressed in the olfactory sensory neurons, but also widely expressed in all other human tissues tested to date, and playing important physiological roles. In this review, the existing data concerning the expression of olfactory receptors, as well as the functions in non-olfactory tissues and cells. The functions of these ORs are primarily to maintain normal physiological functions by controlling the endogenous chemicals surrounding the cells, and to represent specific functions when stimulated by selected exogenous ligands. In the field of medicine, about 40% of listed drugs are targeted at the G protein coupled receptors (GPCRs) family, and ORs are the largest member of GPCR subfamily. We speculate that these olfactory receptors may become important drug targets in the future. This review of OR functions, on the one hand, is beneficial to use OR as a potential drug target to develop new drugs; on the other hand, it also provides a new research idea for the pharmacological action of volatile monomers in traditional Chinese medicine.

Key words olfactory receptors, non-olfactory tissues, drug targets

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0169

* This work was supported by grants from Guizhou Science and Technology Plan Project ([2019] 1031) and The Foundation of the Education Department of Guizhou Province (KY [2016] 035).

** Corresponding author.

Tel: 18885046043, E-mail: cathy97031@126.com

Received: July 22, 2019 Accepted: December 26, 2019