

· 综述 ·

异位嗅觉受体的功能及其作为药物靶点的研究进展

刘畅, 赵永馨, 葛蓓蓓, 卫彬, 高勇*

(南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤内科, 淮安 223000)

摘要 嗅觉受体 (olfactory receptors, ORs) 是一类主要在鼻上皮嗅觉感觉神经元中分布的跨膜蛋白, 介导气味向大脑传递实时感觉信号而产生嗅觉。近年来研究发现, ORs 也可在鼻腔外组织或器官中表达, 且与多种生物过程密切相关, 如精子趋化性、伤口愈合、糖脂代谢及肠道分泌等。此外, ORs 还与前列腺癌、乳腺癌及结直肠癌等多种恶性肿瘤关系密切, 通过调节细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭等过程影响肿瘤的发生发展。本文概述了异位 ORs 对人体组织器官功能的影响, 并评估它们作为治疗疾病的药物靶点的潜在价值。

关键词 嗅觉受体; G 蛋白偶联受体; 异位表达; 生物学功能; 恶性肿瘤; 药物靶点

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)03-0412-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023092001

引用本文 刘畅, 赵永馨, 葛蓓蓓, 等. 异位嗅觉受体的功能及其作为药物靶点的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(3): 412–419.

Cite this article as: LIU Chang, ZHAO Yongxin, GE Beibei, *et al.* Research progress on the function of ectopic olfactory receptors and their value as drug targets[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(3): 412–419.

Research progress on the function of ectopic olfactory receptors and their value as drug targets

LIU Chang, ZHAO Yongxin, GE Beibei, WEI Bin, GAO Yong*

Department of Medical Oncology, The Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223000, China

Abstract Olfactory receptors (ORs) are transmembrane proteins mainly distributed in olfactory sensory neurons of the nasal epithelium, mediating the transmission of real-time sensory signals to the brain to produce smell. Recent studies have reported that ORs can also be expressed in tissues or organs outside the nasal cavity, and are closely related to a variety of biological processes, such as sperm chemotaxis, wound healing, glycolipid metabolism and intestinal secretion. In addition, ORs are closely related to a variety of malignant tumors such as prostate cancer, breast cancer and colorectal cancer, and may affect the occurrence and development of tumors by regulating cell proliferation, apoptosis, migration and invasion. This review provides an overview of the effects of ectopic ORs on the function of various human tissues and organs and assesses their potential value as drug targets for the treatment of human diseases.

Key words olfactory receptors; G protein-coupled receptor; ectopic expression; biological function; malignant tumor; drug targets

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82103318) and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20211112)

收稿日期 2023-09-20 * 通信作者 Tel: 13852388860 E-mail: hayygaoy@njmu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金项目 (No.82103318); 江苏省自然科学基金项目 (No.BK20211112)

嗅觉系统是由许多生物赖以生存的重要化学传感系统之一。嗅觉受体(olfactory receptors, ORs)主要分布在嗅觉感觉神经元上, 当与特定的气味配体结合时, 可激活传统的 G 蛋白信号通路, 促进腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)诱导细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)大量分泌, 从而触发嗅觉特异性环核苷酸门控阳离子通道来增加 Na^+ 及 Ca^{2+} 离子内流, 引起膜电位的改变, 将气味的化学信息转化成电信号传递到大脑而产生嗅觉^[1]。最初认为 ORs 仅表达于嗅觉神经元中, 但自 1992 年首次在哺乳动物生殖细胞中发现了鼻黏膜外的第 1 个 OR 基因转录本后, 大量 ORs 被发现在睾丸、精子、皮肤、脂肪组织、肠道等多个非嗅觉组织中表达^[2], 并将这种表达描述为 OR 的“异位”^[3]。近年来, 研究表明异位 ORs 具有多种生物学功能, 包括影响精子趋化性^[4]、伤口愈合^[5]、糖脂代谢^[6]、肠道分泌^[7]的调控, 还参与调控恶性肿瘤的细胞增殖、凋亡、侵袭及转移等过程^[8]。此外, ORs 属于 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)的一员, 目前市场上大约 40% 的获批靶向药物是以 GPCR 为靶点^[9], 鉴于其生物学功能的多样性, 使得异位 ORs 成为具有潜在应用价值的治疗靶点。

1 异位 ORs 结构与组织表达

OR 基因超家族于 1991 年由 Buck 等^[10]首次发现, 由 18 个基因家族和 150 多个亚家族组成^[11], 其编码的蛋白是分布于细胞膜的含 7 次跨膜结构域的 GPCR。典型的 OR 基因包含 1 个短的 5'-非翻译区(untranslated region, UTR), 由 1~6 个选择性剪接的非编码外显子组成; 以及 1 个长外显子, 包含开放阅读框和 1 个大量的 3'-UTR^[12]。人类基因组包含约 400 个可编码蛋白质的功能性 OR 基因^[8], OR 基因广泛分布在人类基因组中除 20 号和 Y 染色体外的所有染色体上^[13]。越来越多的研究表明 ORs 在全身多种组织器官(包括睾丸、精子、脂肪组织、皮肤、胰腺、肝、肺、前列腺、乳腺、肠道等)中表达^[14], 其表达的数量和水平不尽相同。Feldmesser 等^[15]通过表达序列标签和微阵列数据分析人类组织中 OR 转录本的表达, 发现在人房室结、皮肤和子宫中 ORs 表达水平最高。而其他研究表明睾丸组织中 ORs 表达种类最多, 至少有 90 个不同的 ORs^[16]。Zhang 等^[17]则通过使用 DNA 微阵列芯片检测出非嗅觉组织中表达最多 ORs 的是肺和心。

此外, 大量研究还发现一些 ORs 在肿瘤组织中呈现特异高表达^[18-21], 提示其对恶性肿瘤的发生发展可能起着至关重要的作用。

2 异位 ORs 的生物学功能

鼻上皮内 ORs 被气味配体激活后产生嗅觉。而异位 ORs 与嗅觉和神经感觉并无关系, 但它们能够通过配体-受体结合影响细胞内信号传导通路来发挥相应的生物学效应, 如促进精子趋化性、伤口愈合、糖脂代谢、肠道分泌等。

2.1 异位 ORs 与人类生殖系统

异位 ORs 可能在人类生殖系统中扮演重要角色。一项基因组学分析显示, 睾丸中至少有 90 个不同的 ORs 表达^[16]。Spehr 等^[22]第一次在人睾丸组织中鉴定出特异性 OR——hOR17-4, 其能被 Bourgeonal 激活进而加快精子细胞向卵子的趋化运动速度。Myrac 和 PI-23472 作为各自的气味配体, 能激活在睾丸中表达的 OR7A5 和 OR4D1, 促进精子细胞向卵子的趋化运动^[23]。在人类精子中, Corda 等^[24]通过 GLASS 和 GPCRdb 数据库检索到 OR2B2、OR2K2 及 OR2L2 等数 10 种 ORs 表达。除此之外, 进一步研究发现 OR6B2 和 OR2W3 分别位于精子的顶体和鞭毛^[16], 而 OR4S1、OR4C13 和 OR11I1 则主要位于精子的顶体、中段和鞭毛^[25]。位于鞭毛和精子中段的 ORs 最有可能参与精子趋化性, 而分布在精子顶体中的 ORs 则可能参与精子顶体反应和获能, 表明 ORs 分布的不同位置具有不同的功能^[26]。受精过程还涉及女性生殖道分泌气味化合物激活精子上的 ORs, 从而刺激或增强精子对卵巢的趋化性和趋热性^[27-28]。例如, Teveroni 等^[29]鉴定出宫颈黏液中富含的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)引起 OR51E2 的活化进而促进精子趋化性。除了在精子趋化性中起重要作用外, ORs 还可影响生精过程, 促进附睾生长, 影响顶体反应, 并启动成熟精子中的鞭毛运动, 以增强精子-卵母细胞的相互作用^[25]。

2.2 异位 ORs 与皮肤生理过程

异位 ORs 在多种皮肤组织和细胞中表达, 如角质形成细胞、黑色素细胞、成纤维细胞及毛囊上皮细胞, 涉及不同的皮肤生理过程, 如伤口愈合、抗衰老、毛发生长及屏障功能障碍等^[5]。OR2AT4 可表达于表皮, 其在基底层表达最强, 并且檀香激活

OR2AT4 导致细胞 Ca^{2+} 内流进而诱导 cAMP 依赖性通路和 MAPK/ERK 通路, 促进角质形成细胞的增殖、迁移和再生, 进而参与表皮的伤口愈合^[30]。而表达于角质形成细胞的 OR2A4/7 和 OR51B5 通过诱导强 Ca^{2+} 信号和 cAMP 依赖性通路, 促进细胞的分裂增殖、迁移及单层再生, 帮助伤口愈合^[31]。此外, 檀香激活 OR2AT4 刺激 $\text{CaMKK}\beta/\text{AMPK}/\text{mTORC1}$ /自噬信号转导来抑制角质形成细胞衰老并促进细胞增殖^[32]。人类毛囊细胞中也表达 OR2AT4 蛋白, 檀香刺激 OR2AT4 可抑制细胞凋亡和增加胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的产生来促进毛发生长^[18] 和改善体内休止期脱发^[33]。Kang 等^[34] 在紫外线照射或炎症条件下发现角质形成细胞中 12 种异位 ORs 高表达 (OR1F1、OR2A4、OR7D2、OR2AE1、OR2W3、OR2H2、OR5C1、OR10A2、OR10H1、OR52B2、OR52I1 及 OR52W1), 采用特异性配体激活异位 ORs 可下调皮肤屏障基因的表达, 异位 ORs 可作为皮肤屏障功能异常的生物标志物。这些结果显示, 异位 ORs 调控皮肤生理及病理过程可能为临床皮肤疾病的治疗开辟新途径。

2.3 异位 ORs 与糖脂代谢

研究表明, ORs 通过调控膳食脂质摄入和脂质代谢参与了体内脂质稳态^[6]。特定的气味剂可以激活嗅觉上皮中的 ORs 影响食欲。这些气味剂的作用通常是由产食欲或厌食性神经肽的分泌变化以及胃迷走神经的活动介导的^[35]。例如, Liu 等^[36] 实验证明在禁食条件下, Olfr734 作为 Asprosin 的受体, 通过改善小鼠嗅觉性能和激活下丘脑的产食欲调节神经元——刺鼠相关肽表达 (agouti-related peptide-expressing, AgRP) 神经元而促进摄食行为。此外, 异位 ORs 也参与机体的脂质代谢过程。Olfr544 在小鼠的肝和脂肪组织中高表达, 并调节细胞能量代谢和肥胖。激活 Olfr544 诱导脂肪细胞中蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 依赖性的脂解, 促进肝中的脂肪酸氧化和生酮, 其机制与特异性地增加 cAMP/PKA/HSL 及 cAMP/PKA/CREB 信号通路有关^[37]。Tong 等^[38] 发现 OR10J5 通过 cAMP/PKA/HSL 通路减少人肝细胞中甘油三酯的积累参与脂质代谢调节。此外, Olfr43、OR1A1 及 OR10J5 也可通过 cAMP/PKA/CREB 通路参与调节肝细胞的脂质代谢^[38–40]。与 cAMP/CREB 通路平行, OR10J5

和 Olfr16 还通过 cAMP/AMPK 信号通路减少脂质积累, 起到降脂作用^[38,41]。

除了参与脂质稳态, 异位 ORs 还可调节葡萄糖代谢。ORs 在糖代谢相关的组织中广泛表达, 如胰腺、肝、脂肪组织等。此外, ORs 在肠道的内分泌细胞及下丘脑的食欲调节神经元中也存在表达^[6,42]。例如, Olfr543、Olfr544、Olfr545 和 Olfr1349 等被发现在小鼠胰腺 α 细胞中高表达, 乙酰唑胺激活 Olfr544 可诱导小鼠胰腺 α 细胞的 Ca^{2+} 内流从而增加胰高血糖素的分泌^[6]。在胰腺 β 细胞中, Munakata 等^[43] 发现多达 47 种 ORs 亚型, 其中 Olfr15 和 Olfr821 几乎在每个 β 细胞中表达。而 Leem 等^[44] 发现 Olfr15 在小鼠胰腺 β 细胞中高表达, 辛酸激活 Olfr15 上调胰腺 β 细胞中葡萄糖激酶表达而增加葡萄糖摄取并刺激胰岛素分泌。Cheng 等^[45] 报道了 Olfr109 作为胰岛素受体, 感知内源性胰腺肽或变性胰岛素来激活 Gi/cAMP 信号通路进而抑制胰腺 β 细胞的胰岛素分泌。作为肠道内分泌细胞的一种, L 细胞可分泌胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), 激活 OR1A1 及 OR1G1 可诱导 L 细胞的 GLP-1 分泌, 并通过 AC/cAMP 等多种途径调节胰岛 β 细胞的功能, 刺激胰岛素分泌^[46]。在饥饿条件下, 肠道分泌 Famsin 结合 Olfr796 以促进葡萄糖的产生进行能量动员^[47]。类似情况, Olfr734 作为 Asprosin 受体在空腹时调节肝葡萄糖的产生, 维持葡萄糖稳态^[48]。因此, 探索异位 ORs 对糖脂代谢的影响及其调控机制, 揭示了其在肥胖、糖尿病等代谢病中起重要作用。

2.4 异位 ORs 与肠道稳态

肠道上皮内包含多种内分泌细胞如肠嗜铬细胞和 L 细胞等, 可通过异位 ORs 作为化学传感器感知 SCFAs 和肠道微生物代谢物等并分泌一系列激素, 如 YY 肽、GLP-1 和血清素等, 参与肠道稳态的调节^[7,49]。Braun 等^[50] 报道了 17 个在人肠嗜铬细胞中表达的异位 ORs, 包括 OR73、hOR17-7/11、OR1G1 和 hOR17-210 等, 激活上述 ORs 后可促进血清素的释放来促进肠道蠕动和分泌。Nishida 等^[51] 发现 Olfr78 在小鼠结肠和肠内分泌细胞系 STC-1 中大量表达, 口服低聚果糖产生的 SCFAs 通过激活 Olfr78 诱导小鼠肠道 YY 肽的分泌来维持肠道菌群的稳态。而 Dinsart 等^[52] 发现 SCFA 配体醋酸盐激活 Olfr78 促进肠嗜铬细胞分化而维持结肠稳态。

Wu 等^[53]发现激活 Olfr544 不仅诱导 cAMP/PKA/CREB 信号轴而增加 GLP-1 的分泌, 还可调节肠道微生物和代谢物改善结肠炎症。Kotlo 等^[54]发现 Olfr78 在三硝基苯磺酸或葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎模型中表达下调, 表明 Olfr78 及其人直系同源嗅觉受体 OR51E2 可能在肠道炎症中起作用。这些研究都表明异位 ORs 通过影响肠道分泌、菌群稳态及代谢物等调节肠道稳态, 为炎性消化道疾病的治疗提供了潜在策略。

2.5 异位 ORs 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种动脉壁炎症性疾病, 由脂质代谢失调和持续的不良免疫反应引起。巨噬细胞积累正常和修饰的脂蛋白导致动脉壁形成泡沫细胞, 并与先天免疫受体的激活有关, 包括 NOD 样和 Toll 样受体, 导致炎症和斑块进展^[55]。NOD 样和 Toll 样受体识别病原体及损伤相关分子时启动 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体, 诱导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 分泌^[56]。Orecchioni 等^[57]发现 Olfr2 和人直系同源嗅觉受体 OR6A2 分别表达在小鼠和人的巨噬细胞中, 当受到辛醛刺激时, Olfr2/OR6A2 可激活 NLRP3 炎症小体, 诱导巨噬细胞分泌 IL-1 β 并驱动动脉粥样硬化。然而, 在缺乏 Olfr2 的小鼠中注射辛醛却不会加速动脉粥样硬化^[58]。可见, 靶向异位 ORs 有望成为预防和治疗动脉粥样硬化的新策略。

3 异位 ORs 与恶性肿瘤

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的高发病率和病死率疾病。因此, 肿瘤的早期诊断和探寻新的治疗靶点就显得尤为重要。近年来研究显示异位 ORs 在肝癌、乳腺癌、前列腺癌和膀胱癌等多种恶性肿瘤中呈现差异表达, 并参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭及转移等过程^[8]。总之, 异位 ORs 在肿瘤的发生发展过程中起到重要作用, 可成为潜在的治疗靶点。

3.1 前列腺癌

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤, 前列腺特异性 G 蛋白偶联受体 (prostate specific G protein coupled receptor, PSGR) 又称 OR51E2, 其在前列腺癌中高表达并与肿瘤进展密切相关^[59]。Rodriguez

等^[60]发现过表达 PSGR 通过 AKT 介导的 NF- κ B 激活诱导前列腺慢性炎症反应, 导致低级别前列腺上皮内瘤变的发生。Sanz 等^[61]研究证明激活 PSGR 通过 PI3K γ 依赖性信号通路促进前列腺癌细胞的侵袭与转移。Xu 等^[62]的研究进一步证明 OR51E2 通过 G β γ /PI3K γ /ARF1 途径激活 ERK1/2 及 MAPK 介导前列腺癌细胞的恶性进展。Rodriguez 等^[63]发现在 PTEN 缺失的前列腺癌中, 过表达 PSGR 增加细胞增殖, 而敲低 PSGR 抑制细胞增殖和迁移, 结果表明 PSGR 过表达可协同 PTEN 缺失加速前列腺癌的进展。

3.2 乳腺癌

一项基于生物信息学的研究发现 OR2B6 在 73% 乳腺癌细胞系和 80% 乳腺癌组织中高表达, 而在健康组织中没有检测到 OR2B6, 其在乳腺癌组织呈现癌细胞的独特染色模式^[8]。另外一项对浸润性乳腺癌患者 ORs 转录物丰度分析的研究发现, OR2W3、OR2B6 与乳腺癌进展相关^[19]。OR2T6 与 OR51J1 被证明在乳腺癌组织中过表达, 并且与乳腺癌患者的不良预后相关^[20,64], 能通过激活 EMT 和 MAPK/ERK 通路促进乳腺癌的进展^[20]。此外, Li 等^[21]发现 OR5B21 在乳腺癌中高表达, 并通过 STAT3/NF- κ B/CEBP β 信号轴诱导乳腺癌细胞迁移、侵袭。

3.3 肺癌

Kalbe 等^[65]证明了 OR2J3 在非小细胞肺癌细胞系 A549 中高表达, 配体 Helional 结合 OR2J3 激活 PI3K 信号通路, 促进胞质内 Ca²⁺释放和 ERK 的磷酸化, 诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖和迁移。OR51E1 在肺类癌细胞系 NCI-H727 和 NCI-H720 以及肺类癌肿瘤组织中高表达, 可能是肺类癌诊断的新靶点^[3]。OR51E2 同源类似物 Olfr78 缺陷小鼠的 Lewis 肺癌移植瘤生长减慢和转移减少, 同时抗肿瘤免疫细胞群能力增加^[66]。

3.4 消化道肿瘤

Weber 等^[67]发现 OR51B4 在结肠癌细胞系 HCT116 和人结肠癌组织中高表达, 并通过改变 p38 MAPK、mTOR 及 AKT 的磷酸化水平抑制细胞增殖、迁移, 诱导细胞凋亡。Morita 等^[68]发现 OR7C1 在维持结肠癌干细胞的干性中具有重要作用, OR7C1 高表达增强人群的致癌性并与结肠癌患者的不良预后相关。Maßberg 等^[69]发现肝癌细胞系 Huh2 细胞中的 OR1A2 激活不仅通过激活 cAMP

依赖的信号通路导致胞质 Ca^{2+} 水平升高, 而且还诱导 p38 MAPK 的磷酸化来降低细胞增殖能力, 揭示 OR1A2 可作为肝癌诊断和治疗的潜在靶点。

3.5 其他肿瘤

Shibel 等^[70] 发现 OR5H2 在人子宫内膜癌细胞系 USPC-1 和 USPC-2 中表达, 并通过与 IGF-1 信号通路相互作用调节子宫内膜癌细胞增殖。Gelis 等^[71] 发现 OR51E2 在黑色素瘤细胞中高表达, OR51E2 与 β -紫罗兰酮结合后抑制细胞增殖、迁移并诱导细胞凋亡。Cho 等^[72] 发现一部分 ORs 显示出神经胶质瘤亚型特异性表达, 并且 OR51E1 和 OR2C1 可作为预测胶质瘤预后的潜在生物标志物。

4 异位 ORs 作为药物靶点

GPCR 在人体组织中广泛表达, 它们通过与细胞外配体结合并将信号转导到各种细胞内偶联分子来控制多种生理反应^[73]。靶向 GPCR 药物在于寻找新的 GPCR 配体或者调节剂以抑制或激活 GPCR 功能^[74]。类似于 GPCR 药理学模型, ORs 药物靶点在于寻找激动剂或抑制剂使其处于“开”或

“关”状态^[75]。OR2AT4 在人的头皮毛囊中表达, 用特异性激动剂 Sandalore 诱导 OR2AT4 能减少细胞凋亡和增加外根鞘中 IGF-1 来延长人类头发的体外生长。相反, 特异性 OR2AT4 拮抗剂 Phenirat 与 Sandalore 共同给药时能逆转 IGF-1 的上调并抑制头发生长^[18]。有趣的是, 有初步的临床试验表明在应用含 Sandalore 的洗发水 12 周后降低了约 20% 的脱发^[14]。这些结果表明, ORs 可能代表治疗脱发的新治疗靶点。钠葡萄糖共转运蛋白 1 (sodium glucose cotransporters 1, SGLT1) 在葡萄糖的肠道吸收和肾再吸收中发挥重要作用^[76]。Olf1393 在肾近端小管中特异性表达, Schiazza 等^[77] 发现 *Olf1393* 基因敲除小鼠表现出肾近端小管中 SGLT1 表达降低, 从而导致尿葡萄糖减少和葡萄糖耐量的改善。因此靶向 Olf1393 在未来可能具有临床意义, 因为在没有 Olf1393 的情况下能改善小鼠的葡萄糖耐量, 但是该途径成功的关键是鉴定出 Olf1393 拮抗剂。类似情况, OR 激动剂在肿瘤中得到了大量的应用, 如结直肠癌中的 Troenan^[67]、肺癌中的乙酰醛^[65] 以及肝癌中的香茅醛等^[69] (详见表 1)。

表 1 异位嗅觉受体潜在药物靶点研究现状

受体	配体	产生效应	目标疾病或症状	生物学功能	参考文献
OR2AT4	檀香	激活	伤口愈合	增加角质细胞增殖、迁移、再生和伤口愈合	[30,78–79]
		激活	脱发	增加头发生长和延长毛囊的生长期	[18,33]
Olf1544	壬二酸	激活	肥胖和皮下脂肪减少	通过脂肪分解和肝脂肪酸氧化而减少皮下脂肪	[37]
OR51B6	Troenan	抑制	结肠癌	抑制细胞增殖和迁移	[14,67]
OR1A2	单萜(-)-香茅醛	抑制	肝癌	抑制细胞增殖	[69]
OR2J3	乙酰醛	抑制	肺癌	诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖和迁移	[65]
OR51E2	β -紫罗兰酮	抑制	黑色素瘤	抑制黑色素细胞增殖、迁移并诱导细胞凋亡	[71]

靶向异位受体需要识别作为选择性激动剂或拮抗剂的配体。目前由于大部分 OR 还没有明确的配体, 故关于 OR 的药物靶点通常聚焦于天然配体上^[80]。如上述所提出的檀香, 它可以很容易地传递到皮肤上, 促进伤口愈合和头发生长^[30,33]。除此之外, 肽与 OR 结合可能具有重要意义, 因为肽在全身具有良好的生物利用度, 并且对受体的亲和力高于大多数气味剂。Asprosin (一种肽激素) 对 Olf1734 的亲和力比 OR 对通常气味剂的亲和力高出约 1000 倍^[58]。现如今, 多肽激活 GPCR 的生理作用在临床实验中正获得越来越多的关注。迄今为止, 已有近 50 种 GPCR 肽类药物获得批准^[81]。肽与 OR 的高

效结合也进一步证明 OR 可能成为良好的药物靶标。

然而, 根据组织分布和异位受体的可及性, 需要特定形式的气味传递。此外, 由于气味剂是小而易挥发的分子, 可能与多个 ORs 结合, 并且具有中等至高的微摩尔亲和力, 导致它们可能不是靶向异位 ORs 的理想药理学试剂。另一种思路是寻找这些异位 ORs 的内源性激活配体。Yoshikawa 等^[82] 使用分级分离方法来筛选各种组织提取物中的天然 ORs 配体, 从而鉴定出脂肪酸代谢物可能是气味受体的生理配体激动剂, 但其能否发挥功能还需进一步验证。目前为止, 体外研究已经确定了多个

ORs 的受体与配体对, 对于确定的异位 ORs 及其生理功能, 就能开发高亲和力配体的筛选, 如小分子药物和内源性配体。其他策略也可用于靶向异位 ORs, 如针对受体的抗体可以抑制内源性配体结合或用于药物递送, 嵌合抗原受体 T 细胞疗法也可用于靶向表达异位 ORs 的肿瘤细胞。尽管目前 OR 尚未有广泛的药理学数据相关联的研究, 但未来 ORs 有望成为疾病治疗的重要靶点。

5 小结及展望

ORs 不应再被视为纯粹的气味受体, 而是参与整个人体生理与病理过程的化学感受器。ORs 在鼻外组织器官中广泛表达, 尤其是代谢活跃的组织器官(包括睾丸、卵巢、肠道、胰腺和脂肪组织)及恶性肿瘤组织。这些异位 ORs 在不同组织或细胞中通过触发多种信号转导发挥不同调节功能。随着对异位 ORs 功能认识加深, 其在多种疾病诊断和治疗等方面具有潜在的临床应用价值, 包括恶性肿瘤、皮肤疾病、代谢疾病及消化道炎症性疾病等。总而言之, 异位 ORs 的生理功能及其作为药物靶点仍有待深入探索。

References

- [1] Francia S, Lodovichi C. The role of the odorant receptors in the formation of the sensory map[J]. *BMC Biol*, 2021, **19**(1): 174.
- [2] He ZW, Wang DW. Olfactory receptor 2 activation in macrophages: novel mediator of atherosclerosis progression[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 247.
- [3] Raka RN, Wu H, Xiao JS, et al. Human ectopic olfactory receptors and their food originated ligands: a review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, **62**(20): 5424-5443.
- [4] Galibert F, Azzouzi N. Are the olfactory receptors present at the sperm membrane involved in reproduction[J]? *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(14): 11277.
- [5] Geng RX, Wang YN, Fang JJ, et al. Ectopic odorant receptors responding to flavor compounds in skin health and disease: current insights and future perspectives[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, **63**(28): 9392-9408.
- [6] Zhang SY, Li LH, Li HB. Role of ectopic olfactory receptors in glucose and lipid metabolism[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, **178**(24): 4792-4807.
- [7] Meijerink J. The intestinal fatty acid-enteroendocrine interplay, emerging roles for olfactory signaling and serotonin conjugates[J]. *Molecules*, 2021, **26**(5): 1416.
- [8] Chung C, Cho HJ, Lee C, et al. Odorant receptors in cancer[J]. *BMB Rep*, 2022, **55**(2): 72-80.
- [9] Cong XJ, Ren WW, Pacalon J, et al. Large-scale G protein-coupled olfactory receptor-ligand pairing[J]. *ACS Cent Sci*, 2022, **8**(3): 379-387.
- [10] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition[J]. *Cell*, 1991, **65**(1): 175-187.
- [11] Jimenez RC, Casajuana-Martin N, García-Recio A, et al. The mutational landscape of human olfactory G protein-coupled receptors[J]. *BMC Biol*, 2021, **19**(1): 21.
- [12] Barnes IHA, Ibarra-Soria X, Fitzgerald S, et al. Expert curation of the human and mouse olfactory receptor gene repertoires identifies conserved coding regions split across two exons[J]. *BMC Genomics*, 2020, **21**(1): 196.
- [13] Ali MA, Wang YH, Qin ZY, et al. Odorant and taste receptors in sperm chemotaxis and cryopreservation: roles and implications in sperm capacitation, motility and fertility[J]. *Genes*, 2021, **12**(4): 488.
- [14] Lee SJ, Depoortere I, Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, **18**(2): 116-138.
- [15] Feldmesser E, Olender T, Khen M, et al. Widespread ectopic expression of olfactory receptor genes[J]. *BMC Genomics*, 2006, **7**: 121.
- [16] Makeyeva Y, Nicol C, Ledger WL, et al. Immunocytochemical localization of olfactory-signaling molecules in human and rat spermatozoa[J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, **68**(7): 491-513.
- [17] Zhang XH, de la Cruz O, Pinto JM, et al. Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray[J]. *Genome Biol*, 2007, **8**(5): R86.
- [18] Tong T, Wang YN, Kang SG, et al. Ectopic odorant receptor responding to flavor compounds: versatile roles in health and disease[J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(8): 1314.
- [19] Masjedi S, Zwiebel LJ, Giorgio TD. Olfactory receptor gene abundance in invasive breast carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 13736.
- [20] Li M, Wang X, Ma RR, 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[J]. *Front Oncol*, 2019, **9**: 1210.
- [21] Li M, Schweiger MW, Ryan DJ, et al. Olfactory receptor 5B21 drives breast cancer metastasis[J]. *iScience*, 2021, **24**(12): 103519.
- [22] Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis[J]. *Science*, 2003, **299**(5615): 2054-2058.
- [23] Veitinger T, Riffell JR, Veitinger S, et al. Chemosensory Ca^{2+} dynamics correlate with diverse behavioral phenotypes in human sperm[J]. *J Biol Chem*, 2011, **286**(19): 17311-17325.

- [24] Corda PO, Santiago J, Fardilha M. G-protein coupled receptors in human sperm: an in silico approach to identify potential modulatory targets[J]. *Molecules*, 2022, **27**(19): 6503.
- [25] Milardi D, Colussi C, Grande G, *et al.* Olfactory receptors in Semen and in the male tract: from proteome to proteins[J]. *Front Endocrinol*, 2018, **8**: 379.
- [26] Yuan X, Wang YH, Ali MA, *et al.* Odorant receptor OR2C1 is an essential modulator of boar sperm capacitation by binding with heparin[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(2): 1664.
- [27] Olaniyan OT, Dare A, Okotie GE, *et al.* Ovarian odorant-like biomolecules in promoting chemotaxis behavior of spermatozoa olfactory receptors during migration, maturation, and fertilization[J]. *Middle East Fertil Soc J*, 2021, **26**(1): 3.
- [28] Dai PY, Chen C, Yu JY, *et al.* New insights into sperm physiology regulation: enlightenment from G-protein-coupled receptors[J]. *Andrology*, 2024. doi: 10.1111/andr.13593.
- [29] Teveroni E, Di Nicuolo F, Vergani E, *et al.* Short-chain fatty acids modulate sperm migration through olfactory receptor 51E2 activity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(21): 12726.
- [30] Koyama S, Heinbockel T. The effects of essential oils and terpenes in relation to their routes of intake and application[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(5): 1558.
- [31] Seo J, Choi S, Kim H, *et al.* Association between olfactory receptors and skin physiology[J]. *Ann Dermatol*, 2022, **34**(2): 87-94.
- [32] Kim JS, Lee HL, Jeong JH, *et al.* OR2AT4, an ectopic olfactory receptor, suppresses oxidative stress-induced senescence in human keratinocytes[J]. *Antioxidants*, 2022, **11**(11): 2180.
- [33] Jimenez F, López E, Bertolini M, *et al.* Topical odorant application of the specific olfactory receptor OR2AT4 agonist, Sandalore®, improves telogen effluvium-associated parameters[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, **20**(3): 784-791.
- [34] Kang W, Son B, Park S, *et al.* UV-irradiation- and inflammation-induced skin barrier dysfunction is associated with the expression of olfactory receptor genes in human keratinocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(6): 2799.
- [35] Connor EE, Zhou Y, Liu GE. The essence of appetite: does olfactory receptor variation play a role[J]? *J Anim Sci*, 2018, **96**(4): 1551-1558.
- [36] Liu Y, Long AJ, Chen LQ, *et al.* The Asprosin-OLFR734 module regulates appetitive behaviors[J]. *Cell Discov*, 2020, **6**: 19.
- [37] Wu CY, Hwang SH, Jia YY, *et al.* Olfactory receptor 544 reduces adiposity by steering fuel preference toward fats[J]. *J Clin Invest*, 2017, **127**(11): 4118-4123.
- [38] Tong T, Ryu SE, Min Y, *et al.* Olfactory receptor 10J5 responding to α -cedrene regulates hepatic steatosis via the cAMP-PKA pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 9471.
- [39] Wu CY, Thach TT, Kim YJ, *et al.* Olfactory receptor 43 reduces hepatic lipid accumulation and adiposity in mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, **1864**(4): 489-499.
- [40] Wu CY, Jia YY, Lee JH, *et al.* Activation of OR1A1 suppresses PPAR- γ expression by inducing HES-1 in cultured hepatocytes[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, **64**: 75-80.
- [41] Tong T, Park J, Moon C, *et al.* Regulation of adipogenesis and thermogenesis through mouse olfactory receptor 23 stimulated by α -cedrene in 3T3-L1 cells[J]. *Nutrients*, 2018, **10**(11): 1781.
- [42] Yang Z, Cheng J, Shang P, *et al.* Emerging roles of olfactory receptors in glucose metabolism[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, **33**(6): 463-476.
- [43] Munakata Y, Yamada T, Imai J, *et al.* Olfactory receptors are expressed in pancreatic β -cells and promote glucose-stimulated insulin secretion[J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 1499.
- [44] Leem J, Shim HM, Cho H, *et al.* Octanoic acid potentiates glucose-stimulated insulin secretion and expression of glucokinase through the olfactory receptor in pancreatic β -cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **503**(1): 278-284.
- [45] Cheng J, Yang Z, Ge XY, *et al.* Autonomous sensing of the insulin peptide by an olfactory G protein-coupled receptor modulates glucose metabolism[J]. *Cell Metab*, 2022, **34**(2): 240-255. e10.
- [46] Kim KS, Lee IS, Kim KH, *et al.* Activation of intestinal olfactory receptor stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and attenuates hyperglycemia in type 2 diabetic mice[J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 13978.
- [47] Long AJ, Liu Y, Fang XL, *et al.* Famsin, a novel gut-secreted hormone, contributes to metabolic adaptations to fasting via binding to its receptor OLFR796[J]. *Cell Res*, 2023, **33**(4): 273-287.
- [48] Li EW, Shan HL, Chen LQ, *et al.* OLFR734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin[J]. *Cell Metab*, 2019, **30**(2): 319-328. e8.
- [49] Wang YN, Geng RX, Zhao YH, *et al.* The gut odorant receptor and taste receptor make sense of dietary components: a focus on gut hormone secretion[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023: 1-15.
- [50] Braun T, Voland P, Kunz L, *et al.* Enterochromaffin cells of the human gut: sensors for spices and odorants[J]. *Gastroenterology*, 2007, **132**(5): 1890-1901.
- [51] Nishida A, Miyamoto J, Shimizu H, *et al.* Gut microbial short-chain fatty acids-mediated olfactory receptor 78 stimulation promotes anorexigenic gut hormone peptide YY secretion in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, **557**: 48-54.
- [52] Dinsart G, Leprovots M, Lefort A, *et al.* The olfactory receptor Olfr78 promotes differentiation of enterochromaffin cells in the mouse colon[J]. *EMBO Rep*, 2024, **25**(1): 304-333.
- [53] Wu CY, Jeong MY, Kim JY, *et al.* Activation of ectopic olfactory receptor 544 induces GLP-1 secretion and regulates gut inflammation[J]. *Gut Microbes*, 2021, **13**(1): 1987782.

- [54] Kotlo K, Anbazhagan AN, Priyamvada S, *et al.* The olfactory G protein-coupled receptor (Olf-78/OR51E2) modulates the intestinal response to colitis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, **318**(3): C502-C513.
- [55] Wang CC, Andreasson KI. Odorant receptors in macrophages: potential targets for atherosclerosis[J]. *Trends Immunol*, 2022, **43**(4): 262-264.
- [56] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, **19**(8): 477-489.
- [57] Orecchioni M, Kobiyama K, Winkels H, *et al.* Olfactory receptor 2 in vascular macrophages drives atherosclerosis by NLRP3-dependent IL-1 production[J]. *Science*, 2022, **375**(6577): 214-221.
- [58] Drew L. Olfactory receptors are not unique to the nose[J]. *Nature*, 2022, **606**(7915): S14-S17.
- [59] Li Y, Li Q, Li DJ, *et al.* Exosome carrying PSGR promotes stemness and epithelial-mesenchymal transition of low aggressive prostate cancer cells[J]. *Life Sci*, 2021, **264**: 118638.
- [60] Rodriguez M, Luo W, Weng J, *et al.* PSGR promotes prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer xenograft growth through NF- κ B[J]. *Oncogenesis*, 2014, **3**(8): e114.
- [61] Sanz G, Leray I, Dewaele A, *et al.* Promotion of cancer cell invasiveness and metastasis emergence caused by olfactory receptor stimulation[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(1): e85110.
- [62] Xu X, Khater M, Wu GY. The olfactory receptor OR51E2 activates ERK1/2 through the Golgi-localized G β γ -PI3K γ -ARF1 pathway in prostate cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1009380.
- [63] Rodriguez M, Siwko S, Zeng L, *et al.* Prostate-specific G-protein-coupled receptor collaborates with loss of PTEN to promote prostate cancer progression[J]. *Oncogene*, 2016, **35**(9): 1153-1162.
- [64] Asadi M, Ahmadi N, Ahmadvand S, *et al.* Investigation of olfactory receptor family 51 subfamily j member 1 (OR51J1) gene susceptibility as a potential breast cancer-associated biomarker[J]. *PLoS One*, 2021, **16**(2): e0246752.
- [65] Kalbe B, Schulz VM, 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[J]. *Eur J Cell Biol*, 2017, **96**(1): 34-46.
- [66] Vadevoo SMP, Gunasekaran GR, Lee C, *et al.* The macrophage odorant receptor Olf78 mediates the lactate-induced M2 phenotype of tumor-associated macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, **118**(37): e2102434118.
- [67] 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[J]. *PLoS One*, 2017, **12**(3): e0172491.
- [68] Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, *et al.* Olfactory receptor family 7 subfamily C member 1 is a novel marker of colon cancer-initiating cells and is a potent target of immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(13): 3298-3309.
- [69] Maßberg D, Simon A, Häussinger D, *et al.* Monoterpene (-)-citronellal affects hepatocarcinoma cell signaling via an olfactory receptor[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, **566**: 100-109.
- [70] Shibel R, Sarfstein R, Nagaraj K, *et al.* The olfactory receptor gene product, OR5H2, modulates endometrial cancer cells proliferation via interaction with the IGF1 signaling pathway[J]. *Cells*, 2021, **10**(6): 1483.
- [71] Gelis L, Jovancevic N, Bechara FG, *et al.* Functional expression of olfactory receptors in human primary melanoma and melanoma metastasis[J]. *Exp Dermatol*, 2017, **26**(7): 569-576.
- [72] Cho HJ, Koo J. Odorant G protein-coupled receptors as potential therapeutic targets for adult diffuse gliomas: a systematic analysis and review[J]. *BMB Rep*, 2021, **54**(12): 601-607.
- [73] Marti-Solano M, Crilly SE, Malinverni D, *et al.* Combinatorial expression of GPCR isoforms affects signalling and drug responses[J]. *Nature*, 2020, **587**(7835): 650-656.
- [74] Guo SM, Zhao TT, Yun Y, *et al.* Recent progress in assays for GPCR drug discovery[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, **323**(2): C583-C594.
- [75] Ache BW. Position review: functional selectivity in mammalian olfactory receptors[J]. *Chem Senses*, 2020, **45**(7): 503-508.
- [76] Han L, Qu QH, Aydin D, *et al.* Structure and mechanism of the SGLT family of glucose transporters[J]. *Nature*, 2022, **601**(7892): 274-279.
- [77] Schiazza AR, Considine EG, Betcher M, *et al.* Loss of renal olfactory receptor 1393 leads to improved glucose homeostasis in a type 1 diabetic mouse model[J]. *Physiol Rep*, 2021, **9**(23): e15007.
- [78] Verzeaux L, Richer S, Viguier J, *et al.* Structure-function relationship between a natural cosmetic active ingredient and the olfactory receptor OR2AT4[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2019, **41**(2): 194-199.
- [79] Edelkamp J, Lousada MB, Pinto D, *et al.* Application of Topical Sandalore® Increases Epidermal Dermcidin Synthesis in Organ-Cultured Human Skin *ex vivo*[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2023, **36**(3): 117-124.
- [80] Naressi RG, Schechtman D, Malnic B. Odorant receptors as potential drug targets[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, **44**(1): 11-14.
- [81] Davenport AP, Scully CCG, de Graaf C, *et al.* Advances in therapeutic peptides targeting G protein-coupled receptors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, **19**(6): 389-413.
- [82] Yoshikawa K, Nakagawa H, Mori N, *et al.* An unsaturated aliphatic alcohol as a natural ligand for a mouse odorant receptor[J]. *Nat Chem Biol*, 2013, **9**(3): 160-162.