

Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе

В.Н.Минеев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Информация об авторе

Минеев Валерий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Резюме

В экспериментальной и клинической медицине, в частности респираторной, появились новые данные и представления о роли т. н. эктопических хемосенсорных рецепторов, экспрессированных вне их канонических локализаций (вне носовой полости) — экстраанзальные обонятельные рецепторы. Что касается респираторной системы, то исследования функциональных свойств эктопических обонятельных рецепторов в легких только начинаются. К настоящему времени хорошо известно, что молекулы пахучих веществ (одоранты) связываются с обонятельным рецептором, сопряженным с G-белком ($G_{\alpha_{olf}}$), что в свою очередь приводит к активации аденилатциклазы (тип III) и увеличению концентрации вторичного мессенджера — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). При увеличении концентрации цАМФ индуцируется открытие цАМФ-зависимых катионных (в т. ч. кальциевых) каналов. Выявлено, что в нейроэндокринных клетках легких активация обонятельных рецепторов оказывала влияние на высвобождение ими серотонина, а при стимуляции одорантом этих клеток снижался уровень серотонина. Амилбутират и бургеналь, являющиеся агонистами обонятельных рецепторов OR2AG1 и OR1D2 соответственно, влияют на сократимость гладкой мускулатуры бронхов человека. При воздействии милбутирата ингибируется сокращение, индуцированное гистамином, в то время как при воздействии бургеняля повышалась сократимость гладкой мускулатуры. Оба процесса опосредованы повышением цАМФ-зависимым повышением внутриклеточного Ca^{2+} . Представлены данные, которые свидетельствуют об экспрессии этих рецепторов на клетках иммунной системы человека (моноцитах, естественных киллерах, Т- и В-лимфоцитах, полиморфноядерных клетках). Предполагается, что эктопические обонятельные рецепторы участвуют в модуляции (контроле) присущих конкретной клетке функций, определяющих специализацию клеток воспаления при бронхиальной астме (БА). В будущем возможно использование модуляции обонятельных рецепторов в качестве нового терапевтического подхода при БА и других хронических воспалительных заболеваниях легких.

Ключевые слова: эктопические обонятельные рецепторы, респираторная система, бронхиальная астма, $G_{\alpha_{olf}}$, аденилатциклаза III.

Для цитирования: Минеев В.Н. Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 734–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-734-738

Ectopic olfactory receptors in the respiratory system

Valeriy N. Mineev

Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Author information

Valeriy N. Mineev, Doctor of Medicine, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with the Course of Allergology and Immunology, Deputy Director for Science, Federal Research Institute of Rheumatology and Allergology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Abstract

New findings and concepts on a role of so-called “ectopic” chemosensory receptors arise recently. The ectopic receptors are expressed outside their classical localization (nasal cavity) and referred to as extra-nasal olfactory receptors. Functional investigations of the ectopic olfactory receptors in the lungs are also ongoing. To date, it is well-known that molecules of odorant substances (odorants) bind to the G-protein-associated olfactory receptor ($G_{\alpha_{olf}}$) that can activate type III adenylate cyclase and increase concentration of a secondary messenger, cyclic adenosine monophosphate (cAMP). In turn, this induces the opening of cAMP-dependent cationic channels including calcium channels. Olfactory receptor activation in neuroendocrine cells of the lungs affected serotonin release which decreased after the stimulation of those cells by an odorant. Amyl butyrate and burgenal, agonists of OR2AG1 and OR1D2 olfactory receptors, respectively, affect smooth muscle contractility in human bronchi. Amyl butyrate inhibits histamine-induced muscle contractibility, whereas burgenal increases the smooth muscle contractibility. Both the processes are mediated by cAMP-dependent increase in the intracellular calcium concentration. Data have been published about the receptor expression on immune cells such as monocytes, natural killers, T- and B-lymphocytes, and polymorphonuclears. Ectopic olfactory receptors are thought to participate in modulation (controlling) of intrinsic cell functions which provide a special role of inflammatory cells in asthma. In future, the olfactory receptor modulation could be probably used as a novel therapeutic approach in asthma and other chronic inflammatory lung diseases.

Key words: ectopic olfactory receptors, respiratory system, bronchial asthma, $G_{\alpha_{olf}}$, type III adenylate cyclase.

For citation: Valeriy N. Mineev Ectopic olfactory receptors in the respiratory system. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 734–738 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-734-738

В экспериментальной и клинической медицине, прежде всего респираторной, появились новые данные и представления о роли т. н. эктопических хемо-

сенсорных рецепторов, экспрессированных вне их канонических локализаций: вне языка — экстраоральные вкусовые, вне носовой полости — экстра-

назальные обонятельные рецепторы. Так, американскими учеными [1] выявлена экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека). Нами ранее рассмотрены и обобщены возможные пути участия вкусовых рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) (бронходилатация, мукоцилиарный клиренс, предрасположенность (резистентность) к респираторным инфекциям, противовоспалительный эффект) в патогенезе бронхиальной астмы (БА) [2]. Более того, высказана гипотеза о возможной протективной роли негативной регуляции мембранных рецепторов TAS2R38 с помощью свободных растворимых рецепторов [3].

Кроме этого, рассмотрена патогенетическая роль экстраоральных вкусовых рецепторов к сладкому вкусу в респираторной системе [4].

Интерес пульмонологов и аллергологов к проблеме эктопических хемосенсорных рецепторов объясняется прежде всего тем, что все эти рецепторы в соответствующих сигнальных путях сопряжены с G-белками, как и β -адренорецепторы, патология которых при БА активно изучалась ранее [5].

В связи с этим вполне уместно отметить, что в 2018 г. исполнилось ровно 50 лет со времени постулирования *A. Szentivanyi* (1968) одной из самых интересных и хорошо аргументированных концепций патогенеза атопической БА и атопии в целом — т. н. β -адренергической теории (блокады) [6]. С тех пор эта концепция получила развитие в самых различных ее аспектах, включая исследования в области мембранологии. Интересно, что в связи с 40-летием принятия указанной теории β -адренергической блокады опубликована работа [7], связывающая эту концепцию патогенеза БА с универсальной патогенетической ролью интерлейкина-13.

Данные об обнаружении сенсорных рецепторов вне их канонических локализаций вначале были встречены со скептицизмом, однако по результатам продолжающихся исследований в этой области в последние годы задокументирована их экспрессия, в частности гены обонятельных рецепторов обнаружены в ряде нехемосенсорных (неольфакторных) органах и тканях — простате, эритроидных клетках, лейкоцитах, сердце, языке, скелетной мышце, коже, плаценте, почках, печени, мозге, кишечнике и др. [8]. В целом функциональная роль эктопических обонятельных рецепторов затрагивает клеточный рост, аксональное наведение, дифференцировку, апоптоз, миграцию, секрецию в соответствующих клеточных структурах [9].

Необходимо сказать, что семейство обонятельных рецепторных генов в геноме человека — самое многочисленное. Так, с помощью микрочипа *Affymetrix* в 2007 г. выявлено около 600 генов и псевдогенов [10].

Что касается эктопически экспрессированных генов у человека, то наибольшее их количество выявлено в сердце (108) и легких (93), меньше — в печени (58) и яичках (83), в которых эти гены выявлены впервые [11] и в которых установлена

дополнительная функция обонятельного рецептора hOR17-4 — роль в хемотаксисе сперматозоидов [12].

Вопросы классификации и номенклатура обонятельных рецепторов рассмотрены в работе [13].

К настоящему времени хорошо известно [14], что молекулы пахучих веществ (одоранты) связываются с обонятельным рецептором, сопряженным с G-белком ($G_{\alpha_{olf}}$), что в свою очередь приводит к активации аденилатциклазы (тип III) и увеличению концентрации вторичного мессенджера — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ индуцирует открытие цАМФ-зависимых катионных (в т. ч. кальциевых) каналов. Вход ионов Ca^{2+} из экстраклеточного пространства в цитоплазму вызывает частичную деполаризацию сенсорной мембраны, а затем посредством активации Ca^{2+} -управляемых хлорных каналов приводит к развитию тока ионов хлора (Cl^-) из цитоплазмы в экстраклеточное пространство, что в конечном счете вызывает деполаризацию мембраны обонятельных нейронов [14]. Предполагается, что липидный состав сенсорных мембран обонятельных нейронов [14] характеризуется высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот и низкой вязкостью соответственно, что имеет значение для эффективного обонятельного восприятия.

Последние обстоятельства (роль сопряжения с G-белком, роль цАМФ, особенности липидного матрикса мембраны) имеют существенное значение для понимания патогенеза БА, прежде всего, ее аллергического (атопического) варианта, и возможного патогенетического участия эктопических обонятельных рецепторов.

Что касается респираторной системы, то исследования функциональных свойств эктопических обонятельных рецепторов в легких только начинаются. К настоящему времени установлены некоторые функциональные свойства ряда эктопических обонятельных рецепторов.

Так, в нейроэндокринных клетках легких активация обонятельных рецепторов оказывала влияние на высвобождение ими серотонина [9, 15], при этом стимуляция ароматическим веществом (в английской литературе используется термин «*odorant*») этих клеток приводила к снижению уровня серотонина [9]. Амилбутират и бургеналь (ароматический альдегид, используемый в парфюмерии), являющиеся агонистами обонятельных рецепторов OR2AG1 и OR1D2 соответственно, влияют на сократимость гладкой мускулатуры бронхов человека. Амилбутират ингибировал сокращение, индуцированное гистамином, в то время как бургеналь повышал сократимость гладкой мускулатуры [9]. Оба процесса опосредованы повышением цАМФ-зависимым повышением внутриклеточного Ca^{2+} . В будущем возможно использование модуляции обонятельных рецепторов в качестве терапевтического подхода при БА и других хронических воспалительных заболеваниях легких [9].

Совсем недавно опубликована работа [16], в которой рассматривались вопросы экспрессии и функ-

ционирования обонятельных рецепторов на модели изолированных гладких мышц бронхов. В первичной культуре изолированных гладкомышечных клеток бронхов выявлена экспрессия мРНК различных обонятельных рецепторов.

В клетках легкого наиболее представленным транскриптом обонятельных рецепторов оказался транскрипт рецептора OR51E2 (*Olfactory receptor family 51, subfamily E, member 2*), именуемый также PSGR (*prostate-specific G-protein-coupled receptor*) [16].

Весьма важно, что рецептор OR51E2 активируется короткоцепочечными жирными кислотами (ацетатом и пропионатом) — эндогенными метаболитами кишечной микробиоты. Кстати, среди известных эффектов подобной стимуляции этого рецептора является в частности регуляция секреции ренина и повышение артериального давления [17].

Показано [16], что указанные метаболиты (ацетат и пропионат), активируя рецептор OR51E2, замедляли скорость ремоделирования цитоскелета, а также пролиферацию бронхиальных гладкомышечных клеток. Именно эти функции рецептора OR51E2 могут быть в дальнейшем использованы в лечении обструктивных болезней (БА и хроническая обструктивная болезнь легких) легких [16].

Рассматривая возможное участие обонятельных рецепторов в респираторной патологии, прежде всего бронхообструктивной, необходимо обратить внимание на весьма интересные исследования, в которых представлены данные, которые свидетельствуют об экспрессии этих рецепторов на клетках иммунной системы человека (моноцитах, естественных киллерах, Т- и В-лимфоцитах, полиморфноядерных клетках) [18]. С наибольшей экспрессией представлены такие обонятельные рецепторы, как OR51B6, OR52A4 and OR56B4, причем с помощью иммуноцитохимического метода показано, что обонятельные рецепторы OR52A4 и OR56B4 экспрессируются соответственно в среднем на 16 и 10 % на полиморфноядерных клетках, 25 и 27 % — на Т-лимфоцитах и на 16 и 14 % — на В-лимфоцитах [18].

Весьма важно, что обонятельные рецепторы (OR51B6, OR52A4, OR56B4) коэкспрессируются на одних и тех же полиморфноядерных клетках с рецепторами к горькому вкусу (TAS2R43/31) и общей субъединицей рецепторов к сладкому вкусу и умами (вкусовое ощущение, производимое свободными аминокислотами, в частности глутаминовой, которые можно найти в ферментированной и выдержанной пище, например сырах пармезан и рокфор, в соевом и рыбном соусах) (TAS1R3) [18].

Возможные функциональные характеристики рецепторов к горькому, сладкому вкусам и умами проанализированы в работах [2, 4, 19], что позволяет несомненно предполагать возможное участие обонятельных рецепторов, экспрессированных на различных иммунных клетках в качестве контроля соответствующих функций иммунной системы в условиях респираторной патологии. К сожалению, клинических исследований в этой области так мало, что трудно делать определенные выводы, изучение этой про-

блемы только начинается, пока остаются неизвестными даже некоторые лиганды для эктопических обонятельных рецепторов.

Среди эктопических локализаций обонятельных рецепторов с неясной пока функцией на клетках крови, имеющих отношение к патогенезу БА и других бронхообструктивных заболеваний, нельзя не упомянуть локализацию этих рецепторов (OR51E, OR2T11, OR4L) на тромбоцитах [8], модулирующих, как известно, не только гемостаз, но и воспаление, секретируя, в частности, цитокины и хемокины.

Несколько особняком в респираторной медицине стоят исследования возможной роли обонятельных рецепторов при раке легких, хотя подобные исследования проводятся при других онкологических заболеваниях (рак простаты и молочных желез, меланома, колоректальный рак и др.) [20].

На клеточной линии A549 немелкоклеточного рака легких [21] выявлена экспрессия обонятельного рецептора OR2J3, причем активация его гелионалем (парфюмерное вещество) индуцирует апоптоз и ингибирует клеточную пролиферацию этих клеток. Можно согласиться с авторами [21], что указанные эффекты могут служить основой для разработки нового лечебного подхода при данном варианте рака легких.

Кстати, важно, что линия клеток A549 является, как известно, хорошо изученной моделью для некоторых исследований при БА и респираторных инфекциях.

Несомненный интерес представляет недавно опубликованная статья [22], посвященная обсуждению «смысла» (*Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: it just makes sense*) эктопических сенсорных рецепторов, реагирующих на свет, вкус и запах, обнаруженных в несенсорных органах. Общим свойством этих рецепторов является сопряжение с G-белком в соответствующих сигнальных системах. Данные, представленные в статье [22], любопытны еще и тем, что рассматривается возможное участие в патогенезе заболеваний различных систем и органов нескольких эктопических сенсорных рецепторов, включая рецепторы к свету и их возможную физиологическую и патофизиологическую роль, в частности, при БА [23], что также представляет несомненный интерес. Показано [23], что ген опсина (*OPN3*) экспрессируется в эпителии бронхов и иммунных клетках (макрофагах, дендритных клетках, Т- и В-клетках), причем экспрессия гена приблизительно в 2,5 раза выше в клетках у больных БА по сравнению со здоровыми лицами. Выявлено [24], что опсин OPN3 экспрессируется на клетках гладкой мускулатуры бронхов и опосредует бронходилатацию в ответ на воздействие синим цветом, которое усиливается в присутствии 9-цис-ретинала.

В работе [25] предпринята попытка выявить влияние видимого света на некоторые свойства эритроцитов при БА, в частности на их агрегацию и адгезионную реактивность, исходя из известной общей гомологии (аминокислотной последовательности) молекул β-адренорецептора и рецептора световых квантов

родопсина. В эритроидных клетках человека обнаружен ген [26] обонятельного рецептора (*HPFH1OR*). Хотя данное направление изучения возможной роли эктопических сенсорных рецепторов представляет несомненный интерес, но не является целью данного обзора. Тем не менее эти данные указывают, во-первых, на общность рецепторного «узнавания» на основе сопряжения с G-белками, во-вторых — на «смысл» эктопических сенсорных рецепторов — модуляцию (контроль) присущих конкретной клетке функций, определяющих специализацию клетки.

Предполагается [27], что эктопическая экспрессия обонятельных рецепторов может иметь эволюционный потенциал; подробно этот эволюционный аспект изучения эктопической экспрессии генов рассмотрен в работе [28].

Заключение

Очевидный «смысл» изучения возможной роли эктопических нейросенсорных рецепторов в патогенезе заболеваний, в т. ч. при респираторной патологии, заключается в разработке новых таргетных лечебных подходов на основе выявленных нарушений трансдукции обонятельного сигнала в соответствующих клеточных системах, регулирующих прежде всего бронхиальный тонус.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Спонсорская помощь не предусматривалась

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests. The study was not supported.

Литература

1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L. et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16 (1): 1299–1304. DOI: 10.1038/nm.2237.
2. Минеев В.Н., Кузикова А.А., Нёма М.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме. *Медицинский академический журнал.* 2017; 17 (2): 105–110.
3. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология.* 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572.
4. Минеев В.Н., Брюханова П.В., Кокшарова Д.Е. Экстраоральные вкусовые рецепторы к сладкому вкусу в респираторной системе. *Медицинский академический журнал.* 2018; 18 (1): 27–33. DOI: 10.17816/MAJ18127-33.
5. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2005; (3): 68–85.
6. Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1968; 42 (4): 203–232. DOI: 10.1016/S0021-8707(68)90117-2.
7. Townley R.G. Interleukin 13 and the beta-adrenergic blockade theory of asthma revisited 40 years later. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99 (3): 215–224. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60656-4.
8. Abaffy T. Human olfactory receptors expression and their role in non-olfactory tissues: a mini-review. *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* 2015; 6 (4): 1000152. DOI: 10.4172/2153-0645.1000152.
9. Maßberg D., Hatt H. Human olfactory receptors: Novel cellular functions outside of the nose. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (3): 1739–1763. DOI: 10.1152/physrev.00013.2017.
10. Zhang X., De la Cruz O., Pinto J.M. et al. Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray. *Genome Biol.* 2007; 8 (5): R86. DOI: 10.1186/gb-2007-8-5-r86.
11. De la Cruz O., Blekhman R., Zhang X. et al. A signature of evolutionary constraint on a subset of ectopically expressed olfactory receptor genes. *Mol. Biol. Evol.* 2009; 26 (3): 491–494. DOI: 10.1093/molbev/msn294.
12. Spehr M., Gisselmann G., Poplawski A. et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science.* 2003; 299 (5615): 2054–2058. DOI: 10.1126/science.1080376.
13. Glusman G., Bahar A., Sharon D. et al. The olfactory receptor gene superfamily: data mining, classification, and nomenclature. *Mamm. Genome.* 2000; 11 (11): 1016–1023. DOI: 10.1007/s003350010196.
14. Ганшин В.М., Зинкевич Э.П. Вероятная роль конкурентных отношений в модели обонятельного рецептора. *Сенсорные системы.* 2012; 26 (4): 331–341.
15. Kalbe B., Knobloch J., Schulz V.M. et al. Olfactory receptors modulate physiological processes in human airway smooth muscle cells. *Front. Physiol.* 2016; 7: 339. DOI: 10.3389/fphys.2016.00339.
16. Aisenberg W.H., Huang J., Zhu W. et al. Defining an olfactory receptor function in airway smooth muscle cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 38231. DOI: 10.1038/srep38231.
17. 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. USA.* 2013; 110 (11): 4410–4415. DOI: 10.1073/pnas.1215927110.
18. Malki A., Fiedler J., Fricke K. 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. DOI: 10.1189/jlb.2A0714-331RR.
19. Минеев В.Н., Вторникова Н.И. Порог чувствительности при густометрии к умами вкусу (глутамату натрия) при различных вариантах бронхиальной астмы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2018; (3): 47–54. DOI: 10.14427/jipai.2018.3.47.
20. Lee S.J., Depoortere I., Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18: 116–138. DOI: 10.1038/s41573-018-0002-3.
21. 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. *Eur. J. Cell Biol.* 2017; 96 (1): 34–46. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.11.004.
22. Dalesio N.M., Barreto Ortiz S.F., Pluznick J.L., Berkowitz D.E. Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: it just makes sense. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1673. DOI: 10.3389/fphys.2018.01673.
23. White J.H., Chiano M., Wigglesworth M. et al. Identification of a novel asthma susceptibility gene on chromosome 1qter and its functional evaluation. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17 (13): 1890–1903. DOI: 10.1093/hmg/ddn087.
24. Yim P.D., Gallos G., Perez-Zoghbi J.F. et al. Airway smooth muscle photorelaxation via opsin receptor activa-

- tion. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316 (1): L82–L93. DOI: 10.1152/ajplung.00135.2018.
25. Минеев В.Н., Нестерович И.И. Феномен влияния видимого света и адреналина на агрегацию эритроцитов у больных бронхиальной астмой. *Аллергология.* 2006; (3): 13–16.
26. Feingold E.A., Penny L.A., Nienhuis A.W., Forget B.G. An olfactory receptor gene is located in the extended human beta-globin gene cluster and is expressed in erythroid cells. *Genomics.* 1999; 61 (1): 15–23. DOI: 10.1006/geno.1999.5935.
27. Буданова Е.Н., Быстрова М.Ф. Выявление обонятельного маркерного белка в тканях с эктопической экспрессией генов обонятельных рецепторов. *Биологические мембраны.* 2010; 27 (1): 138–142.
28. Rodríguez-Trelles F., Tarrío R., Ayala F.J. Is ectopic expression caused by deregulatory mutations or due to gene-regulation leaks with evolutionary potential? *Bioessays.* 2005; 27 (6): 592–601. DOI: 10.1002/bies.20241.
13. Glusman G., Bahar A., Sharon D. et al. The olfactory receptor gene superfamily: data mining, classification, and nomenclature. *Mamm. Genome.* 2000; 11 (11): 1016–1023. DOI: 10.1007/s003350010196.
14. Ganshin V.M., Zinkevich E.P. [A probable role of crosslinking in a model of an olfactory receptor]. *Sensornye sistemy.* 2012; 26 (4): 331–341 (in Russian).
15. Kalbe B., Knobloch J., Schulz V.M. et al. Olfactory receptors modulate physiological processes in human airway smooth muscle cells. *Front. Physiol.* 2016; 7: 339. DOI: 10.3389/fphys.2016.00339.
16. Aisenberg W.H., Huang J., Zhu W. et al. Defining an olfactory receptor function in airway smooth muscle cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 38231. DOI: 10.1038/srep38231.
17. 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. USA.* 2013; 110 (11): 4410–4415. DOI: 10.1073/pnas.1215927110.
18. Malki A., Fiedler J., Fricke K. 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. DOI: 10.1189/jlb.2A0714-331RR.
19. Mineev V.N., Vtornikova N.I. [A cut-off sensitivity to umami taste (sodium glutamate) in different phenotypes of bronchial asthma]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2018; (3): 47–54. DOI: 10.14427/jipai.2018.3.47 (in Russian).
20. Lee S.J., Depoortere I., Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18: 116–138. DOI: 10.1038/s41573-018-0002-3.
21. 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. *Eur. J. Cell Biol.* 2017; 96 (1): 34–46. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.11.004.
22. Dalesio N.M., Barreto Ortiz S.F., Pluznick J.L., Berkowitz D.E. Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: it just makes sense. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1673. DOI: 10.3389/fphys.2018.01673.
23. White J.H., Chiano M., Wigglesworth M. et al. Identification of a novel asthma susceptibility gene on chromosome 1qter and its functional evaluation. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17 (13): 1890–1903. DOI: 10.1093/hmg/ddn087.
24. Yim P.D., Gallos G., Perez-Zoghbi J.F. et al. Airway smooth muscle photorelaxation via opsin receptor activation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316 (1): L82–L93. DOI: 10.1152/ajplung.00135.2018.
25. Mineev V.N., Nesterovich I.I. [An effect of visible light and epinephrine to erythrocyte aggregation in patients with bronchial asthma]. *Allergologiya.* 2006; (3): 13–16 (in Russian).
26. Feingold E.A., Penny L.A., Nienhuis A.W., Forget B.G. An olfactory receptor gene is located in the extended human beta-globin gene cluster and is expressed in erythroid cells. *Genomics.* 1999; 61 (1): 15–23. DOI: 10.1006/geno.1999.5935.
27. Budanova E.N., Bystrova M.F. [Immunohistochemical detection of olfactory marker protein in tissue samples with olfactory receptor gene ectopic expression]. *Biologicheskie membrany.* 2010; 27 (1): 138–142 (in Russian).
28. Rodríguez-Trelles F., Tarrío R., Ayala F.J. Is ectopic expression caused by deregulatory mutations or due to gene-regulation leaks with evolutionary potential? *Bioessays.* 2005; 27 (6): 592–601. DOI: 10.1002/bies.20241.

Поступила 11.02.19

References

1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L. et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16 (1): 1299–1304. DOI: 10.1038/nm.2237.
2. Mineev V.N., Kuzikova A.A., Nema M.A. [Bitter taste receptors in asthma]. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal.* 2017; 17 (2): 105–110 (in Russian).
3. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. [Bitter taste receptors in the serum of asthma patients (a hypothesis)]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572 (in Russian).
4. Mineev V.N., Bryukhanova P.V., Koksharova D.E. [Extraoral sweet taste receptors in the respiratory system]. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal.* 2018; 18 (1): 27–33. DOI: 10.17816/MAJ18127-33 (in Russian).
5. Mineev V.N. [Bronchial asthma as a pathology of membranes and receptors: a concept]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2005; (3): 68–85 (in Russian).
6. Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1968; 42 (4): 203–232. DOI: 10.1016/S0021-8707(68)90117-2.
7. Townley R.G. Interleukin 13 and the beta-adrenergic blockade theory of asthma revisited 40 years later. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99 (3): 215–224. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60656-4.
8. Abaffy T. Human olfactory receptors expression and their role in non-olfactory tissues: a mini-review. *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* 2015; 6 (4): 1000152. DOI: 10.4172/2153-0645.1000152.
9. Maßberg D., Hatt H. Human olfactory receptors: Novel cellular functions outside of the nose. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (3): 1739–1763. DOI: 10.1152/physrev.00013.2017.
10. Zhang X., De la Cruz O., Pinto J.M. et al. Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray. *Genome Biol.* 2007; 8 (5): R86. DOI: 10.1186/gb-2007-8-5-r86.
11. De la Cruz O., Blekhan R., Zhang X. et al. A signature of evolutionary constraint on a subset of ectopically expressed olfactory receptor genes. *Mol. Biol. Evol.* 2009; 26 (3): 491–494. DOI: 10.1093/molbev/msn294.
12. Spehr M., Gisselmann G., Poplawski A. et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science.* 2003; 299 (5615): 2054–2058. DOI: 10.1126/science.1080376.

Received February 11, 2019